

BIOMARCADORES ASEQUIBLES DE DEMENCIA FRONTOTEMPORAL: UN ESTUDIO DE CLASIFICACIÓN BASADO EN LA CONECTIVIDAD DE REDES CEREBRALES*.

*Towards affordable biomarkers of frontotemporal dementia:
A classification study via network information sharing*

Biomarcadores acessíveis de demência frontotemporal: um estudo de classificação baseado na conectividade da rede cerebral

RECIBIDO: 31 Julio 2019 ACEPTADO: 05 Septiembre 2019

Lic. Martín Dottori ^{a,b} Dr. Lucas Sedeño ^{a,b} Lic. Miguel Martorell Caro ^a Lic. Florencia Alifano ^a Dra. Eugenia Hesse ^{a,b,c} Dr. Ezequiel Mikulan ^{a,b} Dr. Adolfo M. García ^{a,b,d*}
Mg. Marcela Contreras-Torregrosa ^e Mg. Edinson Muñoz ^e Dra. Amparo Ruiz-Tagle ^f
Dra. Patricia Lillo ^{g,h,i} Dra. Andrea Slachevsky ^{f,h,j,h,i} Dra. Cecilia Serrano ^m
Dr. Daniel Fraiman ^{b,n} y Dr. Agustín Ibáñez ^{b,ñ,o,p, q,r}

RESUMEN

Palabras Clave: biomarcadores de demencia; demencia frontotemporal variante conductual (vcDFT); electroencefalografía (EEG); conectividad funcional; reporte de investigación

Key words: biomarkers for dementias; behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD); electroencephalographic (EEG); functional connectivity; investigation report.

Palavras-chave: biomarcadores de demência; demência frontotemporal variante comportamental (vcDFT); eletroencefalografia (EEG); conectividade funcional; relatório de pesquisa.

El desarrollo de biomarcadores de demencias efectivos y asequibles resulta esencial dada la dificultad de realizar un diagnóstico temprano de estas patologías. En este sentido, los métodos de electroencefalografía (EEG) brindan alternativas promisorias por su bajo costo, portabilidad y reciente robustez. En este trabajo, nos basamos en señales de EEG y en un novedoso método de intercambio de información para estudiar la conectividad en estado de reposo en pacientes afectados por la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT) y en un grupo control. Para evaluar la especificidad de los resultados obtenidos, también examinamos pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer (EA). El poder de clasificación de los patrones de conectividad resultantes se evaluó mediante un algoritmo de clasificación supervisada (máquina de soporte vectorial). Además, comparamos el poder de clasificación obtenido mediante (i) la conectividad funcional, (ii) una batería de pruebas neuropsicológicas pertinentes y (iii) la combinación de ambos. Los pacientes con vcDFT mostraron un patrón de hipoconectividad específico en conexiones frontotemporales de proximidad media, que no mostraron alteraciones en los pacientes con EA. Estas alteraciones en la conectividad funcional en la vcDFT se replicaron mediante EEG de baja densidad (20 electrodos). Por otra parte, mientras que las pruebas neuropsicológicas llevaron a una discriminación aceptable entre los pacientes con vcDFT y los del grupo control, la adición de los resultados de conectividad aumentó el poder de clasificación. Finalmente, la clasificación entre los pacientes con vcDFT y los con EA fue mejor cuando se usó como base la conectividad que cuando se usaron las pruebas neuropsicológicas. En conjunto, estos hallazgos enfatizan la relevancia de las mediciones EEG como biomarcadores de potencial aplicación clínica.

Autor correspondiente: Dr. Adolfo M. García. Pacheco de Melo 1860, C1126AAB, Buenos Aires, Argentina. Teléfono y fax: +54 (11) 4807-4748. Correo electrónico: adolfoMartingarcia@gmail.com

*Este trabajo surge como traducción actualizada del siguiente artículo: Dottori, M., Sedeño, L., Caro, M. M., Alifano, F., Hesse, E., Mikulan, E., García, A., Ruiz-Tagle, A., Lillo, P., Slachevsky, A., Serrano, C., Fraiman, D., & Ibáñez, A. (2017). Towards affordable biomarkers of frontotemporal dementia: A classification study via network's information sharing. *Scientific Reports*, 7(1), 3822.

a. Laboratorio de Psicología Experimental y Neurociencias (LPEN), Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Fundación INECO, Universidad Favaloro, Argentina b. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina c. Instituto de Ingeniería Biomédica, Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires, Argentina d. Facultad de Educación, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Mendoza, Argentina e. Departamento de Lingüística y Literatura, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile f. Centro de Investigación Avanzada en Educación (CIAE), Santiago, Chile g. Departamento de Neurología Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile h. Centro de Gerociencia, Salud Mental y Metabolismo, Santiago, Chile i. Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile j. Departamento de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) y Departamento de Neurociencia Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile k. Unidad de Neurología Cognitiva y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital del Salvador, Santiago, Chile l. Servicio de Neurología, Departamento de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile m. Memory and Balance Clinic, Buenos Aires, Argentina n. Laboratorio de Investigación en Neurociencia, Universidad de San Andrés, Buenos Aires, Argentina ñ. Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia and School of Medical Sciences, The University of New South Wales, Sydney, Australia o. Australian Research Council (ACR) Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Macquarie University, New South Wales, Australia p. Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), Fundación INECO, Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina q. Universidad Autónoma del Caribe, Barranquilla, Colombia r. Centro de Neurociencia Social y Cognitiva (CSCN), Escuela de Psicología, Universidad Adolfo Ibáñez, Santiago de Chile, Chile

ABSTRACT

Developing effective and affordable biomarkers for dementias is critical given the difficulty to achieve early diagnosis. In this sense, electroencephalographic (EEG) methods offer promising alternatives due to their low cost, portability, and growing robustness. Here, we relied on EEG signals and a novel information-sharing method to study resting-state connectivity in patients with behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and controls. To evaluate the specificity of our results, we also tested Alzheimer's disease (AD) patients. The classification power of the ensuing connectivity patterns was evaluated through a supervised classification algorithm (support vector machine). In addition, we compared the classification power yielded by (i) functional connectivity, (ii) relevant neuropsychological tests, and (iii) a combination of both. BvFTD patients exhibited a specific pattern of hypoconnectivity in mid-range frontotemporal links, which showed no alterations in AD patients. These functional connectivity alterations in bvFTD were replicated with a low-density EEG setting (20 electrodes). Moreover, while neuropsychological tests yielded acceptable discrimination between bvFTD and controls, the addition of connectivity results improved classification power. Finally, classification between bvFTD and AD patients was better when based on connectivity than on neuropsychological measures. Taken together, such findings underscore the relevance of EEG measures as potential biomarker signatures for clinical settings.

RESUMO

O desenvolvimento de biomarcadores de demência eficazes e acessíveis é essencial, dada a dificuldade de se fazer um diagnóstico precoce dessas patologias. Nesse sentido, os métodos de eletroencefalografia (EEG) oferecem alternativas promissoras devido ao seu baixo custo, portabilidade e crescente robustez. Neste trabalho, nos baseamos em sinais de EEG e um novo método de troca de informações para estudar a conectividade em estado de repouso em pacientes afetados pela variante comportamental da demência frontotemporal (vcDFT) e em um grupo controle. Para avaliar a especificidade dos resultados obtidos, também examinamos pacientes que sofrem da Síndrome de Alzheimer (SA). O poder de classificação dos padrões de conectividade resultantes foi avaliado por um algoritmo de classificação supervisionado (máquina de suporte de vetores). Além disso, comparamos o poder de classificação obtido através de (i) conectividade funcional, (ii) uma bateria de testes neuropsicológicos relevantes e (iii) a combinação de ambos. Pacientes com vcDFT mostraram um padrão de hipoconectividade específica nas conexões frontotemporais de proximidade média, que não mostraram alterações nos pacientes com SA. Essas alterações na conectividade funcional na vcDFT foram replicadas por EEG de baixa densidade (20 eletrodos). Por outro lado, enquanto as provas neuropsicológicas levaram a uma discriminação aceitável entre pacientes com vcDFT e o grupo controle, a adição de resultados de conectividade aumentou o poder de classificação. Finalmente, a classificação entre os pacientes com vcDFT e aqueles com SA foi melhor quando foi usada como base a conectividade que quando se utilizou os testes neuropsicológicos. Esses achados enfatizam a relevância das medidas de EEG como biomarcadores com potencial de aplicação clínica.

Introducción

La variable conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT) es el segundo tipo más común de demencia en pacientes menores de 65 años (Ibanez & Manes, 2012; Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011). El diagnóstico temprano de esta enfermedad es difícil de lograr debido a la superposición clínica con otros trastornos mentales (Piguet et al., 2011) y a su variabilidad en el patrón de atrofia cerebral cuando se presenta (Miller, 2000; Piguet et al., 2011). De este modo, el desarrollo de biomarcadores neurocognitivos efectivos es esencial para promover la detección oportuna, monitorear el efecto de las intervenciones clínicas y farmacológicas y, de manera más general, aliviar la carga económica que impone esta enfermedad

([Prince et al., 2015](#)). Las investigaciones previas, principalmente basadas en técnicas de diagnóstico por imágenes, han señalado a las alteraciones en la conectividad funcional (CF) como posibles biomarcadores de la vcDFT ([Pievani, de Haan, Wu, Seeley, & Frisoni, 2011](#); [Pievani, Filippini, van den Heuvel, Cappa, & Frisoni, 2014](#); [Sedeno et al., Accepted](#)). Sin embargo, el alto costo que tienen y la limitación en la disponibilidad de equipos de neuroimágenes se contraponen a la necesidad de disponer de marcadores masivos y asequibles para las enfermedades neurodegenerativas ([Pievani et al., 2011](#); [Pievani et al., 2014](#); [Rossini, Rossi, Babiloni, & Polich, 2007](#)). Así, los métodos de encefalografía (EEG) han surgido como una alternativa prometedora debido a su bajo costo, mayor accesibilidad y creciente robustez ([Pievani et al., 2011](#); [Rossini et al., 2007](#)). En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar la sensibilidad y especificidad de los patrones de la CF derivados de la EEG como posibles biomarcadores de la vcDFT.

Los estudios previos de EEG en estado de reposo han tenido objetivos similares y se han basado en escalas de clasificación de EEG por estímulo visual y medidas espectrales de potencia. Los resultados no son concluyentes, pues algunos estudios encontraron diferencias significativas entre los pacientes con vcDFT y los del grupo control ([Besthorn et al., 1996](#); [Yener et al., 1996](#)); otros encontraron inconsistencias en las diferencias presentes en las etapas de la enfermedad ([Passant, Rosen, Gustafson, & Englund, 2005](#)) y algunos no encontraron resultados significativos ([Caso et al., 2012](#); [Neary, Snowden, Northen, & Goulding, 1988](#); [Pijnenburg et al., 2008](#)). Los hallazgos tampoco son consistentes en los pocos estudios electromagnéticos realizados que usaron métodos de conectividad. Por ejemplo, en relación con el grupo control, los pacientes con vcDFT presentaron un aumento en el *phase lag index* (PLI, su sigla inglés) en la banda delta (las diferencias de conectividad regional aparecieron solamente en los análisis de electrodo único), alteraciones frontales en la banda alfa y ninguna diferencia en las bandas beta ([Yu et al., 2016](#)). También Hughes y Rowe ([Hughes & Rowe, 2013](#)) en su estudio mostraron reducciones para la medida de coherencia en regiones frontotemporales en la banda beta durante una tarea activa, pero no realizaron un análisis en estado de reposo ni incluyeron un segundo grupo de pacientes para registrar la especificidad de la medición. Otro estudio ([de Haan et al., 2009](#)) presentó un aumento en la banda alfa en la vcDFT, pero no se reportó un análisis topográfico. Sin embargo, una investigación que analizó la conectividad mediante la medida de *synchronization likelihood* no encontró diferencias entre los pacientes con vcDFT y los del grupo control ([Pijnenburg et al., 2008](#)). En resumen, no se obtiene un panorama claro a partir de la literatura disponible, probablemente debido al uso de métricas con diferentes propiedades, la inconsistencia en los parámetros empleados para determinar la conectividad local o global y la escasez de estudios que incluyan grupos de comparación.

A fin de contribuir en la búsqueda de biomarcadores de conectividad sensibles para la vcDFT, en este estudio utilizamos una nueva y prometedora medida de conectividad denominada *Weighted Symbolic Mutual Information* (wSMI) ([King et al., 2013](#)). En particular, este método ha demostrado mayor sensibilidad que los métodos previos de conectividad con EEG (*phase locking value*, *phase lag index* y las densidades espectrales de potencia) empleados para evaluar las anomalías en las redes en otras muestras patológicas ([King et al., 2013](#)). Además, el método de wSMI ya ha comprobado su sensibilidad en la detección de redes anormales en otras enfermedades neurodegenerativas ([Melloni et al., 2015](#)). En lugar de medir correlaciones oscilatorias básicas, el método de wSMI evalúa el acoplamiento no lineal del intercambio de la información entre redes distantes y presenta varias ventajas, entre las que se incluyen la estimación rápida y robusta de las entropías de las señales, la detección del acoplamiento no lineal y la ausencia de correlaciones espurias entre las señales de EEG provenientes de fuentes comunes ([Hesse et al., 2016](#); [King et al., 2013](#)). En este estudio, el análisis se enfocó en las bandas alfa y beta, que se ven afectadas sistemáticamente en la vcDFT ([Lindau et al., 2003](#); [Nishida et al., 2013](#); [Nishida et al., 2011](#); [Yener et al., 1996](#)). Además, para evaluar la especificidad de los resultados, incluimos un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), quienes presentan un perfil neurodegenerativo y clínico parcialmente comparable ([Pievani et al., 2011](#); [Pievani et al., 2014](#)). Finalmente, para determinar la relevancia de la conectividad basada en el método de wSMI como posible biomarcador, implementamos dos estrategias: en primer lugar, utilizamos esos datos para clasificar automáticamente a los pacientes y al grupo control mediante una máquina de soporte vectorial (SVM, del inglés *support vector machine*); y en segundo lugar, comparamos el poder de clasificación obtenido mediante patrones de conectividad con aquellos obtenidos mediante mediciones neuropsicológicas y a través de la combinación de ambos métodos.

Dado que los pacientes con vcDFT están significativamente caracterizados por la atrofia frontotemporal ([Sedeno et al., 2016](#); [Seeley, Crawford, Zhou, Miller, & Greicius, 2009](#)), conjeturamos que presentarían una reducción en el intercambio de información en conexiones frontotemporales en relación con los otros dos grupos. Para lograr una evaluación exhaustiva del

intercambio de información, evaluamos diferentes dimensiones de la conectividad, es decir, la conectividad promedio, la conectividad como función de la distancia y análisis de semillas. Además, en base a estudios de imágenes previos ([Sedeno et al., 2016](#)), anticipamos que las pruebas neuropsicológicas (diseñadas específicamente para identificar a sujetos con discapacidad clínica) serían más sensibles que las mediciones de conectividad para discriminar entre los pacientes y el grupo control. También predijimos que la precisión en la clasificación obtenida mediante las pruebas psicológicas aumentaría cuando se complementara con datos de conectividad con EEG. Finalmente, con respecto a la discriminación de los pacientes (pacientes con vcDFT y pacientes con EA), anticipamos que los patrones específicos de anomalías en la conectividad proporcionarían una mejor tasa de clasificación que las pruebas neuropsicológicas.

Materiales y Métodos

Participantes

El estudio incluyó a 52 sujetos de un proyecto multicéntrico que ya estaba en curso ([Baez, Kanske, et al., 2016](#); [Baez, Morales, et al., 2016](#); [García-Cordero, 2016](#); [Melloni et al., 2016](#); [Santamaria-Garcia et al., 2016](#); [Sedeno et al., 2016](#); [Sedeno et al., Accepted](#)). Nuestro grupo objetivo consistió en 13 pacientes que cumplían con los criterios revisados como probables pacientes con vcDFT. El grupo control incluyó a 25 sujetos pareados según sexo, edad y años de educación. Además, para evaluar la especificidad de posibles alteraciones en la conectividad en la vcDFT, reclutamos a 13 pacientes con EA que cumplían con los criterios internacionales NINCDS-ADRDA. Todos los pacientes se encontraban en etapas iniciales de la enfermedad; por lo tanto, debido a que la vcDFT y la EA difieren en la edad en que comúnmente aparecen los síntomas y en la edad del diagnóstico inicial ([Piguet et al., 2011](#)), este último grupo de muestra era de más edad que el otro. De este modo, el análisis del grupo con EA se basó en comparaciones con su propio grupo control, pareado según sexo, edad y años de educación ($n = 18$) (Tabla 1). Para información más detallada, ver la Información suplementaria 1. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado y todos los protocolos de experimentación se llevaron a cabo en cumplimiento con las reglamentaciones y pautas pertinentes de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional correspondiente. Finalmente, realizamos un análisis de estimación del tamaño de la muestra de nuestros grupos de comparación principales (grupo con vcDFT versus el grupo control). Los resultados mostraron que el número de participantes en cada grupo daba la potencia estadística suficiente para llegar a resultados confiables (ver la Información suplementaria 2).

Pruebas neuropsicológicas

- Todos los participantes completaron tres pruebas psicológicas que cubrían diferentes dominios: (i) la batería de pruebas INECO Frontal Screening (IFS) ([Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Lopez, & Manes, 2009](#)), una herramienta sensible para detectar la disfunción ejecutiva en pacientes con demencia; (ii) el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT, del inglés *Rey Auditory Verbal Learning Test*), que es sensible a los trastornos de la memoria y del aprendizaje en enfermedades neurodegenerativas ([Irish et al., 2013](#)); y (iii) el Examen Cognitivo de Addenbrooke (ACE, del inglés *Addenbrooke's Cognitive Examination*), una herramienta de amplio uso para la detección temprana de la demencia. Para información más detallada sobre las pruebas, ver la Información suplementaria 3. Los puntajes de las muestras de pacientes en cada prueba y las comparaciones estadísticas con el grupo control se presentan en la Tabla 1.

EEG

Registros de EEG y preprocesamiento

Registramos señales de electroencefalografía (EEG) de alta densidad en estado de reposo durante un protocolo de estado de reposo de 10 minutos ([Amoruso et al., 2017](#); [P. Barttfeld et al., 2013](#); [Pablo Barttfeld et al., 2014](#)) usando un sistema Active-Two de Biosemi de 128 canales. La duración del protocolo garantizaba al menos cinco minutos de señal sin artefactos por sujeto. La señal fue muestreada a 1024 Hz y se referenció con el mastoides. El preprocesamiento se implementó siguiendo el protocolo estándar (para más detalles, ver la Información suplementaria 4).

Tabla 1. Resultados demográficos y neuropsicológicos.

	Pacientes con vcDFT	Grupo control para pacientes con vcDFT	Valor p	Pacientes con EA	Grupo control para pacientes con EA	Valor p
Sexo (F:M)	13 (7:6)	25 (15:10)	0.71	13 (11:2)	18 (12:6)	0.26
Edad (años)	69.31 (10.55)	70.40 (5.22)	0.67	75.62 (9.42)	72.28 (4.42)	0.20
Educación (años)	15 (3.34)	16.96 (3.47)	0.10	12.77 (7.60)	15.94 (3.35)	0.12
ACE (puntaje global)	70.77 (10.66)	92.17 (6.84)	< 0.001	78.62 (11.86)	93.12 (6.06)	< 0.001
RAVLT (puntaje de memoria inmediata)	24.23 (8.87)	42.89 (10.07)	< 0.001	27.46 (8.25)	42.68 (10.19)	< 0.001
RAVLT (puntaje de memoria diferida)	3.69 (2.81)	7.28 (3.32)	0.002	1.31 (3.12)	7.11 (3.38)	< 0.001
IFS (puntaje global)	15.65 (4.39)	24.94 (2.25)	< 0.001	17.77 (7.57)	25.40 (2.26)	< 0.001

Medias y desviaciones estándar. vcDFT: variante conductual de demencia frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer. Las variables numéricas se analizaron mediante pruebas *t*. La variable de sexo se analizó mediante la prueba χ^2 de Pearson.

Análisis de la conectividad funcional

La conectividad funcional entre los electrodos para cada sujeto se calculó mediante la medición de wSMI, que proporciona un índice no lineal de intercambio de información entre dos señales (King et al., 2013). El análisis siguió el mismo protocolo informado en trabajos previos del grupo de investigación (Hesse et al., 2016; Melloni et al., 2015) (para más detalles, ver la Información suplementaria 5).

Para analizar patrones topográficos específicos de conectividad, implementamos tres análisis sensibles complementarios que se basan en regiones de interés (ROI, del inglés regions of interest) definidas que cubren todo el cuero cabelludo y que se han utilizado ampliamente en investigaciones previas (P. Barttfeld et al., 2011; Garcia-Cordero et al., 2015; Melloni et al., 2016). En primer lugar, para determinar la fuerza de asociación entre las ROI, calculamos su conectividad promedio (P. Barttfeld et al., 2011). Nos enfocamos en la interacción entre todas las ROI del cuero cabelludo para evitar cualquier sesgo que pudiera provenir de la selección de regiones a priori relacionadas con el patrón frontotemporal de atrofia en la vcDFT (Ibanez & Manes, 2012; Melloni et al., 2016; Seeley et al., 2008). De este modo, pudimos evaluar si nuestra hipótesis sobre la hipoconectividad estaba restringida a regiones específicas o distribuida ampliamente por el cuero cabelludo sin ningún sesgo a priori. En segundo lugar, para evaluar el grado al que la conectividad entre los electrodos internos de la ROI y los electrodos externos a la ROI se basaba en conexiones locales, de mediano alcance y de largo alcance, calculamos su conectividad como una función de la distancia (P. Barttfeld et al., 2011; Garcia-Cordero et al., 2015; Melloni et al., 2016). Al igual que en estudios previos sobre enfermedades neurodegenerativas (Garcia-Cordero et al., 2015; Melloni et al., 2016), este análisis indica si la fuerza de la conectividad se ve afectada diferencialmente en los pacientes, en relación con el grupo control, de acuerdo a las distancia entre las conexiones. Finalmente, para identificar el patrón de conectividad de las regiones que produjeron las mayores diferencias entre los grupos en los análisis previos, los sometimos a un análisis de semillas (P. Barttfeld et al., 2011), que se utiliza comúnmente en la investigación de enfermedades neurodegenerativas.

1) Conectividad promedio entre las ROI

Primero, evaluamos la conectividad promedio entre las ROI para identificar las conexiones alteradas en los pacientes en comparación con el grupo control. Las ROI se definieron en siete regiones estándar: frontal izquierda, frontal derecha, temporal izquierda, temporal derecha, posterior izquierda, posterior derecha y central (Figura 1.A). Para cuantificar la fuerza entre las conexiones de las ROI, estimamos los valores de conectividad promedio de todas las conexiones entre los electrodos que unieran dos ROI cualesquiera. Esto se repitió en todas las conexiones entre ROI posibles, lo que dio como

resultado 21 valores. Para comparar estas mediciones entre los grupos, aplicamos el test de Wilcoxon con corrección de la tasa de descubrimiento falso (FDR, del inglés *false discovery rate*) para abordar el problema de comparaciones múltiples.

2) Conectividad como función de distancia

Al evaluar la conectividad como función de distancia, evaluamos si la conectividad local, de mediano alcance o de largo alcance se veía afectada en las muestras de pacientes, en relación con el grupo control. Estos rangos de distancia fueron definidos dividiendo el rango total de distancia en tres partes equivalentes: corto alcance (menos de 0.6), mediano alcance (entre 0.6 y 1.2) y largo alcance (más de 1.2). Para más detalles del análisis estadístico subyacente, ver la Información suplementaria 6.

Las comparaciones entre los resultados de los pacientes y del grupo control se basaron en la prueba de permutación de Montecarlo con análisis de remuestreo (bootstrapping) ([Ibanez et al., 2013](#)), al igual que en estudios anteriores ([García-Cordero et al., 2015](#)). Este método resuelve los problemas debidos a comparaciones múltiples y supuestos sobre la distribución de los datos ([Nichols TE, 2002](#)). El número de simulaciones aleatorias que dividen los datos (permutaciones) se fijó en 5.000. Así, se obtuvo el valor p para cada distancia, pero solo se consideraron significativos aquellos inferiores a 0.05.

3) Análisis de semillas

Finalmente, cada electrodo de las ROI que arrojaron las mayores diferencias entre los pacientes con vcDFT y el grupo control en nuestros análisis previos (conectividad promedio y conectividad como función de distancia) se estructuró como una semilla (en adelante denominados electrodos internos de la ROI), y su conectividad se analizó en relación con cada electrodo fuera de estas ROI (en adelante llamados electrodos externos a la ROI) en el cuero cabelludo mediante un test de Wilcoxon. Así, cada conexión entre cualquier electrodo interno de la ROI y cualquier electrodo externo a la ROI se asoció con su propio valor p , es decir, cada electrodo externo a la ROI está asociado con tantos valores p como la cantidad de electrodos internos de la ROI que se seleccionaron como semillas. Luego, aplicamos dos estrategias para analizar los valores p resultantes. Primero, para caracterizar de mejor forma la topografía de las diferencias en la conectividad entre los grupos, calculamos el puntaje medio de los valores p correspondientes a cada electrodo externo a la ROI. Esta estrategia permite cuantificar las diferencias de todos los electrodos relacionados con una ROI en el cuero cabelludo para ver cuál set específico de electrodos da cuenta de las diferencias más importantes en esa ROI. Segundo, los valores p originales se recalcularon mediante el método de FDR para evaluar qué diferencias eran más robustas.

El primer análisis de semillas mostró qué conexiones entre pares de electrodos internos de la ROI y electrodos externos a la ROI diferían de manera significativa entre los grupos (basado en la media de los valores p . Ver la Figura 1.E) Luego, los electrodos externos a la ROI involucrados en esas conexiones se utilizaron como nuevas semillas (ver la Figura 2.A.) Para identificar a estas últimas, primero promediamos los resultados de los análisis de semillas de las ROI frontal izquierda y frontal derecha para cada electrodo externo a la ROI. Luego, de cada región con resultados significativos (ver la Figura 1.E), seleccionamos los cinco electrodos externos a la ROI que presentaban las mayores diferencias entre las muestras. Estas nuevas semillas se usaron para identificar un nuevo set de electrodos externos a la ROI que mostraba diferencias significativas entre los pacientes con vcDFT y el grupo control. El propósito de este segundo análisis de semillas fue especificar qué electrodos respaldan las diferencias entre los grupos en el cuero cabelludo. Luego, los resultados del primer y del segundo análisis de semillas se utilizaron para estimar los valores para un análisis de clasificación (ver la sección Análisis de clasificación).

Grupo control con enfermedad

Para probar la especificidad de los resultados, también evaluamos pacientes con EA mediante las tres metodologías complementarias descritas anteriormente. Primero, evaluamos si las alteraciones que esperábamos encontrar en los pacientes con vcDFT eran propias de la enfermedad o compartidas con alguna forma de trastorno neurodegenerativo comparable. Con este fin, los patrones de conectividad en la muestra con EA se compararon con aquellos de su grupo control correspondiente (ver la Tabla 1). Luego, esos patrones, en conjunto con los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas, se consideraron como predictores en una serie de análisis de clasificación (ver la sección de Análisis de clasificación).

Análisis de clasificación

Para evaluar la relevancia de los resultados obtenidos de la EEG, llevamos a cabo análisis de clasificación considerando tres fuentes de información: (i) variables neuropsicológicas (NPV, del inglés *neuropsychological variables*) por sí solas, (ii) variables de conectividad (CNV, del inglés *connectivity variables*) por sí solas, y (iii) una combinación de ambas. Esto nos permitió determinar el mejor índice de clasificación de los pacientes con vcDFT y el grupo control.

Un primer modelo de clasificación se implementó considerando solamente los subpuntajes y los puntajes globales de cada una de las pruebas neuropsicológicas como variables predictoras (ver la Tabla suplementaria 1 con la lista de las 19 variables NPV). Luego, probamos un segundo modelo en el que solamente se plantearon como predictores las diferencias de conectividad entre los pacientes con vcDFT y el grupo control. Para este propósito, definimos seis índices (calculados para cada sujeto) para evaluar la robustez de la conectividad funcional. Los primeros dos índices se estimaron a partir de las ROI que presentaron las mayores diferencias entre grupos en el análisis de distancia (frontal izquierda y frontal derecha). Estos análisis se basaron en los cálculos de la conectividad media para los rangos de distancia con correlaciones significativas (0-1.45 para la frontal izquierda y 0.6-1.45 para la frontal derecha). Los otros cuatro índices los constituían la conectividad promedio entre los cuatro pares de ROI que surgieron como resultado del segundo análisis de semillas: cada una de las nuevas ROI frontales (izquierda y derecha) en conjunto con las ROI parietal izquierda y temporal derecha (ver la sección de Resultados y la Figura 2.A). De este modo, seis CNV se relacionaron con cada sujeto para evaluar su capacidad de clasificación: (i) conectividad de distancia frontal izquierda, (ii) conectividad de distancia frontal derecha, (iii) conectividad entre la semilla frontal derecha y los centros temporales derechos, (iv) conectividad entre la semilla frontal derecha y el centro parietal izquierdo, (v) conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros temporales derechos, y (vi) conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros parietales izquierdos. Es importante observar que las dos primeras CNV se relacionaban con la conectividad como función de distancia mientras que las cuatro restantes surgieron a partir del análisis de semillas (ver la Tabla suplementaria 1). Finalmente, analizamos un tercer modelo que combinaba todas las NPV y CNV como predictores.

Se implementó una SVM separada para cada uno de los modelos anteriores: (i) NPV por sí solas, (ii) CNV por sí solas, y (iii) una combinación de NPV y CNV (los detalles del algoritmo se muestran en la Información suplementaria 7). Luego, probamos la precisión de cada modelo en la clasificación entre (a) los pacientes con vcDFT y el grupo control, (b) los pacientes con EA y el grupo control, y (c) los pacientes con vcDFT y los pacientes con EA.

El algoritmo de la SVM incluía una fase de entrenamiento y una fase de clasificación. En la fase de entrenamiento, un subconjunto de datos (correspondiente a siete sujetos seleccionados aleatoriamente en cada grupo) y sus clases correspondientes (condición del sujeto) se utilizaron para determinar los parámetros de clasificación (para más detalles, ver la Información suplementaria 8). Luego, en la fase de clasificación, se segregó el resto de los datos en una de las dos clases. Este procedimiento, que se repitió 1000 veces, produjo valores medios de sensibilidad y especificidad junto con sus correspondientes desviaciones estándar (ver la sección de Resultados). Los valores de sensibilidad y especificidad para cada grupo de variables se compararon mediante la prueba T2 de Hotelling, que compara un par de variables de dos muestras independientes.

Resultados

Resultados de la conectividad funcional

1) Conectividad promedio entre regiones

Tabla 1. En comparación con el grupo control, los pacientes con vcDFT presentaron una reducción en el intercambio de información entre las ROI frontal y temporal izquierdas ($p = 0.04$), y entre las ROI frontal y temporal derechas ($p = 0.02$) (Figura 1.B), con un gran tamaño del efecto, según lo demuestra el índice d de Cohen: 0.98 y 1.11, respectivamente. No se presentaron diferencias significativas en la conectividad entre las otras ROI (ver la Tabla suplementaria 2).

2) Conectividad como función de distancia

El análisis de la conectividad como función de distancia mostró hipoconectividad en los pacientes con vcDFT en relación con el grupo control, particularmente en las ROI frontales. En el caso de la ROI frontal derecha, aunque hubo diferencias significativas en el rango de corto alcance (0-0.6), las diferencias significativas más considerables involucraban los rangos de mediano y de largo alcance (de 0.6 a 1.4, ver la Figura 1.D). De igual modo, para la ROI frontal izquierda, las principales diferencias aparecieron en los rangos de mediano y de largo alcance (de 0.6 a 1.40, ver la Figura 1.C). Estos resultados significativos alcanzan grandes tamaños del efecto (d de Cohen > 0.90 y d de Cohen > 0.80 para los efectos relacionados a cada ROI frontal, respectivamente. Ver la Figura suplementaria 1). No se presentaron diferencias significativas en ninguna otra ROI.

3) Análisis de semillas

Llevamos a cabo análisis de semillas en la muestra de vcDFT considerando las ROI que presentaron consistencia en las diferencias en la conectividad, es decir, las ROI frontales izquierda y derecha. Los electrodos internos de la ROI de estas regiones mostraron una reducción en la conectividad con los electrodos externos a la ROI en las regiones parietal izquierda y temporal derecha entre los pacientes y el grupo control (la Figura 1.E ilustra la media del puntaje de los valores p correspondientes a cada electrodo externo a la ROI). Las conexiones entre estas últimas regiones y los centros frontales eran particularmente robustas, ya que mostraron un gran tamaño del efecto (valores medios de la d de Cohen de 0.98 y 0.88 para las regiones parietal izquierda y temporal derecha, respectivamente) y fueron las únicas que pasaron la corrección mediante el método de FDR (Figura 1.F).

Luego realizamos un segundo análisis de semillas que enfocó en las regiones que presentaron diferencias entre los pacientes con vcDFT y el grupo control (regiones parietal izquierda y temporal derecha) (Figura 1.E). Para identificar estas nuevas semillas, primero promediamos los resultados del análisis de semillas de las ROI frontal izquierda y frontal derecha, para cada electrodo externo a la ROI de las regiones parietal izquierda y temporal derecha (Figura 1.E). A continuación, para cada una de estas regiones, seleccionamos los cinco electrodos externos a la ROI que mostraban las mayores diferencias entre las muestras (graficado en la Figura 2.A., puntos verdes para los electrodos externos a la ROI de la región parietal izquierda y celeste para la región temporal derecha). Siguiendo el mismo procedimiento empleado en nuestro primer análisis, usamos estas nuevas semillas para identificar un nuevo set de electrodos externos a la ROI que mostraban diferencias significativas entre los pacientes con vcDFT y el grupo control (considerando los valores medios de los tests de Wilcoxon en $p < 0.05$) (Figura 2.A). Estos nuevos electrodos significativos externos a la ROI se plantearon como dos nuevas ROI para un análisis posterior: nueva región frontal izquierda y nueva región frontal derecha.

Los electrodos de estas cuatro regiones identificadas en los dos análisis de semillas (la región parietal izquierda y la temporal derecha, en el primero, y las nuevas regiones frontales izquierda y derecha, en el segundo) se utilizaron luego para calcular los predictores de conectividad en el análisis de clasificación. Para estimar estos predictores para cada sujeto, primero calculamos la conectividad media entre los electrodos de la región parietal izquierda y los dos sets de electrodos de las nuevas regiones frontales derecha e izquierda, por separado. Se hizo lo mismo entre la región temporal derecha y las dos regiones frontales. Se consideraron estas conexiones frontotemporales y frontoparietales dadas las alteraciones en la conectividad observadas en pacientes con vcDFT en nuestro análisis previo.

Replicación en un contexto de EEG de baja densidad: En comparación con otras herramientas de neuroimágenes (como la resonancia magnética funcional (fMRI, del inglés *functional magnetic resonance*) o la magnetoencefalografía (MEG)) la EEG ofrece un bajo costo y una mayor portabilidad, lo que sienta las bases para su aplicación masiva. Sin embargo, esto se aplica solo parcialmente a los equipos de alta densidad como el que se utilizó en este estudio, lo que hace necesario evaluar si se podría obtener resultados similares en contextos de obtención de datos de baja densidad. Con este fin, y continuando un estudio previo ([Amoruso et al., 2017](#)), repetimos los tres análisis considerando solamente un set de 20 electrodos del sistema 10/20 (como el que se utiliza en algunos sistemas portátiles de EEG ([Chen, Ros, & Gruzelier, 2013](#); [De Ridder et al., 2016](#); [Vanneste, Van De Heyning, & De Ridder, 2015](#))). Los resultados consiguientes replicaron los patrones de nuestro primer estudio en cuanto a la hipoconectividad frontal, la reducción en la fuerza de la conectividad en rangos de mediano y de largo

Figura 1

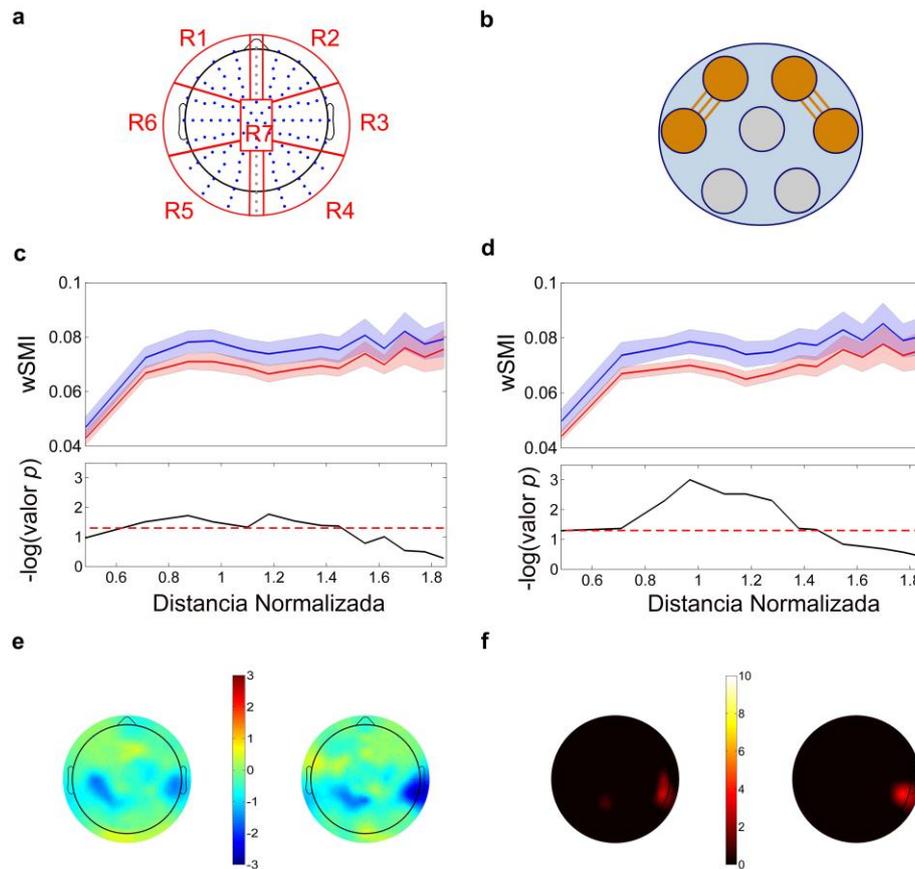


Figura 1. Análisis de conectividad funcional. **a. ROI definidas para analizar la conectividad topográfica específica:** frontal izquierda (R1), frontal derecha (R2), temporal derecha (R3), posterior derecha (R4), posterior izquierda (R5), temporal izquierda (R6) y central (R7). **b. Conectividad promedio entre las regiones:** se encontraron diferencias significativas en la conectividad promedio entre las ROI frontal derecha y temporal derecha (vcDFT: $M = 0.06$, $SD < 0.01$; grupo control: $M = 0.07$, $SD = 0.01$) y entre las ROI frontal izquierda y parietal izquierda (vcDFT: $M = 0.06$, $SD < 0.01$; grupo control: $M = 0.07$, $SD < 0.01$). **c. Conectividad como función de distancia de la ROI frontal izquierda:** los pacientes con vcDFT se muestran en rojo y el grupo control, en azul. Los resultados se muestran como $-\log(\text{valor } p)$ por distancia; los valores p que cruzan la línea de puntos son < 0.05 . **d. Conectividad como función de distancia de la ROI frontal derecha:** los pacientes con vcDFT se muestran en rojo y el grupo control, en azul. Los resultados se muestran como $-\log(\text{valor } p)$ por distancia; los valores p que cruzan la línea de puntos son < 0.05 . **e. Análisis de semillas (valores medios):** los mapas del cuero cabelludo del valor medio de los valores p (a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con vcDFT y el grupo control) se muestran para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores indica $-\log[\text{media}(\text{valores } p)]$ veces el signo de W , donde W es la estadística de Wilcoxon menos el valor esperado bajo la hipótesis nula. Los valores > 1.3 o < -1.3 son estadísticamente significativos. **f. Análisis de semillas (corrección mediante FDR):** los mapas del cuero cabelludo que cuantifican el número de conexiones (asociadas a la ROI semilla y que presentaron diferencias significativas (valor p a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con vcDFT y el grupo control con corrección mediante FDR < 0.05) para cada electrodo. Los mapas muestran los resultados para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores muestra el número de conexiones con diferencias estadísticamente significativas (valores $p < 0.05$).

alcance y las conexiones anómalas que involucran a las regiones frontotemporal y frontoparietal del cuero cabelludo (ver la Figura 3).

Grupo control con enfermedad

También examinamos las diferencias en la conectividad funcional entre los pacientes con con vcDFT y los con EA. Consideramos que las dos ROI que produjeron las diferencias más consistentes entre los pacientes con vcDFT y el grupo control fueron las ROI frontales izquierda y derecha. La conectividad promedio fue similar entre las ROI frontales (Tabla suplementaria 3) y otros electrodos. Tampoco hubo diferencias entre las ROI frontales concernientes a la conectividad

Figura 2.

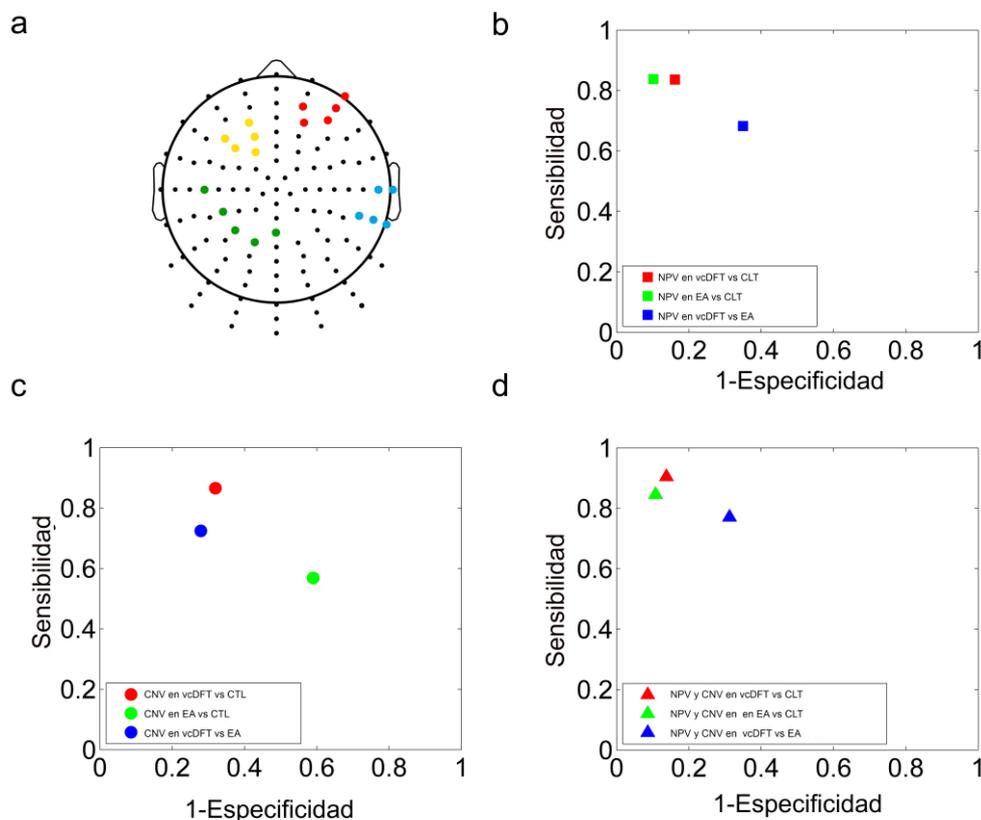


Figura 2. Análisis de clasificación. a. ROI usadas para el análisis de clasificación. Las ROI se basaron en las mayores diferencias encontradas en el análisis de semillas para la comparación entre los sujetos con vcDFT y el grupo control: el celeste y el verde representan los resultados del primer análisis de semillas (en el que usamos la semilla izquierda frontal y derecha frontal de la Figura 1.A), mientras el amarillo y el rojo representan los resultados del segundo análisis de semillas, en el que usamos las ROI celeste y verde del primer análisis como semillas. La conectividad promedio de estas ROI se utilizó para definir cuatro de los índices CNV para el análisis de clasificación. **b. Análisis de clasificación basado en las variables NPS.** Las tasas de clasificación obtenidas fueron de 83.8% para los pacientes con vcDFT versus el grupo control, 88.3% para los pacientes con EA versus el grupo control y 66.7% para los pacientes con vcDFT versus los pacientes con EA. **c. Análisis de clasificación basado en las variables CNV.** Las tasas de clasificación obtenidas fueron de 72.7% para los pacientes con vcDFT versus el grupo control, 44.9% para los pacientes con EA versus el grupo control y 72.2% para los pacientes con vcDFT versus los pacientes con EA. **d. Análisis de clasificación basado en la combinación de variables CNV y NPS.** Las tasas de clasificación obtenidas fueron de 87.4% para los pacientes con vcDFT versus el grupo control, 88.0% para los pacientes con EA versus el grupo control y 72.9% para los pacientes con vcDFT versus los pacientes con EA.

funcional como función de distancia (Figura suplementaria 2). Solo el análisis de semillas mostró alteraciones en la conectividad que involucra a los centros frontales, es decir, entre la ROI frontal derecha y las regiones frontales contralaterales (Figura suplementaria 3).

Grupo control con enfermedad

También examinamos las diferencias en la conectividad funcional entre los pacientes con con vcDFT y los con EA. Consideramos que las dos ROI que produjeron las diferencias más consistentes entre los pacientes con vcDFT y el grupo control fueron las ROI frontales izquierda y derecha. La conectividad promedio fue similar entre las ROI frontales (Tabla suplementaria 3) y otros electrodos. Tampoco hubo diferencias entre las ROI frontales concernientes a la conectividad funcional como función de distancia (Figura suplementaria 2). Solo el análisis de semillas mostró alteraciones en la conectividad que involucra a los centros frontales, es decir, entre la ROI frontal derecha y las regiones frontales contralaterales (Figura suplementaria 3).

Análisis de clasificación

Llevamos a cabo análisis de clasificación para comparar el poder de discriminación de las CNV y las NPV entre las muestras. Para los pacientes con vcDFT en relación con el grupo control, las NPV presentaron una tasa de clasificación aceptable

Figura 3

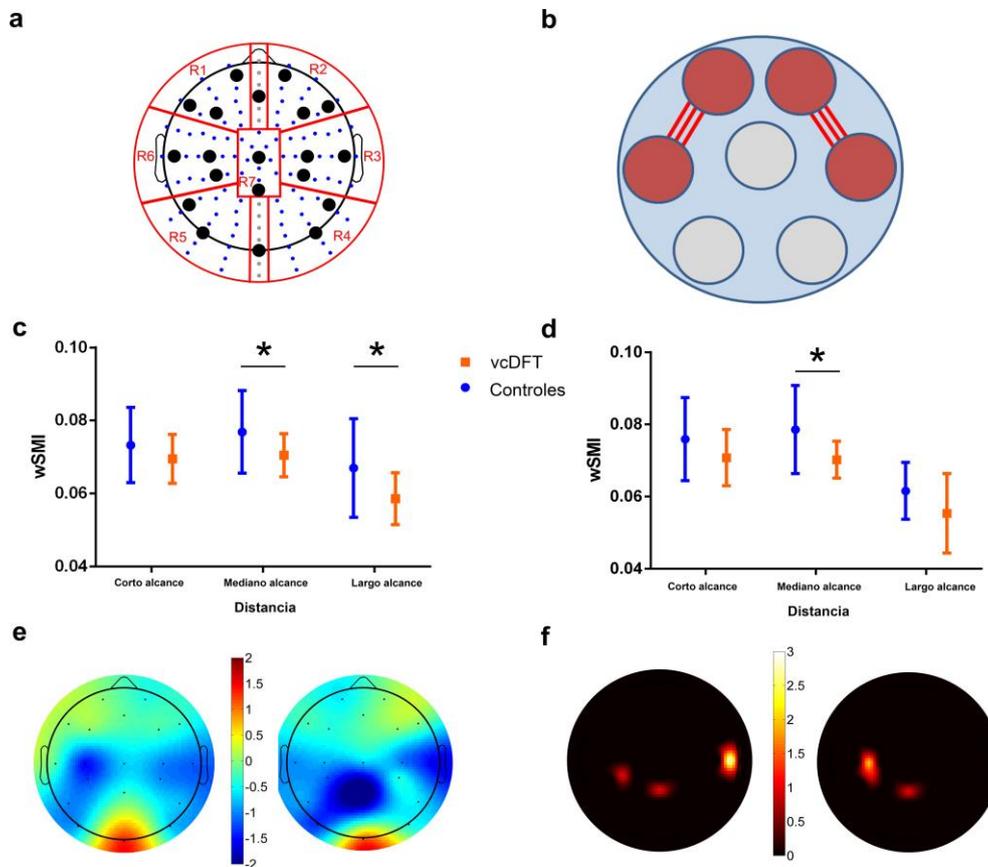


Figura 3. Análisis de conectividad funcional para un subconjunto de 20 electrodos. **a. ROI definidas para analizar la conectividad topográfica específica:** frontal izquierda (R1), frontal derecha (R2), temporal derecha (R3), posterior derecha (R4), posterior izquierda (R5), temporal izquierda (R6) y central (R7). Los electrodos marcados en negro son un subconjunto de 20 electrodos usados en estos análisis. **b. Conectividad promedio entre las regiones:** se encontraron diferencias significativas en la conectividad promedio entre las ROI frontal derecha y temporal derecha (vcDFT: $M = 0.065$, $SD < 0.01$; grupo control: $M = 0.075$, $SD = 0.01$; valor $p = 0.05$) y entre las ROI frontal izquierda y parietal izquierda (vcDFT: $M = 0.065$, $SD < 0.01$; grupo control: $M = 0.072$, $SD < 0.01$; valor de $p = 0.05$). **c. Conectividad como función de distancia de la ROI frontal izquierda.** La conectividad media fue calculada para los tres rangos de distancia (corto alcance = 0.5-0.8, mediano alcance = 0.8-1.4, largo alcance = 1.4-1.8). Usando pruebas de permutación con 1000 iteraciones, encontramos diferencias significativas para los rangos de mediano alcance (valor $p = 0.04$) y largo alcance (valor $p = 0.02$). **d. Conectividad como función de distancia de la ROI frontal derecha.** La conectividad media fue calculada para los tres rangos de distancia (corto alcance = 0.5-0.8, mediano alcance = 0.8-1.4, largo alcance = 1.4-1.8). Usando pruebas de permutación con 1000 iteraciones, encontramos diferencias significativas para las conexiones de mediano alcance (valor $p = 0.01$). **e. Análisis de semillas (valores medios):** los mapas del cuero cabelludo del valor medio de los valores p (a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con vcDFT y el grupo control) se muestran para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores indica $-\log$ [media (valores p)] veces el signo de W , donde W es la estadística de Wilcoxon menos el valor esperado bajo la hipótesis nula. Los valores > 1.3 o < -1.3 son estadísticamente significativos. **f. Análisis de semillas (corrección mediante FDR):** los mapas del cuero cabelludo que cuantifican el número de conexiones (asociadas a la ROI semilla) y que presentan diferencias (valor p a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con vcDFT y el grupo control con corrección mediante FDR < 0.05) para cada electrodo. Los mapas muestran los resultados para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores muestra

(83.8%). Las CNV también presentaron una tasa de clasificación aceptable (72.7%), aunque su poder fue menor que el de las NPV (prueba T2 de Hotelling para las variables de sensibilidad y especificidad, valor de $p < 0.01$). Sin embargo, cuando las NPV fueron complementadas con las CNV como predictores conjuntos, su tasa de clasificación (87.4%) superó a la tasa obtenida mediante las NPV por sí solas (prueba T2 de Hotelling para las variables de sensibilidad y especificidad, valor de $p < 0.01$). Para estos resultados de clasificación también analizamos la contribución de cada variable de cada categoría (NPV y CNV). Las CNV que más contribuyeron a la tasa de clasificación fueron aquellas asociadas al análisis de semillas. Las NPV que

produjeron una mayor precisión en la clasificación fueron el subtest de capacidad de abstracción de la IFS, la fluidez verbal y el puntaje total del ACE (ver la Tabla suplementaria 4).

Figura 4

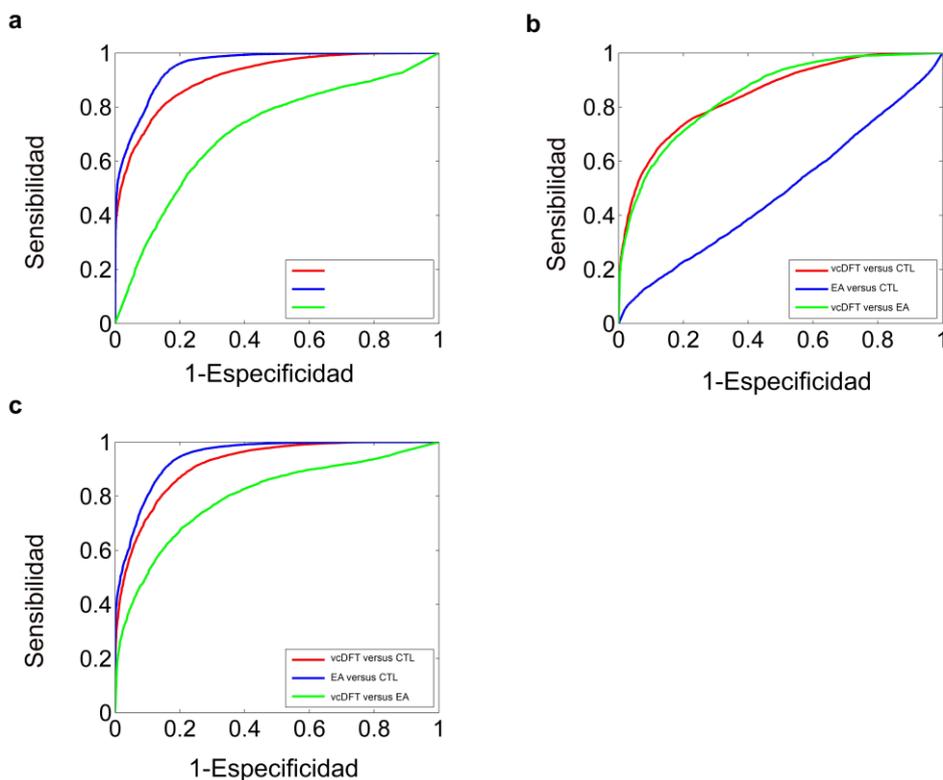


Figure 4. Curvas ROC para los análisis de clasificación. Calculamos curvas ROC para cada clasificación con sus correspondientes grupos de variables. Luego, los valores de las AUC se calcularon para evaluar el poder de clasificación. Los valores de las AUC presentaron tasas de clasificación similares a aquellas obtenidas en otros análisis de clasificación. **a. Curvas ROC para clasificaciones con variables neuropsicológicas.** Valores de las AUC: pacientes con vcDFT versus grupo control = 0.76, pacientes con EA versus grupo control = 0.77 y pacientes con vcDFT versus pacientes con EA = 0.65. **b. Curvas ROC para clasificaciones con variables de conectividad.** Valores de las AUC: pacientes con vcDFT versus grupo control = 0.73, pacientes con EA versus grupo control = 0.54 pacientes con vcDFT versus pacientes con EA = 0.73. **c. Curvas ROC para clasificaciones con variables neuropsicológicas y de conectividad.** Valores de las AUC: valores: pacientes con vcDFT versus grupo control = 0.78, pacientes con EA versus grupo control = 0.77 y pacientes con vcDFT versus pacientes con EA = 0.70.

Con respecto a la clasificación de los pacientes con EA y el grupo control, las NPV también presentaron una tasa aceptable (88.3%). Por el contrario, la tasa obtenida a través de las CNV estuvo por debajo de chance (44.9%). Además, la combinación de ambas variables produjo una tasa similar a aquella obtenida mediante las NPV por sí solas (88.0%). Las variables que más contribuyeron a la clasificación entre las CNV eran parte del análisis de semillas (valores de conectividad entre las regiones frontal izquierda y temporal derecha y frontal derecha y parietal izquierda). Las NPV que más contribuyeron a la clasificación fueron el puntaje total de la IFS, el subtest de control inhibitorio verbal de la IFS, el puntaje total del ACE y la prueba de memoria del ACE (ver la Tabla suplementaria 5).

Finalmente, el desempeño de las NPV para clasificar entre los pacientes con vcDFT y los con EA (66.7%) fue más deficiente que el que presentaron las CNV (72.9%) (prueba T2 de Hotelling para las variables de sensibilidad y especificidad, valor de $p < 0.01$). La combinación de los dos tipos de variables no mejoró el poder de discriminación entre la vcDFT y la EA (72.9%). Las CNV que más contribuyeron a las tasas de clasificación eran parte de los análisis de semilla y de distancia (valores de conectividad entre las regiones frontal derecha y parietal izquierda, las áreas frontal izquierda y temporal derecha y la distancia de la conectividad desde la ROI frontal derecha). Las NPV que más contribuyeron fueron el subtest de memoria diferida del test RAVLT, el subtest de memoria espacial de trabajo de la IFS y el subtest de control inhibitorio verbal de la IFS (ver la Tabla suplementaria 6). Todos los valores de sensibilidad y especificidad se muestran en la Figura 2 y en la Tabla

suplementaria 7. Además, hemos incluido curvas ROC y estimamos los valores de sus AUC (las que reproducen las mismas tasas de clasificación informadas anteriormente) para ilustrar el desempeño de la clasificación en la Figura 4.

Discusión

Este estudio tuvo como objetivo identificar si el intercambio de información medido por la conectividad de EEG podía mostrar alteraciones propias de la vcDFT. Basados en una novedosa medición de la conectividad (wSMI) y un método multidimensional, encontramos una reducción en el intercambio de la información principalmente entre los centros frontotemporales de mediano y largo alcance en los pacientes con vcDFT en comparación con el grupo control. Estas marcas no se observaron en la EA. Finalmente, estos resultados de conectividad mejoraron la clasificación de los pacientes con vcDFT a diferencia del grupo control basándose en datos neuropsicológicos y ofrecieron una mejor discriminación entre los pacientes con vcDFT y los con EA. Estos hallazgos indican que los análisis de conectividad provenientes de EEG podrían constituir una contribución importante a la permanente búsqueda de biomarcadores para la vcDFT que sean de bajo costo y estén disponibles de manera masiva.

En relación con el grupo control, los pacientes con vcDFT presentaron hipoconectividad entre las ROI frontales y temporales. Este hallazgo fue además respaldado por nuestro análisis de semillas, que mostró que las regiones frontales presentaban una disminución en la conectividad con las regiones temporal derecha y parietal izquierda. A pesar de que los análisis que realizamos no estaban sesgados por una selección a priori de las ROI, el patrón de alteración encontrado fue consistente con la fisiopatología de la vcDFT ([Ibanez & Manes, 2012](#)), caracterizada por la degeneración progresiva de las áreas frontotemporales, como la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada anterior, la corteza insular y las regiones temporales mediales ([Melloni et al., 2016](#); [Seeley et al., 2008](#)). En efecto, el estudio de la conectividad mediante fMRI también ha demostrado hipoconectividad entre las regiones frontotemporal y frontoparietal ([Agosta, Sala, et al., 2013](#); [Dopper et al., 2013](#); [Sedeno et al., 2016](#); [Whitwell et al., 2011](#)) y entre las áreas frontales (según se demuestra por la disminución en la conectividad en la red cerebral de saliencia ([Borroni et al., 2012](#); [Farb et al., 2013](#); [J. Zhou et al., 2010](#))). Los resultados que obtuvimos están alineados con estos hallazgos y además indican que la atrofia en la fase inicial de la vcDFT puede alterar el intercambio de señales entre los centros frontales y temporales.

Hasta ahora, solo unos pocos estudios han evaluado los patrones de conectividad en la vcDFT con técnicas electromagnéticas, que muestran alteraciones en las conexiones frontales. Los hallazgos claves incluyen la reducción en la conectividad frontotemporal observada en las frecuencias alfa y beta ([Hughes & Rowe, 2013](#)), alteración de los clústeres de conectividad frontal en la banda alfa ([Yu et al., 2016](#)) y un mayor grado de correlación en comparación con el grupo control (y de este modo, una estructura de redes más ordenada, lo que indica un equilibrio insuficiente de la arquitectura de redes de mundo pequeño) ([de Haan et al., 2009](#)). A pesar de los diferentes enfoques metodológicos, estos trabajos convergen al demostrar alteraciones frontales en la vcDFT mediante análisis de conectividad basados en EEG. De acuerdo con la información que manejamos, solo un estudio de EEG no pudo encontrar diferencias globales ni regionales entre los pacientes con vcDFT y los participantes sanos ([Pijnenburg et al., 2008](#)). Basado en la especificidad de los análisis topográficos y la medición utilizada, nuestro estudio puede presentar ventajas al mostrar alteraciones en la conectividad. En este sentido, la novedosa medición de intercambio de información que aplicamos (wSMI) ([Hesse et al., 2016](#); [King et al., 2013](#)) puede ser muy prometedora, puesto que registra patrones de acoplamiento no lineal, reduce la conectividad espuria de las fuentes de datos comunes y controla el problema de conductancia volumétrica. Así, debido a estas características, el método de wSMI es más sensible que otros métodos de medición de conectividad ampliamente usados ([King et al., 2013](#)).

El análisis de distancia extendió los resultados obtenidos, al mostrar que la disminución en el intercambio de información en la vcDFT era causada por anomalías en las conexiones frontales de mediano y de largo alcance, con una conservación relativa en las conexiones de corta distancia. Es interesante observar que este patrón de anomalías en el largo alcance también se observó en un estudio previo sobre la conectividad en pacientes con vcDFT ([García-Cordero et al., 2015](#)). También, el análisis basado en fMRI de la longitud de tramo en vcDFT ([Agosta, Sala, et al., 2013](#)) mediante la teoría de grafos ha mostrado alteraciones en la integración funcional en todo el cerebro, lo que indica que las conexiones de largo alcance

pueden estar alteradas. Si se consideran en conjunto, estos hallazgos y nuestros resultados actuales señalan a la disminución de la conectividad en el rango de mediano y de largo alcance (frontotemporal) como un posible marcador distintivo de los pacientes con vcDFT.

Estas alteraciones en la conectividad funcional en la vcDFT se replicaron mediante EEG de baja densidad (ver la Figura 3). Aunque solo se incluían 20 electrodos (considerablemente menos que los 128 usados originalmente en nuestro análisis), en este contexto se presentaron los mismos patrones que observamos en nuestro estudio principal: hipoconectividad frontal, disminución en la conectividad como función de distancia y conexiones anómalas en las regiones frontotemporales and frontoparietales. Esto evidencia que nuestro método, basado en el análisis de conectividad funcional de EEG mediante wSML, podría implementarse con buenos resultados en equipos portátiles que tengan solamente unos pocos electrodos. Además, aplicamos un pipeline de preprocesamiento muy simple (ver la Información suplementaria 4.) en el cual la calidad de la señal no depende del número de canales adquiridos (por ejemplo, para preservar la señal original al máximo, no se llevó a cabo una descomposición en componentes independientes (ICA)). Aunque se requieren más estudios y la replicación de los ya realizados, estos hallazgos destacan que la EEG (e incluso métodos aún más portátiles) podrían brindar una alternativa prometedora para su aplicación masiva.

Nuestros hallazgos también destacan la sensibilidad de un rango específico de frecuencia para mostrar dichos patrones. Dados los parámetros Tau que empleamos para el análisis wSML, los resultados que obtuvimos reflejan alteraciones en la conectividad a un rango de 8-20 Hz. Esto concuerda con los informes previos sobre vcDFT que muestran conectividad frontal anómala en las bandas de frecuencia alfa y beta ([de Haan et al., 2009](#); [Hughes & Rowe, 2013](#); [Yu et al., 2016](#)). Estos rangos de frecuencia también presentaron alteraciones significativas en la vcDFT obtenidas a través de análisis de potencia enfocados en mediciones globales ([Lindau et al., 2003](#)), actividad frontotemporal específica ([Nishida et al., 2011](#)) y microestados frontales ([Nishida et al., 2013](#)). La consistencia en estos patrones en la vcDFT y su relación con las áreas frontotemporales específicas afectadas por la fisiopatología del trastorno ([Agosta, Canu, et al., 2013](#); [Sedeno et al., Accepted](#); [Seeley et al., 2008](#)) indican que las alteraciones en el intercambio de información a 8-20 Hz pueden desempeñar un papel importante en la enfermedad. Los futuros trabajos de investigación deberían enfocarse directamente en estudiar la especificidad y sensibilidad de las alteraciones en alfa y beta de la vcDFT.

Cabe señalar que los resultados de nuestra comparación de pacientes, conformada por pacientes con EA, indican que los patrones anteriormente indicados pueden ser característicos de la vcDFT y diferenciarse de los trastornos neurodegenerativos en general. En efecto, en comparación con el grupo control, el grupo con EA no presentó alteraciones entre las áreas frontotemporales y frontoparietales y no evidenció deterioro en la conectividad en términos de distancia. Se espera la conservación frontal en los pacientes, en especial en las etapas iniciales de la enfermedad, dado que su patrón de atrofia afecta principalmente a las regiones temporales y parietales ([Du et al., 2007](#)). A diferencia de las regiones frontales, estas áreas posteriores también se ven más atrofiadas en la EA que en la vcDFT ([Irish, Piguet, Hodges, & Hornberger, 2014](#); [Rabinovici et al., 2007](#)). El carácter distintivo de las alteraciones que observamos en la vcDFT está respaldado por los estudios previos de la EA con EEG y fMRI que muestran la conservación de la conectividad frontal ([Hafkemeijer et al., 2015](#)) a pesar de las anomalías en la conectividad posterior ([Engels et al., 2015](#); [Hsiao, Wang, Yan, Chen, & Lin, 2013](#); [Y. Zhou et al., 2008](#)). Además, los estudios con EEG que han comparado directamente la EA con la vcDFT han mostrado alteraciones diferenciales en la conectividad en las áreas posteriores en el caso de la primera y en las regiones frontales en el caso de la segunda ([Yu et al., 2016](#)). De este modo, la alteración en la conectividad de la red frontal puede constituir una característica esencial que distingue a la vcDFT de otros trastornos neurodegenerativos.

La relevancia de las alteraciones en la conectividad frontotemporal ([Ibanez & Manes, 2012](#)) en el caso de la vcDFT además es enfatizada por los análisis de clasificación que llevamos a cabo. El desempeño en las pruebas neuropsicológicas permitió clasificar a los pacientes con vcDFT diferenciándolos del grupo control a una tasa aceptable de (83.8%), que fue mejor que la obtenida a través de las mediciones de la conectividad (72.7%). Esto no es sorprendente, dado que las pruebas consideradas se diseñaron para evaluar los dominios cognitivos directamente afectados por la vcDFT ([Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, & Hodges, 2000](#); [Torralva et al., 2009](#)). Sin embargo, cuando las mediciones neuropsicológicas fueron complementadas con los resultados de conectividad, el poder de clasificación mejoró considerablemente (87.4%). Además, al

clasificar a los pacientes en vcDFT o en EA, los patrones de conectividad presentaron una tasa de discriminación (72.2%) superior a aquella obtenida mediante las mediciones neuropsicológicas por sí solas (66.7%) y similar a la obtenida mediante la combinación de ambas (72.9%).

Los estudios de neuroimágenes también han proporcionado tasas de clasificación altas en muestras de demencia frontotemporal (DFT) y EA. Se informó de una precisión del 100% en la clasificación de pacientes con EA y DFT, diferenciándolos del grupo control sano ([Davatzikos, Resnick, Wu, Parmpi, & Clark, 2008](#)). También se obtuvieron tasas de 88% ([Horn et al., 2009](#)) y 84.3% ([Davatzikos et al., 2008](#)) al discriminar entre los pacientes con EA y con vcDFT. Además, se informó de un desempeño similar en un estudio de conectividad funcional en estado de reposo (92% de precisión al comparar pacientes con vcDFT, pacientes con EA y al grupo control ([J. Zhou et al., 2010](#))), lo que destaca aún más la relevancia de esta propiedad cerebral al identificar los pacientes con vcDFT. A pesar de los resultados prometedores, los métodos empleados en estos estudios (como por ejemplo, SPECT, resonancia magnética y fMRI) presentan limitaciones intrínsecas que restringen su implementación masiva en poblaciones clínicas, tales como alto costo, baja portabilidad y las dificultades que presentan los sujetos mayores para completar los protocolos de obtención de imágenes debido a claustrofobia, dolor físico, limitaciones de movimientos, presencia de dispositivos cardíacos y otros problemas médicos.

De manera prometedora, la EEG puede representar un método más asequible para el desarrollo de biomarcadores para los diferentes tipos de demencia. Aunque ninguno de los estudios previos de conectividad con EEG realizó análisis de clasificación, aquellos basados en mediciones espectrales de potencia han presentado diversas tasas de clasificación. Para la clasificación de pacientes con vcDFT y del grupo control, mientras que algunos trabajos han mostrado tasas de clasificación más altas ([Yener et al., 1996](#)) (95% de precisión), otros muestran desde niveles medios ([Lindau et al., 2003](#)) (79% de precisión) hasta niveles incluso bajos de clasificación, (50% de precisión para la clasificación de DFT ([Besthorn et al., 1996](#))). Para la clasificación de pacientes con vcDFT y pacientes con EA se informó de una tasa de 71% en el estudio en la referencia 21 ([Lindau et al., 2003](#)). Además, los autores de este estudio plantearon limitaciones metodológicas, como la implementación de un análisis que no considera las diferencias topográficas específicas ([Lindau et al., 2003](#)) (potencial de campo global) o métodos basados en datos ([Yener et al., 1996](#)) en los que para el análisis de clasificación se seleccionaron pocas variables a partir de un conjunto amplio (más de 30, si se consideran las diferentes regiones y bandas de frecuencia), lo que puede dificultar la reproducibilidad de los resultados.

Solamente dos estudios combinaron marcadores cerebrales con mediciones neuropsicológicas para discriminar diferentes tipos de demencia. Primero, un estudio con EEG ([Lindau et al., 2003](#)) mostró que se podía distinguir a los pacientes con vcDFT del grupo control y de los pacientes con EA con tasas de 79% and 71%, respectivamente. En concordancia con nuestros resultados, las tasas de clasificación mejoraron cuando se agregaron las variables neuropsicológicas. Además, un estudio con fMRI en estado de reposo, también presentó una alta tasa de clasificación (95%) para diferenciar a los pacientes con vcDFT del grupo control combinando métricas de la teoría de grafos y variables sociales y de la función ejecutiva ([Sedeno et al., 2016](#)). Estos hallazgos destacan la relevancia de combinar evaluaciones neuropsicológicas con marcadores cerebrales para caracterizar de mejor forma a los pacientes con vcDFT. En particular, el uso de EEG se ve especialmente prometedor por su aplicación masiva, bajo costo, portabilidad y adaptabilidad a pacientes con problemas físicos, movilidad reducida o incluso con contraindicación para someterse a análisis de neuroimágenes.

Ciertamente, las conclusiones anteriores se deben considerar como tentativas debido a las limitaciones de nuestro estudio. Primero, el tamaño de las muestras que utilizamos era pequeño, aunque no más pequeño que los tamaños muestrales de estudios previos ([Hughes & Rowe, 2013](#); [Pijnenburg et al., 2008](#)). Además, el análisis del tamaño muestral mostró que el número de participantes, con respecto a nuestros principales hallazgos, era adecuado para obtener un gran tamaño del efecto (como los obtenidos en nuestros análisis, d de Cohen > 0.80) y una gran potencia. Finalmente, los resultados que obtuvimos fueron consistentes en todos los análisis, incluso cuando estos se repitieron con un set de solamente 20 electrodos. Aunque es necesario llevar a cabo más estudios con tamaños muestrales más grandes, estas consideraciones muestran que nuestros hallazgos no estuvieron sesgados por el número de participantes de cada grupo. También, debido a las diferencias sociodemográficas entre las muestras para la vcDFT y la EA, el análisis de cada patología se basó en grupos de control diferentes. De este modo, la especificidad que sostenemos depende de una comparación

indirecta. Sin embargo, encontramos que la edad no influía en la clasificación basada en métricas de conectividad (ver la Figura suplementaria 4 y la Figura suplementaria 5) y que esa variable presentaba tasas de clasificación bajas por sí sola (ver la Figura suplementaria 6). Estas dos limitaciones se deberían superar en futuras investigaciones para comprobar la robustez de nuestros hallazgos. Además, sería fundamental probar si se obtienen resultados similares mediante equipos portátiles con menos canales, ya que esto aumentaría considerablemente las posibilidades de implementar masivamente nuestro método.

Conclusiones

En resumen, la vcDFT es difícil de diagnosticar mediante evaluaciones de neuroimágenes de rutina o pruebas neuropsicológicas convencionales debido a la edad de aparición relativamente temprana, la superposición clínica con otras patologías y a la variabilidad de su patrón de atrofia subyacente (Ibanez & Manes, 2012; Piguet et al., 2011), por lo que es esencial desarrollar nuevas herramientas clínicas para complementar las ya existentes y mejorar el diagnóstico temprano, evaluar el efecto del tratamiento y así aliviar la carga económica que conlleva. En este estudio, mediante la combinación de métodos avanzados para interpretar los datos de EEG, demostramos que el análisis de la conectividad frontotemporal en rangos de frecuencia específicos podría brindar marcadores sensibles para la vcDFT y mejorar las tasas de clasificación obtenidas a través de mediciones neuropsicológicas. Aunque es necesario realizar muchos estudios más, estos hallazgos destacan el potencial de las mediciones con EEG en la búsqueda permanente de sistemas asequibles y aplicables masivamente para desarrollar biomarcadores de la vcDFT.

Información adicional

Los autores declararon no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Agosta, F., Canu, E., Valsasina, P., Riva, N., Prella, A., Comi, G., & Filippi, M. (2013). Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging, 34*(2), 419-427. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.015
- Agosta, F., Sala, S., Valsasina, P., Meani, A., Canu, E., Magnani, G., . . . Filippi, M. (2013). Brain network connectivity assessed using graph theory in frontotemporal dementia. *Neurology, 81*(2), 134-143. doi:10.1212/WNL.0b013e31829a33f8
- Amoruso, L., Ibanez, A., Fonseca, B., Gadea, S., Sedeno, L., Sigman, M., . . . Fraiman, D. (2017). Variability in functional brain networks predicts expertise during action observation. *Neuroimage, 146*, 690-700. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.09.041
- Baez, S., Kanske, P., Matallana, D., Montanes, P., Reyes, P., Slachevsky, A., . . . Ibanez, A. (2016). Integration of Intention and Outcome for Moral Judgment in Frontotemporal Dementia: Brain Structural Signatures. *Neurodegener Dis.* doi:10.1159/000441918
- Baez, S., Morales, J. P., Slachevsky, A., Torralva, T., Matus, C., Manes, F., & Ibanez, A. (2016). Orbitofrontal and limbic signatures of empathic concern and intentional harm in the behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex, 75*, 20-32. doi:10.1016/j.cortex.2015.11.007
- Barttfeld, P., Amoruso, L., Ais, J., Cukier, S., Bavassi, L., Tomio, A., . . . Sigman, M. (2013). Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *J Neurodev Disord, 5*(1), 16. doi:10.1186/1866-1955-5-16
- Barttfeld, P., Petroni, A., Báez, S., Urquina, H., Sigman, M., Cetkovich, M., . . . Castellanos, X. (2014). Functional connectivity and temporal variability of brain connections in adults with attention deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Neuropsychobiology, 69*(2), 65-75.
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., & Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia, 49*(2), 254-263. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.024
- Besthorn, C., Sattel, H., Hentschel, F., Daniel, S., Zerfass, R., & Forstl, H. (1996). Quantitative EEG in frontal lobe dementia. *J Neural Transm Suppl, 47*, 169-181. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841964>
- Borroni, B., Alberici, A., Cercignani, M., Premi, E., Serra, L., Cerini, C., . . . Bozzali, M. (2012). Granulin mutation drives brain damage and reorganization from preclinical to symptomatic FTL. *Neurobiol Aging, 33*(10), 2506-2520. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.031
- Caso, F., Cursi, M., Magnani, G., Fanelli, G., Falautano, M., Comi, G., . . . Minicucci, F. (2012). Quantitative EEG and LORETA: valuable tools in discerning FTD from AD? *Neurobiol Aging, 33*(10), 2343-2356. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.011
- Chen, J. L., Ros, T., & Gruzelier, J. H. (2013). Dynamic changes of ICA-derived EEG functional connectivity in the resting state. *Hum Brain Mapp, 34*(4), 852-868. doi:10.1002/hbm.21475
- Davatzikos, C., Resnick, S. M., Wu, X., Parnpi, P., & Clark, C. M. (2008). Individual patient diagnosis of AD and FTD via high-dimensional pattern classification of MRI. *Neuroimage, 41*(4), 1220-1227. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.050
- de Haan, W., Pijnenburg, Y. A., Strijers, R. L., van der Made, Y., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2009). Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci, 10*, 101. doi:10.1186/1471-2202-10-101
- De Ridder, D., Manning, P., Leong, S. L., Ross, S., Sutherland, W., Horwath, C., & Vanneste, S. (2016). The brain, obesity and addiction: an EEG neuroimaging study. *Sci Rep, 6*, 34122. doi:10.1038/srep34122

- Dopper, E. G., Rombouts, S. A., Jiskoot, L. C., Heijer, T., de Graaf, J. R., Koning, I., . . . van Swieten, J. C. (2013). Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*, *80*(9), 814-823. doi:10.1212/WNL.0b013e31828407bc
- Du, A. T., Schuff, N., Kramer, J. H., Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Rankin, K., . . . Weiner, M. W. (2007). Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain*, *130*(Pt 4), 1159-1166. doi:10.1093/brain/awm016
- Engels, M. M., Stam, C. J., van der Flier, W. M., Scheltens, P., de Waal, H., & van Straaten, E. C. (2015). Declining functional connectivity and changing hub locations in Alzheimer's disease: an EEG study. *BMC Neurol*, *15*, 145. doi:10.1186/s12883-015-0400-7
- Farb, N. A., Grady, C. L., Strother, S., Tang-Wai, D. F., Masellis, M., Black, S., . . . Chow, T. W. (2013). Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: evidence for prefrontal isolation. *Cortex*, *49*(7), 1856-1873. doi:10.1016/j.cortex.2012.09.008
- García-Cordero, I., Sedeno, L., Fraiman, D., Craiem, D., de la Fuente, L. A., Salamone, P., . . . Ibanez, A. (2015). Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula. *Stroke*, *46*(9), 2673-2677. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009598
- García-Cordero, I. S., L.; De la Fuente, L.; Slachevsky, A.; Forno, G., Klein, F.; Lillo, P., Ferrari, J.; Rodriguez, C.; Torralva, T.; Baez, S.; Yoris, A.; Esteves, S.; Melloni, M.; Salamone, P.; Huepe, D.; Manes, F.; Garcia, A., Ibañez, A. (2016). Feeling, learning from, and being aware of inner states: Interoceptive dimensions in neurodegeneration and stroke. *Journal: Philosophical Transactions B*.
- Hafkemeijer, A., Moller, C., Dopper, E. G., Jiskoot, L. C., Schouten, T. M., van Swieten, J. C., . . . Rombouts, S. A. (2015). Resting state functional connectivity differences between behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Front Hum Neurosci*, *9*, 474. doi:10.3389/fnhum.2015.00474
- Hesse, E., Mikulan, E., Decety, J., Sigman, M., Garcia Mdel, C., Silva, W., . . . Ibanez, A. (2016). Early detection of intentional harm in the human amygdala. *Brain*, *139*(Pt 1), 54-61. doi:10.1093/brain/awv336
- Horn, J. F., Habert, M. O., Kas, A., Malek, Z., Maksud, P., Lacomblez, L., . . . Fertil, B. (2009). Differential automatic diagnosis between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia based on perfusion SPECT images. *Artif Intell Med*, *47*(2), 147-158. doi:10.1016/j.artmed.2009.05.001
- 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. doi:10.1371/journal.pone.0068792
- Hughes, L. E., & Rowe, J. B. (2013). The impact of neurodegeneration on network connectivity: a study of change detection in frontotemporal dementia. *J Cogn Neurosci*, *25*(5), 802-813. doi:10.1162/jocn_a_00356
- Ibanez, A., Cardona, J. F., Dos Santos, Y. V., Blenkman, A., Aravena, P., Roca, M., . . . Bekinschtein, T. (2013). Motor-language coupling: direct evidence from early Parkinson's disease and intracranial cortical recordings. *Cortex*, *49*(4), 968-984. doi:10.1016/j.cortex.2012.02.014
- Ibanez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, *78*(17), 1354-1362. doi:10.1212/WNL.0b013e3182518375
- Irish, M., Devenney, E., Wong, S., Dobson-Stone, C., Kwok, J. B., Piguet, O., . . . Hornberger, M. (2013). Neural substrates of episodic memory dysfunction in behavioural variant frontotemporal dementia with and without C9ORF72 expansions. *Neuroimage Clin*, *2*, 836-843. doi:10.1016/j.nicl.2013.06.005
- Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2014). Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1422-1435. doi:10.1002/hbm.22263
- King, J. R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., . . . Dehaene, S. (2013). Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol*, *23*(19), 1914-1919. doi:10.1016/j.cub.2013.07.075
- Lindau, M., Jelic, V., Johansson, S. E., Andersen, C., Wahlund, L. O., & Almkvist, O. (2003). Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *15*(2), 106-114. doi:67973
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, *55*(11), 1613-1620. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113213>
- Melloni, M., Billeke, P., Baez, S., Hesse, E., de la Fuente, L., Forno, G., . . . Ibanez, A. (2016). Your perspective and my benefit: multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining. *Brain*. doi:10.1093/brain/aww231
- Melloni, M., Sedeño, L., Hesse, E., García-Cordero, I., Mikulan, E., Plastino, A., . . . Ibañez, A. (2015). Cortical dynamics and subcortical signatures of motor-language coupling in Parkinson's disease. *Sci Rep*, *5*, 11899. doi:10.1038/srep11899
- Miller, C. A. (2000). Report from the World Alzheimer Congress 2000. *Geriatr Nurs*, *21*(5), 274-275. doi:10.1067/mgn.2000.110833
- Neary, D., Snowden, J. S., Northen, B., & Goulding, P. (1988). Dementia of frontal lobe type. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, *51*(3), 353-361. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258902>
- Nichols TE, H. A. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human brain mapping*, *15*, 1-25.
- Nishida, K., Morishima, Y., Yoshimura, M., Isotani, T., Irisawa, S., Jann, K., . . . Koenig, T. (2013). EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, *124*(6), 1106-1114. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.005
- Nishida, K., Yoshimura, M., Isotani, T., Yoshida, T., Kitaura, Y., Saito, A., . . . Kinoshita, T. (2011). Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clin Neurophysiol*, *122*(9), 1718-1725. doi:10.1016/j.clinph.2011.02.011
- Passant, U., Rosen, I., Gustafson, L., & Englund, E. (2005). The heterogeneity of frontotemporal dementia with regard to initial symptoms, qEEG and neuropathology. *Int J Geriatr Psychiatry*, *20*(10), 983-988. doi:10.1002/gps.1388
- Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W. W., & Frisoni, G. B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol*, *10*(9), 829-843. doi:10.1016/S1474-4422(11)70158-2
- Pievani, M., Filippini, N., van den Heuvel, M. P., Cappa, S. F., & Frisoni, G. B. (2014). Brain connectivity in neurodegenerative diseases—from phenotype to proteinopathy. *Nat Rev Neurol*, *10*(11), 620-633. doi:10.1038/nrneurol.2014.178
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*, *10*(2), 162-172. doi:10.1016/S1474-4422(10)70299-4
- Pijnenburg, Y. A., Strijers, R. L., Made, Y. V., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Stam, C. J. (2008). Investigation of resting-state EEG functional connectivity in frontotemporal lobar degeneration. *Clin Neurophysiol*, *119*(8), 1732-1738. doi:10.1016/j.clinph.2008.02.024
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Gemma-Claire, A., Wu, Y., & Prina, M. (2015). *World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. Retrieved from London:
- Rabinovici, G. D., Seeley, W. W., Kim, E. J., Gorno-Tempini, M. L., Rascovsky, K., Pagliaro, T. A., . . . Rosen, H. J. (2007). Distinct MRI atrophy patterns in autopsy-proven Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, *22*(6), 474-488. doi:10.1177/1533317507308779

- Rossini, P. M., Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 83(6), 375-400. doi:10.1016/j.pneurobio.2007.07.010
- Santamaria-García, H., Reyes, P., García, A., Baez, S., Martínez, A., Santacruz, J. M., . . . Ibanez, A. (2016). First Symptoms and Neurocognitive Correlates of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*, 54(3), 957-970. doi:10.3233/JAD-160501
- Sedeno, L., Couto, B., Garcia-Cordero, I., Melloni, M., Baez, S., Morales Sepulveda, J. P., . . . Ibanez, A. (2016). Brain Network Organization and Social Executive Performance in Frontotemporal Dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 22(2), 250-262. doi:10.1017/S1355617715000703
- Sedeno, L., Pigué, O., Abrevaya, S., Desmaras, H., García Cordero, I., Baez, S., . . . Ibanez, A. (Accepted). Tackling variability: A multicenter study to provide a gold-standard network approach for frontotemporal dementia. *Hum Brain Mapp*.
- Seeley, W. W., Crawford, R., Rascofsky, K., Kramer, J. H., Weiner, M., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2008). Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*, 65(2), 249-255. doi:10.1001/archneurol.2007.38
- Seeley, W. W., Crawford, R. K., Zhou, J., Miller, B. L., & Greicius, M. D. (2009). Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*, 62(1), 42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Lopez, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(5), 777-786. doi:10.1017/S1355617709990415
- Vanneste, S., Van De Heyning, P., & De Ridder, D. (2015). Tinnitus: a large VBM-EEG correlational study. *PLoS One*, 10(3), e0115122. doi:10.1371/journal.pone.0115122
- Whitwell, J. L., Josephs, K. A., Avula, R., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Senjem, M. L., . . . Jack, C. R., Jr. (2011). Altered functional connectivity in asymptomatic MAPT subjects: a comparison to bvFTD. *Neurology*, 77(9), 866-874. doi:10.1212/WNL.0b013e31822c61f2
- Yener, G. G., Leuchter, A. F., Jenden, D., Read, S. L., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (1996). Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin Electroencephalogr*, 27(2), 61-68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8681464>
- Yu, M., Gouw, A. A., Hillebrand, A., Tijms, B. M., Stam, C. J., van Straaten, E. C., & Pijnenburg, Y. A. (2016). Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: an EEG study. *Neurobiol Aging*, 42, 150-162. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.018
- Zhou, J., Greicius, M. D., Gennatas, E. D., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Rabinovici, G. D., . . . Seeley, W. W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*, 133(Pt 5), 1352-1367. doi:10.1093/brain/awq075
- Zhou, Y., Dougherty, J. H., Jr., Hubner, K. F., Bai, B., Cannon, R. L., & Hutson, R. K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement*, 4(4), 265-270. doi:10.1016/j.jalz.2008.04.006

Anexos

1. Información suplementaria 1. Detalles del reclutamiento de pacientes
2. Información suplementaria 2. Estimación del tamaño de la muestra
3. Información suplementaria 3. Detalles de las pruebas neuropsicológicas
4. Información suplementaria 4. Preprocesamiento de los datos de EEG
5. Información suplementaria 5. Detalles de la medición Weighted Symbolic Mutual Information (wSMI)
6. Información suplementaria 6. Detalles del cálculo de la conectividad funcional como función de distancia
7. Información suplementaria 7. Algoritmo de la máquina de soporte vectorial
8. Información suplementaria 8. Clasificación de parámetros para la fase de entrenamiento del algoritmo de la SVM
9. Tablas suplementarias
10. Figuras suplementarias

Información suplementaria 1. Detalles del reclutamiento de pacientes

Se reclutaron trece pacientes que cumplían con los criterios revisados para una probable variante conductual de demencia frontotemporal (vcDFT) ([Rascovsky et al., 2011](#)). Un panel de expertos en demencia hizo el diagnóstico. Este panel incluía neurólogos cognitivos, psiquiatras y neuropsicólogos, tal como lo hemos hecho en trabajos anteriores ([Baez et al., 2014](#); [García-Cordero et al., 2015](#)). Como parte de un examen clínico estándar, todos los pacientes completaron una batería de exámenes neuropsicológicos, psiquiátricos y neurológicos, así como también un protocolo de imagen por resonancia magnética (MRI, del inglés *magnetic resonance imaging*). Los pacientes presentaban cambios importantes en su personalidad y comportamiento social, junto con deterioro funcional. Esta observación fue confirmada en la evaluación inicial por las personas a cargo de su cuidado. Todos los pacientes mostraban atrofia frontal o temporal en la MRI.

Además, se evaluó a trece pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), siguiendo el mismo protocolo de examen clínico estándar del instituto que se detalló en el párrafo anterior. Esta muestra se incluyó a fin de evaluar la especificidad de las posibles alteraciones en los pacientes con vcDFT, comparando anomalías en la conectividad para cada enfermedad. Todos los pacientes estaban en una etapa inicial/leve de demencia. Aquellos que presentaban déficits en el lenguaje fueron excluidos.

Información suplementaria 2. Estimación del tamaño de la muestra

Para calcular el tamaño adecuado de la muestra para nuestros análisis principales, llevamos a cabo un análisis de estimación en G*Power 3.1, un software estadístico ampliamente usado en la investigación social y conductual ([Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007](#)). Dado nuestro diseño estadístico (test de Wilcoxon test para diferentes variables en la comparación de dos grupos), consideramos los siguientes parámetros: (i) d de Cohen para el tamaño del efecto = 0.9 (este efecto grande se seleccionó en base a un conjunto de estudios previos en esta área ([Szucs & Ioannidis, 2017](#))), (ii) nivel alfa de $p = .05$, y (iii) potencia = 0.8 (mayor que la mediana de potencias analizadas en la referencia 5 ([Szucs & Ioannidis, 2017](#)) para detectar tamaños de efecto grandes). Este análisis mostró que un tamaño muestral de 13 y 25 para los grupos (considerando una relación entre muestras similar a la usada en este trabajo, $N1/N2 = 1.92$) era adecuado para detectar los efectos esperados.

Información suplementaria 3. Detalles de las pruebas neuropsicológicas

La batería INECO *Frontal Screening (IFS)* ([Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Lopez, & Manes, 2009](#)) es una herramienta sensible para detectar la disfunción ejecutiva en pacientes con demencia ². Este test incluye los siguientes subtests: (1) programación motora (serie de Luria, "puño, canto, palma"); (2) instrucciones conflictivas (se solicita a los sujetos que golpeen la mesa una vez cuando el administrador la golpea dos veces o que golpeen la mesa dos veces cuando el administrador la golpea solo una); (3) control inhibitorio motor; (4) memoria de trabajo numérica (repetición de dígitos atrás); (5) memoria de trabajo verbal (meses atrás); (6) memoria de trabajo espacial (test de cubos de Corsi modificado); (7) capacidad de abstracción (interpretación de refranes), y (8) control inhibitorio verbal (test de Hayling modificado). También se consideró el puntaje global de la IFS (la suma de los subtests, con un valor máximo de 30 puntos), al igual que en estudios previos ([Ibanez et al., 2012](#)).

El Examen Cognitivo de Addenbrooke (ACE) ([Mathuranath, Nestor, Berríos, Rakowicz, & Hodges, 2000](#)) es una herramienta sensible para detectar etapas iniciales de demencia, particularmente, para distinguir entre pacientes con EA

y DFT ([Hsieh, Schubert, Hoon, Mioshi, & Hodges, 2013](#)). Este test evalúa orientación, atención, memoria, fluidez verbal lenguaje y habilidad visual-espacial (con un puntaje máximo total de 100 puntos).

El Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey es una medición que se basa en la memoria verbal que proporciona puntajes para características distintivas de la memoria. La prueba consiste en la presentación verbal y memorización de un listado de palabras (A), la presentación de otro listado de palabras de carácter distractor y la evaluación de la memorización inmediata y retardada del listado A, así como también un test de reconocimiento. Este test mostró ser relevante para distinguir entre pacientes con vCDFT y pacientes con EA ([Ricci, Graef, Blundo, & Miller, 2012](#)).

Información suplementaria 4. Preprocesamiento de los datos de EEG

Los datos de la muestra de EEG se redujeron a 512 Hz y se les aplicó un filtro de paso alto a 0.5 Hz mediante el software EEGLAB. Los segmentos de datos que contenían ruido excesivo, movimientos oculares o artefactos musculares fueron rechazados mediante inspección visual. Para cada sujeto, se usó un mínimo de 300 segundos de datos limpios para el cálculo de la conectividad. A fin de conservar el máximo posible de la señal original, no se llevó a cabo una descomposición en componentes independientes (ICA). Los canales ruidosos se identificaron calculando su desviación estándar (los valores z de la desviación estándar sobre 5 se utilizaron como criterios límite) y luego fueron retenidos o rechazados manualmente a través de confirmación visual. Los canales rechazados se interpolaron mediante interpolación esférica.

Información suplementaria 5. Detalles de la medición Weighted Symbolic Mutual Information (wSMI)

La medición Weighted Symbolic Mutual Information (wSMI) ([King et al., 2013](#)) se basa en la estimación de un índice no lineal de intercambio de información entre dos señales. Se consideran muestras K de la señal separadas mediante un tiempo tau que definen una serie de símbolos basados en la relación de orden entre las magnitudes de las muestras. Estos símbolos representan la evolución temporal de las señales. La medición se calcula para cada par de electrodos en los segmentos de la señal (definida con una longitud de 1,000 ms) en base a las funciones de distribución de probabilidad marginal y la función de densidad de probabilidad conjunta estimadas para las series de símbolos obtenidos para la señal completa:

$$(1) \omega SMI(\hat{X}, \hat{Y}) = \frac{1}{\log(k!)} \sum_{\hat{x} \in \hat{X}} \sum_{\hat{y} \in \hat{Y}} \omega(\hat{x}, \hat{y}) p(\hat{x}, \hat{y}) \log \frac{p(\hat{x}, \hat{y})}{p(\hat{x})p(\hat{y})}$$

En la fórmula anterior (1), \hat{x} y \hat{y} representan las diferentes clases de símbolos posibles en las dos señales a comparar, $p(\hat{x})$ es la probabilidad de ocurrencia del símbolo \hat{x} , y $p(\hat{x}, \hat{y})$ es la probabilidad conjunta de ocurrencia para los símbolos correspondientes. El factor $\omega(\hat{x}, \hat{y})$ modula la contribución de los diferentes pares de símbolos a la medición. Sus valores son iguales a cero cuando $\hat{x} = \hat{y}$ and $\hat{x} = -\hat{y}$ y es igual a 1 en los otros casos. La aplicación de estos valores evita enfatizar los pares de símbolos que se pueden acoplar debido a artefactos de origen común.

Dado el interés de evaluar las bandas alfa y beta ([Lindau et al., 2003](#); [Nishida et al., 2013](#); [Nishida et al., 2011](#)), los parámetros de la medición wSMI se determinaron en tau=16 (sensible al rango de frecuencia de 8-20 Hz) y K=3.

Información suplementaria 6. Detalles del cálculo de la conectividad funcional como función de distancia

La función de correlación se define como la correlación promedio entre los electrodos separados por la distancia d ([García-Cordero et al., 2015](#)). Los valores de conectividad de las conexiones de cada ROI se ordenaron por distancia y se agruparon cada 100 conexiones; luego, se promedió cada uno de estos grupos de conexiones para obtener la conectividad media de todas las distancias. Esta conectividad media como función de distancia se calculó para el grupo de conexiones de cada sujeto. El nivel de deterioro en la conectividad indica si la conectividad de una ROI se ve afectada en un grupo de pacientes en comparación con el grupo control. En este estudio, adaptamos un protocolo de análisis que ya se había utilizado ([García-Cordero et al., 2015](#)) y calculamos la función de correlación excluyendo las conexiones entre los electrodos dentro de una ROI.

Información suplementaria 7. Algoritmo de la máquina de vectores de soporte

La máquina de soporte vectorial (SVM) implementada es un clasificador binario que puede encontrar el mejor hiperplano en el espacio de variables que separe las observaciones según su clase (WS, 2006). Los vectores de variables utilizados se pueden mapear a un espacio dimensional mayor a través de funciones kernel especiales. En particular, usamos una clasificación lineal empleando el producto escalar como función de kernel.

Dado un conjunto de variables d , los vectores X_i se definen por el contenido de datos de estas variables asociadas a cada sujeto, con escalares Y_i que representan categorías binarias para clasificación.

El algoritmo encuentra un hiperplano $F(X) = X \cdot \beta + C = 0$ que separe los vectores X_i con diferentes valores Y_i (categorías) y minimiza las distancias entre este en relación con cada vector $X_i(|\beta \cdot X_i + C|)$.

Cuando los datos nos son completamente separables, la SVM encuentra un hiperplano óptimo que separe muchos puntos de datos, aunque no todos. Esto se logra penalizando los casos de vectores que no concuerdan con la separación binaria determinada por el hiperplano.

Información suplementaria 8. Clasificación de parámetros para la fase de entrenamiento del algoritmo de la SVM

El algoritmo de la SVM implica una fase de entrenamiento y una fase de clasificación. En la fase de entrenamiento, se utilizó un subconjunto de datos (correspondiente a siete sujetos seleccionados aleatoriamente de cada grupo) y sus correspondientes clases (condiciones del sujeto) para determinar los parámetros de clasificación. En relación con el número total de sujetos en cada comparación, los subconjuntos de sujetos considerados para la fase de entrenamiento representaban 37% de los pacientes con vcDFT versus el grupo control, 45% de los pacientes con EA versus el grupo control y 54% de los pacientes con vcDFT versus los pacientes con EA. Estos porcentajes de datos para la fase de entrenamiento eran similares a aquellos usado en estudios previos (Chandaka, Chatterjee, & Munshi, 2009).

Tablas suplementarias

Tabla suplementaria 1. Variables neuropsicológicas y de conectividad usadas para la clasificación

NPV		CNV
Instrumento	Puntajes	Métricas
Examen Cognitivo de Addenbrooke	Puntaje total	Conectividad de distancia frontal derecha
	Atención	Conectividad de distancia frontal izquierda
Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey	Memoria	Semilla frontal derecha-temporal derecha
	Fluidez verbal	Semilla frontal derecha-parietal izquierda
	Lenguaje	Semilla frontal izquierda-temporal derecha
	Habilidades visuales-espaciales	Semilla frontal izquierda-parietal izquierda
Batería INECO Frontal Screening	Inmediata	
	Distractor	
	Retardada	
	Falso positivo	
	Puntaje total	
	Programación motora	
	Control inhibitorio motor	
	Instrucciones conflictivas	
Repetición de dígitos atrás		
Memoria de trabajo verbal		
Memoria de trabajo espacial		
Capacidad de abstracción		
Control inhibitorio verbal		

Tabla suplementaria 2. Comparación de los valores medios de conectividad entre las ROI (pacientes con vcDFT versus grupo control)

DFT versus CTL	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
R1	-	.45	.09	.74	.47	.04	.45
R2	-	-	.02	.57	.45	.11	.45
R3	-	-	-	.57	.57	.10	.53
R4	-	-	-	-	.70	.70	.45
R5	-	-	-	-	-	.53	.57
R6	-	-	-	-	-	-	.57
R7	-	-	-	-	-	-	-

Tabla suplementaria 3. Comparación de los valores medios de conectividad entre las ROI (pacientes con EA versus grupo control)

EA/CTL	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
R1	-	.67	.27	.92	.98	.98	.53
R2	-	-	.48	.59	1.0	.30	.27

R1= frontal izquierda, R2= frontal derecha, R3= temporal derecha, R4= posterior derecha, R5= posterior izquierda, R6= temporal izquierda y R7= Central. Valores *p* obtenidos mediante comparación del test de Wilcoxon (sin corrección) para los valores medios de conectividad entre las ROI. Comparación entre los pacientes con EA versus el grupo control. ROI utilizadas: frontal izquierda (R1), frontal derecha (R2), temporal izquierda (R6), temporal derecha (R3), posterior izquierda (R5), posterior derecha (R4) y central (R7).

Tabla suplementaria 4. Puntuaciones z de las tasas de precisión para pacientes con vcDFT versus grupo control

Pacientes con vcDFT versus grupo control			
Nombre de la variable	Puntuación z	Nombre de la variable	Puntuación z
Capacidad de abstracción (IFS)	1.40	Semilla frontal derecha-parietal izquierda	0.94
Fluidez verbal (ACE)	1.39	Semilla frontal izquierda-temporal derecha	0.71
Puntaje total (ACE)	1.19	Semilla frontal derecha-temporal derecha	0.69
Memoria inmediata (RAVLT)	0.84	Semilla frontal izquierda-parietal izquierda	0.13
Puntaje total (IFS)	0.81	Conectividad de distancia frontal derecha	-1.04
Memoria (ACE)	0.47	Conectividad de distancia frontal izquierda	-1.43
Falso positivo (RAVLT)	0.46		
Memoria retardada (RAVLT)	0.37		
Habilidades visuales-espaciales (ACE)	0.23		
Distractor (RAVLT)	0.21		
Lenguaje (ACE)	0.02		
Control inhibitorio verbal (IFS)	0.02		
Instrucciones conflictivas (IFS)	-0.20		
Memoria de trabajo espacial (IFS)	-0.23		
Atención (ACE)	-0.71		
Programación motora (IFS)	-1.24		

Memoria de trabajo verbal (IFS)	-1.55		
Control inhibitorio motor (IFS)	-1.55		
Repetición de dígitos atrás (IFS)	-1.93		

Tabla suplementaria 4. Puntuaciones z de las tasas de precisión para pacientes con vcDFT versus el grupo control. En esta tabla se muestran las puntuaciones z de las tasas de precisión de clasificación relacionada con las variables individuales con respecto a cada grupo variables. Las tasas de precisión de clasificación se calcularon para la clasificación de los pacientes con vcDFT versus el grupo control donde solamente se usó una variable para implementar el algoritmo de la SVM. La puntuación z de los valores de precisión da una idea de la importancia de cada variable en este grupo variables con respecto a la clasificación ($z(v_i) = (v_i - \text{media}([v_1, v_2, \dots, v_n]) / (\text{sd}([v_1, v_2, \dots, v_n])))$).

Tabla suplementaria 5. Puntuaciones z de las tasas de precisión para los pacientes con EA versus el grupo control

Pacientes con EA versus grupo control			
Nombre de la variable	Puntuación z	Nombre de la variable	Puntuación z
Memoria retardada (RAVLT)	1.25	Semilla frontal izquierda-parietal izquierda	1.01
Control inhibitorio verbal (IFS)	1.21	Semilla frontal derecha-temporal derecha	0.90
Memoria de trabajo espacial (IFS)	1.02	Semilla frontal derecha-parietal izquierda	0.71
Puntaje total (IFS)	0.78	Conectividad de distancia frontal derecha	-0.46
Memoria (ACE)	0.76	Conectividad de distancia frontal izquierda	-0.84
Puntaje total (ACE)	0.73	Semilla frontal izquierda-temporal derecha	-1.32
Fluidez verbal (ACE)	0.69		
Memoria inmediata (RAVLT)	0.52		
Distractor (RAVLT)	0.24		
Atención (ACE)	0.21		
Capacidad de abstracción (IFS)	0.11		
Programación motora (IFS)	0.10		
Habilidades visuales-espaciales (ACE)	0.02		
Control inhibitorio motor (IFS)	-0.67		
Instrucciones conflictivas (IFS)	-0.71		
Lenguaje (ACE)	-0.92		
Memoria de trabajo verbal (IFS)	-1.73		
Repetición de dígitos atrás (IFS)	-1.73		
Falso positivo (RAVLT)	-1.88		

Tabla suplementaria 5: Puntuaciones z de las tasas de precisión para pacientes con EA versus el grupo control. En esta tabla se muestran las puntuaciones z de las tasas de precisión de clasificación relacionada con las variables individuales con respecto a cada grupo de variables. Las tasas de precisión de clasificación se calcularon para la clasificación de los pacientes con EA versus el grupo control donde solamente se usó una variable para implementar el algoritmo de la SVM. La puntuación z de los valores de precisión da una idea de la importancia de cada variable en este grupo de variables con respecto a la clasificación ($z(v_i) = (v_i - \text{media}([v_1, v_2, \dots, v_n]) / (\text{sd}([v_1, v_2, \dots, v_n])))$).

Tabla suplementaria 6. Puntuaciones z de las tasas de precisión para pacientes con vcDFT versus pacientes con EA

Pacientes con vcDFT versus pacientes con EA			
Nombre de la variable	Puntuación z	Nombre de la variable	Puntuación z
Memoria (ACE)	1.92	Semilla frontal derecha-parietal izquierda	1.93
Memoria retardada (RAVLT)	1.56	Semilla frontal izquierda-temporal derecha	0.05
Capacidad de abstracción (IFS)	1.07	Conectividad de distancia frontal derecha	-0.21
Memoria de trabajo espacial (IFS)	0.84	Conectividad de distancia frontal izquierda	-0.33
Puntaje total (ACE)	0.83	Semilla frontal derecha-temporal derecha	-0.47
Atención (ACE)	0.54	Semilla frontal izquierda-parietal izquierda	-0.96
Control inhibitorio verbal (IFS)	0.52		
Falso positivo (RAVLT)	0.49		
Programación motora (IFS)	0.30		
Memoria inmediata (RAVLT)	-0.03		
Puntaje total (IFS)	-0.19		
Distractor (RAVLT)	-0.54		
Repetición de dígitos atrás (IFS)	-0.69		
Lenguaje (ACE)	-0.72		
Habilidades visuales-espaciales (ACE)	-0.97		
Control inhibitorio motor (IFS)	-1.01		
Instrucciones conflictivas (IFS)	-1.21		
Fluidez verbal (ACE)	-1.29		
Memoria de trabajo verbal (IFS)	-1.42		

Tabla suplementaria 6. Puntuaciones z de las tasas de precisión para los pacientes con vcDFT versus pacientes con EA. En esta tabla se muestran las puntuaciones z de las tasas de precisión de clasificación relacionada con las variables individuales con respecto a cada grupo de variables. Las tasas de precisión de clasificación se calcularon para la clasificación de los pacientes con vcDFT versus los pacientes con EA donde solamente se usó una variable para implementar el algoritmo de la SVM. La puntuación z de los valores de precisión da una idea de la importancia de cada variable en este grupo de variables con respecto a la clasificación ($z(v_i) = (v_i - \text{media}([v_1, v_2, \dots, v_n]) / (\text{sd}([v_1, v_2, \dots, v_n])))$).

Tabla suplementaria 7. Clasificación de los resultados de sensibilidad y especificidad para las comparaciones de los grupos

	NPV		CNV		NPV + CNV	
	Sensibilidad	1 – Especificidad	Sensibilidad	1 - Especificidad	Sensibilidad	1 - Especificidad
Pacientes con vcDFT versus grupo control	0.83 (0.14)	0.16 (0.12)	0.87 (0.18)	0.32 (0.15)	0.9 (0.12)	0.13 (0.1)
Pacientes con EA versus grupo control	0.84 (0.12)	0.1 (0.08)	0.57 (0.27)	0.59 (0.18)	0.85 (0.12)	0.11 (0.08)
Pacientes con	0.68 (0.2)	0.35 (0.19)	0.72 (0.2)	0.28 (0.21)	0.77 (0.18)	0.31 (0.2)

vcDFT versus pacientes con EA						
--	--	--	--	--	--	--

Medias y desviaciones estándar. CNV = Variables de conectividad, NPV = Variables neuropsicológicas, vcDFT = Variante conductual de la demencia frontotemporal, EA= Enfermedad de Alzheimer.

Figuras suplementarias

Figura suplementaria 1: Tamaños del efecto para el análisis de conectividad como función de distancia en la comparación entre los pacientes con vcDFT y el grupo control

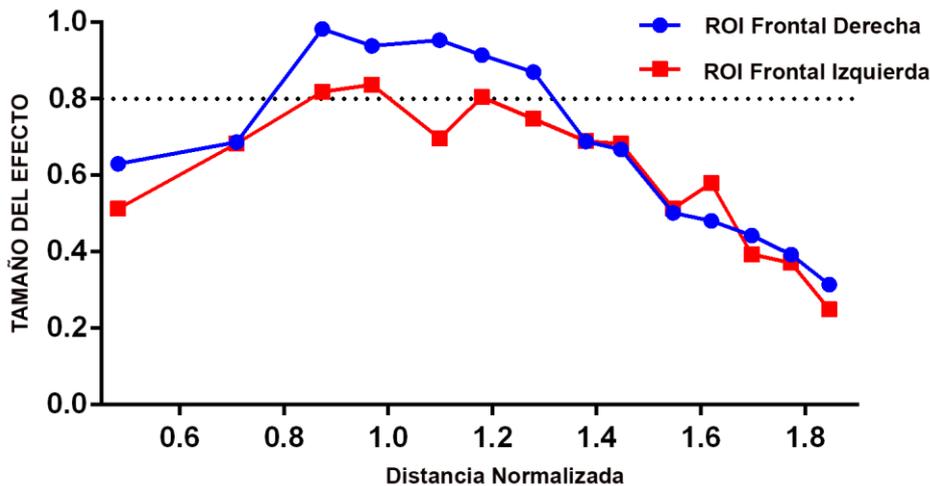


Figura suplementaria 1. Tamaños del efecto para el análisis de conectividad como función de distancia en la comparación entre los pacientes con vcDFT y el grupo control. Para un conjunto de distancias, calculamos el tamaño del efecto (*d* de Cohen) de la conectividad en la comparación entre los pacientes con vcDFT y el grupo control. Se muestran los tamaños del efecto para los patrones de conectividad asociados con cada ROI frontal que produjo diferencias significativas en los análisis de conectividad como función de distancia. La línea discontinua marca el límite de los tamaños de efecto grandes (*d* de Cohen = 0.8). Los tamaños de efecto más importantes se observan en el rango de medio alcance (0.8-1.4) mientras que se puede ver un tamaño de efecto menor en el rango de corto alcance (0-0.8) y en el de largo alcance (1.4-1.8).

Figura suplementaria 2. Análisis de conectividad funcional (grupo con EA)

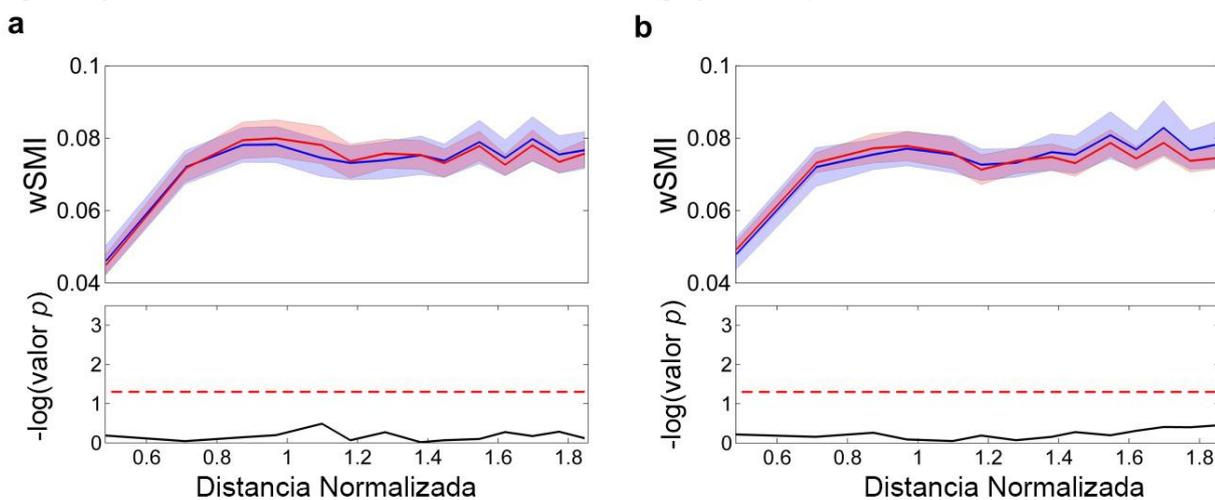


Figura suplementaria 2. Análisis de conectividad funcional (grupo con EA). A. Conectividad como función de distancia de la ROI frontal izquierda: los pacientes con EA se muestran en rojo y el grupo control, en azul. Los resultados se muestran como $-\log(\text{valor } p)$ por distancia; los valores p que cruzan la línea de puntos son < 0.05 . **B. Conectividad como función**

de distancia de la ROI frontal derecha: los pacientes con EA se muestran en rojo y el grupo control, en azul. Los resultados se muestran como $-\log$ (valor p) por distancia; los valores p que cruzan la línea de puntos son < 0.05 .

Figura suplementaria 3. Análisis de semillas para la comparación entre los pacientes con EA y el grupo control

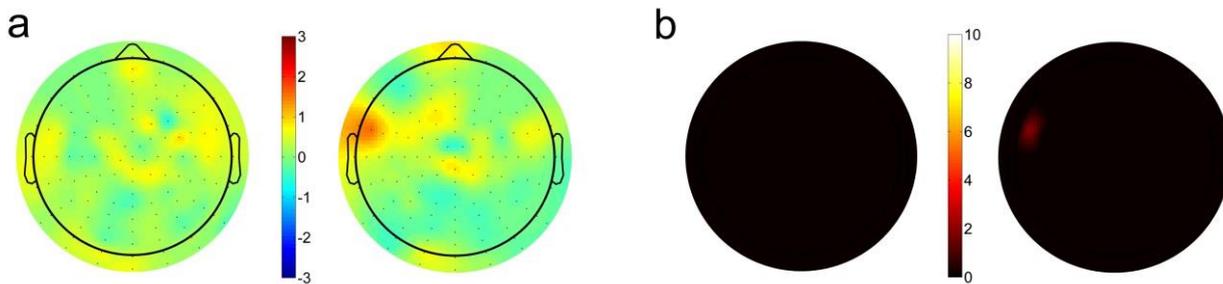


Figura suplementaria 3. Análisis de semillas para la comparación entre los pacientes con EA y el grupo control. A. Análisis de semillas (valores medios): los mapas del cuero cabelludo del valor medio de los valores p (a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con EA y su grupo control) se muestran para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores indica $-\log$ [media (valores p)] veces el signo de W , donde W es la estadística de Wilcoxon menos el valor esperado bajo la hipótesis nula. Los valores > 1.3 o < -1.3 son estadísticamente significativos. **B. Análisis de semillas (corrección mediante FDR):** los mapas del cuero cabelludo que cuantifican el número de conexiones (asociadas a la ROI semilla) y que presentaron diferencias significativas (valor p a partir del test de Wilcoxon entre los pacientes con EA y el grupo control con corrección mediante FDR < 0.05) para cada electrodo. Los mapas muestran los resultados para las semillas frontal izquierda (izquierda) y frontal derecha (derecha). La barra de colores muestra el número de conexiones con diferencias estadísticamente significativas (valores $p < 0.05$).

Figura suplementaria 4. Comparación de los valores de las variables de conectividad en las muestras de control agrupadas por edad

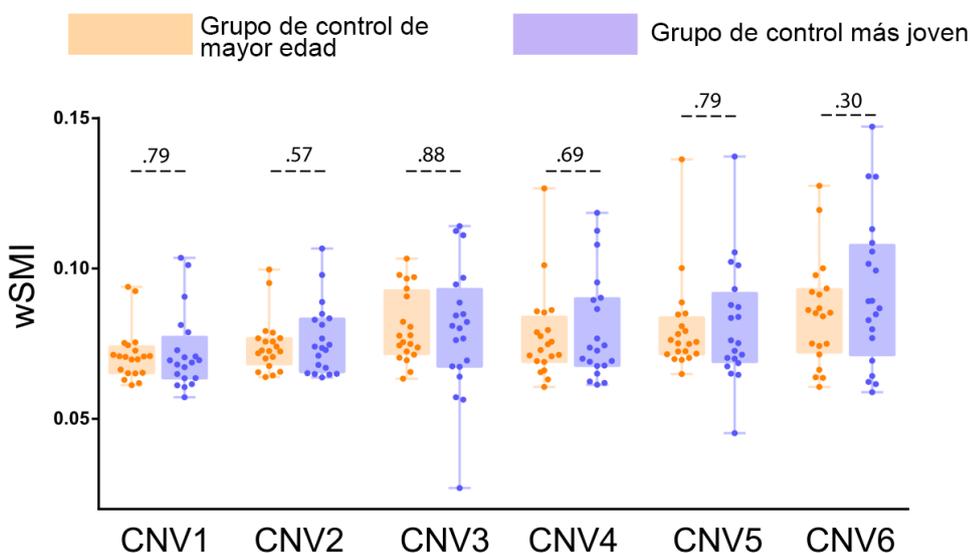


Figura suplementaria 4. Comparación de los valores de las variables de conectividad en las muestras de control agrupadas por edad. Para evaluar el efecto de la edad en las variables de conectividad usadas en la clasificación de los sujetos, analizamos las métricas que dividían al grupo control en dos: grupo control de mayor edad ($n = 20$, $M = 71.75$, $SD = 4.04$) y un grupo control más joven ($n = 20$, $M = 58.1$, $SD = 5.97$). Se emplearon pruebas t para comparar cada medición de conectividad entre los grupos. CNV1: distancia de conectividad frontal derecha, CNV2: distancia de conectividad frontal izquierda, CNV3: conectividad entre la semilla frontal derecha temporales derechos, CNV4: conectividad entre la semilla frontal derecha y el centro parietal izquierdo, CNV5: conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros temporales derechos, CNV6: conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros parietales izquierdos. No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las mediciones (se muestran los valores p sobre la línea de puntos).

Figura suplementaria 5. Comparación de los valores de las variables de conectividad en la muestra del grupo control agrupados por edad

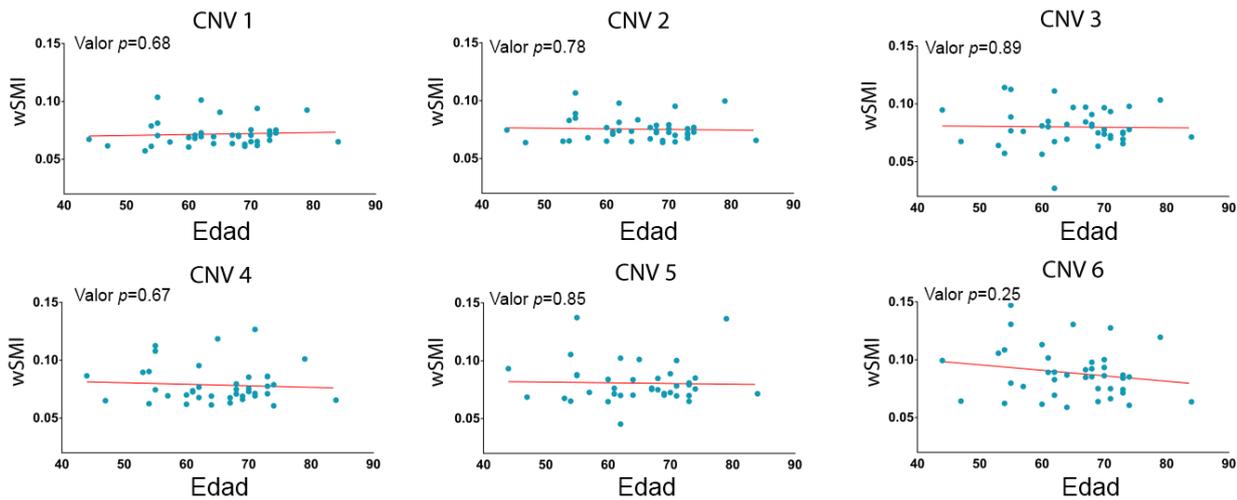


Figura suplementaria 5. Comparación de los valores de las variables de conectividad en la muestra del grupo control agrupados por edad. Para evaluar el efecto de la edad en las variables de conectividad usadas en la clasificación de los sujetos, también implementamos un análisis de regresión lineal. Las variables analizadas fueron las siguientes: CNV1: distancia de conectividad frontal derecha, CNV2: distancia de conectividad frontal izquierda, CNV3: conectividad entre la semilla frontal derecha y los centros temporales derechos, CNV4: conectividad entre la semilla frontal derecha y el centro parietal izquierdo, CNV5: conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros temporales derechos, CNV6: conectividad entre la semilla frontal izquierda y los centros parietales izquierdos. No se encontraron asociaciones significativas (los valores p y los parámetros β de los ajustes de la regresión lineal se muestran en cada panel).

Figura suplementaria 6. Clasificación de los sujetos según la variable de edad

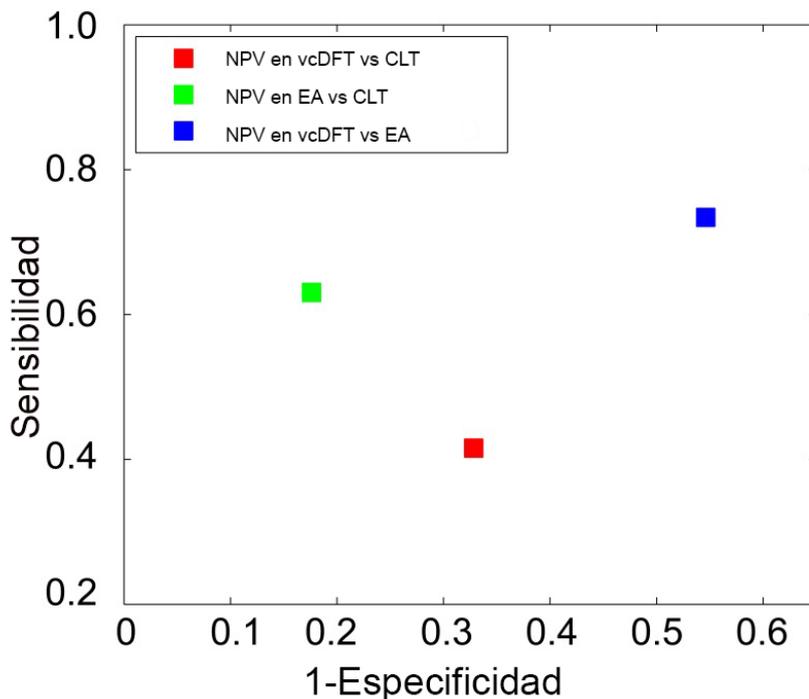


Figura suplementaria 6. Clasificación de los sujetos según la variable de edad. Usando una clasificación con SVM basada en la variable de edad, probamos la irrelevancia en la clasificación. Esperábamos que, si la edad pudiera explicar el poder de clasificación obtenido cuando usamos las variables neuropsicológicas o de conectividad, entonces la tasa de clasificación dada solamente por la edad debería ser mejor que la obtenida en otros análisis de clasificación o, al menos, similar. Obtuvimos una tasa de clasificación de 60% para los pacientes con vcDFT con respecto al grupo control, 77% para los pacientes con EA con respecto al grupo control y 59% para los pacientes con vcDFT con respecto a los pacientes con EA. La sensibilidad y $1 -$ especificidad y sus desviaciones estándar fueron, respectivamente, 0.42 (0.22) y 0.33 (0.22)

pacientes con vcDFT con respecto al grupo control, 0.62 (0.05) y 0.17 (0.27) para los pacientes con EA con respecto al grupo control y 0.73 (0.12) y 0.55 (0.16) para los pacientes con vcDFT con respecto a los pacientes con EA.

REFERENCIAS

WS, N. (2006). What is a support vector machine? *Nature Biotechnology*, 25, 1565-1567.

- Baez, S., Couto, B., Torralva, T., Sposato, L. A., Huepe, D., Montanes, P., . . . Ibanez, A. (2014). Comparing moral judgments of patients with frontotemporal dementia and frontal stroke. *JAMA Neurol*, 71(9), 1172-1176. doi:10.1001/jamaneuro.2014.347
- Chandaka, S., Chatterjee, A., & Munshi, S. (2009). Cross-correlation aided support vector machine classifier for classification of EEG signals. *Expert Systems with Applications*, 36(2), 1329-1336. doi:10.1016/j.eswa.2007.11.017
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175-191. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695343>
- García-Cordero, I., Sedeno, L., Fraiman, D., Craiem, D., de la Fuente, L. A., Salamone, P., . . . Ibanez, A. (2015). Stroke and Neurodegeneration Induce Different Connectivity Aberrations in the Insula. *Stroke*, 46(9), 2673-2677. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009598
- Hsieh, S., Schubert, S., Hoon, C., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 36(3-4), 242-250. doi:10.1159/000351671
- Ibanez, A., Cetkovich, M., Petroni, A., Urquina, H., Baez, S., Gonzalez-Gadea, M. L., . . . Manes, F. (2012). The neural basis of decision-making and reward processing in adults with euthymic bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PLoS One*, 7(5), e37306. doi:10.1371/journal.pone.0037306
- King, J. R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., . . . Dehaene, S. (2013). Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol*, 23(19), 1914-1919. doi:10.1016/j.cub.2013.07.075
- Lindau, M., Jelic, V., Johansson, S. E., Andersen, C., Wahlund, L. O., & Almkvist, O. (2003). Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 15(2), 106-114. doi:67973
- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berríos, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55(11), 1613-1620. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113213>
- Nishida, K., Morishima, Y., Yoshimura, M., Isotani, T., Irisawa, S., Jann, K., . . . Koenig, T. (2013). EEG microstates associated with salience and frontoparietal networks in frontotemporal dementia, schizophrenia and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*, 124(6), 1106-1114. doi:10.1016/j.clinph.2013.01.005
- Nishida, K., Yoshimura, M., Isotani, T., Yoshida, T., Kitaura, Y., Saito, A., . . . Kinoshita, T. (2011). Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clin Neurophysiol*, 122(9), 1718-1725. doi:10.1016/j.clinph.2011.02.011
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., . . . Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(Pt 9), 2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
- Ricci, M., Graef, S., Blundo, C., & Miller, L. A. (2012). Using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) to differentiate alzheimer's dementia and behavioural variant fronto-temporal dementia. *Clin Neuropsychol*, 26(6), 926-941. doi:10.1080/13854046.2012.704073
- Szucs, D., & Ioannidis, J. P. (2017). Empirical assessment of published effect sizes and power in the recent cognitive neuroscience and psychology literature. *PLoS Biol*, 15(3), e2000797. doi:10.1371/journal.pbio.2000797
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Lopez, P., & Manes, F. (2009). INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(5), 777-786. doi:10.1017/S1355617709990415