

Conectividad Funcional derivada del EEG en la Enfermedad de Parkinson sin Demencia

Autores: Sheila Berrillo Batista, Lilia María Morales Chacón, Ivonne Pedroso Ibáñez, Alejandro Armando Peláez Suárez, Abel Sánchez Coroneaux, Maydelin Alfonso Alfonso, Ada Iris Calzada Delgado.

RESUMEN

INTRODUCCION La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta sobre todo a la sexta década de la vida. **OBJETIVOS** Evaluar la conectividad funcional derivada del EEG y las propiedades topológicas de la red en pacientes con EP sin demencia (EP-SD) en estado de reposo. **SUJETOS Y METODOS** Se realizó un estudio transversal de casos y controles en 26 pacientes con diagnóstico EP-SD y 26 sujetos sanos. El electroencefalograma (EEG) se obtuvo en estado de vigilia, analizándose la conectividad funcional calculada a partir de la matriz de sincronización espacial entre los electrodos. Para la cuantificación de la teoría de grafos se evaluaron los parámetros coeficiente de clusterización, longitud del camino medio, eficiencia local y global y la conectividad global. **RESULTADOS** Los pacientes con EP mostraron un incremento de la sincronización para la frecuencia beta y una disminución para las frecuencias alfa, theta y delta en comparación con los sujetos sanos (test de permutaciones $p < 0.05$). En las propiedades topológicas de la red, la eficiencia local y la longitud del camino medio beta, theta y delta, así como el coeficiente de clusterización alfa, beta, theta y delta fueron mayores en los sujetos sanos en comparación con los pacientes con EP ($p < 0.05$, t test muestras independientes). **CONCLUSIONES** Las alteraciones de la conectividad funcional y los hallazgos en la teoría de grafos para todas las bandas de frecuencia del EEG en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia estudiados evidencian una desestructuración de la red funcional hacia una red más aleatoria.

Palabras Clave: Conectividad Funcional. Demencia. EEG. Enfermedad de Parkinson. Teoría de grafos.

Palabras de cabecera: Conectividad Funcional en la Enfermedad de Parkinson.

INTRODUCCIÓN

La EP es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por la coexistencia de un síndrome rígido- acinético, temblor de reposo e inestabilidad postural, afecta de 8 a 18 casos nuevos por cada 100000 habitantes, con el pico máximo en la sexta década de la vida.(1-4).

Además de los síntomas motores, la EP se acompaña de síntomas no motores que en muchas ocasiones son los síntomas iniciales de la enfermedad y pueden ser confundidos con otras patologías e inclusive achacarse a la senectud. Los más frecuentes son los trastornos del sueño, los trastornos cognitivos, la ansiedad, depresión, dolores de etiología inespecífica y algunos autores plantean que el 80% de los pacientes con una supervivencia prolongada pueden desarrollar demencia.(2, 4-11).

En la EP la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta de los ganglios basales causan una disfunción en los circuitos motores que conectan los ganglios basales con el tálamo y la corteza cerebral. Estas alteraciones asociadas a la presencia de agregados proteicos de alfa-sinucleína (α -syn) en el citoplasma celular, conocidos como cuerpos de Lewy dan lugar a los síntomas cardinales de esta enfermedad (12-15).

Las principales investigaciones realizadas en la EP se han enfocado principalmente en los estudios metabólicos, genéticos, imagenológicos y clínicos. Recientemente se han incorporado los estudios de Conectividad Funcional (CF) principalmente derivados de imágenes con asociación de la presencia o ausencia de demencia y trastornos cognitivos síntomas que con tanta frecuencia acompañan a esta enfermedad(16-20).

Con relación a esto la resonancia magnética funcional ha sido utilizada por varios autores para analizar los patrones de CF y la teoría de grafos en pacientes con EP(21-25). Sin embargo, los resultados han sido muy variables dados por disminuciones o aumentos de la CF que dependen de las redes o circuitos neuronales que resulten de interés para los investigadores.

En estudios realizados a partir de la magnetoencefalografía (MEG) los autores reportan un incremento de la conectividad en las bandas de frecuencia alfa, theta y delta en pacientes con EP-SD (26), mientras que en pacientes con EP con demencia (EP-D) se observa una reducción de la CF en los rangos delta, theta y alfa predominando en las regiones intertemporales y frontotemporales(16, 26, 27). Los registros obtenidos directamente sobre la corteza motora durante la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico muestran una disminución de la sincronización para la banda de frecuencia beta(28).

Se han realizado solo dos estudios de CF derivados del EEG en la EP, en el primero los principales hallazgos reportados hablan a favor de una desconexión en la banda de frecuencia alfa intra e interhemisferico al compararlos con un grupo control(29), en el segundo estudio se evalúa la teoría de grafos describiendo un aumento de las conexiones locales y de la eficiencia global

(disminución de la longitud del camino medio) en los pacientes con EP-SD, por el contrario, en los pacientes con EP-D reportan una disminución de las conexiones locales(30). De manera general los incrementos en la sincronización para la banda de frecuencia beta han sido relacionados con los trastornos motores de esta patología y los síntomas no motores se asocian a disminución de la sincronización en las bandas de frecuencia alfa, theta y delta(28).

El EEG tiene una gran ventaja sobre los estudios de imágenes funcionales por tener una mayor resolución temporal, es de fácil adquisición, requiere de una mínima participación del paciente y no depende de la respuesta verbal o motora que está tan afectada en la EP. Teniendo en cuenta esto la CF derivada del EEG nos podría ayudar a entender los mecanismos neurofisiológicos relacionados con alteraciones de las redes cerebrales funcionales que pudieran estar implicados en la EP-SD siendo esta condición una de las menos estudiadas.

Sujetos y Métodos:

Diseño y población:

Se realizó un estudio transversal de casos y controles en el periodo comprendido entre los años 2019 y 2020 en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La muestra estuvo conformada por 26 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopático sin demencia en estadios II-III según la escala de Hoehn y Yahr y 26 sujetos sanos igualados en edad y sexo.

Para el diagnóstico de la EP se utilizaron los criterios Operacionales del Banco de Cerebros de Londres (Brain Bank of London(BBL))(31). Todos los pacientes fueron atendidos y evaluados integralmente según el programa protocolizado en el CIREN, que comprendía historia clínica, anamnesis, examen físico general y neurológico completo, neuropsicológico, neurofisiológicos e imagenológicos, así como exámenes de laboratorio que ayudaron a emitir y confirmar su diagnóstico final.

La ausencia de demencia se declaró después de aplicada una amplia batería de estudios neuropsicológicos, se empleó la Escala de Mattis para la evaluación de la Demencia–2da edición (MDRS-2, del inglés Mattis Dementia Rating Scale-2) validada y recomendada por la MDS(32) y se utilizaron además los criterios diagnósticos para el DCL asociado a la EP publicados por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS) en el año 2012(33).

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

Del total de 26 pacientes con EP, 16 (61,5%) eran de sexo masculino, con una edad media de 58.38 (7.65) años.

Datos demográficos de la muestra:

	Enfermedad de Parkinson 26 casos M (DS/%)	Sujetos Sanos 26 casos M (DS/%)
Edad (7.64)	58.38 (7.65)	57.61
Sexo (masculino) (73.07%)	16 (61.5%)	19
Escolaridad (Univ.) (76.92%)	17 (65.38%)	20
Años de evolución de la enfermedad	5.5 (3.48)	-
UPDRS (on)	19 (7.63)	-

Recolección de los datos:

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

Análisis de conectividad derivada de EEG:

La CF fue calculada a partir de las ventanas seleccionadas del EEG para el análisis espectral de la señal, obteniéndose la mayor probabilidad de sincronización entre todas las comparaciones posibles de los electrodos, denominada matriz de sincronización espacial (del inglés synchronization likelihood). A partir de esa matriz de sincronización se calcularon las propiedades topológicas de la red en el estado funcional de vigilia con los ojos cerrados. Se determinó para las cuatro bandas de frecuencia Alfa, Beta, Theta

y Delta. Para el análisis de las bandas de frecuencia se tomaron los rangos: Alfa 8-12 Hz, Beta 13-20 Hz, Theta 4-7 Hz, Delta 1-4 Hz. La SL evalúa rangos entre 1 (alta sincronización) y 0 (baja sincronización o desincronización). La descripción de los detalles técnicos de estas medidas y sus propiedades están descritas en Stam y Van Dijk (2002) (34). El cálculo de las medidas de SL fue realizado mediante el uso de un software interno desarrollado en el Centro de Neurociencias de Cuba.

Análisis topológico de la red: el análisis teórico de grafos se realizó a partir de la matriz de sincronización de todas las combinaciones posibles de electrodos. Para la realización de estos análisis se utilizó una programación implementada en Matlab R2008b. Los parámetros que se evaluaron fueron: El coeficiente de clusterización (proporción de conexiones entre los vecinos más cercanos relativos al máximo número de conexiones posibles), Longitud del camino medio (mínimo número de aristas que deben transcurrir de un nodo a otro, refleja la eficiencia de comunicación en una red), Eficiencia local (refleja cuan conectados están los nodos vecinos, sub-red local), Eficiencia global (refleja cuan conectado está cualquier par de nodos) y Conectividad global (conectividad global de cada canal con el resto).

Análisis estadístico:

Para establecer las diferencias entre las matrices de sincronización de los dos grupos evaluados se aplicó un Test de Permutaciones implementado en Matlab. Para el resto del procesamiento estadístico se utilizó el programa Statistica 8.0 Copyright StatSoft.Inc. 1984-2007. Para el análisis de las diferencias entre los pacientes con EP y el grupo control en relación con variables cuantitativas se utilizó el T-test para muestras independientes. La Correlación de Spearman fue usada para la correlación entre la FAB y las propiedades topológicas de las redes. El valor de significación se estableció $p < 0.05$ en todos los casos.

Resultados

Los resultados de la SL evidencian diferencias significativas (test de permutaciones $p < 0.05$) entre los dos grupos de EP y Sujetos sanos en todas las bandas de frecuencias estudiadas. La Figura 1 muestra que en los pacientes con EP se evidenció una menor cantidad de conexiones estadísticamente significativas para las frecuencias alfa, theta y delta, y mostro un incremento de la sincronización para la frecuencia beta al compararlos con los sujetos sanos. Resultado obtenido a partir del análisis de las matrices de sincronización graficando las conexiones estadísticamente significativas entre los dos grupos de EP y sujetos sanos.

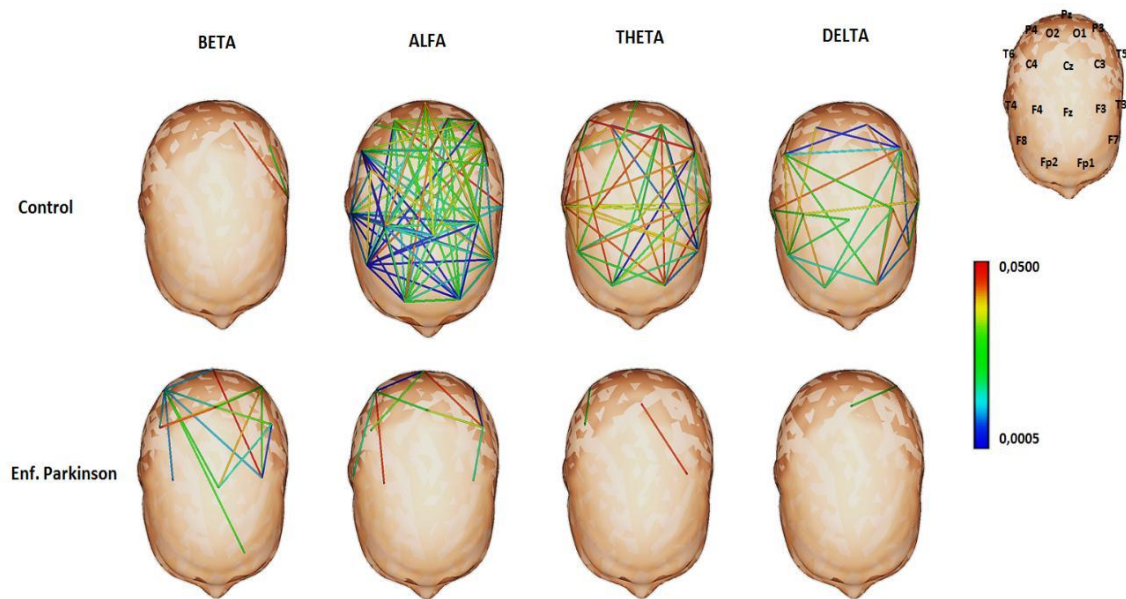


Figura # 1 Muestra la cantidad de conexiones estadísticamente significativas para los dos grupos de Enfermedad de Parkinson (EP) y Control en las frecuencias alfa, beta, theta y delta, test de permutaciones $p < 0.05$. La barra de colores indica los rangos de valores de la p , donde el rojo representa $0.05 > p > 0.022$, verde $0.022 > p > 0.011$, azul $p < 0.01$. Véase que los pacientes con EP tienen una disminución de la sincronización para la frecuencia del alfa, theta y delta y un incremento para la frecuencia beta.

Se analizaron las diferencias en las propiedades topológicas de la red obtenidas a partir de las matrices de sincronización para todas las bandas de frecuencia entre los dos grupos estudiados mostrando diferencias estadísticamente significativas T-test $p < 0.05$ en una gran cantidad de las variables estudiadas. Los pacientes con EP mostraron una disminución tanto de la segregación (clusterización beta, alfa, theta y delta, eficiencia local beta, theta y delta), figuras 2 y 3, como de la integración de las redes neurales (longitud del camino medio beta, theta y delta) al compararlos con el grupo control, figura 4. En el resto de las propiedades de redes no se encontraron diferencias significativas.

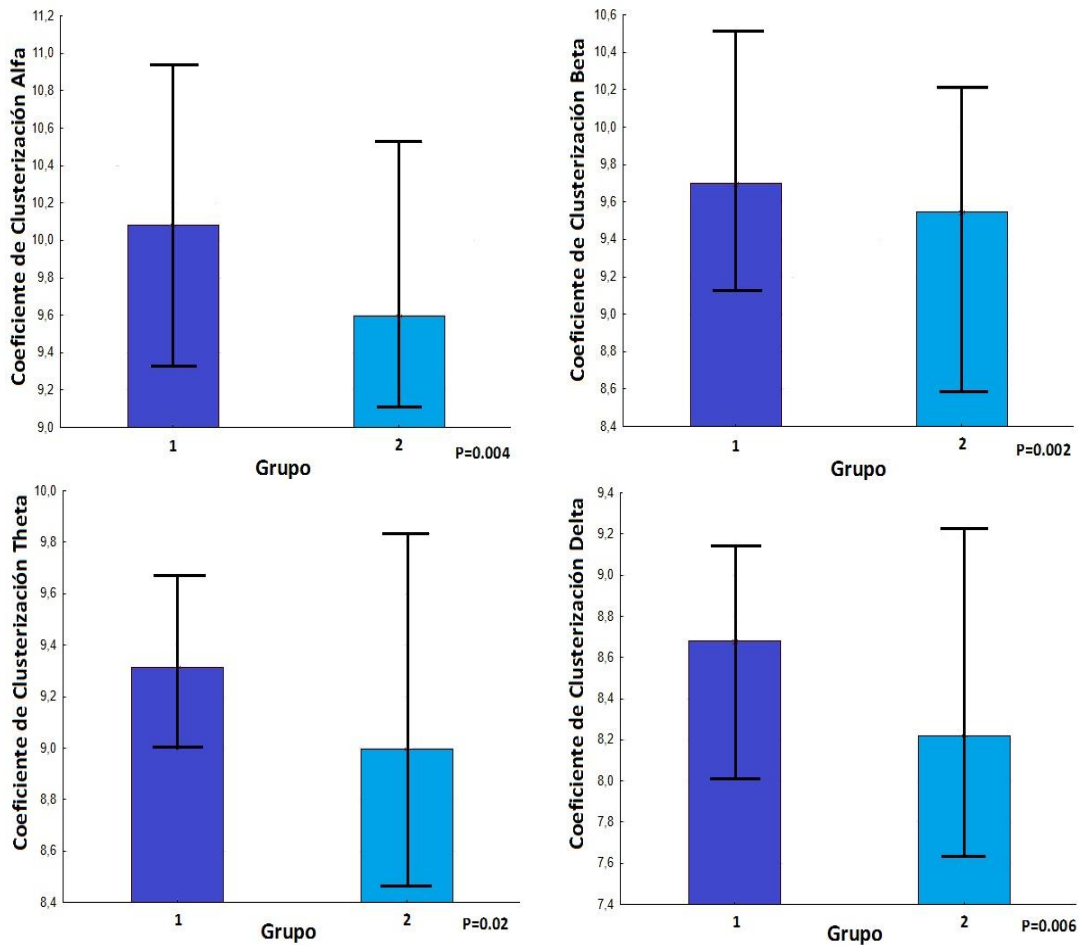


Figura # 2 Diferencias en el coeficiente de clusterización para las frecuencias alfa, beta, theta y delta en función de los dos grupos controles sanos (1) y Enfermedad de Parkinson (2). Nótese que el coeficiente de clusterización para todas las bandas de frecuencia fue mayor en los controles sanos en comparación con los pacientes con Enfermedad de Parkinson. T-test $p < 0.05$ para todos los casos.

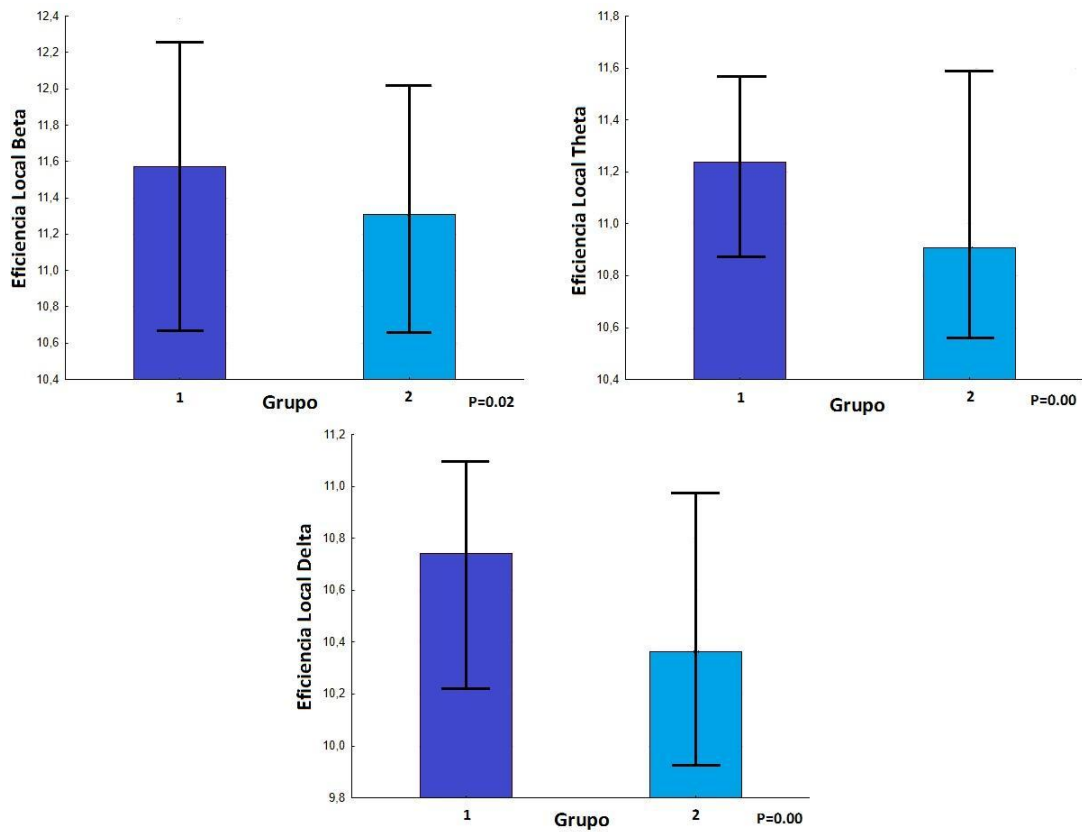


Figura # 3 Diferencias en la eficiencia local beta, theta y delta en función de los dos grupos controles sanos (1) y Enfermedad de Parkinson (2). Nótese que la eficiencia local para las bandas de frecuencia beta, theta y delta fue mayor en los controles sanos en comparación con los pacientes con Enfermedad de Parkinson. T-test $p < 0.05$ para todos los casos.

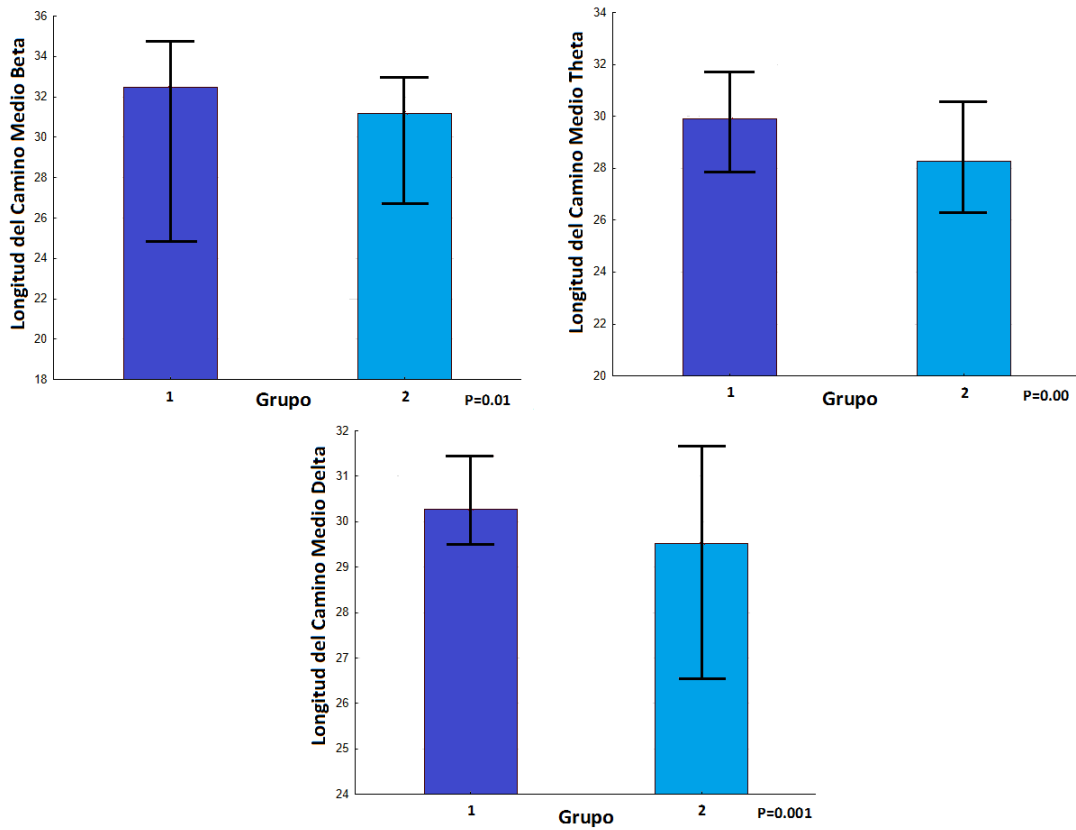


Figura # 4 Diferencias en la longitud del camino medio beta, theta y delta en función de los dos grupos controles sanos (1) y Enfermedad de Parkinson (2). Nótese que la longitud del camino medio para las bandas de frecuencia beta, theta y delta, fue mayor en los controles sanos en comparación con los pacientes con Enfermedad de Parkinson. T-test $p < 0.05$ para todos los casos.

Discusión

En nuestro estudio pretendemos evaluar cómo se pierde la arquitectura de las redes cerebrales en las enfermedades neurológicas específicamente en el EP-SD. Identificamos que los pacientes con EP-SD mostraron una disminución en los patrones de CF estadísticamente significativas al compararlos con el grupo control en todas las bandas de frecuencias estudiadas excepto la frecuencia beta donde se constató un incremento de los patrones de CF.

En los últimos años se han realizado varios estudios de CF en la EP, sin embargo, existen pocos reportes en la literatura que estudien los patrones de CF derivados del EEG en este grupo de pacientes. Solo Babiloni et. al.(29) reportó una disminución para la frecuencia alfa intra e interhemisférico de igual manera en los pacientes con EP y enfermedad de Alzheimer. Martina et. al. 2019 después de una revisión sistemática encontró reportes de incremento de la CF en la frecuencia beta y una disminución en las bandas de frecuencias alfa, theta y delta en pacientes con EP sin demencia (EP-SD), siendo este patrón más distintivo en los pacientes con EP-D (28). Silberstein et. al. 2005, Moazami et. al. 2008 y George et. al. 2013 en estudios derivados de la RMF reportaron un aumento de la coherencia en la banda de frecuencia beta en paciente con EP-SD y en pacientes con EP-D Fonseca et. al. 2013 reporto iguales resultados(35-38).

A diferencia de nuestro estudio Stoffers et. al. 2008 utilizando la MEG reportó un incremento de la CF en el rango de frecuencia alfa en pacientes con diagnóstico reciente de EP (26). Por otro lado, Bosboom et. al. encontró que en pacientes con EP-SD al compararlos con un grupo control mostraron un aumento de la CF para las bandas de frecuencias alfa, theta y delta entre diferentes áreas del cerebro, sin embargo en pacientes con EP-D reporto una disminución de la CF en las bandas de frecuencia alfa, theta y delta predominando en las regiones fronto-temporales e intertemporales(16). Klassen et. al. 2011 y Ponsen et. al. 2012(27, 39) reportaron iguales resultados.

Los resultados de la CF en los pacientes con EP reportados en la literatura son muy variables. Esta variabilidad depende en gran medida de la diversidad de los métodos de análisis utilizados para la obtención de la CF, así como la heterogeneidad de la muestra entre los diferentes estudios. Por este motivo nos resulta difícil correlacionar nuestros resultados con las investigaciones realizadas por otros autores.

No obstante, nuestros hallazgos hablan a favor de una alteración de la red funcional para todas las bandas de frecuencias estudiadas en los pacientes con EP-SD al compararlos con los sujetos sanos. Sin embargo, es de notar que el patrón encontrado en nuestros pacientes es más distintivo de los pacientes con EP-D según lo reportado por otros autores(16, 27, 39), lo que nos hace plantear la necesidad de evaluar la CF en pacientes con EP-SD versus EP-D con el método empleado en nuestro estudio.

La teoría de grafos permite hacer un análisis macroscópico de las conexiones cerebrales a nivel local y global, analizando la forma en que los nodos (neuronas, núcleos neuronales, columnas corticales, etc.) y sus enlaces funcionales están organizados a diferentes escalas. Los pacientes con EP-SD estudiados mostraron una disminución de la segregación para todas las bandas de frecuencia asociado a una menor eficiencia de esta red local, por otra parte, mostraron una mayor integración dado por una disminución de la longitud del camino medio en las bandas de frecuencia beta, theta y delta siendo esta red más eficiente a nivel global al compararla con los sujetos sanos.

Hasta la fecha solo hemos encontrado un estudio de teoría de grafos derivado del EEG en la EP. Rene et. al. 2014 describen un aumento de las conexiones locales y de la eficiencia global (disminución de la longitud del camino medio) en los pacientes con EP-SD, por el contrario, en los pacientes con EP-D reportan una disminución de las conexiones locales(30).

Ese mismo año Olde Dubbelink et. al. realizaron un estudio derivado de la MEG mostrando una disminución de la clusterización local sin cambios en la longitud del camino medio delta en pacientes con EP en comparación con el grupo control. Cuatro años después realizaron el mismo estudio con la misma muestra encontrando una mayor disminución de la clusterización local en múltiples bandas de frecuencias y solo disminución de la longitud del camino medio para la banda de frecuencia alfa, asociando estos cambios de las redes cerebrales a largo plazo con el deterioro de las funciones motoras y cognitivas(40).

El comportamiento de las redes cerebrales en nuestro grupo control muestra una estructura de mundo pequeño (small-world networks), una alta densidad de conexiones neuronales a nivel local combinado con la existencia de algunas conexiones de largo alcance, muy congruente con lo descrito en la literatura(41-44). Sin embargo, los resultados de la teoría de grafos que muestran los pacientes con EP-SD antes descritos, evidencian una desestructuración de la red funcional hacia una red más aleatoria, alejándose de lo que sería una red funcional óptima.

Conclusiones:

Las alteraciones de la conectividad funcional y los hallazgos en la teoría de grafos para todas las bandas de frecuencia del EEG en los pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia estudiados evidencian una desestructuración de la red funcional hacia una red más aleatoria.

Bibliografía

1. E. Lezcano JCG-E, J.J. Zarranz. Enfermedades caracterizadas por movimientos anormales (enfermedades extrapiramidales o de los ganglios basales). 2013 Elsevier España, SL. Capítulo 18:375-421.
2. Zhou-Wei Zhan L-ZL, Er-Han Yu, Jia-Wei Xin, Lin Lin, Hai-Long Lin, Qin-Yong Ye, Xiao-Chun Chen, Xiao-Dong Pan. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia. *CNS Neurosci Ther.* 2018;1-9.
3. Tabernero ME MF, Cossini FC, Politis DG. Cognición social en demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y en demencia frontotemporal variante conductual. *Rev Neurol* 2017;65:539-45.
4. Bocanegra Y T-ON, Pineda D. Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Rev Neurol.* 2014;59:555-69.
5. Mina Ansari SAM, Farzaneh Ghazi Sherbaf, Abozar Hedayatnia and Mohammad Hadi Aarabi. Comparison of structural connectivity in Parkinson's disease with depressive symptoms versus non-depressed: a diffusion MRI connectometry study. *International Psychogeriatric Association.* 2018:1-8.
6. Chaudhuri KR HD, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5:235-45.
7. Hely MA RW, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008;23:837-44.
8. R. G. Alteraciones cognitivas y demencia en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 1):S13-6.
9. Sevillano-García MD MR. Síntomas no motores en enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. *Rev Neurol.* 2010;50 (Supl 2):S95-104.
10. Toribio-Díaz ME C-AF. Subtipos de deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson y factores predictores de conversión a demencia. *Rev Neurol* 2015;61:14-24.
11. Rodríguez-Constenla I C-LI, Bellas-Lamas P, Cebrián E. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010;50 (Supl 2):S33-9.
12. R. Yuvaraj MM, U. Rajendra Acharya, Hojjat Adeli, Norlinah Mohamed Ibrahim, Edgar Mesquita. Brain functional connectivity patterns for emotional state classification in Parkinson's disease patients without dementia. *Behavioural Brain Research.* 2015:1-49.
13. Harith Akram CW, Jonathan Hyam, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, et al. L-Dopa Responsiveness is Associated With Distinctive Connectivity Patterns in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Disorders.* 2017:1-10.
14. Erro ME MM, Zandio B. . Bases fisiopatológicas de los síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010;50 (Supl 2):S7-13.
15. A. M-C. Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. ¿Cuál es el significado del temblor de reposo? . *Rev Neurol.* 2010;50 (Supl 4):S22-3.

16. Bosboom JL SD, Stam CJ, Berendse HW, Ech Wolters. Cholinergic modulation of MEG resting-state oscillatory activity in Parkinson's disease related dementia. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:910-5.
17. Gabriel Salazar Tortolero FM, Espanol G2, Estevez M2 and Rey A1. EEG Findings in Diffuse Lewy Body Disease and Parkinson's Disease with Dementia. *Brain Disorders & Therapy*. 2015;4:1.
18. Chun-Xiao Han JW, Guo-Sheng Yi, Yan-Qiu Che. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease. *Cogn Neurodyn*. 2013;7:351-9.
19. Singh A. Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2018;pp.1-10.
20. M. Hassana LC, P. Benqueta, A. Delvalc, C. Leroyc, et al. Functional connectivity disruptions correlate with cognitive phenotypes in Parkinson's disease. *NeuroImage: Clinical* 2017;14:591-601.
21. Gottlick M MT, Heldmann M, Kasten M, Hagenah J, Kramer U. . Altered Resting State Brain Networks in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2013; 8(10):e77336.
22. Baggio HC S-LR, Segura B, Marti MJ, Valdeoriola F, Compta Y, Tolosa E, Junqué C. Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(9):4620-34.
23. Skidmore F KD, Liu Y, He G, Bullmore E, Pardalos PM. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neurosci Lett* 2011;499:47-51.
24. Wu T LX, Wang L, Hallett M, Zang Y, Li K, Chan P. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. . *Hum Brain Mapp*. 2011;32:1443-57.
25. Tessitore A EF, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, Corbo D, Cirillo G, Barone P, Tedeschi G. Defaultmode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology* 2012;79:2226-32.
26. Stoffers D. Bosboom JI DJ, Wolters ECh, Stam CJ, Berendse HW. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. *Neuroimage*. 2008;41:212-22.
27. Klassen BT HJ, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VG, Sabbagh MN, et al. . Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson's disease dementia. *Neurology*. 2011;77:118-24.
28. Martina Bocková IR. Impairment of brain functions in Parkinson's disease reflected by alterations in neural connectivity in EEG studies: A viewpoint. *Clinical Neurophysiology*. 2019;130:239-47.
29. Babiloni C DPC, Lizio R, Noce G, Lopez S, Soricelli A, et al. . Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Clinical Neurophysiology* 2018;129(4):766-82.
30. Rene L. Utianski JNC, Elisabeth C.W. van Straaten, Thomas G. Beach, Brittany N. Dugger, Holly A. Shill, Erika D. Driver-Dunckley, Marwan N. Sabbagh, Shyamal Mehta, Charles H. Adler, and Joseph G. Hentz.

- Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography. *Neuroreport* 2014; 25(16):1266-71.
31. Gibb W LA. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1988;51(6):745-52.
 32. Villeneuve S R-BJ, Joncas S, Postuma RB, Latreille V, Gagnon J-F. Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2011;31(3):210-7.
 33. Litvan I GJ, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. . Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement disorders* 2012;27(3):349-56.
 34. Stam CJ vDB. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets. . *Phys D*. 2002;163:236-41.
 35. Silberstein P PA, Kuhn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, et al. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. *Brain*. 2005;128(Pt 6):1277-91.
 36. Moazami-Goudarzi M SJ, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. . Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of Parkinsonian patients. *Neuroimage* 2008; 41(3):985-97.
 37. George JS SJ, Mak-Mccully R, Houser M, Poizner H, Aron AR. . . Dopaminergic therapy in Parkinson's disease decreases cortical beta band coherence in the resting state and increases cortical beta band power during executive control. *Neuroimage Clin* 2013;3:261-70.
 38. Fonseca L TG, Carvas P, Machado E. . Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia. *Clin Neurophysiol* 2013;124(10):1970-4.
 39. Ponsen MM SC, Bosboom JL, Berendse HW, Hillebrand A. A three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: An MEG study using atlas-based beamforming. . *Neuroimage Clin*. 2012;2:95-102.
 40. Olde Dubbelink KT HA, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain*. 2014;137(1):197-207.
 41. Stam CJ vSE. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(6):1067–87.
 42. Stam CJ RJ. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomedical Physics* 2007, 1:3. *Nonlinear Biomedical Physics* 2007;1:3.
 43. Smit DJ SC, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ. Heritability of "small-world" networks in the brain: A graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Hum Brain Mapp*. 2008;29(12):1368-78.

44. Sporns O ZJ. The small world of the cerebral cortex. . Neuroinformatics.
2004;2(2):145-62.