

## Aportación del electroencefalograma en el autismo

Montserrat Palau-Baduell, Antonio Valls-Santassusana, Berta Salvadó-Salvadó, Mariona Clofent-Torrentó

**Resumen.** Los trastornos del espectro autista (TEA) se han asociado con fisiopatología en la organización y función cerebral. La electroencefalografía es una técnica no invasiva que proporciona información sobre la actividad electrocortical cerebral. Estudios electroencefalográficos (EEG) mediante *power spectra* han documentado diferencias asociadas a los individuos con TEA, particularmente en áreas frontales, que han sido funcionalmente relacionadas con funciones cognitivas que están alteradas en los individuos con TEA. Además, estudios EEG confirman cambios en la coherencia en individuos con TEA. Muchos estudios también han descrito altos índices de alteraciones EEG epileptiformes interictales en los niños con TEA con o sin historia de crisis. Varios estudios mediante polisomnografía han confirmado la presencia de alteraciones en la arquitectura del sueño en los niños con TEA. Estas alteraciones polisomnográficas incluyen reducción del sueño REM, latencia del sueño prologada, incremento de los despertares nocturnos, baja eficiencia del sueño, incremento de la fase 1 del sueño y disminución del sueño de ondas lentas, así como disminución de la densidad de actividad *spindle*. El objetivo de esta revisión es presentar datos de los hallazgos EEG en pacientes con TEA, haciendo énfasis en la actividad y la coherencia EEG, así como en las alteraciones EEG epileptiformes y los trastornos del sueño.

**Palabras clave.** Actividad EEG. Alteraciones EEG epileptiformes. Coherencia EEG. Electroencefalografía (EEG). Trastornos del espectro autista. Trastornos del sueño.

Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Infantil, COADI; Barcelona (M. Palau-Baduell, B. Salvadó-Salvadó, M. Clofent-Torrentó). Unitat d'Estudis Funcionals del Sistema Nerviós; Tarragona, España (A. Valls-Santassusana).

**Correspondencia:**

Dr. Montserrat Palau Baduell. Centro de Orientación y Asistencia al Desarrollo Infantil (COADI). Diputació, 297, 3.ª 2.ª. E-08009 Barcelona.

**E-mail:**

mpalaubaduell@gmail.com

**Declaración de intereses:**

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

**Aceptado tras revisión externa:** 07.01.13.

**Cómo citar este artículo:**

Palau-Baduell M, Valls-Santassusana A, Salvadó-Salvadó B, Clofent-Torrentó M. Aportación del electroencefalograma en el autismo. Rev Neurol 2013; 56 (Supl 1): S35-43.

© 2013 Revista de Neurología

### Introducción

El incremento de la prevalencia de los trastornos del espectro autista (TEA) ha motivado una mayor investigación en el campo de la neurofisiología con el fin de dilucidar las posibles etiologías de esta patología.

La presencia de epilepsia en niños con TEA ya fue documentada por primera vez por Kanner en 1943 en un artículo donde describía el trastorno autista. Sin embargo, hasta finales de la década de los ochenta no se realizó un estudio sistemático de la correlación entre las alteraciones electroencefalográficas (EEG) y autismo en una población de niños suecos nacidos entre la década de los setenta y ochenta [1]. Desde entonces hasta la actualidad, el número de trabajos publicados se ha incrementado sustancialmente. De igual modo, el avance en el tratamiento digital de las señales EEG ha facilitado enormemente el análisis de la actividad EEG.

Cada vez es más patente la idea que los TEA presentan una alteración en el equilibrio excitatorio/inhibitorio de la actividad neural. Por ejemplo, en individuos con TEA se han identificado mutaciones en genes implicados en la expresión de neurotransmisores excitadores e inhibidores (glutamato y ácido  $\gamma$ -aminobutírico), así como mutaciones en genes

relacionados con neurotransmisores excitadores e inhibidores que causan déficits sociales y cognitivos en modelos animales de autismo. A pesar de las evidencias celulares y moleculares, existen pocos estudios sobre el desequilibrio excitatorio/inhibitorio en el circuito cortical macroscópico de los pacientes con TEA. Dicho desequilibrio se puede investigar de forma no invasiva a través de los patrones de las oscilaciones neurales; de esta manera, la actividad oscilatoria refleja la actividad sincrónica de grandes poblaciones de neuronas mediante las interacciones excitatorias/inhibitorias. La actividad oscilatoria es perceptible en el cuero cabelludo por una amplia variedad de frecuencias (menos de 1 Hz hasta más de 100 Hz), y parece ser un principio básico de la función cerebral, sustentando la cognición, la percepción y la sensación [2-5].

La técnica neurofisiológica del electroencefalograma permite la evaluación de la actividad electrocortical del cerebro y puede captar la actividad cerebral espontánea. La actividad EEG espontánea, con sus bandas de frecuencia típicas (delta: 1-4 Hz; theta: 4-8 Hz; alfa: 8-13 Hz; beta: 13-35 Hz; y gamma: > 35 Hz) se considera una buena medida del estado fisiológico cerebral. En los sujetos adultos, en reposo y con los ojos cerrados, suele predominar el ritmo alfa de frecuencia entre 8 y 12 Hz, de pre-

dominio topográfico en las regiones cerebrales posteriores, y ritmos de alta frecuencia beta en las áreas más anteriores.

Los individuos con TEA presentan alteraciones en los patrones de actividad EEG y en la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales [6,7].

### Actividad EEG

La señal electrocortical registrada mediante electrodos situados en el cuero cabelludo refleja la actividad sincrónica entre millones de neuronas en el tejido subyacente a una localización determinada. Esta señal se puede descomponer mediante un análisis espectral en bandas de frecuencia: delta (0,5-4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30 Hz) y gamma (30-40 Hz o mayor). La actividad en cada banda de frecuencia parece estar asociada a funciones específicas.

Se han realizado pocos estudios de actividad EEG en reposo en niños con autismo [8]. Dawson et al examinaron la actividad EEG durante un estado basal de alerta en niños autistas con TEA. En comparación con los controles, el grupo autista mostró actividad EEG significativamente reducida en las bandas delta, theta y alfa, con predominio en las regiones frontales y temporales, manifestando diferencias más destacadas en el hemisferio izquierdo que en el derecho [9].

Stroganova et al encontraron que los niños autistas tienen un incremento generalizado de la actividad EEG en todas las bandas en el hemisferio izquierdo en comparación con el derecho. Esto se interpreta como que los niños autistas presentan menor capacidad para generar actividad EEG en la corteza temporal derecha [10].

Con respecto a los resultados del electroencefalograma cuantitativo, Linden ha identificado subtipos de autismo, como patrón de sobreexcitación (incremento de actividad beta difusa), presencia de actividad epileptiforme e incremento difuso de actividad delta/theta [11,12]. Los hallazgos más replicados en estudios de EEG cuantitativo en retraso madurativo incluyen exceso de actividad basal de onda lenta, mayor coherencia, menor asimetría como reflejo de una menor lateralización interhemisférica, junto con excesiva actividad alfa frontal bilateral [13]. Dawson et al describieron signos de lateralización inversa en el 30% de los pacientes autistas [9].

Las diferencias de la actividad EEG en reposo, particularmente en las regiones frontales, se han relacionado funcionalmente con funciones cognitivas que pueden ser relevantes en los TEA.

Estudios EEG en hermanos de niños con TEA muestran que las propiedades de la actividad EEG en reposo pueden diferenciar a los niños con alto riesgo y los niños con bajo riesgo. La asimetría EEG en la actividad alfa es menor en los niños con alto riesgo. Asimismo, los niños con alto riesgo tienen menor actividad en todas las bandas de frecuencia a los 6 meses de edad respecto a los niños con bajo riesgo, y los subsiguientes índices de cambio en la actividad espectral difieren entre los dos grupos en todas las bandas de frecuencias. Las diferencias en la cantidad de actividad entre ambos grupos son dinámicas durante este período de desarrollo. Las diferencias en las actividades delta, theta y beta desaparecen a los 24 meses de edad, pero las actividades alfa y gamma permanecen distintas en niños con alto riesgo [14,15].

### Actividad delta

El hallazgo del incremento de actividad delta relativa en niños autistas ha sido replicado por varios autores, y es más prominente en las regiones anteriores [5,6,8]. Las alteraciones de la actividad delta se han relacionado con una desconexión entre la sustancia blanca y la sustancia gris, y también con alteraciones talámicas. La elevada actividad delta en los niños con TEA puede ser un indicador general de disfunción neurológica, más que una alteración específica de los pacientes con TEA [5]. Por lo contrario, Coben et al hallaron que los niños autistas presentan reducciones globales de la actividad delta absoluta y relativa [16].

### Actividad theta

El hallazgo del incremento de actividad theta en la región frontal, prefrontal y posterior en niños autistas ha sido descrito por distintos grupos [6,12,16,17]. Este hallazgo apoya la implicación de la red frontal en la patofisiología del autismo.

La actividad theta está implicada en funciones relacionadas con la memoria y se incrementa durante tareas que requieren memoria de trabajo y atención focalizada. Individuos con síndrome de Asperger muestran niveles bajos de actividad theta cuando están mirando caras que expresan emociones, comparados con los individuos control [18].

### Actividad alfa

En reposo domina la actividad alfa, que está relacionada con la atención, el procesamiento perceptual y la memoria semántica. La actividad alfa tiene un interés particular, porque refleja indirectamente el ni-

vel de excitabilidad cortical en las regiones donde se registra. Así, una elevada actividad alfa en reposo (actividad alfa sincronizada) indica desactivación o inactividad cortical. Contrariamente, una baja actividad alfa en reposo (actividad alfa desincronizada) se correlaciona con una mayor excitabilidad neuronal en las regiones cerebrales subyacentes.

Diversos estudios han mostrado un incremento de la actividad alfa en reposo en niños con TEA en comparación con niños control [19,20]. Sutton et al estudiaron la actividad alfa en un grupo de niños autistas de alto funcionamiento. Dicho grupo mostró un aumento significativo de la actividad alfa en las regiones centrotemporales, y un incremento significativo de la asimetría del hemisferio izquierdo en las regiones frontales y centrales [21].

Sin embargo, otros trabajos sugieren una disminución de la actividad alfa en niños con TEA [9] o no hallan diferencias respecto a los niños control [16]. Estudios en adultos con TEA han sugerido que la actividad alfa en reposo es menor que en el grupo control [6], o bien está regionalmente alterada en comparación con el grupo control [22], o no es muy diferente respecto a los controles [23]. Estas discordancias en los resultados pueden deberse a diferencias metodológicas entre los distintos estudios.

Mathewson et al obtuvieron que la actividad alfa con ojos abiertos es mayor en los pacientes con TEA respecto al grupo control, mientras que no hay diferencias en la actividad alfa con ojos cerrados. Asimismo, el grupo control mostró mayor supresión de la actividad alfa al abrir los ojos respecto al grupo TEA. Esta diferencia es consistente con el hecho de que la supresión de la actividad alfa está asociada a un óptimo funcionamiento neurológico, en especial de los procesos que sustentan la atención [7].

En los sujetos con TEA, la presencia de niveles bajos de actividad alfa y coherencia en regiones cerebrales posteriores están asociados con niveles superiores de atención al detalle. Estos hallazgos coinciden con los estudios que muestran que el procesamiento de la información detallada está aumentado en los trastornos autistas. Sin embargo, se supone que la atención dirigida al detalle en los sujetos control puede tener unas bases distintas a las que gobiernan la conducta atencional en los pacientes con TEA. Así, la tendencia a la atención automática a los detalles en los sujetos con TEA puede derivar de una actividad neuronal que es específica de los trastornos autistas [7].

### Actividad mu

El ritmo mu tiene una frecuencia dominante en la

banda 8-13 Hz y se registra en las derivaciones EEG rolándicas o centrales, localizadas sobre la circunvolución precentral. Aparece cuando el sistema motor está en reposo y se bloquea cuando se produce un movimiento del hemicuerpo contralateral, ya sea voluntario, pasivo o de actividad motora refleja [24].

Las neuronas espejo se activan durante la ejecución de una acción y durante la observación de la misma acción realizada por otra persona.

La monitorización de los niveles de supresión del ritmo mu mediante análisis EEG se puede usar como representación del funcionamiento de las neuronas espejo.

Diversos estudios han detectado la falta de supresión del ritmo mu en los pacientes con TEA durante la observación de los movimientos, lo que sugiere una disfunción del sistema de neuronas espejo. Este hecho contrasta con la presencia de supresión mu significativa al realizar ellos mismos un movimiento, lo que indica el correcto funcionamiento de otros sistemas sensitivomotores implicados en las acciones realizadas por uno mismo. Estos hallazgos son consecuentes con la implicación del sistema de neuronas espejo en los TEA [25-27].

### Actividad beta/gamma

Las actividades beta (15-30Hz) y gamma (30-60 Hz) tienen un papel importante en la codificación neural y están asociadas con la información perceptual. Múltiples evidencias sugieren que las propiedades de la actividad gamma y beta están alteradas en los sujetos con TEA [28,29].

Distintos trabajos han descrito resultados de un aumento de la actividad beta y gamma en pacientes con TEA. Elsabbagh et al hallaron un incremento de la actividad gamma en reposo (20-60 Hz) en las regiones central y temporal derecha en hermanos de pacientes con TEA [30]. Orekhova et al [31] detectaron un aumento de actividad beta y gamma (25-70 Hz) en niños entre 3 y 8 años con TEA. Asimismo, encontraron un incremento de actividad gamma durante una tarea de atención visual sostenida, el cual está relacionado con el grado de retraso del desarrollo. Los autores interpretaron estos resultados como indicativos de que la actividad EEG de alta frecuencia puede contribuir al desarrollo alterado encontrado en los TEA. Estos hallazgos de incremento de actividad gamma se han interpretado como evidencia de un exceso de conectividad en estado de reposo.

Por el contrario, otros grupos también han encontrado hallazgos de disminución de actividad

gamma inducida por respuesta a estímulos específicos, lo cual se interpreta como un fallo para combinar la activación neural en respuesta a estímulos determinados [31-33]. En el mismo sentido, Coben et al hallaron una reducción de la actividad beta absoluta en el hemisferio derecho [16].

Brock et al apuntaron que la alteración de la conectividad en los pacientes con TEA se podría manifestar por alteraciones de la activación gamma durante tareas específicas [34]. Diversos estudios EEG han proporcionado evidencias en este sentido. Grice et al observaron que los adultos controles muestran un incremento de actividad gamma frontal al mirar caras del derecho y una reducción de esta actividad al mirar caras invertidas, mientras que los adultos con autismo muestran un incremento de la actividad gamma frontal inducida por ambos supuestos (caras del derecho y caras invertidas) [32]. De manera similar, Brown et al encontraron que adolescentes con autismo muestran un incremento de la actividad gamma parietal inducida al realizar una tarea visual [35].

Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de Rubenstein y Merzenich sobre la presencia de altos niveles de excitación o bajos niveles de inhibición en circuitos neurales claves en los pacientes con TEA [3]. Distintos autores especulan que un control inhibitorio deficiente puede relacionarse con las evidencias de una organización estructural neuronal atípica en el autismo, como es el caso de las minicolumnas localizadas principalmente en áreas frontales y temporales, que intervienen en importantes procesos inhibitorios [36].

Otros grupos difieren de los resultados anteriores [37]. Las diferencias entre estos distintos resultados pueden deberse a la metodología utilizada en cada estudio (diseño del estímulo, métodos de análisis de datos, número de sujetos estudiados, características del grupo control) [38].

### Coherencia EEG

La coherencia EEG representa la consistencia de la diferencia de fase entre dos señales EEG cuando se comparan en el tiempo. El grado de conectividad entre dos derivaciones EEG separadas se puede estimar mediante la coherencia. Una coherencia elevada refleja la existencia de una abundante coordinación temporal en la actividad electrocortical entre dos ubicaciones EEG (fuerte conectividad), mientras que una baja coherencia sugiere que la actividad electrocortical en cada ubicación EEG es independiente y autónoma. La coherencia es un re-

flejo de la conectividad estructural y funcional entre las diferentes uniones neuronales [7].

Diversos estudios han comparado los hallazgos de coherencia EEG entre pacientes con TEA y población control. Los resultados de los distintos trabajos coinciden en que los pacientes con TEA presentan unos índices de coherencia marcadamente distintos a los del grupo control. Este hecho corrobora la existencia de alteraciones de la conectividad cerebral en los pacientes con TEA.

Cantor et al describieron una coherencia interhemisférica mayor en un grupo de niños con TEA de 4 a 12 años de edad. También obtuvieron una mayor coherencia en la frecuencia alfa en reposo en el grupo con TEA [8].

Murias et al evaluaron un grupo de adultos con TEA y destacaron una elevada coherencia theta en reposo, particularmente focalizada en el hemisferio izquierdo. Además, encontraron una reducción de la coherencia alfa en las áreas frontales, y entre las áreas frontales y otras regiones [6].

Coben et al hallaron una disminución global de la coherencia en reposo en un grupo de niños con TEA de 6 a 11 años de edad. Estos niños presentaban una disminución de la coherencia delta y theta intrahemisférica tanto en distancias cortas como largas entre electrodos; además obtuvieron una disminución de la coherencia interhemisférica y una reducción de la coherencia alfa [16].

De modo parecido a como describimos respecto a la actividad alfa, los hallazgos de coherencia alfa también son contradictorios.

Lazarev et al registraron electroencefalogramas durante la estimulación fótica a distintas frecuencias en un grupo de niños con TEA de edades comprendidas entre 6 y 14 años. Este grupo exhibía un incremento de coherencia a las distintas frecuencias de estimulación en el hemisferio izquierdo, pero no en el derecho. En estado de reposo, sin estimulación fótica, no había diferencias de coherencia entre los dos hemisferios [39].

Isler et al evaluaron la coherencia entre dos regiones homólogas de la corteza visual durante una estimulación visual en un grupo de niños con TEA en comparación con un grupo de controles. Los niños con TEA mostraron una coherencia significativamente reducida en las bandas delta y theta, lo que sugiere una disminución de la conectividad funcional entre regiones visuales bihemisféricas durante la estimulación visual [40].

Léveillé et al analizaron la coherencia EEG en reposo durante el sueño REM en un grupo de pacientes con TEA comparado con un grupo control, y hallaron que el grupo con TEA tenía mayor cohe-

rencia entre el área occipital izquierda y las regiones locales y entre el área occipital izquierda y las regiones alejadas. También obtuvieron una baja coherencia en las regiones frontales derechas [41]. Sheikhan et al también describieron un incremento bilateral de la coherencia en la banda gamma, especialmente en los lóbulos temporales, en un grupo de niños con TEA de 6 a 11 años de edad al compararlo con un grupo control [42]. Bartfeld et al estudiaron un grupo de adultos con TEA y detectaron una reducción de la coherencia a larga distancia (entre regiones frontales y occipitales) y un incremento de la coherencia a corta distancia (en regiones frontales) cuando se comparó con un grupo control [43].

Las diferencias en el diseño experimental, como la elección de las bandas del espectro, las regiones cerebrales, los estados cerebrales (activado o en reposo) y el tipo de análisis, así como el tamaño de las muestras, los rangos de edad y la gravedad del trastorno, contribuyen a que los resultados obtenidos sean heterogéneos y dificultan la obtención de un patrón de coherencia en los TEA [44].

### Actividad EEG epileptiforme

Los TEA están asociados con alta frecuencia a alteraciones EEG epileptiformes (prevalencia: 6-83%) y epilepsia (prevalencia: 0-46%) [45].

Gran número de trabajos describen cambios en la actividad EEG basal o alteraciones EEG epileptiformes interictales en los pacientes con TEA. Es importante destacar que estas alteraciones pueden aparecer en individuos con y sin crisis epilépticas, y pueden considerarse signos de disfunción cerebral. Esto plantea cuestiones sobre si estas descargas pueden considerarse como un biomarcador de disfunción cortical en esta población, y si estas descargas tienen una asociación causal con alguno de los fenotipos del autismo [46-49].

Una posible explicación para este solapamiento de epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y TEA es la existencia de un desequilibrio entre componentes excitadores (glutamato) e inhibidores (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), lo que conduciría a unos patrones de activación cortical anómalos, e incluso, probablemente, a un bajo umbral de crisis. Este desequilibrio sería producto del aumento del número de minicolumnas descrito en el autismo, lo que produciría un incremento localizado de activación en el contexto de una falta de inhibición asociada.

Las técnicas EEG permiten el registro de alteraciones EEG epileptiformes en los pacientes con TEA a pesar de ausencia de crisis epilépticas. Muchos

estudios han investigado la relación entre epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y autismo, obteniendo resultados variables. La presencia de crisis en TEA idiopáticos es mayor que en la población general, lo que sugiere que el autismo por sí mismo se asocia a un aumento del riesgo de epilepsia [50].

En la población general, la presencia de alteraciones EEG epileptiformes varía del 2 al 8%. En cambio, la actividad EEG epileptiforme está presente en un porcentaje mucho mayor en niños con autismo sin epilepsia, que varía entre el 6 y el 83%. Otro punto de interés es la asociación entre epilepsia, alteraciones EEG epileptiformes y regresión autista, que ocurre aproximadamente en un tercio de niños con TEA, generalmente entre los 18 y 24 meses de edad [51]. Diversos investigadores han estudiado este fenómeno y su relación con la epilepsia, debido a la idea de que una encefalopatía epiléptica puede tener un papel en la etiología del autismo. Sin embargo, los resultados son contradictorios, y la relación entre regresión y epilepsia en el autismo permanece sin clarificarse [52,53].

Las alteraciones EEG epileptiformes se presentan e incrementan gradualmente, principalmente durante la niñez, mientras que la epilepsia tiende a aparecer al aumentar la edad; el pico de crisis epilépticas en la población con TEA acontece entre los 5 y los 10 años de edad. La aparición de alteraciones EEG epileptiformes suele afectar principalmente a los niños con trastorno autista, seguidos de los niños con síndrome de Asperger y los niños con trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

Entre los tipos de epilepsias descritas en los pacientes con TEA, se encuentran: epilepsia focal (la más frecuente), epilepsia generalizada y convulsiones febriles (pueden o no preceder a la epilepsia). Todos los tipos de crisis pueden aparecer en los pacientes con TEA, como crisis parciales (con o sin generalización secundaria), ausencias, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis mioclónicas y ausencias atípicas.

Las alteraciones EEG epileptiformes registradas no son específicas, tanto desde el punto de vista topográfico, ya que pueden ser focales, multifocales o generalizadas, como morfológico [54].

Las alteraciones EEG epileptiformes focales se localizan con mayor frecuencia en las regiones frontales y temporales, seguidas de las regiones centrales, centrotemporoparietales, occipitales y parietales. Durante la niñez, las alteraciones aparecen en varias áreas, mientras que hacia la adolescencia son más predominantes en el área frontal [55-57].

La heterogeneidad de los resultados descritos en la bibliografía depende de las diferentes muestras y



métodos de estudio. Basándonos en los conocimientos actuales, no podemos saber por qué la epilepsia y las alteraciones EEG epileptiformes son tan frecuentes, particularmente en los casos idiopáticos. Además, es difícil definir el papel exacto que desempeñan la epilepsia y las alteraciones EEG epileptiformes en el autismo, aunque sí pueden empeorar el pronóstico para la conducta y la cognición. En los TEA, la epilepsia y las alteraciones EEG epileptiformes pueden representar un epifenómeno de una disfunción cerebral independiente de lesiones evidentes.

Diversos trabajos han documentado que la detección de alteraciones EEG epileptiformes es mayor utilizando registros de larga duración que incluyan registro de sueño, comparados con los electroencefalogramas de rutina; de hecho, como veremos más adelante, algunas de estas alteraciones sólo están presentes durante el sueño [58].

La decisión de tratar farmacológicamente las alteraciones EEG epileptiformes en ausencia de crisis epilépticas es una cuestión muy debatida y que sigue en controversia [52].

### Electroencefalograma de sueño

Numerosos trabajos han descrito las alteraciones del sueño características en los pacientes con TEA, ya sea en lo referente a la arquitectura y organización del sueño, como a los patrones EEG durante éste. La prevalencia estimada es del 40-80% en esta población, y representan uno de los trastornos clínicos más comunes entre los niños con TEA [59-62].

Los principales problemas del sueño descritos en los niños con TEA son un inicio tardío del sueño, discontinuidad en el mantenimiento del sueño y un despertar precoz por la mañana, lo que produce una reducción de la duración total del sueño nocturno. Otras alteraciones documentadas son un sueño irregular, frecuentes despertares nocturnos, despertares prolongados e hipersomnia, alternando con períodos cortos de sueño [63].

Las distintas hipótesis propuestas para la desregulación del sueño en el autismo incluyen alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, que regula el ritmo circadiano, y alteración en la producción de hormonas/neurotransmisores (melatonina/serotonina), ambas descritas en los niños con TEA.

La serotonina y la melatonina están implicadas en promover el sueño y en establecer un ciclo regular de vigilia/sueño. Diversos trabajos han demostrado alteraciones de los sistemas de la serotonina y la melatonina en el autismo. Chugani encontró una

disminución de la síntesis de serotonina en los niños con TEA en comparación con los controles [64]. También se han descrito bajas concentraciones de melatonina en sangre [65].

Desde el punto de vista del estudio neurofisiológico, la polisomnografía es una técnica no invasiva utilizada para estudiar los mecanismos básicos del sueño, y su utilidad ha sido probada para identificar marcadores característicos para distintas patologías. Distintos estudios polisomnográficos han confirmado la presencia de múltiples alteraciones en la arquitectura del sueño en los niños con TEA. Entre ellas se incluyen una latencia de sueño prolongada, incremento de despertares nocturnos, baja eficiencia del sueño, incremento de la fase 1 del sueño no REM y disminución del sueño de ondas lentas (fases 3 y 4 del sueño no REM), disminución de la densidad de actividad EEG *spindle* en la fase 2 del sueño no REM [66], así como cierta tendencia a una disminución de la actividad EEG delta e incremento de la actividad EEG theta en el sueño de ondas lentas [67]. Asimismo, también pueden presentar alteraciones del sueño REM, como una reducción de la cantidad de sueño REM y presencia de trastorno de conducta REM. Además, durante el sueño REM se ha registrado una disminución significativa de la actividad beta EEG sobre las áreas corticales visuales [17,68,69].

Los niños con historia de regresión autista muestran una latencia de sueño más prolongada al compararlos con los niños autistas sin historia de regresión [70].

El registro y análisis de la actividad EEG durante el sueño, mediante la realización de polisomnografías nocturnas o mediante registros EEG prolongados (24 h), permiten una mayor detección de la presencia de alteraciones epileptiformes durante el sueño en los niños con TEA, incluso en ausencia de crisis epilépticas.

Las alteraciones epileptiformes se concentran con más frecuencia en las regiones temporales y centrotemporales, y presentan una morfología de puntas y complejos punta-onda tanto a nivel focal, multifocal como generalizado [48].

### Conclusiones

Si hay algún factor que llama la atención al revisar los diferentes trabajos que estudian la actividad eléctrica cerebral en pacientes con TEA es la variabilidad, incluso la divergencia, de los resultados que ofrecen. Podría decirse que cuanto más se profundiza en el análisis EEG, mayor es la divergencia de

los resultados. Esta característica también la encontramos en los estudios de neuroimagen, de anatomía patológica, de tomografía por emisión de positrones...

No en todas las patologías esto es así. En patología vascular, por ejemplo, los cambios EEG son bien conocidos y estables en relación con el descenso en el flujo vascular. Algo similar se podría decir en el contexto de las encefalopatías metabólicas o infecciosas. Incluso en trastornos específicos del desarrollo, como el síndrome de Rett, las anomalías EEG son bien conocidas e incluso son un buen reflejo del estado evolutivo de la enfermedad. Entonces, ¿por qué el EEG es un cajón de sastre en los TEA? En nuestra opinión se pueden considerar varios factores. Primero, la propia heterogeneidad del autismo, implícita en la propia denominación de TEA. Pueden ser múltiples los mecanismos fisiopatológicos que conducen al autismo. Eso explicaría, al menos en parte, la variabilidad de los hallazgos EEG. En segundo lugar, pueden influir las diferencias metodológicas de los diferentes trabajos analizados, e incluso un factor de orden práctico, que todos los que hemos trabajado con niños autistas conocemos, pero que sorprendentemente no suele ser mencionado: el paciente autista es el menos colaborador que existe, y el análisis EEG necesita, para ser fiable, unas muestras lo más limpias de artefactos posibles. Cuanto más sofisticado sea este análisis, mayor es la limpieza que se requiere de la muestra.

En resumen, no se ha encontrado un patrón estable de alteración de las diferentes frecuencias que componen el electroencefalograma en los pacientes con TEA.

Más valor, en nuestra opinión, tiene el análisis de otros aspectos EEG, como la presencia de anomalías epileptiformes y el electroencefalograma de sueño.

La prevalencia de anomalías epileptiformes y de crisis epilépticas en la población autista es superior a la de la población normal. Esto es algo que está claro y es bien reconocido. Puede discutirse cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que explican esta relación, pero no la relación en sí. Esto nos lleva a otro tópico de actualidad: ¿deben tratarse estas anomalías? Existe divergencia, pero nuestra experiencia es que algunos aspectos conductuales pueden mejorar con el tratamiento farmacológico. La alta incidencia de estas anomalías hace aconsejable practicar una monitorización EEG prolongada, con fases de sueño incluidas, en pacientes autistas.

Asimismo, está bien reconocida la presencia de anomalías en la arquitectura EEG del sueño. Quizás es un aspecto no tan estudiado y, por ello, el más prometedor. Conocemos la importancia del sueño

en la consolidación del desarrollo neurológico, de la memoria y del aprendizaje.

#### Bibliografía

1. Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autistic-like conditions: a population-based study. *Arch Neurol* 1988; 45: 664-8.
2. Collins AL, Ma D, Whitehead PL, Martin ER, Wright HH, Abramson RK, et al. Investigation of autism and GABA receptor subunit genes in multiple ethnic groups. *Neurogenetics* 2006; 7: 167-74.
3. Rubenstein JL, Merzenich MM. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 255-67.
4. Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev* 2010; 90: 1195-268.
5. Cornew L, Roberts TP, Blaskey L, Edgar JC. Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2012; 42: 1884-94.
6. Murias M, Webb SJ, Greenon J, Dawson G. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 270-3.
7. Mathewson KJ, Jetha MK, Drmic IE, Bryson SE, Goldberg JO, Schmidt LA. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1798-809.
8. Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1986; 16: 169-87.
9. Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Lewy A, Castellote P. Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnorm Child Psychol* 1995; 23: 569-83.
10. Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M, et al. Abnormal EEG lateralization in boys with autism. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1842-54.
11. Linden M. QEEG subtypes of autistic spectrum disorder. ICNR Meeting, september 2005, and AABP meeting, april 2006.
12. Pop-Jordanova N, Zorcec T, Demerdzieva A, Gucev Z. QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder. *Nonlinear Biomed Phys* 2010; 4: 4.
13. Ogawa T, Sugiyama A, Ishiwa S, Suzuki M, Ishihara T, Sato K. Ontogenic development of EEG-asymmetry in early infantile autism. *Brain Dev* 1982; 4: 439-49.
14. Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, Nelson C. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med* 2011; 9: 18.
15. Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, Nelson CA. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PLoS One* 2012; 7: e39127.
16. Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, Barry RJ. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 1002-9.
17. Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, Mottron L, Godbout R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1368-73.
18. Yang HH, Savostyanov AN, Tsai AC, Liou M. Face recognition in Asperger syndrome: a study on EEG spectral power changes. *Neurosci Lett* 2011; 492: 84-8.
19. Chan AS, Leung WW. Differentiating autistic children with quantitative encephalography: a 3-month longitudinal study. *J Child Neurol* 2006; 21: 391-9.
20. Ogawa T, Sugiyama A, Suzuki M, Nakashita Y, Ishiwa S. Hemispheric lateralization of EEG in early infantile autism. *No To Shinkei* 1982; 34: 981-8.
21. Sutton SK, Burnette CP, Mundy PC, Meyer J, Vaughan A, Sanders C, et al. Resting cortical brain activity and social

- behavior in higher functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2005; 46: 211-22.
22. Daoust AM, Lusignan FA, Braun CMJ, Mottron L, Godbout R. EEG correlates of emotions in dream narratives from typical young adults and individuals with autism spectrum disorders. *Psychophysiology* 2008; 45: 299-308.
  23. Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in a baseline resting state network in autism. *Neuroreport* 2006; 17: 1687-90.
  24. Palau-Baduell M, Valls-Santasusana A, Salvadó-Salvadó B. Trastornos del espectro autista y ritmo mu. Una nueva perspectiva neurofisiológica. *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S141-6.
  25. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 24: 190-8.
  26. Bernier R, Dawson G, Webb S, Murias M. EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn* 2007; 64: 228-37.
  27. Oberman LM, Ramachandran VS, Pineda JA. Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1558-65.
  28. Sun L, Grützner C, Bölte S, Wibral M, Tozman T, Schlitt S, et al. Impaired gamma-band activity during perceptual organization in adults with autism spectrum disorders: evidence for dysfunctional network activity in frontal-posterior cortices. *J Neurosci* 2012; 32: 9563-73.
  29. Wright B, Alderson-Day B, Prendergast G, Bennett S, Jordan J, Whitton C, et al. Gamma activation in young people with autism spectrum disorders and typically-developing controls when viewing emotions on faces. *PLoS One* 2012; 7: e41326.
  30. Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Holmboe K, Garwood H, Tucker L, et al. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 31-8.
  31. Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, et al. Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1022-9.
  32. Grice SJ, Spratling MW, Karmiloff-Smith A, Halit H, Csibra G, De Haan M, et al. Disordered visual processing and oscillatory brain activity in autism and Williams syndrome. *Neuroreport* 2001; 12: 2697-700.
  33. Rippon G, Brock J, Brown C, Boucher J. Disordered connectivity in the autistic brain: challenges for the 'new psychophysiology'. *Int J Psychophysiol* 2007; 63: 164-72.
  34. Brock J, Brown CC, Boucher J, Rippon G. The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol* 2002; 14: 209-24.
  35. Brown C, Gruber T, Boucher J, Rippon G, Brock J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex* 2005; 41: 364-76.
  36. Casanova MF, Van Kooten IA, Switala AE, Van Engeland H, Heinsen H, Steinbusch HW, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 287-303.
  37. Milne E, Scope A, Pascalis O, Buckley D, Makeig S. Independent component analysis reveals atypical electroencephalographic activity during visual perception in individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 22-30.
  38. Stroganova TA, Orekhova EV, Prokofyev AO, Tsetlin MM, Gratchev VV, Morozov AA, et al. High-frequency oscillatory response to illusory contour in typically developing boys and boys with autism spectrum disorders. *Cortex* 2012; 48: 701-17.
  39. Lazarev VV, Pontes A, Mitrofanov AA, De Azevedo LC. Interhemispheric asymmetry in EEG photic driving coherence in childhood autism. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 145-52.
  40. Isler JR, Martien KM, Grieve PG, Stark RI, Herbert MR. Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 2035-43.
  41. Lévillé C, Barbeau EB, Bolduc C, Limoges E, Berthiaume C, Chevrier E, et al. Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res* 2010; 3: 280-5.
  42. Sheikhan A, Behnam H, Mohammadi MR, Noroozian M, Mohammadi M. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst* 2012; 36: 957-63.
  43. Barttfeld P, Wicker B, Cukier S, Navarta S, Lew S, Sigman M. A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia* 2011; 49: 254-63.
  44. Duffy FH, Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls – a large case control study. *BMC Med* 2012; 10: 64.
  45. Hrdlicka M. EEG abnormalities, epilepsy and regression in autism: a review. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 405-9.
  46. Parmeggiani A, Posar A, Antolini C, Scaduto MC, Santucci M, Giovanardi-Rossi P. Epilepsy in patients with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *J Child Neurol* 2007; 22: 1198-203.
  47. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007; 29: 486-90.
  48. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 267-71.
  49. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006; 47: 394-8.
  50. Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010; 32: 783-9.
  51. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.
  52. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res* 2009; 65: 599-606.
  53. Deonna T, Roulet E. Autism spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 79-82.
  54. Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications. *Clin EEG Neurosci* 2005; 36: 15-20.
  55. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010; 32: 791-8.
  56. Kawasaki Y, Shinomiya M, Takayanagi M, Niwa S. Paroxysmal EEG abnormalities and epilepsy in pervasive developmental disorders: follow-up study until adolescence and beyond. *Brain Dev* 2010; 32: 769-75.
  57. García-Peñas JJ. Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2): S35-45.
  58. Muñoz-Yunta JA, Salvadó B, Ortiz-Alonso T, Amo C, Fernández-Lucas A, Maestú F, et al. Clínica de la epilepsia en los trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2003; 36 (Supl 1): S61-7.
  59. Hering E, Epstein R, Elroy S, Iancu DR, Zelnik N. Sleep patterns in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1999; 29: 143-7.
  60. Goldman SE, Surdyka K, Cuevas R, Adkins K, Wang L, Malow BA. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 560-73.
  61. Miano S, Bruni O, Elia M, Trovato A, Smerieri A, Verrillo E, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 2007; 9: 64-70.
  62. Bruni O, Ferri R, Vittori E, Novelli L, Vignati M, Porfirio MC, et al. Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep* 2007; 30: 1577-85.



63. Chez MG, Buchanan T, Aimonovitch M, Mrazek S, Krasne V, Langburt W, et al. Frequency of EEG abnormalities in age-matched siblings of autistic children with abnormal sleep EEG patterns. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 159-62.
64. Chugani DC. Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 112-6.
65. Malow BA. Sleep disorders, epilepsy, and autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 122-5.
66. Limoges E, Mottron L, Bolduc C, Berthiaume C, Godbout R. Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 2005; 128: 1049-61.
67. Tani P, Lindberg N, Nieminen-Von Wendt T, Von Wendt L, Virkkala J, Appelberg B, et al. Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 147-52.
68. Buckley AW, Rodríguez AJ, Jennison K, Buckley J, Thurm A, Sato S, et al. Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164: 1032-7.
69. Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, Johnson K. Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med* 2010; 11: 659-64.
70. Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Miraglia D, Vagnoni C, Sebastiani T, et al. An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1888-97.

### Interest of electroencephalogram in autism

**Summary.** Autism spectrum disorders (ASD) have been associated with physiopathology in cerebral organization and function. Electroencephalography is a noninvasive technique that provides information about brain electrocortical activity. Electroencephalographic (EEG) studies using power spectra have documented differences associated with ASD, particularly in frontal areas that have been functionally linked to cognitive functions that are disrupted in individuals with ASD. Furthermore, EEG studies confirm coherence changes in individuals with ASD. Many studies have also reported high rates of interictal epileptiform EEG abnormalities in children with ASD with or without history of seizures. Several polysomnography studies have confirmed the presence of disrupted sleep architecture in children with ASD. Polysomnographic abnormalities include reduction of REM sleep, longer sleep latency, increased arousals, lower sleep efficiency, increased stage 1 sleep and decreased slow wave sleep as well as decreased density of spindle activity. The objective of this review is to present research data on the EEG findings in patients with ASD, with emphasis on their power EEG, coherence EEG, epileptiform EEG abnormalities and sleep disorders.

**Key words.** Autism spectrum disorders. Coherence EEG. Electroencephalography (EEG). Epileptiform EEG abnormalities. Power EEG. Sleep disorders.