

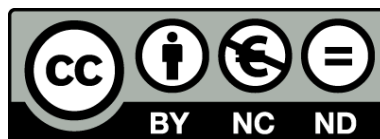


UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Oscilaciones lentas en la red cortical alterada:

Una caracterización de los modelos murinos
3xTg-AD, *SAMP8* y *Fmr1KO*

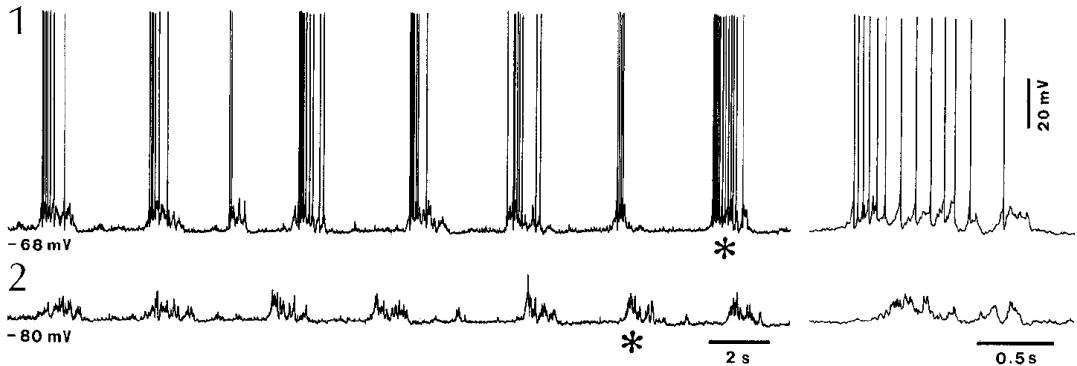
Patricia Castaño Prat



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**



Oscilaciones lentas en la red cortical alterada: una caracterización de los modelos murinos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1*KO

Tesis Doctoral
Patricia Castaño Prat

Directora: Dra. María Victoria Sánchez-Vives

Julio del 2017

Universitat de Barcelona
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer
Programa de Doctorado en Biomedicina

Oscilaciones lentas en la red cortical alterada: una caracterización de los modelos murinos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO*

Área: Neurociencias Clínicas y Experimentales

Grupo: Redes Corticales

Línea de investigación: Neurofisiología y Computación en Sistemas Corticales

Doctoranda:

Directora de tesis:

Patricia Castaño Prat

María Victoria Sánchez-Vives



Este trabajo ha sido financiado por los proyectos BFU2011-27094 y BFU2014-52467-R (M.V. Sanchez-Vives) del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), y por la beca predoctoral de la *Generalitat de Catalunya* FI-DGR2014.

“¡Sentid respeto y pudor ante el dormir! ¡Eso es lo primero! ¡Y evitad a todos los que duermen mal y están desvelados por la noche! Incluso el ladrón siente pudor ante el dormir: siempre roba a hurtadillas y en silencio por la noche. En cambio el vigilante nocturno carece de pudor, sin pudor alguno vagabundea con su trompeta. Dormir no es arte pequeño: se necesita, para ello, estar desvelado el día entero. Diez veces tienes que superarte a ti mismo durante el día: esto produce una fatiga buena y es adormidera del alma. Diez veces tienes que volver a reconciliarte a ti contigo mismo; pues la superación es amargura, y mal duerme el que no se ha reconciliado. Diez verdades tienes que encontrar durante el día: de otro modo, sigues buscando la verdad durante la noche, y tu alma ha quedado hambrienta. Diez veces tienes que reír durante el día, y regocijarte: de lo contrario, el estómago, ese padre de la tribulación, te molesta en la noche. Pocos saben esto: pero es necesario tener todas las virtudes para dormir bien.”

Friedrich Wilhelm Nietzsche
Así habló Zaratustra, 1883

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	1
PUBLICACIONES DE LA AUTORA	3
ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES.....	5
LISTA DE FIGURAS	7
LISTA DE TABLAS	11
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. La sincronización de la actividad oscilatoria.....	13
1.2. Las oscilaciones lentas: la actividad <i>por defecto</i> de la red cortical	23
1.2.1. Mecanismos de iniciación, mantenimiento y terminación del <i>Up state</i>	25
1.2.2. Revelando alteraciones en la red cortical mediante las oscilaciones lentas	28
1.3. Dos patologías en las que convergen alteraciones a nivel celular y sináptico junto con déficits cognitivos: la Enfermedad de Alzheimer y el Síndrome X Frágil	31
1.3.1. La Enfermedad de Alzheimer	31
1.3.1.1. El modelo transgénico 3xTg-AD	36
1.3.1.2. El modelo de envejecimiento acelerado SAMP8.....	37
1.3.1.3. El modelo transgénico APP/PS1.....	38
1.3.2. El Síndrome X Frágil.....	39
1.3.2.1. El modelo transgénico <i>Fmr1KO</i>	41
2. HIPÓTESIS.....	45
3. OBJETIVOS	47
4. MÉTODOS.....	49
5. RESULTADOS	59
5.1. Caracterización de las oscilaciones lentas durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD.....	60
5.1.1. Parámetros de la oscilación lenta durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD.....	60

5.1.2. Diferencias entre áreas corticales en los animales control del modelo 3xTg-AD	67
5.1.3. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD	68
5.2. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD	71
5.2.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD.....	71
5.2.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD.....	79
4.2.3. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD.....	81
5.3. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP885	
5.3.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8	85
5.3.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8.....	93
5.3.3. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8	95
5.3.4. El ejercicio físico voluntario amortigua los efectos de la edad sobre algunos parámetros de la oscilación lenta en los ratones SAMP8 y sus controles, SAMR1.....	99
5.4. Caracterización de las oscilaciones lentas cerca de las placas de β -amiloide en el modelo transgénico de amiloidosis APP/PS1	107
5.5. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo transgénico del síndrome X Frágil <i>Fmr1KO</i> y rescate de las alteraciones mediante la subexpresión del receptor cannabinoide CB1.....	112
5.5.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1KO</i> con fondo genético C57BL/6J.....	113
5.5.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1KO</i> con fondo genético C57BL/6J.....	121
5.5.3. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1KO</i> con fondo genético C57BL/6J.....	122

5.5.4. El silenciamiento del gen <i>Fmr1</i> modula los parámetros de la oscilación lenta de manera dependiente del fondo genético: parámetros de la oscilación lenta en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1</i> KO con fondo genético FVB.129.....	125
5.5.5. Diferencias entre áreas corticales en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1</i> KO con fondo genético FVB.129	130
5.5.6. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1</i> KO con fondo genético FVB.129.....	131
6. DISCUSIÓN	133
6.1. Oscilaciones lentas en la red cortical alterada.....	133
6.1.1. Oscilaciones lentas durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD.....	135
6.1.2. Oscilaciones lentas en el modelo de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD	140
6.1.3. Oscilaciones lentas en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8 y efecto del ejercicio físico voluntario.....	143
6.1.4. Oscilaciones lentas cerca de las placas de β -amiloide en el modelo de amiloidosis APP/PS1	148
6.1.5. Oscilaciones lentas en el modelo del Síndrome X Frágil <i>Fmr1</i> KO y efecto de la subexpresión del receptor cannabinoide CB1	151
6.2. Discusión general.....	157
7. CONCLUSIONES	163
TABLAS Y FIGURAS SUPLEMENTARIAS.....	167
ANEXO.....	175
BIBLIOGRAFÍA	189

AGRADECIMIENTOS

Esta aventura comienza en una pequeña peluquería del barrio barcelonés de Les Corts, hace ya más de 10 años. Por aquel entonces intuía que la profesión que había escogido no satisfaría mis inquietudes por mucho tiempo y que, quizás, haber abandonado el colegio sin graduado escolar no había sido una buena idea. Dicha intuición fue el punto de partida de un viaje que realizó su primera parada en la escuela para adultos, pasó por el bachillerato nocturno, la licenciatura en psicología, el máster en neurociencias y, al fin, se detiene en el doctorado que aquí termino. Aunque mi idea de lo que es un científico ha cambiado sustancialmente a lo largo de estos años, sigo manteniendo que es una de las ocupaciones más bellas del mundo: ha merecido la pena recorrer el camino, a pesar del viento y la tempestad. Quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que, de una forma u otra, me han acompañado en esta travesía:

A Mavi, por la oportunidad de hacer el doctorado en su laboratorio, y por los medios que me ha proporcionado para aprender todo lo que he aprendido a lo largo de estos años.

A Vanessa, por el apoyo recibido, y por su habilidad como domesticadora de Terriers.

A todos los colaboradores que han hecho posible esta tesis: los Dres. Andrés Ozaíta, Rosa Escorihuela, Mercè Pallàs, María Jesús Álvarez, Perla Kaliman, Lydia Giménez, Alberto Muñoz y Guillermo Aparicio.

A mis tíos, y muy especialmente a la *tieta* Montse, que me acogieron en su hogar y me tratan como a una hija. Tenéis un papel protagonista en esta historia.

A Joan Sansa, con el que inicié mi carrera científica y al que aprecio por sus cualidades como persona, investigador y docente. Siempre recordaré con cariño aquellos días en Mundet.

A Lorena, María y Edmond, que han realizado el análisis de los datos y se han unido a mí en la interpretación de los resultados y otras tantas peripecias.

A Marcel, que me enseñó lo que sabía cuando llegué al laboratorio, con mucha paciencia y sentido del humor. No podría haber tenido un maestro mejor.

Al resto de mis compañeros: Pedro, Mattia, Pol, Nahuel, Bea, Alex, Miguel, Álvaro, Núria, Melody, Thomas, Julia, Almudena, Cristina, Marta, Sofía y Birgit. Juntos hemos vivido momentos inolvidables que llevaré siempre conmigo.

Espero que nuestros caminos se sigan cruzando en las aventuras que están por venir.

PUBLICACIONES DE LA AUTORA

- **Castano-Prat P**, Perez-Zabalza M, Perez-Mendez L, Escorihuela R and Sanchez-Vives MV (2017). *Slow and fast neocortical oscillations in the senescence-accelerated mouse model SAMP8*. Front Aging Neurosci 9 DO: 10.3389/fnagi.2017.00141.
- Ruiz-Mejias M, Martinez de Lagran M, Mattia M, **Castano-Prat P**, Ciria Suarez L, Gener T, Sancristobal B, García-Ojalvo J, Gruart A, Delgado-García JM, Sanchez-Vives MV, Dierssen M (2016). *Overexpression of Dyrk1A, a Down Syndrome Candidate, Decreases Excitability and Impairs Gamma Oscillations in the Prefrontal Cortex*. J Neurosci 13:3648-59.
DO: 10.1523/JNEUROSCI.2517-15.2016
- **Castano-Prat P** and Seinfeld S (2014). *La atención, la memoria y el aprendizaje*. En Farré JM, Gómez R y Carulla LS (Eds.), *La aventura del cerebro: viajando por la mente* (pp.103-116). Barcelona, España: Siglantana.
- **Castano-Prat P**, Aparicio G, Muñoz-Cespedes A, Sanchez-Vives MV. *Influence of β -amyloid plaques on the local network activity in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease* (enviado).
- **Castano-Prat P**, Perez-Mendez L, Giménez L and Sanchez-Vives MV. *Altered slow (≤ 1 Hz) and fast (beta-gamma) neocortical rhythms in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease* (en preparación).
- **Castano-Prat P**, Alvarez-Lopez MJ, Perez-Mendez L, Kaliman P and Sanchez-Vives MV. *Physical exercise effect on the slow (≤ 1 Hz) and fast (beta-gamma) neocortical oscillations in the senescence-accelerated mouse model SAMP8* (en preparación).
- **Castano-Prat P**, Perez-Mendez L, Ozaita A and Sanchez-Vives MV. *The underexpression of CB1 cannabinoid receptor rescues functional cortical alterations in the Fmr1KO mouse model of Fragile X syndrome* (en preparación).

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

a.u.: unidades arbitrarias

AD: enfermedad de Alzheimer ("*Alzheimer's disease*")

AP: anteroposterior (eje)

APP: proteína precursora amiloide

A β : placas de β -amiloide

Bdnf: factor neurotrófico derivado del cerebro ("*brain-derived neurotrophic factor*")

Canales Kca²⁺: canales de potasio dependientes de calcio

Canales KNa⁺: canales de potasio dependientes de sodio

cDNA: ácido desoxirribonucleico complementario ("*complementary deoxyribonucleic acid*")

CV: coeficiente de variación

ECoG: electrocorticograma

EEG: electroencefalograma

EPSPs: potenciales excitatorios postsinápticos ("*excitatory synaptic potentials*")

ExcP: Excedente de Potencia

FAD: enfermedad de Alzheimer de origen familiar ("*familial Alzheimer's disease*")

FMR1: gen 1 de retraso mental del cromosoma X frágil ("*Fragile X mental retardation 1 gene*")

FMRP: proteína de retraso mental del cromosoma X frágil ("*Fragile X mental retardation protein*")

FR: tasa de disparo ("*firing rate*")

FXS: Síndrome X Frágil ("*Fragile X syndrome*")

IPSPs: potenciales inhibitorios postsinápticos ("*inhibitory synaptic potentials*")

KO: inactivación de un gen ("*knockout*")

L: lateral (eje)

LFP: potencial de campo local ("*local field potential*")

LTD: depresión sináptica a largo plazo ("*long-term synaptic depression*")

LTP: potenciación sináptica a largo plazo ("*long-term synaptic potentiaton*")

M1: corteza motora primaria

MEG: magnetoencefalograma

mGluR: receptores metabotrópicos de glutamato

mPEPS: potenciales excitatorios postsinápticos miniatura ("*miniature excitatorysynaptic potentials*")

MUA: actividad multiunidad o disparo de la red local ("*multiunit acitivity*")

NFTs: ovillos neurofibrilares ("*neurofibrillary tangles*")

PCA: análisis de componentes principales ("*principal component analysis*")

PrL: corteza prelímbica o prefrontal medial

RNA: ácido ribonucleico ("*ribonucleic acid*")

S1: corteza somatosensorial primaria

SAD: enfermedad de Alzheimer esporádica o de inicio tardío ("*sporadic Alzheimer's disease*")

sAHP: posthiperpolarización lenta ("*slow afterhyperpolarization*")

SampEn: entropía muestral ("*sample entropy*")

SD: desviación estándar ("*standard deviation*")

SEM: error estándar ("*standard error of the mean*")

SO: oscilación/es lenta/s ("*slow oscillation/s*")

STD: depresión sináptica a corto plazo ("*short-term synaptic depression*")

SWS: sueño de onda lenta ("*slow-wave sleep*")

Tg: ratón transgénico

V1: corteza visual primaria

Wt: ratón control ("*wild type*")

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Detección de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> y cálculo de los parámetros de la SO	55
Figura 2. Evolución de la frecuencia de la SO durante el envejecimiento no patológico	61
Figura 3. Evolución de la duración de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> durante el envejecimiento no patológico	62
Figura 4. Evolución del coeficiente de variación de la SO durante el envejecimiento no patológico .	63
Figura 5. Evolución del disparo de la red local durante el envejecimiento no patológico	64
Figura 6. Evolución de la entropía de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> durante el envejecimiento no patológico	66
Figura 7. Evolución de la velocidad de propagación del <i>Up state</i> durante el envejecimiento no patológico.....	66
Figura 8. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en los animales control del modelo 3xTg-AD	68
Figura 9. Evolución del contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> durante el envejecimiento no patológico.....	70
Figura 10. Frecuencia de la SO en el modelo 3xTg-AD	72
Figura 11. Duración de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo 3xTg-AD	73
Figura 12. Coeficiente de variación de la SO en el modelo 3xTg-AD.	74
Figura 13. Disparo de la red local en el modelo 3xTg-AD.....	75
Figura 14. Correlación entre el disparo de la red durante el <i>Down state</i> , la duración del <i>Down state</i> y la frecuencia de la SO en el modelo 3xTg-AD y su control.....	76
Figura 15. Entropía durante los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo 3xTg-AD	77
Figura 16. Velocidad de propagación del <i>Up state</i> en el modelo 3xTg-AD.....	78
Figura 17. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo 3xTg-AD.....	80
Figura 18. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo 3xTg-AD	82
Figura 19. Evolución del contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> durante el envejecimiento patológico en el modelo 3xTg-AD.....	84

Figura 20. Frecuencia de la SO en el modelo SAMP8.....	86
Figura 21. Duración de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo SAMP8.....	87
Figura 22. Coeficiente de variación de la SO en el modelo SAMP8.....	88
Figura 23. Disparo de la red local en el modelo SAMP8.....	89
Figura 24. Correlación entre el disparo de la red durante el <i>Down state</i> , la duración del <i>Down state</i> y la frecuencia de la SO en el modelo SAMP8.....	91
Figura 25. Entropía durante los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo SAMP8.....	92
Figura 26. Velocidad de propagación del <i>Up state</i> en el modelo SAMP8.....	93
Figura 27. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo SAMP8.....	94
Figura 28. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo SAMP8.....	97
Figura 29. Evolución del contenido en altas frecuencias de los <i>Down states</i> durante la transición de los 5 a los 7 meses de edad en el modelo SAMP8.....	98
Figura 30. Parámetros del protocolo de ejercicio físico voluntario en el modelo SAMP8.....	100
Figura 31. Parámetros de la SO en los ratones SAMP8 ejercitados.....	102
Figura 32. Velocidad de propagación del <i>Up state</i> en los ratones SAMP8 ejercitados.....	103
Figura 33. Disparo de la red local en los ratones SAMP8 ejercitados.....	105
Figura 34. Entropía durante los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en los ratones SAMP8 ejercitados.....	106
Figura 36. Imágenes de resonancia magnética estructural T2 en un ratón control y 3xTg-AD de 20 meses de edad.....	108
Figura 37. Tracto del electrodo y placas de β -amiloide en la corteza de un ratón APP/PS1.....	108
Figura 38. Parámetros de la SO en el modelo de amiloidosis APP/PS1.....	109
Figura 39. Disparo de la red local en el modelo de amiloidosis APP/PS1.....	110
Figura 40. Entropía durante los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo de amiloidosis APP/PS1.....	111
Figura 41. Contenido en altas frecuencias de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo de amiloidosis APP/PS1.....	111
Figura 42. Frecuencia de la SO en el modelo <i>Fmr1KO</i> con fondo genético C57Bl/6J.....	113
Figura 43. Duración de los <i>Up</i> y <i>Down states</i> en el modelo <i>Frm1KO</i> con fondo genético C57Bl/6J..	115

Figura 44. Coeficiente de variación de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J...116

Figura 45. Disparo de la red local en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....117

Figura 46. Correlación entre el disparo de la red durante el *Down state*, la duración del *Down state* y la frecuencia de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....119

Figura 47. Entropía durante los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....120

Figura 48. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....121

Figura 49. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....122

Figura 50. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J.....123

Figura 51. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en los ratones control (C57Bl/6J) del modelo *Fmr1KO* tratados.....125

Figura 52. Frecuencia de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....127

Figura 53. Disparo de la red local en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....128

Figura 54. Entropía durante los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....128

Figura 55. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....129

Figura 56. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....130

Figura 57. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129.....132

Figura suplementaria 1. Interacciones entre el área cortical y la edad en los ratones control del modelo 3xTg-AD.....170

Figura suplementaria 2. Interacciones entre el área cortical y la edad o el grupo en el modelo 3xTg-AD.....171

Figura suplementaria 3. Interacciones entre el área cortical y la edad o el grupo en el modelo SAMP8.....172

Figura suplementaria 4. Parámetros de la SO en animales *Fmr1*KO con fondo genético C57BL/6J de 1 mes de edad.....173

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en los ratones control del modelo 3xTg-AD...	61
Tabla 2. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo 3xTg-AD.....	73
Tabla 3. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo SAMP8.....	86
Tabla 4. Análisis estadístico de los parámetros del protocolo de ejercicio físico voluntario en el modelo SAMP8.....	101
Tabla 5. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en los ratones SAMP8 ejercitados.....	103
Tabla 6. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo <i>Fmr1KO</i> con fondo genético C57Bl/6j.....	114
Tabla 7. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo <i>Fmr1KO</i> con fondo genético FVB.129.....	126
Tabla suplementaria 1. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo 3xTg-AD y su control.....	167
Tabla suplementaria 2. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo SAMP8 y su control.....	168
Tabla suplementaria 3. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo <i>Fmr1KO</i> y su control.....	169

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La sincronización de la actividad oscilatoria

Llamamos oscilación, o actividad oscilatoria, a las fluctuaciones rítmicas de los potenciales postsinápticos de una neurona o grupo de ellas, pero también al patrón de descarga rítmico de sus potenciales de acción. Esta periodicidad refleja la sincronización de la actividad neuronal a múltiples escalas espaciales y temporales, sincronización que se produce por medio de una compleja interacción entre las propiedades intrínsecas de las neuronas y las propiedades del circuito al que pertenecen (Llinas, 1988; Lopes da Silva, 1991; Somers and Kopell, 1993; Hutcheon and Yarom, 2000; Steriade, 2001; Destexhe and Sejnowski, 2003; Buzsáki et al., 2004; Buzsáki, 2006; Artieda et al., 2009; Wang, 2010; Alford and Alpert, 2014).

La sincronización de la actividad neuronal se puede investigar midiendo los potenciales de membrana de dos o más neuronas de manera simultánea, o bien midiendo las fluctuaciones de dicho potencial en una población de neuronas registrada extracelularmente. Cuando dicha medición se realiza de manera invasiva colocando electrodos de registro directamente en la superficie de la corteza cerebral recibe el nombre de electrocorticograma (ECoG), o de potencial de campo local (LFP, del inglés *local field potential*) si los electrodos se introducen en localizaciones más profundas (Buzsáki et al., 2012; Herreras, 2016). De manera no invasiva, la actividad eléctrica generada por las fluctuaciones sincronas de los potenciales de membrana de una región cortical se puede estudiar colocando electrodos de registro en la superficie del cuero cabelludo, técnica que se conoce con el nombre de electroencefalograma (EEG), o midiendo el campo magnético inducido por dicha actividad eléctrica mediante el magnetoencefalograma (MEG).

Las oscilaciones y su sincronización coordinan la actividad neuronal, ya sea espontánea o evocada, a nivel local y también a mayor escala, entre poblaciones de neuronas distribuidas a lo largo de toda la corteza que interactúan entre sí y con otras estructuras subcorticales. Se ha demostrado que esta coordinación tiene un papel fundamental en la codificación neuronal (Flight, 2009; Masquelier et al., 2009; Buzsáki and Watson, 2012; Gupta et al., 2016), la organización perceptiva -integrando la representación de distintas propiedades de un estímulo- (Gray et al., 1989; Engel et al., 1991a; Singer and Gray, 1995; Singer, 1999; Ding et al., 2017), la inte-

1. Introducción

gración multisensorial (Roelfsema et al., 1997; Senkowski et al., 2008; Engel et al., 2012), el establecimiento de patrones de acción motora (Baker et al., 1999; Rubino et al., 2006; van Wijk et al., 2012) y la integración a gran escala de la actividad neuronal distribuida que subyace a las funciones cognitivas superiores, como el aprendizaje, la memoria, la atención o la toma de decisiones (Singer, 1993; Engel et al., 2001; Salinas and Sejnowski, 2001; Varela et al., 2001; Fries, 2005; Womelsdorf et al., 2007; Siegel et al., 2008; Fell and Axmacher, 2011; Siegel et al., 2012).

La sincronización de la actividad oscilatoria puede producirse a diferentes bandas de frecuencia, cuyo rango varía entre los 0.02 y los 600 Hz aproximadamente, y que se han relacionado con distintos estados cerebrales y funciones cognitivas. En términos generales, se acepta que los ritmos de alta frecuencia se generan a nivel local, en pequeñas poblaciones de neuronas, mientras que las oscilaciones de baja frecuencia comprenden poblaciones más amplias (Gray et al., 1989; Kopell et al., 2000; von Stein et al., 2000; von Stein and Sarnthein, 2000; Buzsáki and Draguhn, 2004; Schnitzler and Gross, 2005; Womelsdorf et al., 2007; Engel and Fries, 2010).

Las oscilaciones infra-lentas (0.02-0.1 Hz) se han identificado en la corteza, el hipocampo, estructuras subcorticales como los ganglios basales o el tálamo -en el que son especialmente prominentes-, y núcleos del tronco del encéfalo (Hughes et al., 2011). Están relacionadas con la modulación de la excitabilidad cortical, la predisposición a sufrir crisis epilépticas y la sincronización de otros ritmos rápidos (Aladjalova, 1957; Vanhatalo et al., 2004; Monto et al., 2008; Timofeev et al., 2012). Se sabe poco de los mecanismos que generan estas oscilaciones, y aunque existen indicios de que podrían tener un origen cortical, pues pueden ser registradas en regiones locales de una porción de corteza desprovista de aferencias (Aladjalova and Koltsova, 1962), mecanismos de origen no neuronal también han sido implicados en su génesis (Lorincz et al., 2009).

Las oscilaciones lentas (0.1-1 Hz) son el patrón rítmico dominante durante el sueño de onda lenta (SWS, del inglés *slow wave sleep*) y bajo algunos tipos de anestesia (Steriade et al., 1993a), y serán desarrolladas en mayor profundidad en el apartado 1.2 de esta introducción. El ritmo delta (~1-4 Hz) es prominente durante las fases I, II y III del sueño no-REM (Steriade et al., 1993c; Steriade and Amzica, 1998) y, junto con las oscilaciones lentas, podría tener un papel relevante en el aprendizaje y la consolidación de la memoria (Karni et al., 1994; Wilson and McNaughton, 1994; Maquet, 2001; Walker and Stickgold, 2004; Marshall et al., 2006; Diekelmann and Born, 2010). Típicamente, el ritmo delta se ha considerado un indicador de la

profundidad del sueño o del grado de afectación en condiciones en las que el cerebro está comprometido (Schroeder and Lakatos, 2009), pero también se ha relacionado con el procesamiento cognitivo en el estado cerebral de vigilia (Harmony, 2013). Algunos ejemplos son su implicación en la anticipación de estímulos sensoriales (Stefanics et al., 2010; Arnal and Giraud, 2012), en procesos atencionales y que implican una alta concentración (Fernandez et al., 1995; Harmony et al., 1996; Ding et al., 2006; Lakatos et al., 2008; Schroeder and Lakatos, 2009), en procesos emocionales y motivacionales (Kamarajan et al., 2004; Knyazev, 2007; Knyazev et al., 2009; Putman, 2011) o en la inhibición de conductas (Vogel et al., 1968; Kamarajan et al., 2004). Existen al menos dos mecanismos de generación de las oscilaciones delta, uno de origen talámico y otro de origen cortical. Las oscilaciones delta de origen talámico se generan en las neuronas talamocorticales a potenciales de membrana más hiperpolarizados que los que producen los husos del sueño (conocidos en inglés con el nombre de *spindles*), mediante la interacción entre la corriente h y la corriente de calcio tipo T (McCormick and Pape, 1990), y son posteriormente sincronizadas por la retroalimentación corticotalámica. La existencia de un ritmo delta de origen cortical se justifica por el hecho de que el mecanismo anteriormente descrito no puede dar cuenta de las oscilaciones delta que se observan durante el estado cerebral de vigilia, pues en dicho estado las neuronas talamocorticales no se encuentran lo suficientemente hiperpolarizadas y, además, el ritmo delta cortical persiste tras eliminar las aferencias talámicas a la corteza (Steriade et al., 1993b). Aunque los mecanismos de generación del ritmo delta cortical no son tan conocidos como los del ritmo delta de origen talámico, se ha sugerido que podrían ser los mismos que provocan la alternancia entre los estados activos y silentes de las oscilaciones lentas (Amzica and Steriade, 1998), y que serán desarrollados en el apartado 1.2.1 de la introducción.

Las oscilaciones theta (~4-7 Hz) son el ritmo dominante en el hipocampo de la mayoría de mamíferos, si bien se producen a distintos rangos de frecuencia en función de la especie (Winson, 1972), por ejemplo en los humanos, en los que se ha sugerido que tienen una frecuencia menor (Bodizs et al., 2001; Lega et al., 2012; Jacobs, 2014). Aunque las oscilaciones theta se han identificado también en otras estructuras corticales y subcorticales, como la corteza cingulada (Borst et al., 1987; Colom et al., 1988; Wang et al., 2005; Womelsdorf et al., 2010), la amígdala (Seidenbecher et al., 2003; Bienvenu et al., 2012) o el hipotálamo (Slawinska and Kasicki, 1995), dichas oscilaciones están asociadas a correlatos comportamentales distintos de los que inducen ritmos theta en el hipocampo, y no son coherentes con las oscilaciones theta hipocam-

1. Introducción

pales (Buzsáki, 2002). El ritmo theta está presente durante la fase REM del sueño, en la que tiene una implicación en la consolidación de la memoria (Jouvet, 1969; Bodizs et al., 2001; Boyce et al., 2016), durante el movimiento voluntario (Vanderwolf, 1969; Bland, 1986) y durante la conducta exploratoria de navegación espacial (Winson, 1978; Buzsáki, 2005; Buzsáki and Moser, 2013), y ha sido profusamente relacionado con la formación de memorias episódicas y semánticas dependientes del hipocampo (Buzsáki, 1996; Lisman, 1999; Seager et al., 2002; Buzsáki, 2005; Hasselmo, 2005), así como con el mantenimiento de la información durante tareas dependientes de la memoria de trabajo (Lisman and Idiart, 1995; Raghavachari et al., 2001). Theta ejerce una función moduladora sobre estructuras corticales y límbicas (Pedemonte et al., 1996; Siapas et al., 2005) y, en el hipocampo, modula el disparo de las células de lugar que codifican la posición espacial (O'Keefe and Dostrovsky, 1971; O'Keefe and Recce, 1993; Skaggs et al., 1996; Huxter et al., 2003). La fase de theta también tiene un efecto modulador sobre la plasticidad sináptica, ofreciendo un mecanismo de red para la formación de memorias dependientes del hipocampo (Pavlidis et al., 1988; Huerta and Lisman, 1993; Debanne et al., 1998). Los ritmos theta hipocampales se originan mediante la interacción entre la inhibición perisomática rítmica de las neuronas piramidales de CA1 y la despolarización rítmica de sus dendritas distales. Dicha despolarización es causada por las aferencias excitatorias provenientes de la corteza entorrinal a través de la vía perforante (Kamondi et al., 1998), mientras que la inhibición perisomática rítmica de las neuronas de CA1 es llevada a cabo por las células en cesto, que son hiperpolarizadas de manera periódica por las aferencias GABAérgicas provenientes de la rama septal de la banda diagonal de Broca (Buzsáki et al., 1983; Leung and Yim, 1986; Stewart and Fox, 1990; Ylinen et al., 1995; Tóth et al., 1997). Dicha estructura se considera crítica para la generación del ritmo theta, pues al lesionarla o inactivarla se previene su emergencia en todas las cortezas (Petsche et al., 1962), aunque está por determinar si funciona como marcapasos o bien el disparo rítmico de sus neuronas depende la retroalimentación hipocampal y entorrinal (Lee et al., 1994; Wang, 2002). Otros mecanismos que se han relacionado con la generación y sincronización de las oscilaciones theta son las propiedades intrínsecas de las neuronas piramidales de diversas estructuras límbicas (Alonso and Llinas, 1989), la interacción entre los distintos tipos de interneuronas del hipocampo (Cobb et al., 1995), o las conexiones recurrentes de la región CA3 (Kocsis et al., 1999; Buzsáki, 2002).

Otro ritmo hipocampal que ha sido extensamente relacionado con el aprendizaje y la memoria son las ondulaciones de onda aguda (conocidas en inglés con el nombre de *ripples*), los lla-

mados ritmos ultra rápidos (100-600 Hz). Estos ritmos fueron descritos por primera vez en el cerebelo (Adrian, 1935) y, aunque son característicos de la región hipocampal (Buzsáki et al., 1992), también pueden encontrarse en la neocorteza (Fisher et al., 1992; Kandel and Buzsáki, 1997; Jones and Barth, 1999; Grenier et al., 2001; Canolty et al., 2006). Las ondulaciones de onda aguda son un fenómeno transitorio que consiste en ráfagas de potenciales de alta amplitud y poca duración, que pueden observarse durante el estado de vigilia al estar inmóvil, comer o beber, y también durante la fase no REM del sueño y bajo anestesia (Buzsáki et al., 1992; Ylinen et al., 1995; Chrobak and Buzsáki, 1996). Se han relacionado con el procesamiento de la información sensorial (Jones and Barth, 1999), la consolidación de la memoria y su recuperación (Wilson and McNaughton, 1994; Buzsaki, 1996; Nádasdy et al., 1999; Foster and Wilson, 2006; Dragoi and Tonegawa, 2011; Jadhav et al., 2012) y, a nivel patológico, con la presencia de crisis epilépticas (Traub et al., 2001). Las sinapsis eléctricas entre neuronas piramidales tienen un rol relevante en la generación y sincronización de las ondulaciones de onda aguda hipocámpales (Draguhn et al., 1998; Traub et al., 1999) y, en la corteza, se ha propuesto que dichos ritmos emergen de la interacción entre diversos tipos celulares en condiciones de alta actividad neuronal, a través de sinapsis químicas y eléctricas (Grenier et al., 2001).

El ritmo alpha (~7-15 Hz) fue el primero en ser descrito (Berger, 1929), y constituye el patrón rítmico dominante durante periodos de relajación con los ojos cerrados, especialmente en el área parieto-occipital. Fue nombrado así por Berger para distinguirlo del ritmo de mayor frecuencia y menor amplitud, llamado "beta", que sustituía al ritmo alpha cuando los sujetos abrían los ojos, y por ello se ha considerado tradicionalmente un correlato fisiológico del reposo y desactivación de la corteza (Pfurtscheller et al., 1996). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que el ritmo alpha tiene un rol funcional en el procesamiento cognitivo, modulando procesos atencionales e inhibiendo información irrelevante mediante su incremento, o facilitando su procesamiento mediante su disminución (Cooper et al., 2003; Palva and Palva, 2007; Rihs et al., 2009; Jensen and Mazaheri, 2010; Haegens et al., 2011a; Haegens et al., 2011b; Handel et al., 2011). Los mecanismos de generación del ritmo alpha todavía no son completamente conocidos. Estudios iniciales sugirieron que las propiedades intrínsecas de las neuronas talámicas producían el ritmo alpha (Andersen and Andersson, 1968), pero trabajos posteriores apuntaron a su origen cortical (Lopes da Silva et al., 1973a, b; Lopes da Silva and Storm Van Leeuwen, 1977; Lopes da Silva et al., 1980), demostrando que las neuronas piramidales de la

1. Introducción

capa V de la corteza poseen propiedades que podrían generar este ritmo (Steriade et al., 1990; Lopes da Silva, 1991; Castro-Alamancos and Connors, 1996; Bollimunta et al., 2008).

Otro ritmo de 7-14 Hz que se puede observar en los primeros estadios del sueño no-REM y en los períodos activos de las oscilaciones lentas son los husos del sueño, que suceden de manera transitoria –entre 1 y 3 segundos- y recurrente –cada 5 o 15 segundos- a lo largo de la red talamocortical, y que han sido ampliamente relacionados con la formación y consolidación de la memoria (Schabus et al., 2004; Clemens et al., 2005; Rosanova and Ulrich, 2005; Eschenko et al., 2006; Nishida and Walker, 2007; Molle et al., 2009). Los husos del sueño se originan a partir de la descarga en ráfaga de las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular talámico (Deschenes et al., 1984; Steriade and Deschenes, 1984; Steriade et al., 1985; Steriade et al., 1987; Halassa et al., 2011), que genera potenciales inhibitorios postsinápticos (IPSPs, del inglés *inhibitory synaptic potentials*) rítmicos en las neuronas talamocorticales. Cuando dichas neuronas están lo suficientemente hiperpolarizadas, siendo este el caso durante el SWS, descargan potenciales de acción de rebote postinhibitorio que excitan a las neuronas corticales a un ritmo de 7-14 Hz. Aunque los husos del sueño son generados en el núcleo reticular talámico, su sincronización a lo largo de la red talamocortical se produce por la retroalimentación excitatoria corticotalámica (Timofeev and Steriade, 1996). Esta retroalimentación tiene lugar durante los estados activos de las oscilaciones lentas, existiendo por lo tanto una relación de fase consistente entre dichos estados y los husos del sueño, en la que los segundos se producen inmediatamente después de la despolarización inicial de las neuronas corticales (Steriade et al., 1993e; von Krosigk et al., 1993; Contreras et al., 1996b; Destexhe et al., 1998; Steriade, 2000; Bonjean et al., 2011), secuencia conocida como complejo K (Amzica and Steriade, 1997).

Los ritmos rápidos beta y gamma (~15-100 Hz) son, junto a los ritmos theta, el patrón dominante durante el estado cerebral de vigilia activa, aunque pueden encontrarse durante la mayoría de estados cerebrales en una gran variedad de áreas corticales (Gray et al., 1989; Murthy and Fetz, 1992; Whittington et al., 1995; Chrobak and Buzsáki, 1998; Fries et al., 2001; Sirota et al., 2008) y subcorticales (Adrian, 1942; Nunez et al., 1992; Pinault and Deschenes, 1992; Berke et al., 2004; Popescu et al., 2009), incluida la fase REM del sueño y también la fase no REM, en la que están anidados a los estados activos de las oscilaciones lentas (Steriade et al., 1996b; Steriade, 2006; Compte et al., 2008). La primera demostración de que los ritmos gamma (~30-100 Hz) podían ser inducidos por la presentación de un estímulo sensorial proviene de estudios realizados en el bulbo olfatorio del erizo y el conejo, y se remonta a los años 40 y 50

(Adrian, 1942; Adrian, 1950). Décadas después, Wolf Singer y colaboradores proporcionaron la primera evidencia de que gamma tenía un rol funcional en el procesamiento sensorial primario (Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989; Gray and Singer, 1989; Engel et al., 1991a; Engel et al., 1991b), y de que la sincronización de la actividad neuronal distribuida tenía la función de hacer converger múltiples características de un estímulo en una representación coherente del mismo (Singer and Gray, 1995; Singer, 1999; Varela et al., 2001; Harris et al., 2003; Fries, 2005). Desde entonces, numerosos trabajos han demostrado que la sincronización neuronal en la banda de frecuencias gamma es inducida por diferentes estímulos y tareas, y que su presencia está relacionada con gran variedad de procesos cognitivos (Wang, 2010; Bosman et al., 2014), como la atención (Tiitinen et al., 1993; Fries et al., 2001; Reynolds and Chelazzi, 2004; Buschman and Miller, 2007; Saalmann et al., 2007; Doesburg et al., 2008; Deco and Thiele, 2009; Vinck et al., 2013), el aprendizaje (Bauer et al., 2007; Jutras et al., 2009; Tort et al., 2009; van Wingerden et al., 2010), la memoria de trabajo (Pesaran et al., 2002; Morgan et al., 2011; Roux et al., 2012; Salazar et al., 2012), la memoria a corto y largo plazo (Tallon-Baudry et al., 1998; Montgomery and Buzsáki, 2007; Siegel et al., 2009) o la toma de decisiones (van Wingerden et al., 2014).

La sincronización de la actividad neuronal en la banda de frecuencias beta (~15-30 Hz) ha sido tradicionalmente relacionada con funciones sensoriomotoras, por ejemplo con la preparación del movimiento y su inhibición, pues beta disminuye cuando comienza a ejecutarse y aumenta si se retiene la respuesta motora (Jasper and Penfield, 1949; Rougeul et al., 1979; Pfurtscheller, 1981; Sanes and Donoghue, 1993; Salenius and Hari, 2003; Lee, 2004; Zhang et al., 2008; Pogosyan et al., 2009; van Wijk et al., 2009). Sin embargo, un creciente cuerpo de evidencias apunta a que el ritmo beta también podría estar asociado a procesos cognitivos que requieren integración neuronal a gran escala, en contraposición a aquellos procesos que requieren integración local y que estarían relacionados con los ritmos gamma (Engel and Fries, 2010; Donner and Siegel, 2011). Estos procesos han recibido el nombre de “*top-down*” por parte de la psicología y la neurociencia cognitiva, e incluirían la selección atencional, la recuperación de memorias y la predicción, entre otros (Bressler and Richter, 2015). Ejemplos de ello son la demostración de que la atención voluntaria hacia un estímulo aumenta la sincronía en beta, mientras que la atención inducida por la saliencia de dicho estímulo la aumenta en gamma (Buschman and Miller, 2007), o de que los ritmos gamma corticales son modulados en dirección ascendente en la jerarquía del procesamiento visual, pero que la modulación se produce en el sentido contrario en el caso de los ritmos beta (Bastos et al., 2015; Zheng and Colgin, 2015).

1. Introducción

En el hipocampo, se ha reportado que las células de lugar sincronizan su actividad a gamma cuando se utiliza la presencia de claves sensoriales durante la navegación espacial, pero que lo hacen a beta cuando se utiliza una secuencia memorizada en ensayos anteriores (Cabral et al., 2014) y, en la misma línea, que la sincronización a gamma de la actividad de las células de lugar se relaciona con la representación de la posición actual, mientras que la sincronización a beta se relaciona con la predicción de dicha posición (Bieri et al., 2014). Estos trabajos, entre otros, sugieren la hipótesis de que la segregación temporal de la actividad neuronal podría ser un modo de establecer distintos canales o flujos de información, que estarían relacionados con diferentes aspectos cognitivos y/o que podrían interferir entre sí (von Stein and Sarnthein, 2000; Colgin et al., 2009).

El mecanismo de generación de los ritmos rápidos está basado en la actividad de las interneuronas inhibitorias, fundamentalmente a través de su acción rápida mediada por los receptores GABA_A (Whittington et al., 2000; Compte et al., 2008). La acción perisomática que ejercen las interneuronas en cesto parvalbúmina-positivas es el origen más aceptado de dicha inhibición (Traub et al., 1997; Kopell et al., 2000; Bartos et al., 2007), aunque se ha propuesto que otros tipos de interneuronas podrían participar en la génesis de los ritmos rápidos (Whittington et al., 2011). Existen al menos dos modelos de circuito que pueden sostener actividad sincronizada en la banda de frecuencias gamma, siendo lo más plausible que ambos coexistan en la red cortical como un fenómeno transitorio que ocurre durante, o inmediatamente después, un período de actividad breve e intensa de las neuronas piramidales (Brunel and Wang, 2003; Tiesinga and Sejnowski, 2009; Whittington et al., 2011). El primero de ellos implica conexiones recíprocas entre interneuronas; al recibir suficiente excitación, un subgrupo de ellas dispara de manera conjunta, generando IPSPs sincrónicos en las interneuronas adyacentes que, a su vez, tendrán una mayor probabilidad de disparar cuando la hiperpolarización mediada por el receptor GABA_A haya decaído, iniciando un nuevo ciclo cuya frecuencia dependerá de la magnitud de la excitación que reciben las interneuronas, así como de la cinética y magnitud de los IPSPs generados por la recurrencia de la red (Whittington et al., 1995; Whittington et al., 2011; Buzsáki and Wang, 2012, Compte et al., 2008). Se ha demostrado que las redes inhibitorias están conectadas mediante sinapsis eléctricas (Galarreta and Hestrin, 1999; Gibson et al., 1999). Dichas sinapsis tienen un papel relevante en la sincronización del disparo entre interneuronas (Draguhn et al., 1998; Mann-Metzer and Yarom, 1999), y pueden coexistir con las sinapsis químicas anteriormente descritas (Fukuda and Kosaka, 2000), interaccionando con

ellas en la generación de los ritmos gamma (Tamas et al., 2000; Hormuzdi et al., 2001). El otro modelo de circuito que puede sostener actividad sincronizada a gamma está basado en la retroalimentación entre grupos de neuronas piramidales e inhibitorias recíprocamente conectadas (Wilson and Cowan, 1972). En este caso, el ciclo comenzaría con la excitación de las interneuronas por parte de las células piramidales, que serían posteriormente silenciadas a través de la retroalimentación inhibitoria, lo cual reduciría la excitación sobre las interneuronas iniciándose así un nuevo ciclo (Hasenstaub et al., 2005; Whittington et al., 2011; Buzsáki and Wang, 2012). Por lo tanto, en este modelo la excitación rápida y la retroalimentación inhibitoria se alternan, determinando el intervalo entre ambas la frecuencia del ritmo gamma (Freeman, 1975; Brunel and Wang, 2003). Adicionalmente a estos dos modelos, se han propuesto otros mecanismos de generación de los ritmos gamma, como la activación tónica de los receptores kainato, muscarínicos o metabotrópicos de glutamato, que provoca oscilaciones en el rango de gamma que persisten durante horas (Whittington et al., 2011), o la influencia que podrían ejercer sobre el sistema talamocortical las oscilaciones de alta frecuencia generadas extracorticalmente (Timofeev and Chauvette, 2011). Los mecanismos de generación de los ritmos beta no son tan conocidos como los de los ritmos gamma, pero se considera que podrían ser similares (Whittington et al., 2000; Wang, 2010), quizás con la participación de subtipos específicos de interneuronas (Mancilla et al., 2007; Roopun et al., 2010; Wang, 2010). La periodicidad de los ritmos gamma puede verse reducida en una red de neuronas inhibitorias aumentando el tamaño de los IPSPs respecto al grado de excitación que reciben las interneuronas, o bien aumentando la cantidad de tiempo en que dichos potenciales inhibitorios son efectivos. Otro mecanismo de generación de los ritmos beta podría implicar la imposibilidad de las neuronas excitatorias para disparar en cada ciclo debido a su período refractario, en cuyo caso las interneuronas seguirían oscilando a gamma, pero las neuronas piramidales lo harían a beta, sincronizándose entre ellas por medio de la conectividad entre neuronas excitatorias (Kopell et al., 2000; Whittington et al., 2000).

Excepto en condiciones artificiales, es muy poco frecuente que un ritmo cerebral se manifieste de manera aislada. Varios ritmos suelen coexistir temporalmente en la misma o diferentes estructuras, interaccionando entre sí mediante relaciones de fase o amplitud y estando, por lo general, los ritmos rápidos coordinados temporalmente por otros ritmos más lentos (Buzsáki and Draguhn, 2004). Estas interacciones se traducen en complejas secuencias que han sido

profusamente relacionadas con la emergencia de funciones cognitivas y el procesamiento neuronal (Lakatos et al., 2005; Steriade, 2006; Penny et al., 2008). Algunos ejemplos de ello son el acoplamiento de los ritmos theta y gamma, asociado a la adquisición de memorias hipocampo-dependientes, el mantenimiento de la información en el contexto de tareas que implican memoria de trabajo, y el procesamiento de memorias episódicas (Lisman and Idiart, 1995; Lisman, 2005; Shirvalkar et al., 2010; Kendrick et al., 2011), el acoplamiento de los ritmos alpha y gamma, asociado a la organización perceptiva y el procesamiento activo junto con la inhibición de áreas irrelevantes (Jokisch and Jensen, 2007; Palva and Palva, 2007; Jensen and Mazaheri, 2010), o el acoplamiento de ritmos rápidos en la fase activa de las oscilaciones lentas (Steriade et al., 1996b; Steriade, 2006; Compte et al., 2008), que podría estar asociado a la actividad mental relacionada con los sueños (Llinas and Ribary, 1993; Steriade, 2006; McNamara et al., 2010) o a la consolidación de los trazos de memoria adquiridos durante la vigilia (Marshall et al., 2006; Peyrache et al., 2009).

Las funciones y mecanismos de generación de los ritmos cerebrales anteriormente descritos ponen de manifiesto que constituyen un nivel intermedio, un eslabón, entre los niveles celular y sináptico por un lado, y la función cognitiva por el otro, propiedad que los hace especialmente adecuados para el abordaje de procesos patológicos en los que ambos aspectos están alterados (Schnitzler and Gross, 2005; Uhlhaas and Singer, 2006; Buzsáki and Watson, 2012). La sincronización de la actividad oscilatoria es una propiedad emergente de la red, que refleja la integración entre las propiedades intrínsecas de las neuronas y las propiedades sinápticas del circuito al que pertenecen y, por ello, la sincronización anómala de la actividad oscilatoria es indicativa de que dichas propiedades se encuentran alteradas. Asimismo, los ritmos cerebrales están estrechamente vinculados a procesos atencionales, perceptivos y cognitivos. Si los ritmos cerebrales representan un epifenómeno de estos procesos o bien son una manifestación causal del funcionamiento cerebral puede estar todavía en debate pero, en cualquiera de los dos casos, una sincronización anómala de la actividad neuronal sugiere déficits atencionales, perceptivos o cognitivos. En el primer escenario, dicha sincronización alterada podría ser un marcador fisiológico de los déficits; en el segundo, su restauración podría representar un nuevo punto de entrada a nivel terapéutico.

A lo largo de esta tesis se ha realizado una caracterización detallada de las oscilaciones lentas en la corteza cerebral de tres modelos murinos ampliamente utilizados, y que representan enfermedades en las que convergen alteraciones a nivel celular y sináptico junto con déficits cognitivos: la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome X Frágil. Esta caracterización debe ser relevante para obtener un fenotipo de red en dichos modelos, que puede ser contrastado con el que está presente en humanos, pero también puede aportar indicios sobre los mecanismos subyacentes a la actividad de red alterada, que podría estar causando los déficits cognitivos característicos de dichas enfermedades.

1.2. Las oscilaciones lentas: la actividad *por defecto* de la red cortical

Durante el SWS, bajo ciertos tipos de anestesia, o en algunos casos de pérdida de conciencia, situaciones en las que se produce una virtual ausencia de estimulación sensorial y el sujeto está “desconectado del ambiente”, la red cortical sigue siendo capaz de generar y sostener en el tiempo patrones rítmicos de actividad espontánea, gracias a su excitabilidad basal y extensa conectividad recurrente (Lorente de Nò, 1938; Hebb, 1949). El principal de estos patrones es la oscilación lenta (SO, del inglés *slow oscillation*), y fue inicialmente caracterizado por Mircea Steriade y colaboradores en 1993 (Steriade et al., 1993e; Steriade et al., 1993c; Steriade et al., 1993a, b). La SO consiste en períodos de intensa actividad sináptica y disparo neuronal, denominados *Up states*, que se alternan con períodos prácticamente silentes, o *Down states*, a una frecuencia menor o igual a 1 Hz. Esa alternancia puede ser observada a nivel intracelular, como una vigorosa actividad sináptica que provoca el disparo neuronal y a la que sigue un período de silencio, y también a nivel extracelular, como un aumento de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma y un aumento del disparo de la red local (MUA, del inglés *multiunit activity*), al que sigue un período relativamente silente.

Las oscilaciones lentas son un fenómeno global y sincronizado (pero ver Vyazovskiy et al., 2011), que está presente en todas las áreas de la corteza (MacLean et al., 2005; Haider et al., 2006; Sanchez-Vives et al., 2008; Mann et al., 2009; Ruiz-Mejias et al., 2011) y numerosas estructuras subcorticales (Wilson and Groves, 1981; Wilson and Kawaguchi, 1996; Magill et al., 2000; Bevan et al., 2002; Steriade, 2006), y muy conservado, que se ha caracterizado en varias

1. Introducción

especies animales (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Rigas and Castro-Alamancos, 2007; Sakata and Harris, 2009; Chauvette et al., 2010; Wester and Contreras, 2012), incluidos los humanos (Massimini et al., 2004; Csercsa et al., 2010). Aunque inicialmente se consideró que las oscilaciones lentas que ocurren durante el SWS representaban el correlato fisiológico de la inhibición, desactivación o enlentecimiento de la corteza (Pavlov, 1923; Eccles, 1961), estudios posteriores han aportado evidencias sobre su rol funcional en la sincronización de los husos del sueño, el ritmo delta talámico y los ritmos rápidos beta-gamma, estos últimos generados por el disparo sincrónico de las interneuronas durante el *Up state* (Steriade et al., 1993e; Steriade et al., 1993c; Steriade et al., 1996a; Steriade et al., 1996b; Steriade and Amzica, 1998; Hasenstaub et al., 2005; Steriade, 2006; Compte et al., 2008). La SO también ha sido relacionada con la consolidación de los trazos de memoria adquiridos durante la vigilia (Marshall et al., 2006; Peyrache et al., 2009), la homeostasis, recalibración e inducción de la plasticidad sináptica (Reig et al., 2006; Reig et al., 2015; Chauvette et al., 2012; Tononi and Cirelli, 2014; Cirelli and Tononi, 2015), el mantenimiento básico de las neuronas que forman parte de la red cortical (Vyazovskiy and Harris, 2013), la homeostasis metabólica y la eliminación de productos neurotóxicos (Xie et al., 2013), o la recuperación de los niveles normales de excitabilidad (Huber et al., 2013).

Las oscilaciones lentas corticales sobreviven a la lesión o inactivación talámica (Steriade et al., 1993b), pero son prevenidas en el tálamo cuando este carece de aferencias corticales (Timofeev and Steriade, 1996). También pueden ser registradas en una porción de corteza desprovista de aferencias (Timofeev et al., 2000), y son generadas de manera espontánea en una red cortical aislada *in vitro* (Sanchez-Vives and McCormick, 2000). Notoriamente, en dichas condiciones la SO tiene unas propiedades muy similares a las que presenta cuando el cerebro se encuentra intacto, ya sea bajo anestesia o durante el SWS (Steriade et al., 1996a; Steriade et al., 1996b; Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Chauvette et al., 2011). Lo anterior demuestra que la SO es un ritmo de origen cortical, si bien puede ser modulado por el tálamo (Amzica and Steriade, 1995a; Contreras and Steriade, 1995; Rigas and Castro-Alamancos, 2007; David et al., 2013; Lemieux et al., 2014) y núcleos del tronco del encéfalo (Moruzzi and Magoun, 1949; Steriade et al., 1993d; Wester and Contreras, 2013; Lorincz et al., 2015). También demuestra que la emergencia de la SO depende de la conectividad local, pues es un ritmo que puede ser generado en porciones muy reducidas de la corteza, presentando por lo tanto características muy similares cuando es registrado a múltiples escalas. De hecho, la conectividad de largo alcance que domina el estado cerebral de vigilia se encuentra significativamente reducida duran-

te la SO, y emerge en la transición hacia dicho estado (Massimini et al., 2005), o al desvanecerse el efecto de la anestesia (Lewis et al., 2012; Bettinardi et al., 2015).

Así, las oscilaciones lentas son el patrón emergente de actividad que genera la red cortical durante aquellas situaciones en las que se encuentra “desconectada” de estímulos externos, ya sea esta desconexión funcional, en el caso del SWS y bajo ciertos tipos de anestesia, o física, en el caso de porciones de corteza aisladas del tejido circundante y algunas condiciones clínicas, como resultado de una lesión cerebral traumática o un accidente cerebrovascular (Modarres et al., 2017). Este hecho ha llevado a sugerir que, siempre que haya un mínimo de excitabilidad, la SO es el patrón emergente de actividad que genera *por defecto* la red cortical (Sanchez-Vives and Mattia, 2014; Sanchez-Vives et al., 2017a).

1.2.1. Mecanismos de iniciación, mantenimiento y terminación del *Up state*

Existen numerosas evidencias de que las neuronas piramidales de la capa V de la corteza son críticas para la iniciación del *Up state*. El disparo de la red local comienza antes en dicha capa y es mayor que en las restantes, y la sección de las conexiones intracolumnares a la altura de la capa IV no impide que se sigan generando *Up states* en las capas infragranulares, pero inhibe su generación en las supragranulares (Sanchez-Vives and McCormick, 2000). En la misma línea, inactivar la capa V impide que se generen *Up states* en las capas II-III, pero cuando estas son inactivadas los *Up states* se siguen generando y propagando horizontalmente en la capa V (Wester and Contreras, 2012). Preparaciones *in vivo* han demostrado también que la inactivación optogenética de las neuronas piramidales de la capa V previene la emergencia de la SO, pero que este efecto no puede observarse al inactivar las capas supragranulares (Beltramo et al., 2013). Otros estudios han puesto de manifiesto que algunas neuronas piramidales de la capa V poseen ritmicidad intrínseca (Connors et al., 1982; Agmon and Connors, 1989; Silva et al., 1991; Chauvette et al., 2010; Lorincz et al., 2015), así como una amplia arborización axonal a lo largo de la capa V (Chagnac-Amitai et al., 1990) y una gran densidad de espinas dendríticas (DeFelipe and Farinas, 1992); estas propiedades intrínsecas y sinápticas de las neuronas piramidales de la capa V podrían explicar por qué dicha capa es crítica para la generación del *Up state* (Neske, 2016).

Se han propuesto dos hipótesis principales sobre el mecanismo de iniciación del *Up state*. En una de ellas, potenciales excitatorios postsinápticos (EPSPs, del inglés *excitatory synaptic potentials*) espontáneos (Fatt and Katz, 1952), independientes de potenciales de acción (i.e. EPSPs miniatura), se sumarían temporalmente en un número crítico de neuronas de la capa V, provocando su disparo. La actividad de estas neuronas sería posteriormente amplificada por la recurrencia excitatoria de la red, iniciándose así el *Up state* (Timofeev et al., 2000; Bazhenov et al., 2002; Chauvette et al., 2010). La otra hipótesis sostiene que las propiedades intrínsecas de algunas neuronas piramidales de la capa V facilitan su disparo espontáneo durante el *Down state*, y que la actividad de estas neuronas, amplificada por la recurrencia excitatoria de la red, sería la responsable de iniciar un nuevo *Up state* (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Le Bon-Jego and Yuste, 2007).

Una vez iniciado, la actividad persistente que tiene lugar durante el *Up state* depende de mecanismos sinápticos, pues el bloqueo de la transmisión glutamatérgica rápida mediada por los receptores NMDA y AMPA evita la emergencia de la SO (Sanchez-Vives and McCormick, 2000), manteniendo intacta la actividad espontánea de algunas neuronas piramidales de la capa V (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003). Las primeras descripciones de la SO ya demostraron que la intensa actividad sináptica que caracteriza al *Up state* está provocada por el disparo de las neuronas excitatorias pero también de las inhibitorias, y que ambos tipos celulares permanecen hiperpolarizados y silentes durante el *Down state* (Steriade et al., 1993a; Contreras et al., 1996a; Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Steriade et al., 2001). Estudios posteriores reportaron que las conductancias excitatoria e inhibitoria tienen una magnitud muy similar, y cambian de manera proporcional, a lo largo del *Up state* (Shu et al., 2003; Haider et al., 2006; Rudolph et al., 2007; Compte et al., 2009; Neske et al., 2015). Lo anterior indica que la actividad persistente durante el *Up state* depende de la recurrencia excitatoria de la red, y que dicha excitabilidad es balanceada por la inhibición, equilibrio que controla el disparo de las neuronas mediante el mantenimiento del voltaje de membrana en una región segura y estable, que evita una excitabilidad excesiva pero permite que el ruido sináptico genere un potencial de acción (Shu et al., 2003; Mann et al., 2009).

La incapacidad de la red para sostener el *Up state* de manera indefinida se ha explicado atendiendo a mecanismos intrínsecos y sinápticos. Por un lado, se ha propuesto que la posthi-

perpolarización lenta (sAHP, del inglés *slow afterhyperpolarization*) a la que contribuyen los canales de potasio dependientes de actividad (e.g. canales $K_{Ca^{2+}}$ y $K_{Na^{+}}$), y que se activan durante el *Up state* debido a la acumulación intracelular de calcio y sodio (Steriade et al., 1993a; Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003), reduciría la excitabilidad de las neuronas en las que se expresa -sobretudo piramidales (pero ver Descalzo et al., 2005)-, hasta el punto en que la retroalimentación sináptica excitatoria ya no podría provocar su disparo, terminando así el *Up state*. La persistencia de las corrientes que generan la sAHP una vez el *Up state* ha terminado provocaría una hiperpolarización prolongada, o *Down state*, que establecería un período refractario en el cual un nuevo *Up state* tendría muy poca probabilidad de ser generado, probabilidad que iría aumentando a lo largo del *Down state* debido a que el cese de la actividad permitiría que la amplitud de la sAHP decreciera gradualmente. En este escenario, cuanto mayor sea la activación de las corrientes de potasio dependientes de actividad durante el *Up state* -activación determinada por el balance entre la excitación recurrente y la inhibición- mayor amplitud tendrá la sAHP inducida y mayor, por lo tanto, el período refractario asociado al *Down state* (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003). Otros canales de potasio que han sido implicados en la terminación del *Up state* son los activados por adenosina extracelular (Contreras and Steriade, 1995; Contreras et al., 1996a) o los activados por ATP intracelular (Cunningham et al., 2006), cuyas concentraciones aumentan durante el *Up state* debido a la carga metabólica que supone la actividad sincrónica de la red.

Una hipótesis alternativa ha propuesto mecanismos de tipo sináptico para la terminación del *Up state*, defendiendo que dicha terminación ocurre por “agotamiento” o depresión sináptica a corto plazo (STD, del inglés *short-term synaptic depression*) (Contreras et al., 1996a; Staley et al., 1998; pero ver Benita et al., 2012), fruto de la deplección de neurotransmisor en el terminal presináptico (Dobrunz and Stevens, 1997; Zucker and Regehr, 2002). Aunque este mecanismo de terminación del *Up state* podría coexistir con el que implica conductancias de potasio dependientes de actividad (Bazhenov et al., 2002), hay evidencias experimentales que apuntan a su rol subsidiario (Reig et al., 2006). Asimismo, un modelo en el que se simuló ambos mecanismos concluyó que el bloqueo de las conductancias de potasio dependientes de actividad impedía la transición hacia el *Down state*, mientras que la ausencia de LTD solo disminuía la sincronía de dichas transiciones (Hill and TONI, 2005). A este respecto, se ha argumentado que ninguno de estos dos mecanismos puede explicar satisfactoriamente el alto grado de sincronía que presenta la transición hacia el *Down state* (Volgushev et al., 2006; Mochol et al.,

2015), pues la expresión y magnitud de las corrientes intrínsecas y LTD varía sustancialmente entre neuronas y sinapsis (Neske, 2016).

Como se ha comentado anteriormente, las conductancias excitatoria e inhibitoria tienen una magnitud muy similar durante el *Up state*, y aumentan rápidamente al inicio del mismo para decrecer gradual y proporcionalmente hasta su terminación, indicando que dicha terminación no está causada por un incremento en el disparo de las interneuronas. De hecho, el bloqueo de la inhibición rápida mediada por los receptores GABA_A reduce progresivamente la duración del *Up state* (Mann et al., 2009; Sanchez-Vives et al., 2010), quizás debido a un aumento de las conductancias de potasio dependientes de actividad, provocado por el incremento del disparo de las neuronas piramidales en la red desinhibida. Sin embargo, la inhibición lenta mediada por los receptores GABA_B tiene un rol modulador en la terminación del *Up state*, pues su bloqueo aumenta de manera progresiva la duración del mismo, si bien no impide las transiciones hacia el *Down state* (Mann et al., 2009; Craig et al., 2013).

Una vez el *Up state* ha terminado, existe un período refractario en el que otro *Up state* no puede ser evocado (Sanchez-Vives and McCormick, 2000). Este período establece un límite máximo a la frecuencia de la SO, cuya ritmicidad depende de la interacción entre los mecanismos de iniciación del *Up state* y los mecanismos refractarios asociados al *Down state*. El potencial de la actividad sináptica que tiene lugar durante el *Down state* para iniciar otro *Up state* dependerá de si dicha actividad ocurre durante el período refractario de la red -muy probablemente determinado por el curso temporal de las corrientes que generan la sAHP y que se activaron durante el *Up state* anterior-, y de si su magnitud excede un umbral crítico después de que el período refractario haya terminado.

1.2.2. Revelando alteraciones en la red cortical mediante las oscilaciones lentas

A lo largo de esta introducción se ha argumentado que los ritmos cerebrales son el eslabón que une los niveles celular y sináptico por un lado, y la función cognitiva por el otro, y que esta propiedad los hace especialmente adecuados para el abordaje de procesos patológicos en los que ambos aspectos se hallan alterados (Schnitzler and Gross, 2005; Uhlhaas and Singer, 2006;

Buzsáki and Watson, 2012). De entre estos ritmos, las oscilaciones lentas podrían considerarse el patrón *por defecto* de la red cortical (Sanchez-Vives and Mattia, 2014; Sanchez-Vives et al., 2017a), pues es la actividad que genera de manera espontánea durante aquellas situaciones en las que se encuentra “desconectada” de estímulos externos, ya sea esta desconexión funcional, en el caso del SWS y bajo ciertos tipos de anestesia, o física, en el caso de porciones de corteza aisladas del tejido circundante y algunas condiciones clínicas. La SO es un ritmo generado y mantenido por la corteza (Steriade et al., 1993b; Timofeev and Steriade, 1996; Timofeev et al., 2000), mediante la interacción entre la reverberación sináptica de la red y mecanismos de adaptación dependientes de actividad (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Neske, 2016). La SO es también un ritmo de origen local, en el que la conectividad de largo alcance que caracteriza al estado cerebral de vigilia se halla significativamente reducida (Massimini et al., 2005; Lewis et al., 2012; Bettinardi et al., 2015), y las diferencias entre áreas corticales altamente atenuadas (Ruiz-Mejias et al., 2011). La habilidad de circuitos relativamente pequeños para exhibir la SO es una característica generalizada de la corteza cerebral, ya que este ritmo puede encontrarse en todas las áreas corticales de numerosas especies animales -incluidos los humanos (Massimini et al., 2004; Csercsa et al., 2010)-, convirtiéndola en un paradigma adecuado con el que comparar los hallazgos obtenidos en modelos animales de enfermedades y los obtenidos en pacientes.

Aunque las oscilaciones lentas no están presentes durante la vigilia (pero ver Vyazovskiy et al., 2011), la actividad persistente que tiene lugar durante el *Up state* se ha considerado un modelo del procesamiento cerebral durante dicho estado (McCormick et al., 2003; Steriade and Timofeev, 2003; Destexhe et al., 2007), pues en los dos casos el disparo y dinámica del potencial de membrana de las neuronas es muy similar, si bien su resistencia de entrada es menor durante el *Up state* (Steriade et al., 2001, Reig et al., 2015; para una revisión ver Neske, 2016). Otra similitud entre ambos estados es la sincronización de la actividad en las bandas de frecuencia beta-gamma, ritmos que constituyen el patrón dominante durante el estado cerebral de vigilia activa (Steriade et al., 1996b; Hasenstaub et al., 2005; Steriade, 2006; Compte et al., 2008), sugiriendo que los *Up states* inducen operaciones de red que son muy similares a las que están presentes durante dicho estado (Neske, 2016). Numerosos trabajos han puesto de manifiesto que los ritmos beta y gamma están relacionados con procesos cognitivos superiores (Wang, 2010; Bosman et al., 2014) como la atención (Vinck et al., 2013), el aprendizaje (van Wingerden et al., 2010), la memoria de trabajo (Roux et al., 2012) o la memoria a corto y largo plazo (Montgome-

ry and Buzsáki, 2007; Siegel et al., 2009), y un trabajo reciente de nuestro grupo ha demostrado que las características que presentan estos ritmos durante el *Up state* persisten en el estado cerebral de vigilia (Ruiz-Mejias et al., 2016).

La SO también constituye un escenario en el que el balance entre la excitación y la inhibición, cuya alteración se ha relacionado con varias condiciones patológicas (Rubenstein and Merzenich, 2003; Kehrer et al., 2008; Gogolla et al., 2009; Lopantsev et al., 2009), puede ser estudiado. La intensa actividad sináptica que tiene lugar durante el *Up state* está provocada por el disparo de las neuronas excitatorias e inhibitorias (Steriade et al., 1993a; Contreras et al., 1996a; Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Steriade et al., 2001), y estas dos fuerzas se balancean la una a la otra (Shu et al., 2003; Haider et al., 2006; Compte et al., 2009; Mann et al., 2009; Neske, 2016), moldeando las propiedades de la SO. Por ejemplo, elevar la excitabilidad neuronal mediante el incremento de la concentración extracelular de potasio provoca el aumento de la frecuencia de la SO, a la vez que disminuye su regularidad (Sancristobal et al., 2016). Asimismo, el bloqueo gradual de la inhibición rápida mediada por los receptores GABA_A produce un incremento del disparo de la red local que, antes de provocar una descarga epiléptica, es compensado mediante la regulación al alza de los mecanismos de adaptación dependientes de actividad, dando como resultado el acortamiento del *Up state* y la elongación del *Down state*, reduciéndose la frecuencia de la SO (Sanchez-Vives et al., 2010). Por lo tanto, la excitabilidad de la red y su sensibilidad a los mecanismos de adaptación dependientes de actividad constituyen dos factores clave que pueden modular las propiedades de la SO, haciendo emerger un gran repertorio de regímenes dinámicos (Mattia and Sanchez-Vives, 2012; Sanchez-Vives and Mattia, 2012, 2014).

Aunque los *Up states* son un fenómeno de emergencia local, la SO se comporta como una onda que se propaga a lo largo de la corteza (Amzica and Steriade, 1995a; Amzica and Steriade, 1995b; Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Massimini et al., 2004; Luczak et al., 2007; Ruiz-Mejias et al., 2011; Stroh et al., 2013). Se ha demostrado que los *Up states* pueden iniciarse en cualquier punto y propagarse en todas las direcciones, pero lo hacen con mayor frecuencia en las áreas anteriores de la corteza y viajan en la dirección antero-posterior (Massimini et al., 2004; Menicucci et al., 2009). La propagación de la SO establece un marco espaciotemporal para el aumento de la excitabilidad en las poblaciones neuronales adyacentes, incrementando su probabilidad de disparo (Wu et al., 2008) y, en consecuencia, la probabilidad de que dicha población inicie otro *Up state*. Puesto que la propagación de la SO está mediada por las co-

nexiones cortico-corticales (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003), sus propiedades, como velocidad y dirección, pueden proporcionar información valiosa sobre la integridad de esta conectividad (Mohajerani et al., 2013; Oh et al., 2014; Capone et al., 2015).

Por todo lo anterior, las oscilaciones lentas constituyen un paradigma unificado con el que estudiar la función cortical. El análisis de las oscilaciones lentas ofrece información relevante sobre los parámetros de red que están alterados en condiciones patológicas, que pueden ser indicativos de las anomalías subyacentes a nivel celular y sináptico (Gibson et al., 2008; Gurevicius et al., 2013; Mander et al., 2013; Siskova et al., 2014; Ruiz-Mejias et al., 2016), guiando potenciales intervenciones orientadas a la restauración de la actividad normal (Hays et al., 2011; Busche et al., 2015b).

1.3. Dos patologías en las que convergen alteraciones a nivel celular y sináptico junto con déficits cognitivos: la Enfermedad de Alzheimer y el Síndrome X Frágil

1.3.1. La Enfermedad de Alzheimer

La Enfermedad de Alzheimer (AD, del inglés *Alzheimer's disease*) es una patología neurodegenerativa progresiva y de etiología multifactorial, que representa la causa más común de demencia entre las personas mayores de 65 años, y para la que todavía no existe un tratamiento efectivo (Hardy and Selkoe, 2002). Aunque la AD no es una consecuencia inevitable del proceso de envejecer, el principal factor de riesgo para padecerla es la edad avanzada, afectando a más de 35 millones de personas en todo el mundo y estimándose que, con el incremento de la esperanza de vida y la inversión de la pirámide poblacional, en el año 2050 su prevalencia alcanzará los 115,4 millones (Querfurth and LaFerla 2010; Selkoe, 2012; Prince et al., 2013).

A nivel clínico, la AD se caracteriza por una alteración de la memoria declarativa con gradiente temporal: en sus fases iniciales, los pacientes tienen dificultades para adquirir nuevas memorias y olvidan rápidamente aquellas más recientes y, en sus fases intermedias y avanza-

das, olvidan memorias más antiguas y remotas (Arnaiz and Almkvist, 2003). Con la evolución de la enfermedad aparecen también otras alteraciones cognitivas con la tríada afasia-apraxia-agnosia (Yesavage et al., 1993), deterioro de las funciones ejecutivas y la capacidad de razonamiento abstracto (Kirova et al., 2015), y alteraciones conductuales y neuropsiquiátricas, como disrupción del patrón sueño-vigilia, cambio de hábitos, hiperactividad motora, irritabilidad, ansiedad, apatía y síntomas psicóticos (Palmer et al., 2007; Zhao et al., 2016; Manabe and Kosaka, 2017).

A nivel histopatológico, la AD se distingue por la presencia de depósitos extracelulares del péptido β -amiloide ($A\beta$) (Alzheimer, 1907; Glenner and Wong, 1984; Masters et al., 1985) y, a nivel intraneuronal, por la presencia de agregados de la proteína tau hiperfosforilada, denominados ovillos neurofibrilares (NFTs, del inglés *neurofibrillary tangles*) (Grundke-Iqbal et al., 1986; Kosik et al., 1986; Goedert et al., 1988).

El $A\beta$ se origina a partir de la proteína precursora amiloide (APP), que es procesada secuencialmente por los complejos enzimáticos α -, β - y γ -secretasa. Dicho procesamiento puede ocurrir mediante dos vías, una de las cuales no es patológica y se conoce con el nombre de no amiloidogénica –la más común-, y otra patológica o amiloidogénica. En la primera vía, el procesamiento de APP comienza con la acción del complejo α -secretasa, que libera su porción extracelular en forma de péptido soluble y, en la segunda, comienza con la acción del complejo β -secretasa, que libera una porción extracelular soluble de menor tamaño. En ambos casos, el complejo γ -secretasa procesa posteriormente el fragmento de APP que ha quedado anclado a la membrana, liberando el péptido p83 en el caso de la vía no amiloidogénica y, en el caso de la vía amiloidogénica, el péptido $A\beta$, que es insoluble y tiende a agregarse formando las placas de $A\beta$ características de la AD. Multitud de estudios han demostrado que el estado agregado de $A\beta$ es crucial en el desarrollo de la enfermedad (Querfurth and LaFerla, 2010; Selkoe, 2011), pero que $A\beta$ también se puede agregar intracelularmente donde, incluso en sus formas solubles, puede mediar un amplio rango de efectos patológicos en la función celular (Klein, 2006; LaFerla et al., 2007). La acumulación de las formas soluble e insoluble de $A\beta$ constituye un evento temprano de la enfermedad, y progresa lentamente desde áreas neocorticales de asociación hacia estructuras del lóbulo temporal medial y, en sus fases finales, núcleos subcorticales como el estriado y el tálamo (Arnold et al., 1991; Braak and Braak, 1991; Thal et al., 2002; Serrano-Pozo et al., 2011).

La segunda marca histopatológica distintiva de la AD es la aparición de agregados intraneuronales, generalmente en neuronas piramidales, de la proteína asociada a microtúbulos tau. En su estado no patológico, tau es una proteína soluble que promueve el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos. En su estado patológico, tau es insoluble, se encuentra hiperfosforilada, y se disocia de los microtúbulos agregándose en la forma de NFTs (Biernat et al., 1993), que alteran su estabilidad y, en consecuencia, el transporte axonal, comprometiendo la función neuronal (Mandelkowitz et al., 2003). Los NFTs no son exclusivos de la AD, y pueden encontrarse en otros trastornos neurodegenerativos como la demencia fronto-temporal con parkinsonismo, la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal, indicando que la disrupción de la función de tau puede conducir por sí misma a la neurodegeneración (Hutton et al., 1998; Lee et al., 2001). Al contrario que la patología amiloide, la hiperfosforilación y agregación de tau comienza en fases más tardías de la AD, y progresa desde la corteza entorrinal al hipocampo, las áreas neocorticales de asociación y, en los últimos estadios, las áreas corticales primarias y estructuras subcorticales como el estriado y la sustancia negra (Arnold et al., 1991; Braak and Braak, 1991; Serrano-Pozo et al., 2011; Spiers-Jones and Hyman, 2014).

Estas dos lesiones patognomónicas de la AD, junto con otros procesos reactivos que se han asociado a la enfermedad, como respuesta inflamatoria (Wyss-Coray and Mucke, 2002; Wyss-Coray, 2006) y estrés oxidativo (Markesbery, 1997; Beal, 2005), comprometen la función sináptica provocando la pérdida de sinapsis (DeKosky and Scheff, 1990; Terry et al., 1991; Koffie et al., 2011) y, en última instancia, la muerte neuronal, siendo la atrofia cortical bilateral del lóbulo temporal medial otra marca característica de la AD en sus fases más avanzadas (Duyckaerts et al., 1985; Dickerson et al., 2009). Dicha pérdida de sinapsis correlaciona mejor con el declive cognitivo que la acumulación de A β (Gomez-Isla et al., 1997; Giannakopoulos et al., 2003; Ingelsson et al., 2004) o incluso la presencia de NFTs (Terry et al., 1991; Gomez-Isla et al., 1997), indicando que es un factor decisivo en las alteraciones cognitivas que tienen lugar durante la AD (DeKosky and Scheff, 1990; Clare et al., 2010). Sin embargo, los déficits cognitivos comienzan al menos una década antes de que se produzca una pérdida severa de sinapsis y neuronas (Bateman et al., 2012; Jack et al., 2013), sugiriendo que, al menos en sus etapas iniciales, dichos déficits podrían estar reflejando disfunción en lugar de daños estructurales irreversibles (Davies et al., 1987; Small et al., 2001; Selkoe, 2002; Palop et al., 2006; Koffie et al., 2011). Esta hipótesis es consistente con el hecho de que los pacientes con demencia presentan notables

fluctuaciones en sus habilidades cognitivas, a veces a lo largo de un mismo día, fluctuaciones que en el caso de la AD están fundamentalmente relacionadas con las capacidades mnésicas (Walker et al., 2000b; Walker et al., 2000a; Bradshaw et al., 2004) y que parece improbable se deban a cambios estructurales (Morrison and Hof, 1997). Por el contrario, es plausible que dichas fluctuaciones reflejen variaciones en la actividad de las redes neuronales (Palop et al., 2006). Desde esta perspectiva, se ha considerado que la actividad anormal de red en la AD constituye un fenómeno emergente que está reflejando las alteraciones de niveles inferiores (e.g. subcelular, celular, sináptico), pero que también podría representar por sí misma un mecanismo patofisiológico de la enfermedad, provocando los déficits cognitivos que la caracterizan y alterando todavía más la integridad y función de las neuronas y sinapsis que forman parte de dicha red, por ejemplo mediante una excitación o inhibición aberrantes, o mediante respuestas compensatorias (Palop et al., 2006; Leonard and McNamara, 2007; Palop et al., 2007; Palop and Mucke, 2009; Savioz et al., 2009; Palop and Mucke, 2010a; Verret et al., 2012; Palop and Mucke, 2016).

La sincronización de la actividad neuronal es un elemento clave que controla la función de los circuitos y redes neuronales. Las alteraciones espectrales del EEG o MEG que se han descrito consistentemente en la AD indican un enlentecimiento gradual de la actividad espontánea que comienza en áreas posteriores y se desplaza hacia las anteriores, y que se refleja en un aumento de potencia en las bandas de baja frecuencia (delta, theta) y una disminución de potencia, o un desplazamiento del pico de sincronización, en las bandas de alta frecuencia (alpha, beta, gamma) (Dierks et al., 2000; Huang et al., 2000; Fernández et al., 2002; Babiloni et al., 2004; Lizio et al., 2011; Fernández et al., 2012), perturbaciones que también se han asociado a alteraciones regionales del flujo o metabolismo sanguíneo y el deterioro de la función cognitiva global (Sloan et al., 1995; Rodriguez et al., 1999; Jeong, 2004). Otra alteración característica de la AD es la menor complejidad de la señal electroencefalográfica, que podría estar reflejando una reducción en la transmisión de información entre áreas corticales (Jeong, 2004; Abásolo et al., 2006), así como la menor coherencia de los ritmos rápidos, que sugiere alteraciones en la conectividad cortico-cortical (Jelic et al., 1997; Locatelli et al., 1998; Wada et al., 1998; Adler et al., 2003; Koenig et al., 2005; Stam et al., 2009), lo que ha llevado a conceptualizar la AD como un “síndrome de desconexión” (Morrison, 1986; Morrison et al., 1991; Delbeuck et al., 2003; Knight and Verkhatsky, 2010).

Los modelos animales que tratan de reproducir los síntomas, lesiones o causas de las enfermedades neurodegenerativas han sido de gran utilidad en la comprensión de la etiología y patofisiología de la AD aunque, hasta la fecha, no existe ningún modelo que presente todas las características de la enfermedad. Por ejemplo, los déficits cognitivos y las placas de A β están presentes en casi todos ellos, pero los NFTs solo se observan cuando los animales expresan la proteína tau humana, y muy pocos modelos muestran pérdida neuronal. En este sentido, es mejor considerar a dichos modelos como una herramienta para entender el efecto que tienen sobre la función cerebral algunos genes y proteínas que se han asociado a la AD (Hall and Roberson, 2012).

La AD tiene dos formas de presentación. La AD de inicio temprano o familiar (FAD, del inglés *familial Alzheimer's disease*), que se expresa antes de los 65 años de edad y es la menos común, y la AD de inicio tardío asociada a la edad avanzada, también denominada esporádica (SAD, del inglés *sporadic Alzheimer's disease*), que se presenta más tarde de los 65 años y representa la mayoría de los casos de AD (Harvey et al., 2003). La FAD está asociada a mutaciones en los genes que codifican la APP o las proteínas presinilinas PS1 o PS2, el subcomponente del complejo enzimático γ -secretasa que se encarga del corte proteolítico de APP. Todas estas mutaciones causan un incremento en el agregado y/o producción de A β , o un incremento de la producción del péptido A β_{42} en detrimento del A β_{40} , que es más tóxico y tiene mayor tendencia agregarse (Borchelt et al., 1996; Steiner et al., 1999). Por el contrario, la causa de la SAD es de origen multifactorial, y no está asociada a mutaciones autosómicas dominantes, si bien existen algunos factores genéticos que aumentan la probabilidad de padecerla, como la presencia del polimorfismo $\epsilon 4$ en el gen APOE, que tiende a producir acumulación amiloide (Verghese et al., 2011).

La hipótesis dominante es que FAD y SAD manifiestan la misma enfermedad pero con distintas causas subyacentes, genética en el caso de la primera y desconocida/multifactorial en el caso de la segunda, aunque ambas tienen un componente relacionado con el envejecimiento. Puesto que ambas formas de la enfermedad presentan notables similitudes en cuanto a sus síntomas y patología, la mayoría de modelos usados para el estudio de la AD se basan en la sobreexpresión de los genes asociados a la FAD (Hall and Roberson, 2012). A lo largo de esta tesis se han usado dos modelos de la AD ampliamente utilizados y que albergan mutaciones en APP, PS1 y tau, así como un modelo espontáneo de envejecimiento prematuro, que se ha sugerido podría representar mejor que otros modelos la complejidad y naturaleza multifactorial de la AD, especialmente la SAD (Pallas et al., 2008; Morley et al., 2012; Cheng et al., 2014).

1.3.1.1. El modelo transgénico 3xTg-AD

El modelo triple transgénico 3xTg-AD fue creado por ingeniería genética en la Universidad de California, mediante la introducción de los transgenes mutantes APPSwe y TauP301L dentro de la línea germinal de un ratón que albergaba el transgén mutante PS1/M146V (Oddo et al., 2003a; Oddo et al., 2003b). El ratón 3xTg-AD es uno de los mejores modelos de la FAD que existen en la actualidad, pues desarrolla patología amiloide y tau de manera progresiva, con un perfil temporal y espacial que se parece al desarrollo patológico que presentan los humanos con AD (Oddo et al., 2003a; Oddo et al., 2003b; LaFerla and Oddo, 2005), así como déficits conductuales y cognitivos que aparecen y se acentúan con la edad (Gimenez-Llort et al., 2007).

A los 7 meses de edad puede detectarse la acumulación intracelular de A β en la corteza –especialmente la corteza prefrontal-, el área CA1 hipocampal y la amígdala de los animales 3xTg-AD, que además presentan una transmisión sináptica basal alterada, así como déficits de potenciación sináptica a largo plazo (LTP, del inglés *long-term potentiation*) (Oddo et al., 2003b). La coordinación del disparo de las células de lugar por parte del ritmo theta hipocampal se encuentra afectada a los 8 meses de edad, y la sincronización a gamma en el área CA1 reducida (Mably et al., 2017). Asimismo, la complejidad de estas oscilaciones hipocampales es menor en los animales 3xTg-AD que en los controles (Akay et al., 2009). A nivel comportamental, estos cambios resultan en una adquisición deficiente del miedo condicionado, una peor retención en tareas de navegación espacial (Billings et al., 2005), y una peor ejecución en la tarea de reconocimiento de objetos (Filali et al., 2012). A los 20 meses de edad, las placas de A β pueden detectarse en el área CA1 y a lo largo de toda la corteza, especialmente en las capas IV y V de la corteza prefrontal. En este estado avanzado de la enfermedad, los NFTs también son evidentes en el hipocampo y la corteza (Oddo et al., 2003b; Sy et al., 2011), y se ha producido una pérdida considerable de espinas dendríticas (Bittner et al., 2010), así como una reducción significativa del metabolismo cerebral en regiones corticales, subcorticales, cerebelosas y del tronco del encéfalo (Nicholson et al., 2010).

Las alteraciones anteriormente descritas sugieren que la red cortical del modelo 3xTg-AD podría presentar patrones rítmicos de actividad alterados, que hasta la fecha no

han sido descritos en la neocorteza de estos animales. A lo largo de esta tesis se ha llevado a cabo una caracterización detallada de las oscilaciones lentas corticales en el modelo 3xTg-AD a los 7 y 20 meses de edad, comparándolas con las oscilaciones lentas de animales control con el mismo fondo genético híbrido 129/C57BL6. Con el fin de evaluar la evolución de los parámetros de la oscilación lenta durante el envejecimiento no patológico, los animales control fueron registrados también a los 3 y 14 meses de edad.

1.3.1.2. El modelo de envejecimiento acelerado SAMP8

El modelo SAMP8 (*Senescence-Accelerated Mouse Prone 8*) fue creado en la Universidad de Kyoto por el Dr. Takeda y colaboradores, a partir de la selección fenotípica de un grupo de animales de la cepa AKR/J que, de manera espontánea, presentaba signos propios de un proceso de envejecimiento acelerado (Takeda et al., 1981; Takeda, 1999, 2009). Mediante el cruce entre hermanos, se estableció una serie de animales que mantenían estos rasgos a lo largo de sucesivas generaciones (serie P), mientras que la serie R (resistente) se estableció mediante el cruce de individuos con un envejecimiento aparentemente normal. Diferentes líneas de ratones P y R fueron creadas en base a sus fenotipos patológicos y su longevidad. En concreto, el modelo SAMP8 presenta envejecimiento acelerado –con un acortamiento significativo de la esperanza de vida– y alteraciones neurodegenerativas que se parecen a las que se observan en la AD, con una baja incidencia de otros fenotipos patológicos asociados al envejecimiento (Morley, 2002; Morley et al., 2012; Pallas, 2012). Por el contrario, los ratones SAMR1 presentan un patrón de envejecimiento normal y son usados habitualmente como grupo control (Takeda, 1999). Dada la naturaleza multifactorial de la SAD, se ha sugerido que el modelo SAMP8 podría representar mejor que otros modelos la complejidad de la AD (Pallas et al., 2008; Morley et al., 2012; Cheng et al., 2014).

Numerosas alteraciones que están descritas en el modelo SAMP8 sugieren que su red cortical podría presentar patrones anormales de actividad (Cheng et al., 2014), patrones que hasta el momento no han sido descritos en este modelo. Estas alteraciones incluyen plasticidad sináptica alterada en rodajas de animales recién nacidos (Yang et al., 2004) y,

a los 3-4 meses de edad, astrogliosis hipocampal (Yagi et al., 1989), acumulación del péptido $A\beta_{40}$ (del Valle et al., 2011) y tau fosforilada (Tajes et al., 2008). A los 5-6 meses de edad se han descrito microgliosis, pérdida de neuronas y la presencia de NFTs (Suredda et al., 2006), así como una reducción de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas piramidales del hipocampo (del Valle et al., 2012). A los 6 meses, los animales SAMP8 presentan una ejecución deficiente en varias tareas cognitivas, que indican una función hipocampal anómala (Chen et al., 2004; Orejana et al., 2012), una disrupción de la comunicación entre la amígdala y la corteza prefrontal (Ohta et al., 2001), y una memoria declarativa -dependiente de la corteza- alterada (Lopez-Ramos et al., 2012).

A lo largo de esta tesis se ha llevado a cabo una caracterización detallada de las oscilaciones lentas corticales en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1, a los 5 y 7 meses de edad. Puesto que el ejercicio físico voluntario ha demostrado atenuar varias características fenotípicas relacionadas con el envejecimiento prematuro en ratones SAMP8 (Alvarez-Lopez et al., 2013; Cosin-Tomas et al., 2014; Sanchez-Roige et al., 2014; Bayod et al., 2015b), también se llevó a cabo un protocolo de ejercicio físico voluntario en los animales de 7 meses, con el objetivo de evaluar la sensibilidad de los parámetros de la actividad de onda lenta a dicha intervención.

1.3.1.3. El modelo transgénico APP/PS1

Los modelos doble transgénico que albergan los transgenes APP y PS1 son uno de los métodos más aceptados para obtener una rápida y abundante deposición amiloide. De entre ellos, el APP_{Swe}/PS1dE9 es uno de los modelos de AD más utilizados (Li et al., 2015). Los modelos transgénicos con mutación en APP sobreproducen $A\beta$, cuya deposición es similar pero no idéntica a las placas de $A\beta$ en el humano, mientras que las mutaciones en PS1 no causan deposición amiloide por sí solas, pero aumentan la producción del péptido $A\beta_{42}$ en detrimento del $A\beta_{40}$, considerándose que la primera isoforma es más neurotóxica y tiene mayor tendencia a formar agregados (Holcomb et al., 1998; Jankowsky et al., 2004).

El modelo APP/PS1 presenta deposición extracelular de A β en la corteza a los 2-3 meses de edad (de la Torre, 2008; Sikora et al., 2010), junto con alteraciones en la LTP hipocampal (Volianskis et al., 2010). A los 6-8 meses, la deposición amiloide puede encontrarse también en el hipocampo (Végh et al., 2014; Janus et al., 2015), y las alteraciones conductuales y cognitivas son evidentes (Kilgore et al., 2010; D'Amelio et al., 2011; Montarolo et al., 2013). A los 8 meses, las placas de A β son abundantes en el hipocampo y la corteza cerebral (Jankowsky et al., 2004), y su acumulación se estabiliza alrededor de los 12 meses de edad (Garcia-Alloza et al., 2006), momento en el se produce una pérdida moderada de las neuronas adyacentes a dichas placas (Krauthausen et al., 2015; Jackson et al., 2016).

Aunque se han descrito agregados granulares del péptido A β ₄₂ y A β ₄₀ en los ratones SAMP8 (Takemura et al., 1993; Takeda, 1999; Manich et al., 2011; Cheng et al., 2014), dichos agregados se han reportado principalmente en el hipocampo (Morley et al., 2000; Del Valle et al., 2010), y no conforman placas de A β hasta los 18 meses de edad (Pallas et al., 2008). Por otro lado, en el modelo 3xTg-AD se han descrito depósitos extracelulares de A β en sus formas insolubles a partir de los 15 meses de edad (Oddo et al., 2003a; Oddo et al., 2003b; LaFerla and Oddo, 2005; Oddo et al., 2006) pero, al realizar resonancias magnéticas en los animales control y 3xTg de 20 meses, hallamos escasa evidencia de deposición amiloide. Por ello, y con el objetivo de estudiar la actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de las placas de A β , se realizó una caracterización de dicha actividad en la corteza cerebral del modelo de amiloidosis APP/PS1 a los 8-9 meses de edad, comparando los parámetros de la actividad oscilatoria que había sido registrada en la vecindad de una placa de A β con la que había sido registrada lejos de ella.

1.3.2. El Síndrome X Frágil

El Síndrome X Frágil (FXS, del inglés *Fragile X Syndrome*) es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual (Penagarikano et al., 2007; Hagerman et al., 2009) y también la causa monogénica más común de autismo (Rogers et al., 2001; Clifford et al., 2007), y está provocado por una mutación en el gen *FMR1* (del inglés *Fragile X mental retardation 1 gene*) que

1. Introducción

tiene como consecuencia su silenciamiento, llevando a la ausencia de expresión de la proteína FMRP (del inglés *Fragile X mental retardation protein*) (Verkerk et al., 1991). FMRP es una proteína de unión al ácido ribonucleico mensajero que se expresa en un gran número de tejidos pero es especialmente abundante en el cerebro (Devys et al., 1993; Tamanini et al., 1997; Miyashiro et al., 2003), donde se encuentra a nivel pre y postsináptico e interviene en la traducción de varias proteínas involucradas en el desarrollo axonal (Antar et al., 2006), la liberación de neurotransmisores o la plasticidad sináptica (Brown et al., 2001; Liao et al., 2008; Schutt et al., 2009; Darnell et al., 2011), sugiriendo que la función sináptica alterada y los defectos de maduración podrían ser capitales en el FXS (Gatto and Broadie, 2010).

Debido a su herencia ligada al cromosoma X, el fenotipo del FXS es heterogéneo y varía considerablemente entre sexos (Chonchaiya et al., 2009; McLennan et al., 2011), siendo más leve en las mujeres debido a la compensación que ejerce el segundo cromosoma X no afectado por la mutación (Mazzocco, 2000; Hartley et al., 2011). Este fenotipo se caracteriza por la presencia de déficits cognitivos, que en algunos casos pueden ser lo suficientemente profundos como para cumplir el criterio de discapacidad intelectual, junto con un amplio rango de trastornos neuropsiquiátricos (Santos et al., 2014), que incluyen déficit de atención con hiperactividad (Sullivan et al., 2006), hipersensibilidad a todas las modalidades sensoriales (Miller et al., 1999; Hagerman and Hagerman, 2002) y manifestaciones conductuales propias de un desorden del espectro autista, tales como ansiedad social, evitación de la mirada, retraso en el desarrollo del lenguaje y conductas estereotipadas (Belmonte and Bourgeron, 2006; Clifford et al., 2007). Los pacientes con FXS también presentan una alta incidencia de crisis epilépticas (Musumeci et al., 1999; Berry-Kravis, 2002; Berry-Kravis et al., 2010), y anormalidades en el EEG que sugieren alteraciones en el circuito cortical relacionadas con un desbalance entre la transmisión excitatoria e inhibitoria (Rubenstein and Merzenich, 2003; Belmonte and Bourgeron, 2006). Además de los síntomas cognitivos y conductuales asociados al síndrome, los pacientes con FXS presentan unos rasgos físicos característicos, como rostro alargado, orejas prominentes, macroorquidismo –o tamaño aumentado de los testículos-, pies planos, paladar arqueado, hipotonía muscular o articulaciones hiperextensibles (Hagerman, 1997; Lachiewicz et al., 2000; Guruju et al., 2009).

A nivel estructural, varios estudios han descrito una mayor densidad de espinas dendríticas en pacientes con FXS, así como la presencia de espinas inmaduras, con una morfología y longi-

tud anormales (Rudelli et al., 1985; Hinton et al., 1991; Irwin et al., 2001; Hutsler and Zhang, 2010), que son características de etapas tempranas del desarrollo o de la ausencia de experiencia sensorial, sugiriendo que en el FXS se produce un fallo en la maduración normal de las espinas dendríticas y/o en la poda sináptica que tiene lugar durante el desarrollo (Irwin et al., 2001; Churchill et al., 2002). La densidad de espinas dendríticas correlaciona con los déficits cognitivos en estos pacientes, en los que una mayor discapacidad intelectual se asocia a una mayor densidad de espinas, apoyando la hipótesis de que esta alteración podría ser la causa de los déficits cognitivos que están presentes en el FXS (Hutsler and Zhang, 2010).

Con el objetivo de lograr una mayor comprensión de cómo la pérdida de *FMR1* y FMRP contribuyen a la sintomatología del FXS, se han creado varios modelos de la enfermedad (Bakker and Oostra, 2003). De entre ellos, el modelo murino *Fmr1 knockout* (KO, silenciamiento del gen *Fmr1*) es uno de los mejor caracterizados (Bakker et al., 1994; Oostra and Hoogeveen, 1997; Kazdoba et al., 2014).

1.3.2.1. El modelo transgénico *Fmr1KO*

El modelo transgénico *Fmr1KO* fue creado por el *Dutch-Belgian Fragile X Consortium* mediante la inactivación del gen murino *Fmr1* en animales con fondo genético C57BL/6J, posteriormente cruzados con la cepa FVB/N (Bakker et al., 1994). Por razones aún desconocidas, se ha observado que el silenciamiento del gen *FMR1* es parcial en los humanos con FXS (Kaufmann et al., 1999; Tassone et al., 2000). Aunque el silenciamiento del gen es total en el ratón *Fmr1KO*, se considera un modelo adecuado para estudiar las implicaciones de la pérdida de expresión de *FMR1* y FMRP, y un buen modelo del síndrome, dadas las numerosas similitudes que comparte con los humanos que padecen el FXS.

El modelo *Fmr1KO* presenta macroorquidismo y una mayor densidad de espinas dendríticas, inmaduras y con morfología alterada, en la corteza y el hipocampo (Bakker et al., 1994; Comery et al., 1997; Mineur et al., 2002; McKinney et al., 2005; Grossman et al., 2006). A nivel conductual y cognitivo, se han descrito hiperactividad (Bakker et al., 1994; Peier et al., 2000; Mineur et al., 2002), conductas estereotipadas (Spencer et al.,

2011), alteraciones de la conducta social (McNaughton et al., 2008; Moy et al., 2009) e hiperresponsividad a estímulos auditivos (Chen and Toth, 2001), así como déficits de memoria y aprendizaje (Bakker et al., 1994; D'Hooge et al., 1997; Paradee et al., 1999; Van Dam et al., 2000; Hayashi et al., 2007; Bhattacharya et al., 2012; Michalon et al., 2012; Busquets-Garcia et al., 2013). Asimismo, el modelo *Fmr1KO* tiene una marcada tendencia a sufrir convulsiones audiogénicas (Musumeci et al., 1999; Chen and Toth, 2001), lo que podría estar relacionado con el alto grado de sincronía e hiperexcitabilidad que presenta su red cortical (Gonçalves et al., 2013).

La transmisión sináptica alterada es otra característica del modelo (Sidorov et al., 2013). Mientras que la LTP se ha encontrado afectada en algunos estudios (Lauterborn et al., 2007; Lee et al., 2011) pero no en otros (Godfraind et al., 1996; Paradee et al., 1999; Auerbach and Bear, 2010), la regulación al alza de la depresión sináptica a largo plazo (LTD, del inglés *long-term synaptic depression*) dependiente de la activación de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) ha sido reportada de manera consistente (Huber et al., 2002; Zhang et al., 2009), lo que ha dado lugar a la hipótesis de que muchos de los síntomas neurológicos y psiquiátricos del FXS están provocados por una actividad excesiva de estos receptores (Bear et al., 2004). De hecho, el bloqueo de los receptores mGluR5 normaliza aspectos fenotípicos clave de la enfermedad, como los déficits cognitivos, el aumento de la LTD en el hipocampo, las convulsiones audiogénicas o la densidad aberrante de espinas dendríticas (Yan et al., 2005; Dölen et al., 2007; Meredith et al., 2011; Michalon et al., 2012; Michalon et al., 2014).

El aumento de la actividad de los receptores mGluR5 también se ha relacionado con la hiperexcitabilidad que presenta la red cortical de los ratones *Fmr1KO* (Chuang et al., 2005; Hays et al., 2011), hiperexcitabilidad a la que adicionalmente contribuye una señalización GABAérgica deficiente (D'Hulst and Kooy, 2007; Pacey et al., 2009; Levenga et al., 2010; Paluszkiwicz et al., 2011a; Paluszkiwicz et al., 2011b; Henderson et al., 2012), y a la alteración de la LTD mediada por endocannabinoides (Zhang and Alger, 2010; Jung et al., 2012), que son sintetizados en respuesta a la activación postsináptica de los receptores mGluR5 (Varma et al., 2001); coherentemente, el bloqueo farmacológico y genético del receptor cannabinoide CB1 restaura algunas de las principales alteraciones que presenta el modelo *Fmr1KO*, como los déficits cognitivos, su propensión a su-

frir crisis epilépticas o la morfología alterada de sus espinas dendríticas (Busquets-Garcia et al., 2013; Busquets-Garcia et al., 2014; Gomis-González et al., 2016).

Las alteraciones a nivel celular, sináptico y cognitivo que se han descrito en el modelo *Fmr1KO*, junto con su marcada tendencia sufrir crisis epilépticas, sugieren que podría presentar una actividad anormal de red. Esta actividad de red se ha evaluado en varios trabajos usando como paradigma la SO, reportando alteraciones consistentes con un circuito cortical hiperexcitable y un desbalance entre la transmisión excitatoria e inhibitoria en los ratones *Fmr1KO* (Gibson et al., 2008; Hays et al., 2011; Gonçalves et al., 2013; Westmark et al., 2016). Sin embargo, estos trabajos se han efectuado en la corteza somatosensorial de animales en período de desarrollo, y no han realizado una caracterización detallada de otras áreas corticales y parámetros de la SO en animales *Fmr1KO* adultos, caracterización que se ha llevado a cabo a lo largo de esta tesis. Puesto que se han descrito diferencias en el fenotipo de los animales *Fmr1KO* dependiendo de su fondo genético (Paradee et al., 1999; Dobkin et al., 2000; Spencer et al., 2011), la caracterización de la SO se ha realizado en animales *Fmr1KO* con los fondos C57BL/6J y FVB.129. Asimismo, se ha evaluado el potencial de la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 para restaurar las alteraciones de red presentes en los animales *Fmr1KO*, tratamiento que ya ha demostrado efectos beneficiosos sobre varios de los síntomas principales de la enfermedad en dicho modelo (Busquets-Garcia et al., 2013; Busquets-Garcia et al., 2014; Gomis-González et al., 2016).

2. HIPÓTESIS

Hipótesis 1. La red cortical de los modelos murinos de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD y SAMP8, y del modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO*, presentará patrones alterados de actividad espontánea en relación a los animales control.

Hipótesis 2. La alteración de los patrones de actividad de la red cortical puede ser identificada mediante el estudio de la oscilación lenta, cuyos parámetros en los modelos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO* presentarán diferencias en relación a los animales control.

Hipótesis 3. Los modelos de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD y SAMP8 presentarán alteraciones similares, y diferentes a las del modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO*.

Hipótesis 4. La realización de ejercicio físico modificará los parámetros de la oscilación lenta en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1.

Hipótesis 5. La subexpresión del receptor cannabinoide CB1 modificará los parámetros de la oscilación lenta en los animales *Fmr1KO*, rescatando las diferencias entre estos y los animales control.

Hipótesis 6. La actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de las placas extracelulares del péptido β -amiloide en el modelo de amiloidosis APP/PS1 será distinta de la que tiene lugar lejos de ellas.

Hipótesis 7. La caracterización de la oscilación lenta cortical permitirá obtener un fenotipo de red en los modelos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO* que podrá ser contrastado con el que está presente en humanos, y aportará indicios sobre los mecanismos que subyacen a la actividad de red alterada.

3. OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis ha sido estudiar las propiedades que presenta la oscilación lenta cortical en modelos murinos de enfermedades en las que convergen alteraciones a nivel celular y sináptico junto con déficits cognitivos, comparándolas con las propiedades que presenta en los animales control, así como evaluar qué parámetros de la actividad de onda lenta son modulados por intervenciones que han mostrado efectos beneficiosos en dichos modelos. Esta caracterización de la función cortical debe ser relevante para obtener un fenotipo de red en estos modelos, que puede ser contrastado con el que está presente en humanos, pero también puede aportar indicios sobre los mecanismos que subyacen a la actividad de red alterada, que podría estar causando los déficits cognitivos característicos de dichas enfermedades, guiando potenciales intervenciones orientadas a la restauración de la actividad normal.

Objetivo 1. Describir y caracterizar la actividad de onda lenta en diferentes áreas corticales de animales control del modelo 3xTg-AD a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad, determinando cuál es la evolución de los parámetros estudiados durante el envejecimiento no patológico.

Objetivo 2. Describir y caracterizar la actividad de onda lenta en diferentes áreas corticales del modelo de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD a los 7 y los 20 meses de edad, comparándola con la de los animales control.

Objetivo 3. Describir y caracterizar la actividad de onda lenta en diferentes áreas corticales del modelo de envejecimiento prematuro SAMP8 a los 5 y los 7 meses de edad, comparándola con la de los animales control, SAMR1.

Objetivo 3.1. Determinar qué parámetros de la actividad de onda lenta son modulados por la realización de ejercicio físico voluntario en animales SAMP8 de 7 meses de edad y sus controles.

Objetivo 4. Describir y caracterizar la actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de las placas de β -amiloide en el modelo de amiloidosis APP/PS1, comparándola con la que tiene lugar lejos de ellas.

3. Objetivos

Objetivo 5. Describir y caracterizar la actividad de onda lenta en diferentes áreas corticales del modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO*, comparándola con la de los animales control.

Objetivo 5.1. Determinar qué parámetros de la actividad de onda lenta son modulados por la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 en animales *Fmr1KO* y sus controles.

Objetivo 5.2. Determinar la influencia del fondo genético en la modulación de los parámetros de la actividad de onda lenta en el modelo *Fmr1KO* y su control, comparando los fondos C57BL6J y FVB.129.

Objetivo 6. Determinar si existen alteraciones de la actividad de onda lenta comunes a los dos modelos de la Enfermedad de Alzheimer caracterizados, y si dichas alteraciones son distintas de las que presenta el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO*.

4. MÉTODOS

Animales. Todos los animales usados a lo largo de esta tesis fueron cuidados y tratados conforme a las leyes regulatorias Españolas (BOE 256; 25-10-1990), que a su vez cumplen con las directrices de la Unión Europea sobre protección de vertebrados empleados en la experimentación científica (Estrasburgo 3/18/1986). Los experimentos realizados fueron aprobados por el Comité Ético de Experimentación Animal (CEEA) de la *Universitat de Barcelona* (Barcelona, España). Los ratones fueron mantenidos en condiciones estandarizadas (temperatura de la habitación $23\pm 1^\circ\text{C}$, 12:12-h de ciclo luz-oscuridad, luces encendidas a las 08:00-h), con comida (A04, Envigo, España) y agua disponibles *ad libitum* durante todo el estudio.

3xTg-AD. Se usaron ratones 3xTg-AD (transgenes PS1/M146V, APP_{Swe} y TauP301L) y sus controles (Wt) con el mismo fondo genético híbrido (129/C57BL6), de ambos sexos, procedentes de las colonias establecidas en la *Universitat Autònoma de Barcelona* (Bellaterra, España) y la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona* (Barcelona, España), cedidos por las Dras. Lydia Giménez-Llort y Coral Sanfeliu, respectivamente. Los ratones 3xTg-AD fueron registrados a los 7 meses (n=18) y a los 20 meses de edad (n=5). Los ratones control fueron registrados a los 3 meses (n=10), 7 meses (n=14), 14 meses (n=14) y 20 meses de edad (n=8).

APP/PS1. Se usaron ratones macho APP-PS1 (transgenes APP_{Swe} y PS1dE9) de 8-9.5 meses de edad (n=5), procedentes de la colonia establecida en la Facultad de Medicina de la *Universitat de Barcelona* (Barcelona, España) y cedidos por la Dra. Anna Colell.

SAMP8. Se usaron ratones hembra SAMP8 y sus controles (SAMR1) con fondo genético AKR/J de 5 meses (SAMP8 n=7; SAMR1 n=3) y 7 meses de edad (SAMP8 n=17; SAMR1 n=17), procedentes de la colonia establecida en la *Universitat de Barcelona* (Barcelona, España) y cedidos por las Dras. Rosa Escorihuela y Mercè Pallàs.

Fmr1KO. Se usaron ratones macho *Fmr1 knockout* (KO, silenciamiento del gen *Fmr1*) y control (Wt) de 5 meses de edad con los fondos genéticos C57BL/6J y FVB.129 (*Fmr1KO_C57* n=10; *Fmr1KO_FVB* n=6; *Fmr1Wt_C57* n=8; *Fmr1Wt_FVB* n=9), y ratones *Fmr1KO* y control con fondo genético C57BL/6J heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1 (*Fmr1KO_HzCB1* n=8; *Fmr1Wt_HzCB1* n=8), procedentes de la colonia establecida en el

4. Métodos

Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB) (Barcelona, España) y cedidos por el Dr. Andrés Ozaíta.

Identificación del tracto del electrodo y de las placas de β -amiloide en el modelo APP/PS1. La identificación del tracto del electrodo de registro y de las placas de β -amiloide (A β) en el modelo APP/PS1 se realizó con el objetivo de estudiar la actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de dichas placas. Para ello, el electrodo fue sumergido en el colorante fluorescente lipofílico DiI (Invitrogen) antes de llevar a cabo los registros extracelulares. En cada uno de los 5 animales registrados se llevaron a cabo varias penetraciones con el electrodo a lo largo de los ejes anteroposterior y lateral. Al finalizar el registro los cerebros fueron perfundidos, extraídos y fijados durante 4 h a 4°C, y luego crioprotegidos por inmersión en un 30% de sacarosa hasta que se hundieron. Posteriormente, Guillermo Aparicio-Torres y el Dr. Alberto Muñoz, en laboratorio del Dr. Javier de Felipe Oroquieta del Instituto Cajal (CSIC) (Madrid, España), procedieron a congelar en hielo seco los cerebros y luego a cortarlos en plano coronal mediante un micrótopo deslizante de congelación. Para revelar la presencia de placas de A β se realizaron secciones seriales (50 μ m), que fueron teñidas durante 10 minutos en una solución de thioflavin-S al 1%, aclaradas con agua destilada, aclaradas posteriormente 3 veces con etanol al 100%, 75% y 50% y, por último, aclaradas con tampón fosfato. Las secciones fueron luego teñidas con el colorante fluorescente DAPI para revelar los límites entre las capas corticales y las áreas citoarquitectónicas. Después de la tinción, las secciones se montaron con el reactivo *ProLong Gold Antifade* (Invitrogen) y fueron examinadas en un microscopio de fluorescencia (Zeiss 710). La fluorescencia para DAPI, DiI y thioflavin-S de todas las secciones seriales se registró por medio de canales separados con una lente de 10x. Se usó el programa ZEN 2012 (Zeiss) para combinar las imágenes registradas a través de los diferentes canales, con el fin de estudiar la relación espacial entre los tractos del electrodo y las placas de A β , seleccionando así los registros en los que la punta del electrodo colocalizó con una placa de A β (n=35) y aquellos en los que no (n=98).

Protocolo de ejercicio voluntario en el modelo SAMP8. Con el fin de evaluar el efecto del ejercicio físico sobre los parámetros de la actividad de onda lenta en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1, se llevó a cabo un protocolo de ejercicio físico voluntario en colaboración con la Dra. Rosa Escorihuela de la *Universitat Autònoma de Barcelona* (UAB) (Barcelona, España). La mitad de los animales SAMP8 y SAMR1 de 7 meses de edad (SAMP8 n=8; SAMR1 n=9) tuvieron

la oportunidad de realizar ejercicio físico de manera voluntaria en una rueda de correr durante 8 semanas consecutivas, antes de que se llevaran a cabo los registros extracelulares. Las ruedas de correr (ENV-044 *Mouse Low-Profile Wireless Running Wheel*, Med Associates; 15.5 cm de circunferencia; 25° de inclinación en relación al plano horizontal) se colocaron dentro de jaulas (19 cm de alto x 27 cm de ancho x 40 cm de profundidad) ubicadas en la habitación de la colonia, y la actividad física fue monitorizada por medio de un sistema de transmisión inalámbrico, usando un *Hub* ubicado en la misma habitación. Se contabilizó una revolución cada vez que un imán pegado al eje de la rueda hizo contacto con un interruptor electrónico, que envió una señal al *Hub*. La actividad y hora de cada revolución de la rueda se registró mediante un programa de adquisición de datos (SOF-860; Med Associates). Aunque las revoluciones fueron contabilizadas de manera continua, el ejercicio voluntario ocurrió fundamentalmente durante la fase oscura del ciclo luz-oscuridad. Los animales que corrieron se alojaron individualmente en las jaulas y tuvieron acceso ilimitado a la rueda durante 7 días a la semana a lo largo de 8 semanas, mientras que el resto de animales control (SAMP8 y SAMR1) se alojó en jaulas individuales sin acceso a una rueda de correr. Los registros extracelulares se realizaron a lo largo de los 9 días posteriores a la finalización del protocolo de ejercicio voluntario, registrándose un animal SAMP8 y un animal SAMR1 cada día.

Expresión hipocampal de Bdnf y Neuritin en el modelo SAMP8. Con el fin de evaluar la efectividad del protocolo de ejercicio voluntario llevado a cabo en los ratones SAMP8 y sus controles, SAMR1, se procedió a cuantificar la expresión hipocampal de Neuritin y el Factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) en los ratones sedentarios y los ratones ejercitados. Esta cuantificación fue realizada por la Dra. María Jesús Álvarez López en el laboratorio de la Dra. Perla Kaliman del *Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* (IDIBAPS) (Barcelona, España). Al finalizar los registros extracelulares los animales (SAMP8_sedentario n=6; SAMR1_sedentario n=6; SAMP8_ejercitado n=7; SAMR1_ejercitado n=6) fueron decapitados y los cerebros diseccionados en hielo, obteniendo así los hipocampos, que fueron inmediatamente congelados y almacenados a -80°C para su análisis posterior. El ácido ribonucleico (RNA, del inglés *ribonucleic acid*) total fue extraído de los hipocampos congelados por medio de un kit de aislamiento de RNA (*mirVana*, Applied Biosystems), siguiendo las instrucciones del fabricante. El rendimiento, pureza y calidad del RNA fue determinado por medio de espectrofotometría (NanoDrop) y electroforesis capilar (Bioanalyzer 2100). Se seleccionaron los RNAs con un índice de absorbancia 260/280 y RIN (número

4. Métodos

de integridad de RNA) mayor que 1.9 y 7.5, respectivamente. La síntesis de ácido desoxirribonucleico complementario (cDNA, del inglés *complementary deoxyribonucleic acid*) con *random primers* se realizó a 37°C, empezando por 0.3µg de RNA (*High-Capacity cDNA Archive kit*, Applied Biosystems). La expresión génica fue medida en un sistema de PCR a tiempo real (ABI Prism 7900HT) por medio de reactivos específicos (*TaqMan FAM-labeled*, Applied Biosystems). Los resultados se normalizaron por la expresión del gen de mantenimiento *Tbp*, que presenta muy poca variabilidad entre muestras.

Registros extracelulares *in vivo*. El potencial de campo local (LFP, del inglés *local field potential*) fue registrado bajo anestesia profunda. La anestesia fue inducida por medio de una inyección intraperitoneal de ketamina (100 mg/Kg) y medetomidina (1.3 mg/Kg), y se administró atropina (0.3 mg/Kg) y metilprednisolona (30 mg/Kg) por vía subcutánea para prevenir las secreciones respiratorias y la inflamación, respectivamente. Posteriormente, se realizó una traqueotomía al animal con el fin de aumentar la estabilidad durante los registros y mejorar la ventilación. Al finalizarla, el ratón fue colocado en un aparato estereotáxico y un tubo fino de silicona fue ubicado a 0.5-1 cm de la cánula traqueal, mediante el cual se le proporcionó aire enriquecido con oxígeno durante todo el procedimiento. El nivel de anestesia se mantuvo administrando una infusión continua de ketamina ($40 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) por vía subcutánea (Ruiz-Mejias et al., 2011), que se inició pasados los 30 minutos de la dosis de inducción y se mantuvo durante todo el procedimiento ($\approx 6 \text{ h}$). La temperatura del animal fue controlada mediante sonda rectal y se mantuvo constante a 37-38°C durante todo el procedimiento. El ritmo cardíaco se controló mediante la realización de un electrocardiograma y se mantuvo constante a 250-300 latidos por minuto durante todo el procedimiento. Siguiendo (Paxinos and Franklin, 2008), se realizaron craneotomías bilaterales en 4 localizaciones (Fig.1A, *izquierda*): AP 2.3 mm desde bregma, L 0.4 mm (PrL: corteza prelímbica o corteza prefrontal medial); AP 0.5 mm, L 1.5 mm (M1: corteza motora primaria); AP -1.5 mm, L 2.5 mm (S1: corteza somatosensorial primaria); y AP -2.5 mm, L 2.5 mm (V1: corteza visual primaria). Los registros se realizaron en las capas infragranulares de la corteza (1.1-1.2 mm de profundidad en la corteza PrL, 0.9-1.0 mm en la corteza M1, 0.7-0.8 mm en la corteza S1 y 0.6-0.7 mm en la corteza V1), mediante electrodos de tungsteno de 1-2 MΩ de impedancia. Los registros espontáneos de LFP se obtuvieron de manera simultánea en ambos hemisferios para cada área cortical. Aunque el nivel de anestesia se mantuvo constante durante todo el procedimiento, las áreas corticales fueron registradas de manera contrabalaceada en cada grupo para evitar efectos sistemáticos de la acumulación de

anestesia sobre la medida. Para registrar la propagación espontánea de la actividad de onda lenta se utilizaron *arrays* de 16 electrodos alineados horizontalmente y separados por 100 μm (Neuronexus). El electrodo fue colocado a 1 mm de profundidad y paralelo a la línea media en las cortezas PrL, M1 y S1 (Fig.1A, *derecha*). En todos los casos la señal fue amplificada con un sistema multicanal (Multi Channel Systems), digitalizada a 20 KHz con una tarjeta de adquisición CED y grabada sin filtros mediante el programa Spike 2 (Cambridge Electronic Design).

Detección de los *Up* y *Down states* y cálculo de los parámetros de la oscilación lenta. El análisis de datos fue realizado por Lorena Pérez Mendez, la Dra. María Pérez Zabalza y Edmond Geraud en el laboratorio de la Dra. María V. Sánchez Vives del *Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer* (IDIBAPS) (Barcelona, España). La detección de los *Up* y *Down states* (Fig.1B, *trazo rojo*) se realizó en base a tres características distintivas de la señal LFP: la deflexión de la oscilación lenta (SO, del inglés *slow oscillation*), el ritmo gamma y el disparo de la red local (MUA, del inglés *multiunit activity*). Estas tres características quedan reflejadas en tres secuencias temporales de datos: la señal cruda diezmada (Fig.1C), la envolvente de la variancia de la señal filtrada a gamma (Mukovski et al., 2007) (Fig.1D) y la estimación de la señal MUA (Fig.1E), a partir de la potencia de las frecuencias comprendidas entre los 200 y 1500 Hz, en ventanas de 5 ms (Reig et al., 2010; Sanchez-Vives et al., 2010; Ruiz-Mejias et al., 2011). Se considera que el espectro en esta banda de frecuencias es una buena estimación del disparo de la población de neuronas, ya que dicho disparo es proporcional a la densidad de los componentes de Fourier a altas frecuencias (Mattia and Del Giudice, 2002). Los valores de la señal MUA fueron escalados logarítmicamente para compensar las elevadas fluctuaciones del disparo de las neuronas que están muy cerca del electrodo, obteniendo así la señal logMUA. Para cada señal LFP se obtuvo una secuencia temporal de datos altamente procesada (Fig.1B, *trazo verde*) resultante de la combinación lineal de las tres secuencias temporales anteriormente descritas, utilizando el análisis de componentes principales (PCA, del inglés *principal component analysis*) para ponderar la contribución de cada una de ellas. Puesto que las tres señales corresponden a tres bandas de frecuencia diferentes, este método es muy robusto ante el ruido de color. Los parámetros de la SO fueron calculados para cada uno de los registros bilaterales en las cuatro áreas registradas. Los *Up* y *Down states* fueron detectados estableciendo un umbral en esta secuencia de datos temporal altamente procesada (Fig.1B, *trazo rojo*). Después de la detección, se obtuvo la duración media de los *Up* y *Down states* (Fig.1F). La frecuencia de la SO se calculó como la inversa de la duración media del ciclo *Up-Down*. El coeficiente de variación (CV) de la

frecuencia de la SO se calculó como el cociente entre la desviación estándar (SD, del inglés *standard deviation*) y la media de la frecuencia de la SO. El cálculo del disparo de la red local y de la entropía muestral (SampEn, del inglés *Sample Entropy*) se realizó a partir de la señal logMUA. Los valores del disparo de la red local durante los *Up* y *Down states* se computaron como la media de los valores logMUA durante dichos períodos. El disparo relativo de la red local fue el valor máximo de la forma de onda media de la señal logMUA después de la transición *Down-Up*, habiéndola normalizado antes para ser igual a 0 durante los *Down states* (Fig.1G).

El cálculo de la SampEn se realizó para cada *Up* y *Down state*, promediándolos después para cada estado. SampEn (m, r, N) se calculó como el logaritmo natural negativo de la probabilidad condicionada de que dos secuencias de longitud N , similares en m puntos, permanezcan similares con una tolerancia r , sin incluir las auto-coincidencias en el cálculo de la probabilidad (Richman and Moorman, 2000). Siguiendo a (Richman and Moorman, 2000), se fijó el parámetro $m = 2$ y el parámetro $r = 0.2$ para su cálculo.

La velocidad de propagación de los *Up states* se calculó en base al tiempo transcurrido entre sucesivas detecciones de un *Up state* a lo largo de cada uno de los de 16 canales del electrodo. Los *Up states* detectados en los diferentes canales se agruparon en ondas mediante el uso de un algoritmo recursivo. Para cada onda, la media del tiempo de inicio de los *Up states* detectados en todos los canales se tomó como referencia para calcular la matriz de los intervalos temporales entre el inicio del *Up state* en cada canal y dicha referencia. Se exploró la existencia de distintos patrones de propagación clasificando las ondas detectadas en 5 grupos, por medio del algoritmo de *clustering* k-means. Así, cada patrón de propagación estuvo compuesto por varias ondas, cuyas matrices de intervalos temporales (entre el inicio del *Up state* en cada canal y la referencia) fueron promediadas para proporcionar la media y error estándar (SEM, del inglés *standard error of the mean*) de cada patrón, a lo largo de los de 16 canales del electrodo. La velocidad de propagación se calculó para cada patrón dividiendo la distancia que separaba los electrodos en los que el *Up state* fue detectado en primer y último lugar (en relación a la referencia) entre el intervalo de tiempo transcurrido entre dichas detecciones. Finalmente, la velocidad de propagación de cada registro se calculó haciendo la media de las velocidades de propagación de cada patrón, ponderándolos por la proporción de ondas que contenía cada uno de ellos (Fig.1H).

Para analizar los componentes rápidos de las SO (Fig.1I) se llevó a cabo un análisis de la densidad espectral de cada *Up* y *Down state* por separado, promediándose después para obte-

ner la densidad espectral media de los períodos *Up* y *Down*. Para ello, se utilizó el método Welch con una ventana de 5000 muestras y un solapamiento del 50%. Con el objetivo de resaltar y comparar los picos de sincronización neuronal por encima del decaimiento exponencial intrínseco a la señal (Jercog et al., *en preparación*), se calculó la proporción entre la Potencia y el decaimiento exponencial definido por la función “ $1/f$ ”, obteniendo así una nueva densidad espectral relativa, que será denominada *Excedente de potencia* (ExcP) a lo largo del texto (Fig.1J).

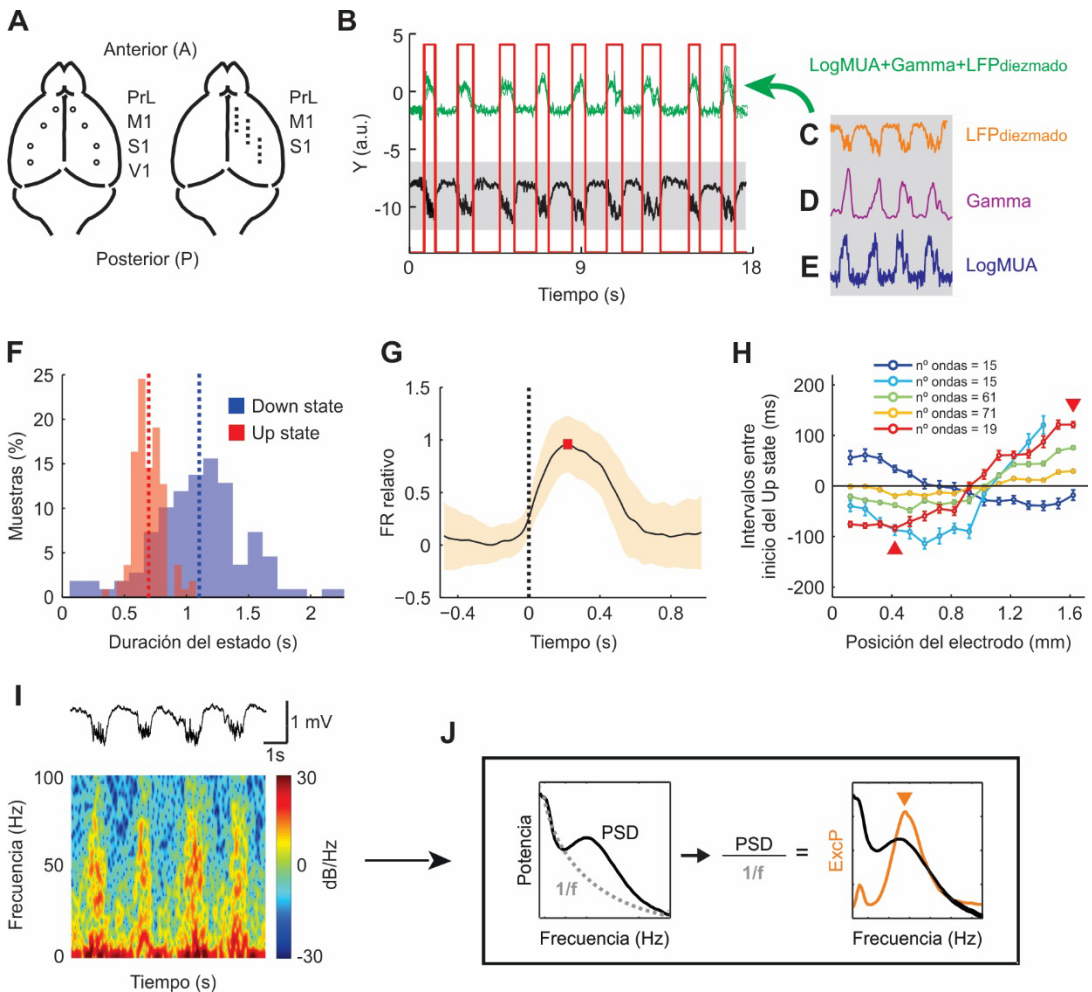


Figura 1. Detección de los *Up* y *Down* states y cálculo de los parámetros de la SO. **A:** localización de los electrodos en las cortezas PrL, M1, S1 y V1 durante los registros bilaterales (*iz-*

4. Métodos

quierda), y localización y posición del electrodo de 16 canales alineados en las cortezas PrL, M1 y S1 durante los registros de propagación (*derecha*). **B**: partiendo de la señal LFP cruda (*trazo negro*) la detección de los *Up* y *Down states* (*trazo rojo*) se realizó estableciendo un umbral en una secuencia temporal de datos altamente procesada (*trazo verde*), resultante de la combinación lineal de la señal LFP diezmada (**C**), la envolvente de la variancia de la señal LFP filtrada a gamma (**D**) y la estimación de la señal logMUA (**E**). **F**: histograma de las duraciones de los *Up* y *Down states* de un registro, calculadas a partir de la detección (**B**, *trazo rojo*). Las líneas punteadas representan la duración media de los *Down* y *Up states* (*azul y rojo, respectivamente*). **G**: forma de onda media de la señal logMUA normalizada para ser 0 durante el *Down state*, alineada a la transición *Down-Up* (*línea punteada en $t=0$*). El disparo relativo de la red corresponde al valor máximo después de dicha transición (*cuadrado rojo*). La sombra indica la SD. **H**: patrones de propagación del *Up state*, obtenidos mediante el algoritmo de *clustering k-means*. La velocidad de propagación se calculó para cada patrón dividiendo la distancia que separaba los electrodos en los que el *Up state* fue detectado en primer y último lugar (*triángulos rojos*) en relación a la referencia (*línea horizontal en intervalo=0 ms*), entre el intervalo de tiempo transcurrido entre dichas detecciones. La velocidad de propagación de cada registro se calculó haciendo la media de las velocidades de propagación de cada patrón, ponderándola por la proporción de ondas que contenía cada uno de ellos. **I**, *arriba*: señal LFP cruda registrada en la corteza PrL de un ratón control anestesiado, mostrando la alternancia entre períodos activos (*Up states*) y silentes (*Down states*) característica de la SO. *Abajo*: espectrograma mostrando la presencia de altas frecuencias, especialmente durante los *Up states*. Estos componentes rápidos de la SO se estudiaron mediante el análisis de la densidad espectral entre los 0 y los 100 Hz. **J** (*imagen modificada de Jercog et al., en preparación*): con el objetivo de resaltar los picos de sincronización neuronal (*triángulo naranja*) por encima del decaimiento exponencial intrínseco a la señal, se calculó la proporción entre la Potencia y el decaimiento exponencial definido por la función " $1/P$ ", obteniendo así una nueva densidad espectral relativa, que será denominada *Excedente de potencia* (ExcP) a lo largo del texto.

Análisis estadístico. Las diferencias entre el hemisferio derecho e izquierdo se evaluaron mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida = 0.0125). Con la excepción de la entropía de la señal durante el *Down state* en el modelo SAMP8, no se encontraron diferencias significativas entre hemisferios en ninguno de los parámetros y modelos estudiados (Tab.1-3), por lo

que los datos de ambos hemisferios para un área cortical y sujeto determinados fueron promediados.

Para comparar los parámetros de la SO entre diferentes edades en los ratones control del modelo 3xTg-AD se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro, con el área (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y la edad (3, 7, 14 y 20 meses) como variable entre-sujetos. Para comparar los parámetros de la SO en los modelos 3xTg-AD y SAMP8 se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro, con el área (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y la edad (7 y 20 meses y 5 y 7 meses, respectivamente) y el grupo (Wt y 3xTg, y SAMR1 y SAMP8, respectivamente) como variables entre-sujetos. Para comparar los parámetros de la SO en los animales SAMP8 de 7 meses que realizaron el protocolo de ejercicio voluntario se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro, con el área (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y el grupo (SAMR1 y SAMP8) y el tratamiento (sedentario y ejercitado) como variables entre-sujetos. Para comparar los parámetros de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro, con el área (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto y el grupo (Wt y *Fmr1KO*) y el tratamiento (control y HzCB1) como variables entre-sujetos. Para comparar los parámetros de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 se llevó a cabo una ANOVA de medidas repetidas para cada parámetro, con el área (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto y el grupo (Wt y *Fmr1KO*) como variable entre-sujetos. En todos los casos, los contrastes post-hoc se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras no relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida = 0.0125).

Para comparar los parámetros de la SO entre aquellos registros en los que la punta del electrodo colocalizó o no con una placa de A β en el modelo APP/PS1, se llevaron a cabo comparaciones para cada parámetro mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida = 0.0125).

Las correlaciones entre el disparo de la red durante el *Down state* y la duración del *Down state*, o la frecuencia de la SO, se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para cada animal y área cortical se tomaron los últimos 200 segundos de señal sin artefactos, obteniendo tantos valores de duración de *Down state* y de disparo de la red durante el *Down state* como *Down states* estuvieran contenidos en dichos 200 segundos de señal. Se consideró un ciclo de la SO a la sumación de los citados *Down states* y su *Up state* consecutivo.

5. RESULTADOS

A lo largo de esta tesis se ha llevado a cabo una caracterización detallada de la actividad de onda lenta (SO, del inglés *slow oscillation*) generada en diferentes áreas corticales de tres modelos murinos de enfermedades en las que convergen alteraciones a nivel celular y sináptico junto con déficits cognitivos. Uno de estos modelos, el modelo *Fmr1KO*, reproduce el Síndrome X Frágil (FXS, del inglés *Fragile X Syndrome*). Los otros dos modelos corresponden a modelos de la Enfermedad de Alzheimer (AD, del inglés *Alzheimer's disease*): el modelo 3xTg-AD, que reproduce la AD de origen familiar o inicio temprano (FAD), y el modelo SAMP8, que reproduce la AD esporádica o de inicio tardío (SAD). Al tratarse de una enfermedad degenerativa, la caracterización de la SO en los modelos de AD se realizó a dos edades distintas, en el caso del modelo 3xTg-AD a los 7 y 20 meses de edad, y en el caso del modelo SAMP8 a los 5 y los 7 meses de edad. Adicionalmente, se estudió la evolución de la SO durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD registrados a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad, y se llevó a cabo una caracterización de la SO registrada cerca de las placas de β -amiloide ($A\beta$) en el modelo de amiloidosis APP/PS1. Con el objetivo de evaluar la sensibilidad de los parámetros de la SO a tratamientos que ya han reportado beneficios en estos modelos, se caracterizó la actividad de onda lenta en animales SAMP8 de 7 meses de edad que habían realizado un protocolo de ejercicio físico voluntario durante 8 semanas consecutivas (Murase et al., 2009; Cosin-Tomas et al., 2014; Bayod et al., 2015a), y en animales *Fmr1KO* que presentaban una mutación adicional para expresar un menor número de receptores cannabinoides CB1 (Zhang and Alger, 2010; Jung et al., 2012; Busquets-Garcia et al., 2013; Qin et al., 2015).

La actividad rítmica generada en diferentes áreas corticales de dichos modelos fue registrada bajo anestesia profunda con ketamina, mediante electrodos de tungsteno situados en las capas infragranulares de ambos hemisferios (Fig.1A, izquierda). En esas condiciones, SO (≤ 1 Hz) y ritmos rápidos (beta-gamma) se generaron en la red tálamo-cortical (Steriade et al., 1993a; Steriade et al., 1996b). La SO consistió en períodos de intensa actividad sináptica y disparo neuronal, o *Up states*, y períodos prácticamente silentes o *Down states*, que fueron alternándose a una frecuencia inferior a 1 Hz (Fig.1I, trazo superior). Los ritmos rápidos se generaron en ambos estados de la SO, presentando una potencia sustancialmente mayor durante los *Up states* (Fig.1I, abajo). La propagación de la SO se estudió mediante un electrodo de 16 canales alineado

dos, que se colocó paralelo a la línea media en las capas infragranulares de la corteza del hemisferio derecho (Fig.1A, *derecha*). Siguiendo estudios previos (Sanchez-Vives et al., 2010; Ruiz-Mejias et al., 2011), los siguientes parámetros de la SO fueron cuantificados: la frecuencia de la SO, la duración de los *Up states* y los *Down states* (Fig.1F), el coeficiente de variación (CV) del ciclo oscilatorio, el disparo de la red local durante los *Up states*, los *Down states* y el disparo relativo (pico máximo en el *Up state* respecto al *Down state*) (Fig.1G), la entropía de la señal logMUA (*ver métodos*) durante los *Up states* y los *Down states*, la dirección y velocidad de propagación de los *Up states* (Fig.1H) y la densidad espectral de potencia durante los *Up states* y los *Down states* (Fig.1J). A excepción de la entropía del *Down state* en los animales SAMP8 (Tab. Supl.2), no se encontraron diferencias significativas entre hemisferios en ninguno de los parámetros y modelos estudiados (Tab. Supl.1-3), por lo que los datos de ambos hemisferios para un área cortical y sujeto determinados se presentan promediados en los gráficos que se muestran a continuación.

5.1. Caracterización de las oscilaciones lentas durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD

5.1.1. Parámetros de la oscilación lenta durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD

La frecuencia media de la SO cambió de manera significativa a medida que los ratones control envejecieron (efecto de la edad, Tab.1). Los cambios de frecuencia que se produjeron con la edad no mostraron un patrón ascendente o descendente consistente, sino que la frecuencia de la SO disminuyó de los 3 a los 7 meses de edad y aumentó progresivamente a lo largo de las dos edades siguientes, siendo así que la frecuencia oscilatoria no difirió entre los grupos de 3 y 14 meses y fue la más baja y la más alta en los de 7 y 20 meses de edad, respectivamente (Fig.2).

	Factor intra área cortical			Factor inter edad			Interacción área cortical*edad		
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO freq.	0.021	0.99	0.001	11.96	<0.0001	0.98			
Up dur.	11.01	<0.0001	0.208	20.64	<0.0001	0.596			
Down dur.	0.385	0.76	0.009	5.18	0.004	0.270			
CVSO	4,226	0.007	0.091	1,386	0.26	0.09			
SO prop.	0.920	0.404	0.027	3,600	0.024	0.247			
FR Up	29,902	<0.0001	0.409	97,109	<0.0001	0.874	4,603	<0.0001	0.247
FR Down	18,366	<0.0001	0.304	98,729	<0.0001	0.876			
FR rel	53,031	<0.0001	0.558	15,800	<0.0001	0.975	3,665	<0.0001	0.207
Up Entr.	36,169	<0.0001	0.463	4,606	0.007	0.248	2,877	0.004	0.170
Down Entr.	10,851	<0.0001	0.205	8,233	<0.0001	0.370			

Tabla 1. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en los ratones control del modelo 3xTg-AD, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto y la edad (3, 7, 14 y 20 meses) como variable entre-sujetos.

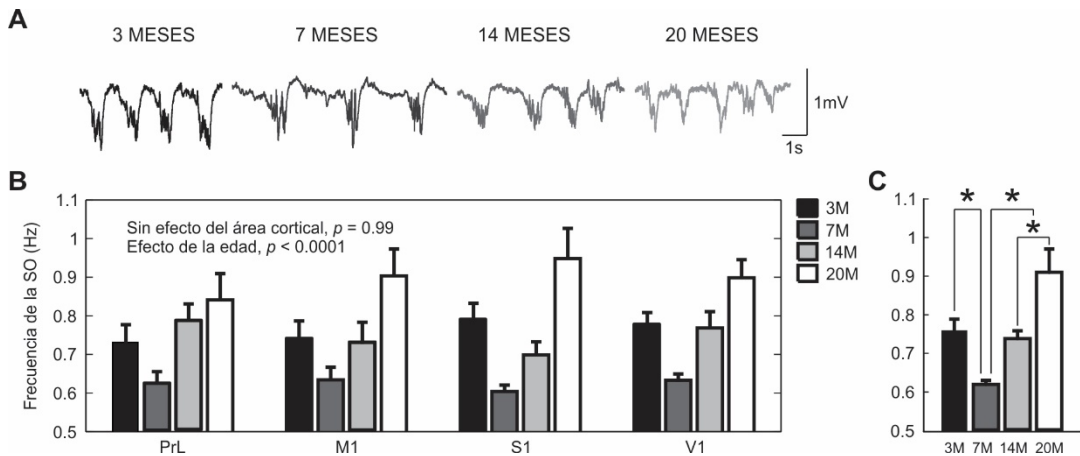


Figura 2. Evolución de la frecuencia de la SO durante el envejecimiento no patológico. **A:** registros de LFP crudos obtenidos en la corteza prelímbica a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad (*de izquierda a derecha*), en cuatro ratones control del modelo 3xTg-AD. **B:** frecuencia media de la SO en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en las cuatro áreas corticales. **C:** como en **B**, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. 3M (3 meses de edad), 7M (7 meses de edad), 14M (14 meses

5. Resultados

de edad) y 20M (20 meses de edad). PrL (corteza prelímbica o prefrontal medial), M1 (corteza motora primaria), S1 (corteza somatosensorial primaria) y V1 (corteza visual primaria).

La duración de los *Down states* y los *Up states* cambió de manera concomitante a medida que los ratones control envejecieron (Fig.3; efecto de la edad, Tab.1), pero ambos estados tuvieron un peso diferencial en la disminución y posterior aumento de la frecuencia de la SO: la disminución de la frecuencia oscilatoria que se observó en la transición de los 3 a los 7 meses de edad estuvo provocada en mayor medida por un alargamiento del *Down state*, ya que el alargamiento del *Up state* no fue significativo. Sin embargo, el aumento de la frecuencia oscilatoria en las dos siguientes transiciones estuvo provocado en mayor medida por una disminución de la duración del *Up state*, ya que el acortamiento del *Down state* no fue significativo. Es interesante notar que la misma frecuencia oscilatoria puede estar determinada por diferentes duraciones del *Up* y el *Down state*. Así, aunque la frecuencia de la SO no difirió entre los grupos de 3 y 14 meses de edad (Fig.2C), en los animales de 3 meses los *Down states* tendieron a ser más cortos, y los *Up states* más largos, que en los animales de 14 meses (Fig.3C y D, respectivamente).

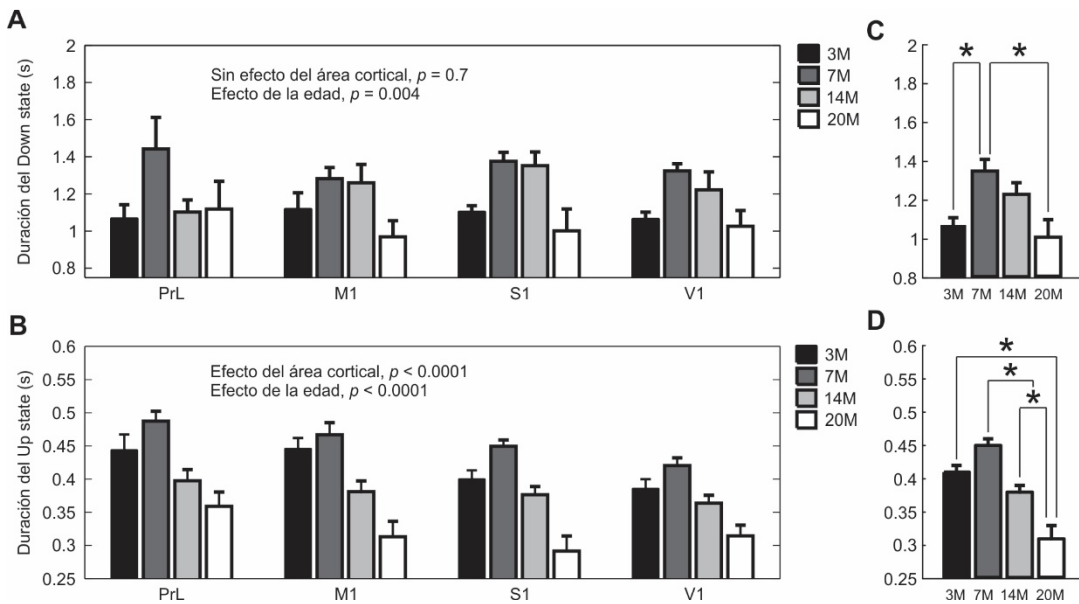


Figura 3. Evolución de la duración de los *Up* y *Down states* durante el envejecimiento no patológico. **A** y **B**: duración media de los *Down states* y los *Up states*, respectivamente, en los ra-

tones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en las cuatro áreas corticales. **C y D**: evolución de la duración media de los *Down states* y los *Up states*, respectivamente, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 2.

A pesar de los cambios en la duración de los *Down* y *Up states*, la variabilidad de la frecuencia de la SO se mantuvo constante en todos los grupos de edad (Fig.4; sin efecto de la edad, Tab.1). El disparo de la red también se mantuvo considerablemente estable entre los 3 y los 14 meses, pero aumentó de manera significativa en los animales de mayor edad (Fig.5; efecto de la edad, Tab.1). Este aumento se produjo durante el *Up state* (Fig.5C y F) y durante el *Down state* (Fig.5B y E), pero fue más acusado durante el *Up state* y, en consecuencia, el disparo relativo también aumentó en los animales de 20 meses (Fig.5A y D).

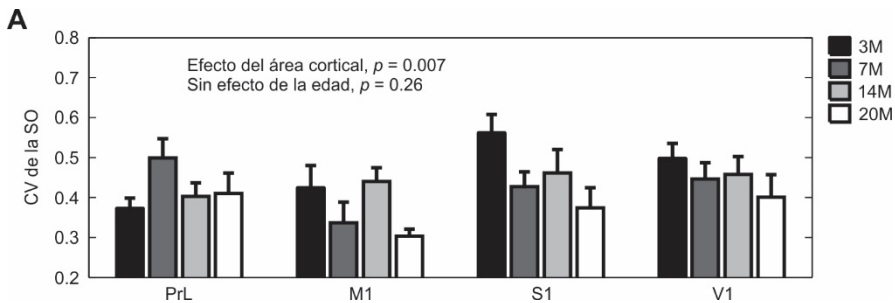


Figura 4. Evolución del coeficiente de variación de la SO durante el envejecimiento no patológico. **A**: coeficiente de variación de la SO en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en las cuatro áreas corticales. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó diferencias significativas entre grupos. Para las abreviaciones ver la figura 2.

5. Resultados

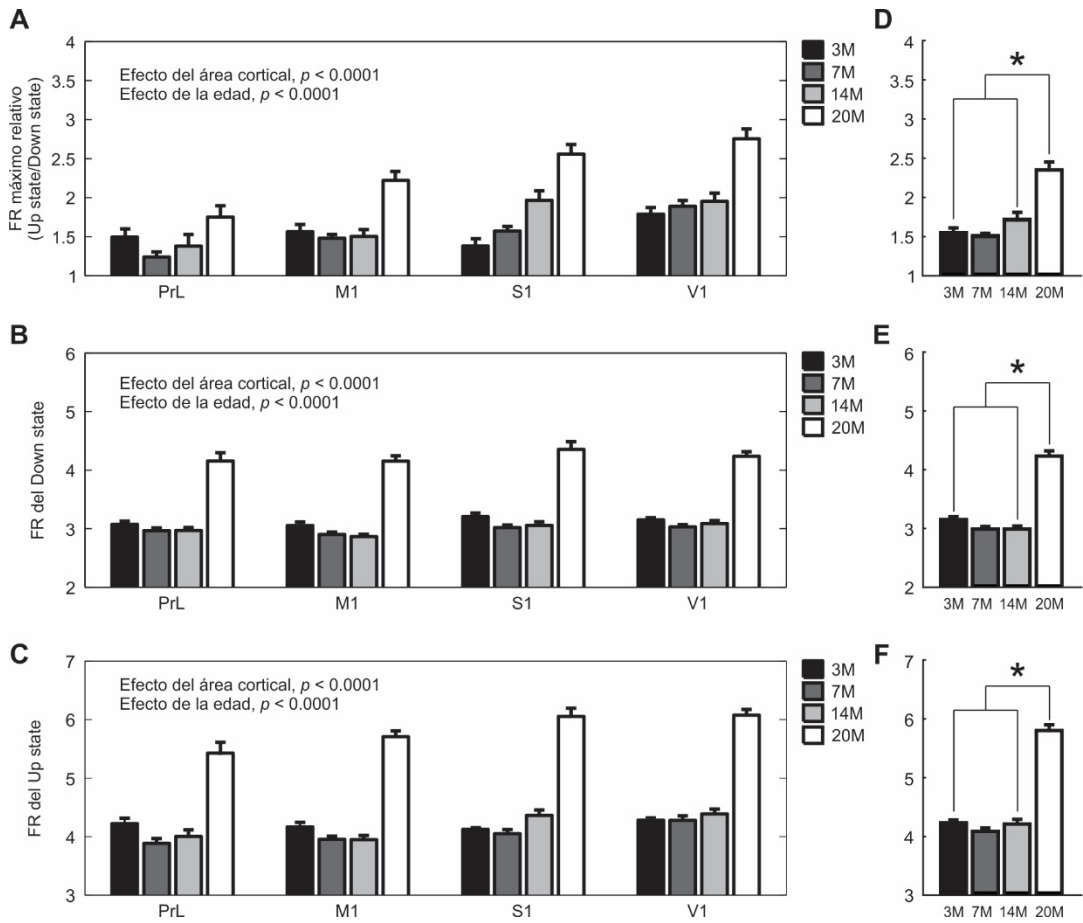


Figura 5. Evolución del disparo de la red local durante el envejecimiento no patológico. **A, B y C:** disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo durante los *Down states* y disparo durante los *Up states*, respectivamente, en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en las cuatro áreas corticales. **D, E y F:** evolución del disparo relativo de la red, el disparo durante los *Down states* y el disparo durante los *Up states*, respectivamente, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (disparo de la red, el inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 2.

El aumento del disparo de la red durante los *Down states* es consistente con su acortamiento en los animales de mayor edad (Fig.3C), ya que las fluctuaciones de alta frecuencia durante el

Down state hacen más probable que se alcance el umbral crítico de excitabilidad para la generación de un nuevo *Up state* (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b), provocando una disminución de la duración media de los *Down states* y un aumento de la frecuencia de la SO (Fig.2C). La magnitud del disparo de la red durante el *Down state* también se ha asociado con la regularidad del ciclo (Sancristobal et al., 2016); la relación entre estos dos parámetros sigue una función convexa, en la que niveles bajos y altos de fluctuaciones de alta frecuencia durante el *Down state* resultan en un aumento de la variabilidad del ciclo, mientras que niveles intermedios la reducen. El disparo de la red durante el *Down state* aumentó con la edad en todas las áreas corticales (Fig.5B) de los animales control sin que ello alterara la variabilidad del ciclo (Fig.4), sugiriendo que el aumento de excitabilidad que se produce durante el envejecimiento no patológico sigue permaneciendo en los niveles fisiológicos adecuados para mantener la regularidad de la SO.

Aunque el disparo de la red aumentó en los ratones control de mayor edad, dicho aumento se vio acompañado de una reducción significativa de la entropía de la señal durante los *Up* y *Down states* (Fig.6; efecto de la edad, Tab.1). La caída de la entropía fue especialmente notoria durante los *Down states* (Fig.6A y C), pero durante los *Up states* también pudo observarse una tendencia a que los animales de 20 meses presentaran valores más bajos de entropía que el resto de grupos (Fig.6B y D).

Los *Up states* son un fenómeno de emergencia local, pero la SO es una onda que se propaga a lo largo de la red cortical, gracias a que la generación de un *Up state* en un área determinada de la corteza excita a las áreas vecinas, haciendo más probable que éstas, a su vez, inicien otro *Up state*. Los *Up states* pueden originarse en cualquier punto de la corteza y propagarse en todas direcciones, pero lo hacen preferencialmente en la región prefrontal y en la dirección antero-posterior. Coincidiendo con resultados ya publicados (Massimini et al., 2004; Ruiz-Mejias et al., 2011), la mayoría de *Up states* de los animales control se propagaron en la dirección anteroposterior (Fig.1A, *derecha*), en todos los grupos y áreas corticales, si bien el porcentaje no difirió mucho del de los que se propagaron en la dirección posteroanterior (57.6% vs. 42.39%, *respectivamente*). Con independencia de su dirección, la velocidad de propagación del *Up state* tendió a reducirse a medida que los ratones control envejecieron (Fig.7A y B; efecto de la edad, Tab.1), especialmente de los 3 a los 14 meses de edad, momento a partir del cual pareció estabilizarse en torno a los 13 ± 1.5 mm/s.

5. Resultados

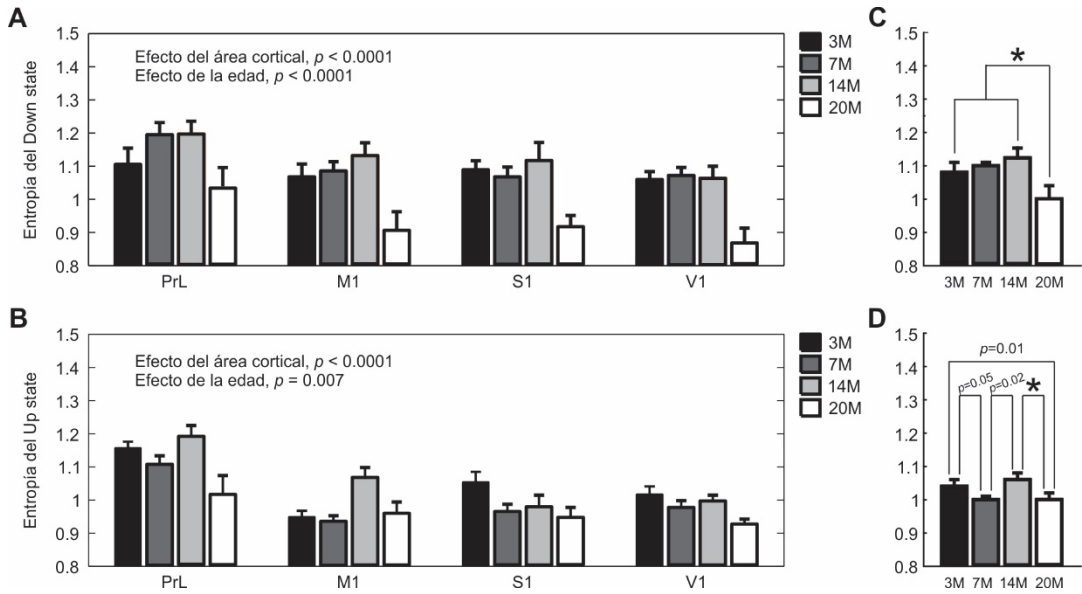


Figura 6. Evolución de la entropía de los *Up* y *Down* states durante el envejecimiento no patológico. **A** y **B**: entropía durante los *Down* y *Up* states, respectivamente, en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en las cuatro áreas corticales. **C** y **D**: evolución de la entropía durante los *Down* y *Up* states, respectivamente, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 2.

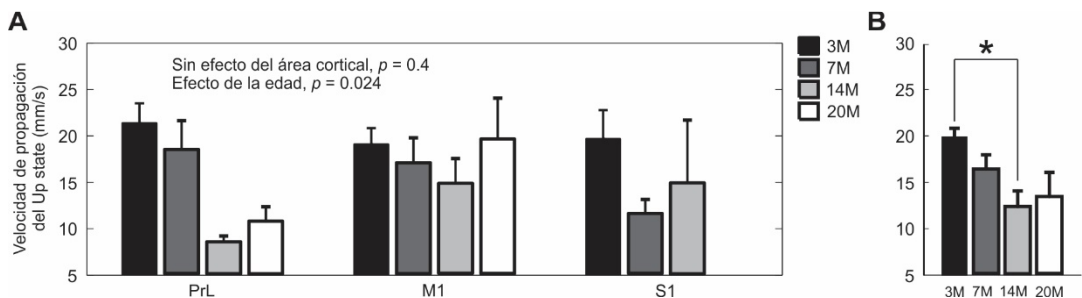


Figura 7. Evolución de la velocidad de propagación del *Up* state durante el envejecimiento no patológico. **A**: velocidad de propagación del *Up* state en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (*negro*), 7 (*gris oscuro*), 14 (*gris claro*) y 20 meses de edad (*blanco*), en tres de las cuatro

áreas corticales. Debido a las dificultades para finalizar el protocolo experimental en los animales de 20 meses, a dicha edad solo se consiguieron datos en las cortezas PrL y M1. **B**: como en **A**, con las tres áreas corticales promediadas. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 2.

5.1.2. Diferencias entre áreas corticales en los animales control del modelo 3xTg-AD

La frecuencia de la SO, su velocidad de propagación y la duración del *Down state* no difirieron entre las áreas corticales estudiadas (sin efecto del área cortical, Tab.1). La duración del *Up state*, sin embargo, fue mayor en la corteza prelímbica que en el resto de áreas corticales (Fig.8A; efecto del área cortical, Tab.1), y el CV de la frecuencia de la SO tendió a ser menor en las áreas anteriores (prelímbica y motora primaria) que en las posteriores (somatosensorial y visual primarias), presentando su valor más bajo en el área motora primaria, que fue significativamente más regular que las áreas corticales posteriores (Fig.8B; efecto del área cortical, Tab.1).

El disparo relativo de la red fue menor en la corteza prelímbica que en el resto de áreas corticales (Fig.8C; efecto del área cortical, Tab.1; *para la interacción área cortical *edad ver Fig. Supl.1A*), y tanto el disparo de la red durante el *Down state* (Fig.8D; efecto del área cortical, Tab.1) como el disparo de la red durante el *Up state* (Fig.8E; efecto del área cortical, Tab.1; *para la interacción área cortical *edad ver Fig. Supl.1B*) fueron más bajos en las áreas corticales anteriores que en las posteriores. Este gradiente anteroposterior se observó también para la duración del *Up state*, que fue mayor en las áreas corticales anteriores (Fig.8A), pareciendo existir una relación inversa entre la magnitud del disparo de la red durante el *Up state* y la duración del mismo (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2010). Consistentemente, el disparo relativo de la red y el disparo durante el *Up state* aumentaron en el grupo de 20 meses (Fig.5A y C, respectivamente), cuya duración del *Up state* fue la más corta de las cuatro edades estudiadas (Fig.3D).

En las áreas corticales primarias la entropía de los *Down states* tendió a ser mayor que la de los *Up states*, con independencia de la edad estudiada (Fig.8Fy G, *respectivamente*). En la corteza prelímbica, sin embargo, ambos estados presentaron valores de entropía similares, que además

fueron significativamente más elevados que los de las cortezas primarias (Fig.8F y G; efecto del área cortical, Tab.1; para la interacción área cortical*edad ver Fig. Supl.1C).

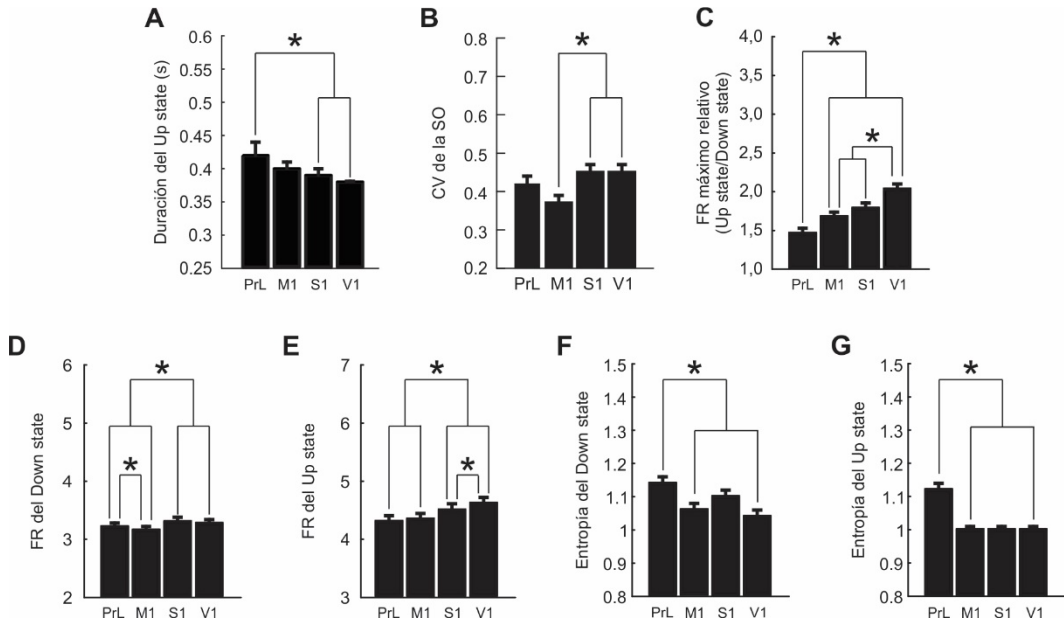


Figura 8. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en los animales control del modelo 3xTg-AD. **A-G:** duración del *Up state*, coeficiente de variación de la SO, disparo relativo de la red (ver métodos), disparo de la red durante el *Down state*, disparo de la red durante el *Up state*, entropía durante el *Down state* y entropía durante el *Up state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales de los ratones control del modelo 3xTg-AD. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 2.

5.1.3. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD

Por último, se estudió el contenido en altas frecuencias de la SO durante el envejecimiento no patológico. Para ello, se calculó la densidad espectral de potencia entre los 0 y los 100 Hz

durante los *Up* y *Down states* por separado (Fig.9A-D, líneas sólidas y punteadas, respectivamente), prestando especial atención a la sincronización de la actividad cortical en la banda de frecuencias beta-gamma (15-100Hz), pues dicha sincronización ha sido ampliamente asociada a procesos cognitivos (Siegel et al., 2012; Bosman et al., 2014). Durante los *Up states*, y con independencia de la edad de los animales, la corteza prelámbica presentó una modulación centrada en los 40-55 Hz que también pudo observarse en la corteza motora primaria, aunque de manera menos evidente (Fig.9A y B, respectivamente). Sin embargo, en las cortezas somatosensorial y visual primarias esta modulación estuvo prácticamente ausente (Fig.9C y D, respectivamente), y sus picos de sincronización solo pudieron apreciarse al calcular el Excedente de Potencia (ExcP), revelando que dichos picos se produjeron a frecuencias más bajas que en las cortezas prelámbica y motora primaria (Fig.9E-H, líneas verticales). Ello sugiere que, al menos en esta cepa, la actividad de las áreas corticales anteriores tiende a sincronizarse a frecuencias más elevadas que la actividad de las áreas corticales posteriores.

Coincidiendo con resultados ya publicados en animales de 3 meses (Ruiz-Mejias et al., 2011), la amplitud del pico de sincronización durante los *Up states* fue mayor en la corteza prelámbica que en el resto de áreas corticales (Fig.9E-H, trazo negro), sugiriendo que su circuito tiene propiedades específicas que le permiten generar ritmos gamma con mayor eficacia. Esta propiedad de la corteza prelámbica se vio afectada por la edad, ya que a medida que los ratones control envejecieron la amplitud del pico de sincronización se redujo en la mayoría de áreas corticales, pero especialmente en la corteza prelámbica durante la transición de los 3 a los 7 meses de edad, dando como resultado que en los grupos de 7, 14 y 20 meses la amplitud del pico de sincronización de la corteza prelámbica fue menor que la de las áreas corticales posteriores (Fig.9E-H). Esta reducción de las altas frecuencias con la edad, que también ocurrió durante los *Down states* (Fig.9A-D, líneas punteadas), no se observó en la corteza somatosensorial primaria. Por el contrario, la potencia de las altas frecuencias en la corteza somatosensorial primaria se mantuvo estable de los 3 a los 7 meses de edad y aumentó en los grupos de 14 y 20 meses, prácticamente a lo largo de todo el espectro de frecuencias estudiado (Fig.9C y G).

Con independencia de las particularidades de cada área cortical, en todas ellas se produjo un desplazamiento del espectro de frecuencias del *Up state* hacia frecuencias más elevadas a medida que los ratones control envejecieron (Fig.9E-H). Este desplazamiento pareció suceder en paralelo a los cambios en la duración del *Up state* (Fig.3D), aunque no siempre se vio reflejado en el pico sincronización, especialmente en la corteza prelámbica y somatosensorial primaria

5. Resultados

(Fig.9E-H, líneas verticales). Aún así, en los animales de 20 meses -cuya duración del *Up state* fue la menor de las cuatro edades estudiadas (Fig.3D)-, el pico de sincronización durante los *Up states* se produjo a frecuencias más elevadas que en el resto de grupos (Fig.9E-H, trazo blanco).

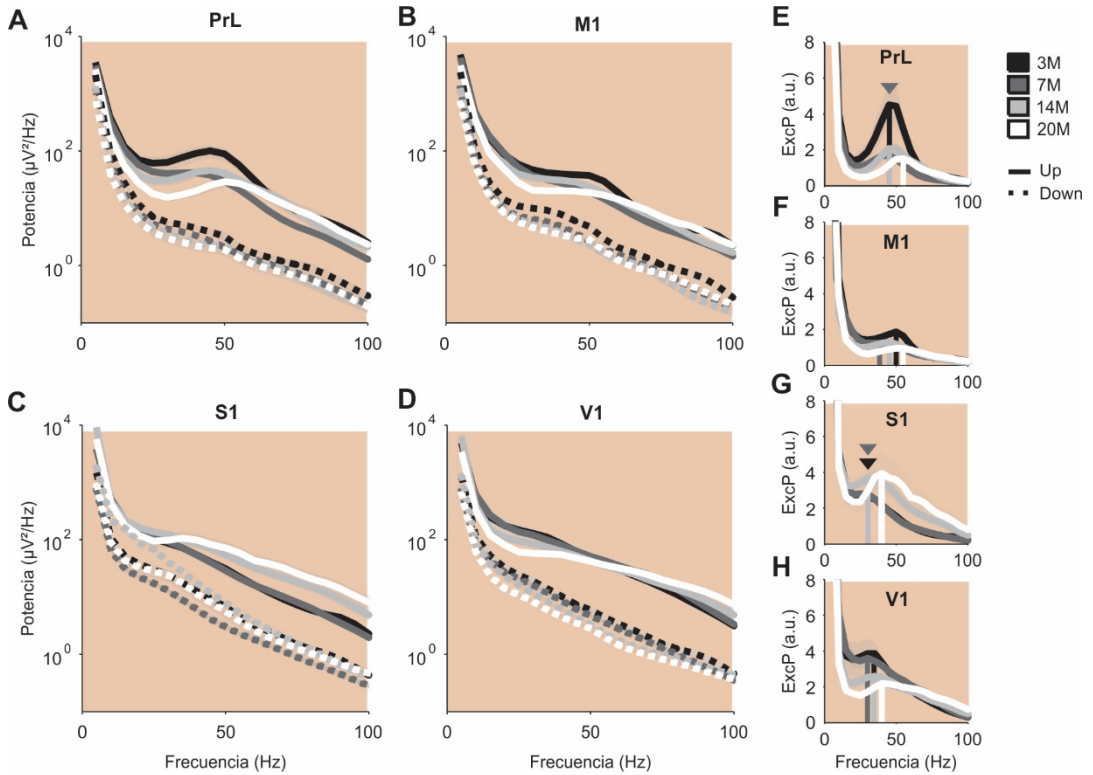


Figura 9. Evolución del contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* durante el envejecimiento no patológico. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (líneas sólidas) y los *Down states* (líneas punteadas) en los ratones control del modelo 3xTg-AD a los 3 (negro), 7 (gris oscuro), 14 (gris claro) y 20 meses de edad (blanco), en las cortezas PrL, M1, S1 y V1, respectivamente. **E-H:** excedente de potencia (ExcP) durante los *Up states*, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los *Up states* y el decaimiento exponencial definido por la función “ $1/f$ ”, en las cortezas PrL, M1, S1 y V1, respectivamente. Las líneas verticales indican el pico de sincronización. Las flechas indican el pico de sincronización en los grupos que no quedan visibles. La sombra es el SEM. a.u. (unidades arbitrarias). Para otras abreviaciones ver la figura 2.

5.2. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD

Durante el estudio del envejecimiento no patológico en los animales control del modelo 3xTg-AD se observó que, en la mayoría de los parámetros de la SO, las máximas diferencias se produjeron entre los grupos de 7 y 20 meses de edad. En consecuencia, se escogieron dichos puntos temporales para estudiar la actividad de onda lenta en los animales 3xTg-AD, comparándola con la de los animales control.

5.2.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD

La frecuencia media de la SO difirió entre los animales 3xTg y control, a las dos edades estudiadas (Fig.10B). Esta diferencia del grupo 3xTg respecto al control, sin embargo, se produjo en direcciones opuestas dependiendo de la edad: a los 7 meses la frecuencia oscilatoria tendió a ser mayor en los animales 3xTg, mientras que a los 20 meses fue significativamente mayor en los animales control. La inversión de la tendencia observada a los 7 meses de edad se debió a que el envejecimiento moduló la frecuencia de la SO de manera diferente en cada grupo, incrementándola en los animales control pero manteniéndola más bien estable –con una tendencia a disminuir- en los animales 3xTg-AD (Fig.10C; interacción grupo*edad, Tab.2).

El aumento de la frecuencia oscilatoria en los animales 3xTg de 7 meses respecto a los controles estuvo provocado por un acortamiento del *Up state* (Fig.11C y D, izquierda), ya que a dicha edad la duración del *Down state* no difirió entre los dos grupos (Fig.11A y B, izquierda). En la transición de los 7 a los 20 meses de edad, la duración del *Down state* y del *Up state* cambió de manera diferencial en los dos grupos: la duración del *Down state* disminuyó en los animales control pero aumentó significativamente en los animales 3xTg (Fig.11B; interacción grupo*edad, Tab.2), y un patrón similar se pudo observar para la duración del *Up state*, que se redujo de manera significativa en los animales control, pero se mantuvo más bien estable –con una ligera tendencia a aumentar- en los animales 3xTg (Fig.13D; interacción grupo*edad, Tab.2). Como resultado de dicha evolución diferencial, a los 20 meses de edad los *Down states* y

5. Resultados

los *Up states* fueron significativamente más cortos en el grupo control que en el grupo 3xTg y, en consecuencia, la frecuencia de la SO mayor (Fig.10B y C, derecha).

La variabilidad del ciclo oscilatorio permaneció inalterada en los animales 3xTg de 7 meses de edad (Fig.12A y B, izquierda), pero en la transición hacia los 20 meses cambió de manera diferencial en los dos grupos (interacción grupo*edad, Tab.2), aumentando significativamente en los animales 3xTg y manteniéndose estable en los controles (Fig.12B), provocando que a los 20 meses de edad la frecuencia de la SO fuera más variable en los animales 3xTg que en los control (Fig.12A y B, derecha).

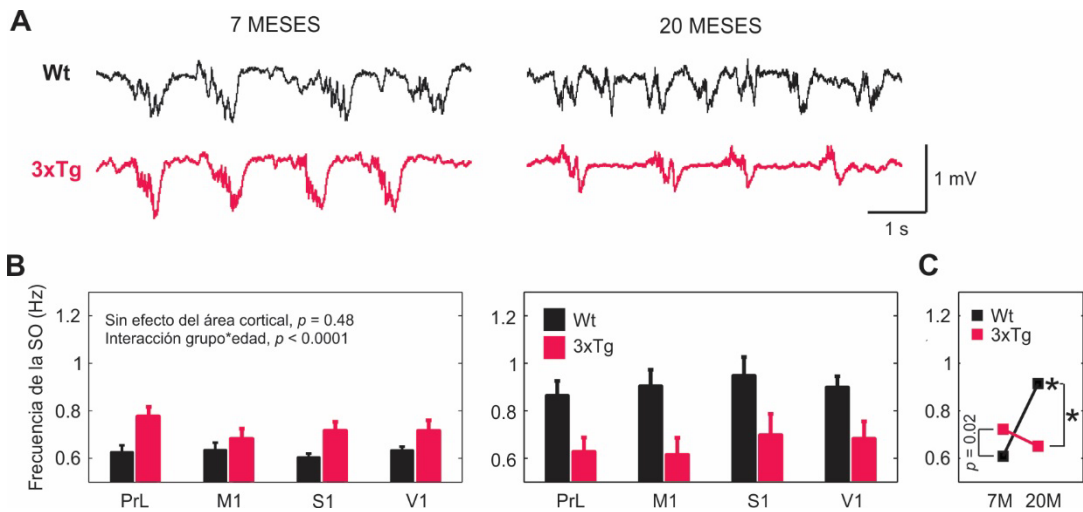


Figura 10. Frecuencia de la SO en el modelo 3xTg-AD. **A:** registros de LFP crudos obtenidos en la corteza motora primaria a los 7 y los 20 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en un ratón 3xTg-AD (rojo) y su control (negro). **B:** frecuencia media de la SO en el modelo 3xTg-AD y su control a los 7 y los 20 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **C:** evolución de la frecuencia de la SO en la transición de los 7 a los 20 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Wt (control), 3xTg (triple transgénico). 7M (7 meses de edad), 20M (20 meses de edad). PrL (corteza prelímbica o prefrontal medial), M1 (corteza motora primaria), S1 (corteza somatosensorial primaria) y V1 (corteza visual primaria).

	Factor intra área cortical			Factor inter grupo			Factor inter edad			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO frec.	0.82	0.48	0.02	3.44	0.07	0.077	6.9	0.01	0.144	grupo*edad	18.6	<0.0001	0.313
Up dur.	10.41	<0.0001	0.203	1.11	0.29	0.026	10.38	0.002	0.202	área*edad	3.28	0.02	0.074
										grupo*edad	24.64	<0.0001	0.375
Down dur.	0.54	0.65	0.013	11.87	0.001	0.225	0.68	0.41	0.016	área*grupo	3.3	0.02	0.075
										grupo*edad	19.2	<0.0001	0.320
CVSO	2.82	0.04	0.064	9.01	0.005	0.180	2.63	0.11	0.06	grupo*edad	10.28	0.003	0.201
SO prop.	0.5	0.6	0.016	1.4	0.24	0.044	2.92	0.09	0.086				
SO prop.,7M	1,883	0.172	0.068	0.498	0.487	0.02							
FR Up	54,092	<0.0001	0.569	0.001	0.976	<0.0001	383,084	<0.0001	0.903	área*edad	3,146	0.028	0.071
										área*grupo	6,049	0.001	0.129
										grupo*edad	5,715	0.021	0.122
FR Down	29,533	<0.0001	0.425	2,585	0.116	0.061	350,961	<0.0001	0.898	área*grupo	5,077	0.002	0.113
										área*edad	3,563	0.016	0.080
FR rel	49,981	<0.0001	0.549	6,696	0.013	0.140	34,921	<0.0001	0.460	área*grupo	3,013	0.033	0.068
										grupo	13,072	0.001	0.242
Up Entr.	10861	<0.0001	0.209	2,316	0.136	0.053	6,902	0.012	0.144				
Down Entr.	14542	<0.0001	0.262	6,657	0.014	0.140	16,787	<0.0001	0.291				

Tabla 2. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo 3xTg-AD, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y la edad (7 y 20 meses) y el grupo (3xTg-AD y control) como variables entre-sujetos.

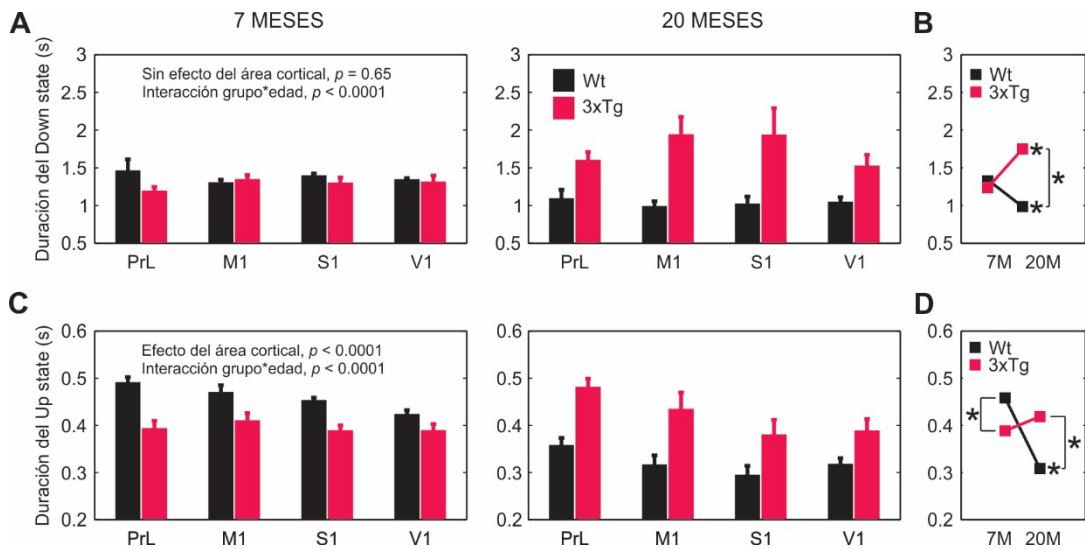


Figura 11. Duración de los Up y Down states en el modelo 3xTg-AD. **A y C:** duración media de los Down y Up states (respectivamente) en el modelo 3xTg-AD (rojo) y su control (negro) a los 7

5. Resultados

y los 20 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en las cuatro áreas corticales. **B y D:** evolución de la duración de los *Down states* y los *Up states*, respectivamente, en la transición de los 7 a los 20 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 10.

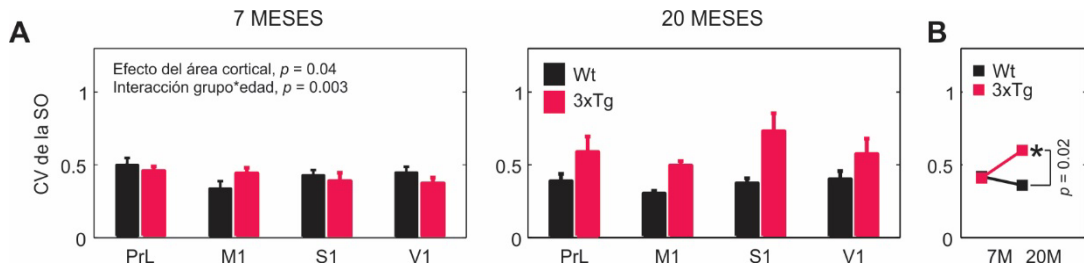


Figura 12. Coeficiente de variación de la SO en el modelo 3xTg-AD. **A:** coeficiente de variación de la SO en el modelo 3xTg-AD (*rojo*) y su control (*negro*) a los 7 y los 20 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en las cuatro áreas corticales. **B:** evolución del coeficiente de variación de la SO en la transición de los 7 a los 20 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 10.

El aumento del disparo de la red que se observó en los animales control de mayor edad también ocurrió en los animales 3xTg. El disparo medio durante los *Down states*, que no difirió entre grupos (Fig.13C; sin efecto de grupo, Tab.2), aumentó de manera significativa en la transición de los 7 a los 20 meses de edad (Fig.13C y D; efecto de la edad, Tab.2). El disparo de la red durante los *Up states* tampoco difirió entre grupos a ninguna de las dos edades estudiadas, pero aumentó significativamente con la edad en ambos grupos, si bien dicho aumento fue mayor en los animales control (Fig.13E y F; interacción grupo*edad, Tab.2); ello provocó que el disparo relativo, que no difirió entre los grupos de 7 meses, aumentara con la edad de manera más acusada en los animales control que en los 3xTg, resultando en que a los 20 meses fue significativamente menor en los animales 3xTg que en los control (Fig. 13A y B; interacción grupo*edad, Tab.2).

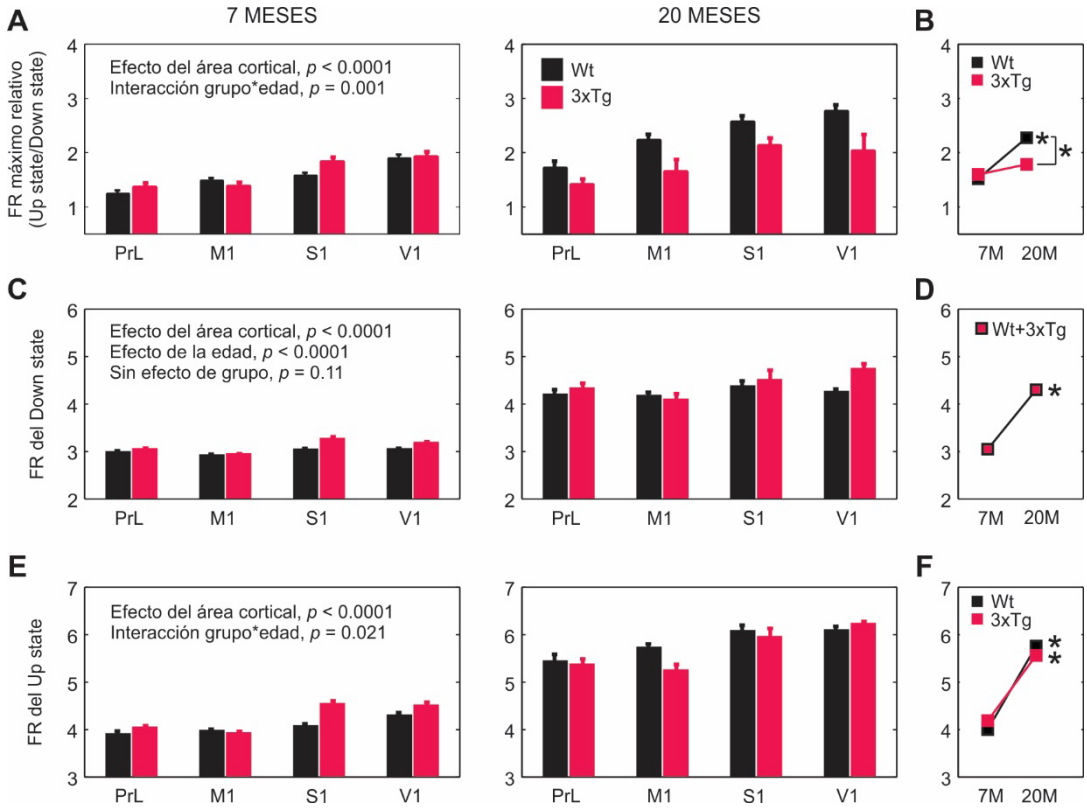


Figura 13. Disparo de la red local en el modelo 3xTg-AD. **A**, **C** y **E**: disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo medio durante los *Down states* y disparo medio durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo 3xTg-AD (rojo) y su control (negro) a los 7 y los 20 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en las cuatro áreas corticales. **B**: evolución del disparo relativo en la transición de los 7 a los 20 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas corticales promediadas. **D**: evolución del disparo medio durante los *Down states* en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, con los dos grupos y las cuatro áreas corticales promediados. **F**: evolución del disparo medio durante los *Up states* en la transición de los 7 a los 20 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 10.

5. Resultados

Con independencia del grupo estudiado, la magnitud del disparo durante el *Down state* estuvo inversamente relacionada con su duración (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b) (Fig.14A). Sin embargo, el aumento del disparo durante el *Down state* en la transición de los 7 a los 20 meses de edad (Fig.13D) ocurrió en paralelo a su acortamiento en los animales control, pero a su elongación en los animales 3xTg (Fig.11B). Ello sugiere que las fluctuaciones de alta frecuencia generaron un *Up state* de manera menos eficaz en los animales 3xTg que en los controles, y apunta a que dicha alteración tuvo lugar en la transición hacia los 20 meses de edad, pues a los 7 meses ni el disparo del *Down state* ni su duración difirieron entre grupos (Fig.13C, izquierda y Fig.11B, izquierda, respectivamente). Consistentemente, de los 7 a los 20 meses de edad la correlación entre el disparo del *Down state* y su duración disminuyó en los animales 3xTg (Fig.14A, izquierda vs. derecha) y, en consecuencia, la frecuencia de la SO estuvo menos modulada por el disparo del *Down state* a la edad más avanzada (Fig.14B; izquierda vs. derecha).

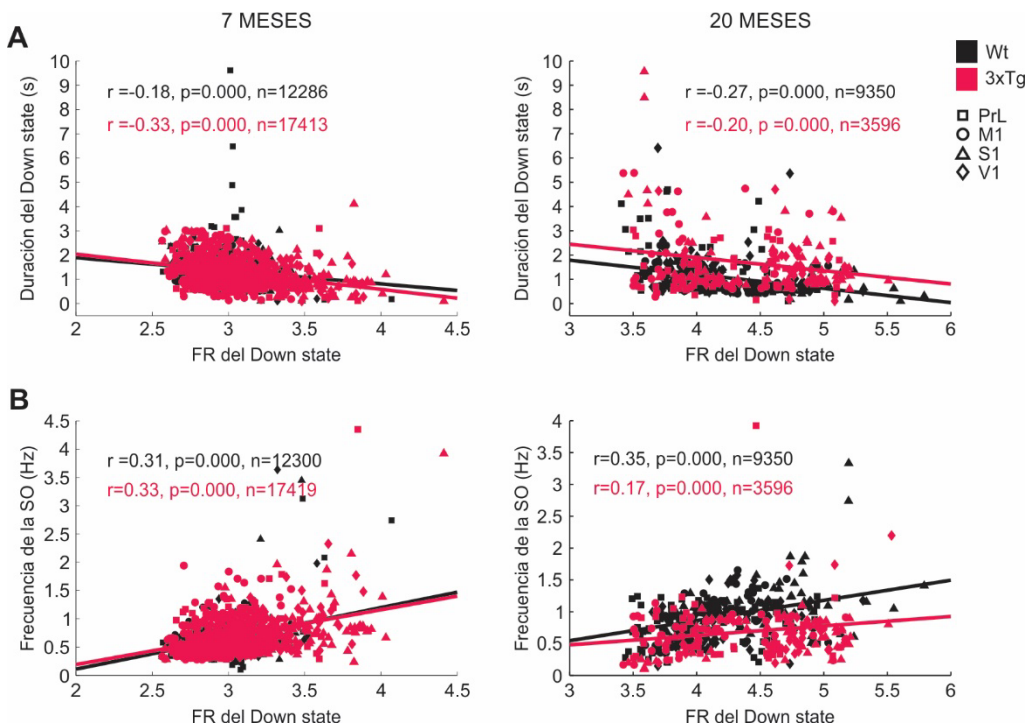


Figura 14. Correlación entre el disparo de la red durante el *Down state*, la duración del *Down state* y la frecuencia de la SO en el modelo 3xTg-AD y su control. **A:** Correlación entre la dura-

ción del *Down state* y el disparo de la red durante el *Down state* en el modelo 3xTg-AD (rojo) y su control (negro), a los 7 meses (columna de la izquierda) y a los 20 meses de edad (columna de la derecha). **B**: igual que en **A**, correlacionando la frecuencia de la SO y el disparo de la red durante el *Down state*. Las correlaciones se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Pearson, tomando los últimos 200 segundos de señal para cada animal y área cortical (ver métodos). Para las abreviaciones ver la figura 10.

La entropía de la señal durante los *Down states* tendió a ser mayor en los animales 3xTg que en los control (Fig.15A y B; efecto de grupo, Tab.2), mientras que los grupos no difirieron en cuanto a la entropía contenida en el *Up state* (Fig.15D; sin efecto de grupo, Tab.2). Con independencia del grupo estudiado, la entropía de la señal se redujo de manera significativa en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, en ambos estados de la SO (Fig.15C y E; efecto de la edad, Tab.2),

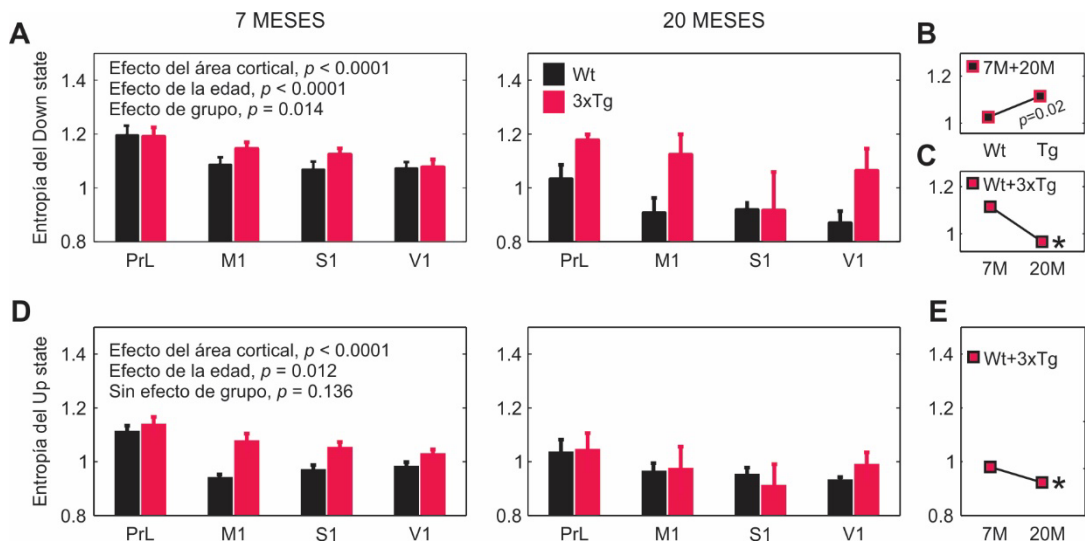


Figura 15. Entropía durante los *Up* y *Down states* en el modelo 3xTg-AD. **A y D**: entropía durante los *Down states* y durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo 3xTg-AD (rojo) y su control (negro) a los 7 y los 20 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **B**: comparación de la entropía durante los *Down states* entre los dos grupos, con las dos edades y las cuatro áreas corticales promediadas. **C y E**: evolución de la en-

5. Resultados

tropía durante los *Down* y los *Up states*, respectivamente, en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, con los dos grupos y las cuatro áreas corticales promediados. Las barras y cuadrados representan la media, las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas y corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 10.

Ni la dirección ni la velocidad de propagación de la SO se encontraron alteradas en los animales 3xTg. En los dos grupos de animales y edades estudiados los *Up states* se propagaron preferentemente en la dirección anteroposterior (Fig.1A, *derecha*) (Massimini et al., 2004; Ruiz-Mejias et al., 2011), y se obtuvieron unos porcentajes de propagación anteroposterior y posteroanterior muy similares a los observados en los animales control (56.22% vs. 43.7%, *respectivamente*).

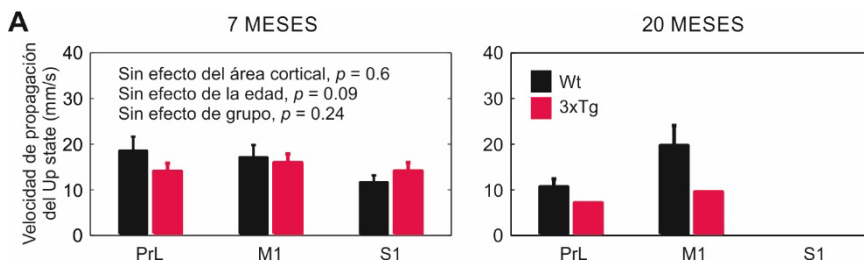


Figura 16. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo 3xTg-AD. **A:** velocidad de propagación del *Up state* en el modelo 3xTg-AD (*rojo*) y su control (*negro*) a los 7 y los 20 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en tres de las cuatro áreas corticales. Debido a las dificultades para finalizar el protocolo experimental en los animales de 20 meses, a dicha edad solo se consiguieron datos en las cortezas PrL y M1. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó ninguna diferencia significativa. Para las abreviaciones ver la figura 10.

Con independencia de su dirección, la velocidad de propagación del *Up state* no presentó diferencias entre grupos ni entre edades (Fig.16; sin efecto de grupo o edad, Tab.2), siendo la velocidad media al promediar todas las muestras 15 ± 0.86 mm/s. Ello podría estar indicando que la velocidad de propagación es muy consistente entre grupos y resistente al envejecimiento.

to, pero durante el estudio del envejecimiento no patológico en los animales control se observó una reducción de la velocidad de propagación con la edad, especialmente entre los grupos de 3 y 14 meses (Fig.7A y B). Por otro lado, debido a las dificultades para finalizar el protocolo experimental en los animales de 20 meses, a dicha edad solo se consiguieron datos en las cortezas prelímbica y motora primaria y, en el caso de los animales 3xTg, en un único animal. Por lo tanto, la media de velocidad anteriormente facilitada está fuertemente determinada por la velocidad de propagación a los 7 meses de edad que, por otra parte, tampoco difirió entre grupos al realizar el análisis estadístico sin los grupos de 20 meses (sin efecto de grupo o área cortical, Tab.2).

5.2.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD

En concordancia con los resultados obtenidos en los animales control, la frecuencia de la SO, su velocidad de propagación y la duración del *Down state* siguieron sin diferir entre las cuatro áreas corticales (sin efecto del área cortical, Tab.2; *para la interacción área cortical*grupo de la duración del Down state, que no arrojó diferencias significativas entre áreas, ver la Fig. Supl.2A*), y la duración del *Up state* siguió siendo mayor en las áreas corticales anteriores, especialmente en la corteza prelímbica (Fig.17A; efecto del área cortical, Tab.2; *para la interacción área cortical*edad ver la Fig. Supl.2B*). Sin embargo, al incluir el grupo 3xTg en el análisis estadístico el CV de la SO aumentó en la corteza prelímbica, siendo el mayor de las cuatro áreas estudiadas, si bien el CV siguió siendo menor en el área motora primaria que en el resto de ellas (Fig.17B; efecto del área cortical, Tab.2). Sin cambios en relación a lo apuntado durante el estudio del envejecimiento no patológico en los animales control, el disparo relativo de la red siguió presentando valores más bajos en la corteza prelímbica que en el resto de áreas corticales (Fig.17C; efecto del área cortical, Tab.2; *para las interacciones área cortical*grupo y área cortical*edad ver Fig. Supl.2C y D*), y tanto el disparo del *Down state* como el disparo del *Up state* fueron menores en las áreas corticales anteriores que en las posteriores (Fig.17D y E, *respectivamente*; efecto del área cortical, Tab.2; *para las interacciones área cortical*grupo y área cortical*edad ver Fig. Supl.2E-G*), pareciendo existir una relación inversa entre la duración del *Up*

5. Resultados

state (Fig.17A) y la magnitud de su disparo (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2010). Asimismo, la entropía de la señal siguió presentando valores más altos durante los *Down states* que durante los *Up states*, y fue mayor en la corteza prelámbica que en las áreas corticales primarias (Fig.17F y G; efecto del área cortical, Tab.2).

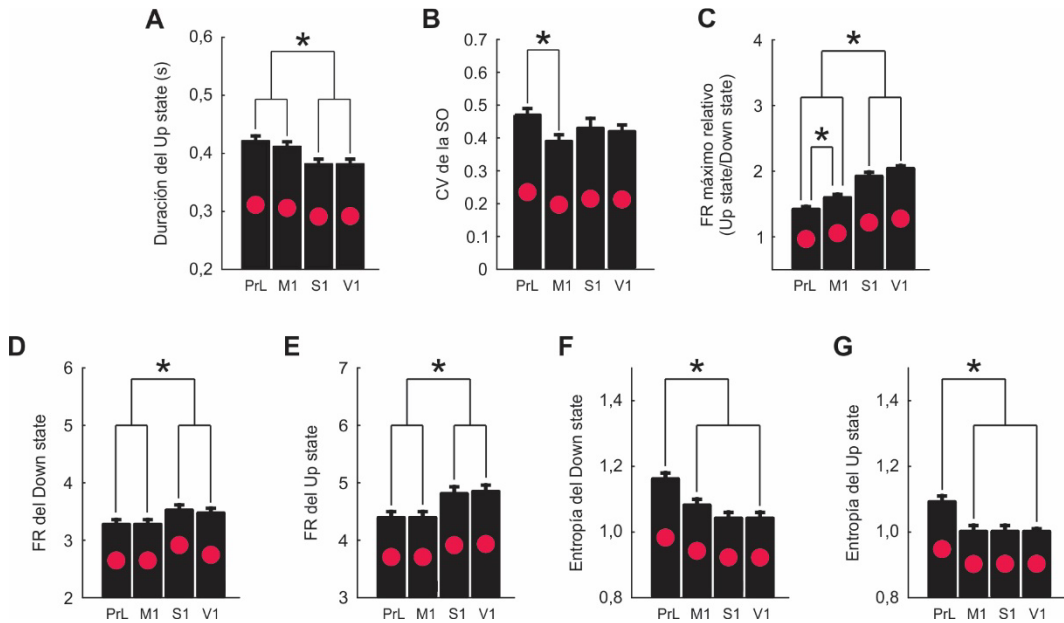


Figura 17. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo 3xTg-AD. **A-G:** duración del *Up state*, coeficiente de variación de la SO, disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo durante el *Down state*, disparo durante el *Up state*, entropía durante el *Down state* y entropía durante el *Up state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales, con los animales control y 3xTg promediados. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 10.

5.2.3. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo transgénico de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD

Las propiedades de las altas frecuencias contenidas en los *Up* y *Down states* de los animales 3xTg no mostraron alteraciones sustanciales en relación a lo que ya se observó durante el estudio de los animales control. En ambos grupos de animales la corteza prelámbica y el área motora primaria presentaron una modulación centrada en los 40-50 Hz (Fig.18A y B, *respectivamente*), si bien en los animales 3xTg de 20 meses la sincronización de la actividad en la corteza motora no formó un pico tan claro como en los animales control. En las cortezas somatosensorial y visual primarias (Fig.18C y D, *respectivamente*), sin embargo, los picos de sincronización solo pudieron apreciarse claramente al calcular el Excedente de potencia (ExcP), revelando que dichos picos se produjeron a frecuencias más bajas que en las cortezas prelámbica y motora primaria, con independencia de la edad estudiada (Fig.18A-D, *líneas verticales en las incrustaciones*). Así pues, la tendencia a que las áreas corticales anteriores sincronizaran su actividad a frecuencias más elevadas que las áreas posteriores se encontró conservada en los animales 3xTg.

A medida que los animales control envejecieron, la amplitud del pico de sincronización durante los *Up states* se redujo en todas las áreas corticales excepto en la corteza somatosensorial primaria, en la que la amplitud aumentó considerablemente (Fig.9E-H). La disminución de la amplitud del pico de sincronización también pudo apreciarse en la corteza prelámbica de los animales 3xTg (Fig.18A, *líneas verticales respecto a flechas en la incrustación de la derecha*), pero en las cortezas posteriores se hallaron diferencias en relación al grupo control: el aumento de la amplitud del pico de sincronización en la corteza somatosensorial primaria que se observó en los animales control de mayor edad ya estuvo presente a los 7 meses en los animales 3xTg (Fig.18C) y, en lugar de disminuir, la amplitud del pico de sincronización en la corteza visual primaria aumentó en los animales 3xTg de 20 meses (Fig.18D, *líneas verticales respecto a flechas en la incrustación de la derecha*).

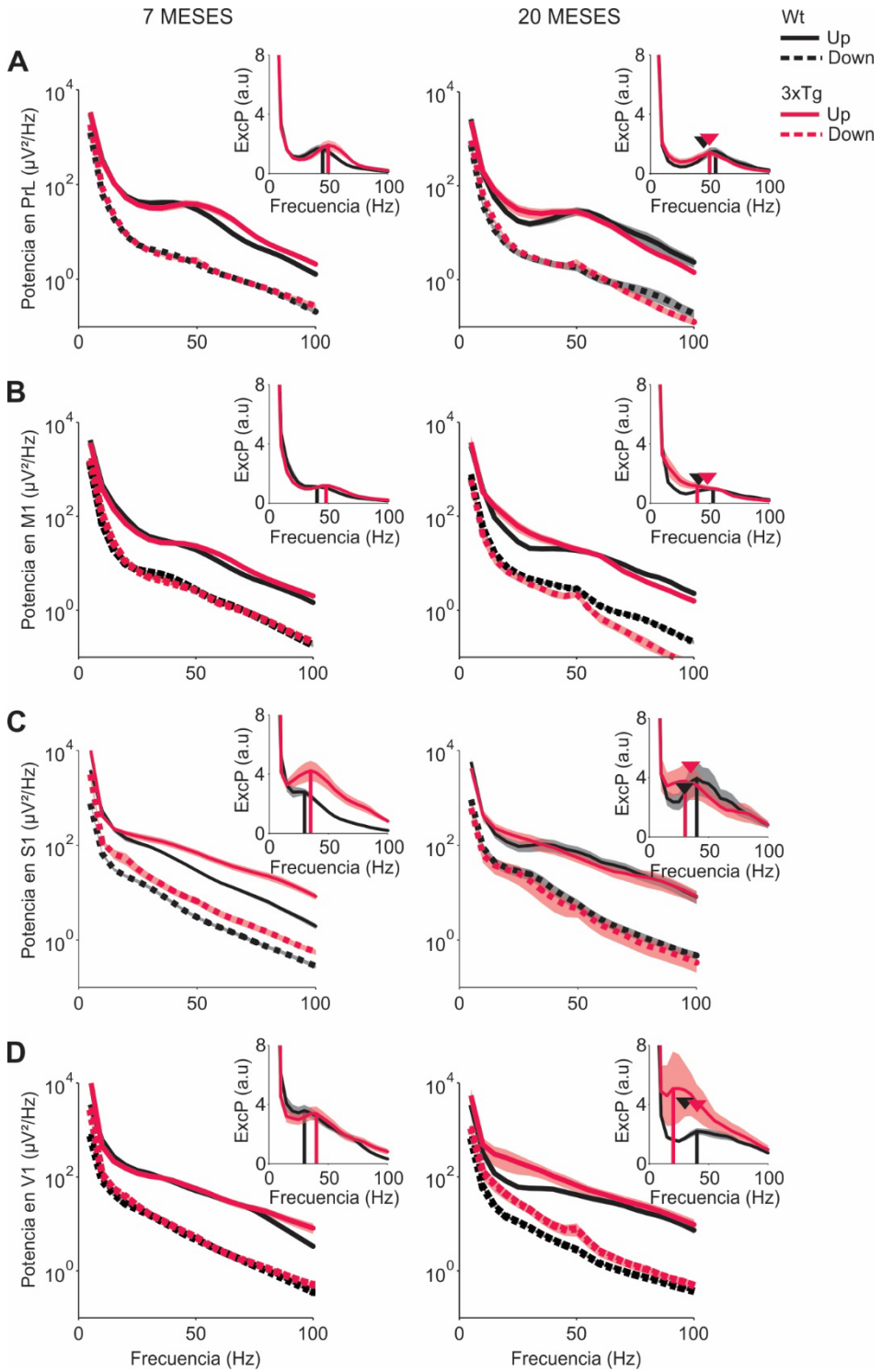
La disminución de potencia de las altas frecuencias durante el *Down state* que se observó a medida que los animales control envejecieron también tendió a ocurrir en los animales 3xTg (Fig.19, *líneas punteadas*), si bien las diferencias entre grupos durante los *Down states* mostraron poca consistencia entre áreas corticales (Fig.18, *líneas punteadas*). El espectro de potencia medio durante los *Up states*, sin embargo, difirió de manera consistente entre los animales 3xTg

5. Resultados

y control, en las cuatro áreas corticales y las dos edades estudiadas. A los 7 meses, dicho espectro pareció estar desplazado hacia las altas frecuencias en los animales 3xTg en relación a los control (Fig.18A-D, *líneas sólidas de la columna de la izquierda*); este desplazamiento fue especialmente visible en las áreas corticales anteriores, pero se pudo apreciar en todas ellas como un desplazamiento hacia las altas frecuencias en el pico de sincronización del ExcP (Fig.18A-D, *líneas verticales en las incrustaciones de la columna izquierda*). A los 20 meses, sin embargo, la diferencia entre los dos grupos se invirtió completamente, y el espectro de potencia de los animales 3xTg se encontró entonces desplazado hacia las bajas frecuencias en relación a los animales control (Fig.18A-D, *líneas sólidas y líneas verticales en las incrustaciones de la columna de la derecha*). Esta inversión se debió a que las altas frecuencias evolucionaron con la edad de manera diferencial en ambos grupos: en la transición de los 7 a los 20 meses, el pico de sincronización se desplazó hacia las altas frecuencias en los animales control y hacia las bajas frecuencias en los animales 3xTg, siendo el área prelímbica de los animales 3xTg la que más estable permaneció con la edad (Fig.18A-D, *líneas respecto a flechas en las incrustaciones de la columna de la derecha*). Este patrón de cambios es consistente con lo ya apuntado durante el estudio del envejecimiento no patológico en los animales control, a saber, que la frecuencia del pico de sincronización de las altas frecuencias durante los *Up states* pareció estar relacionada con su duración, de tal modo que una menor duración del *Up state* tendió a ir asociada a una mayor frecuencia del pico de sincronización. En coherencia con los cambios observados entre grupos en cuanto a la duración del *Up state* (Fig.11D), dicho pico se produjo a frecuencias más elevadas en los animales 3xTg que en los controles a los 7 meses de edad, pero a frecuencias más bajas a los 20 meses.

→

Figura 18. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo 3xTg-AD. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (*líneas sólidas*) y los *Down states* (*líneas punteadas*) en el modelo 3xTg-AD (*rojo*) y su control (*negro*) a los 7 y los 20 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en las cuatro áreas corticales. Las incrustaciones muestran el *Excedente de potencia* (ExcP) durante los *Up states*, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los *Up states* y el decaimiento exponencial definido por la función " $1/f$ ". Las líneas verticales en las incrustaciones indican el pico de sincronización, y las flechas en los gráficos de 20 meses (*derecha*) el pico de sincronización, y su amplitud, a los 7 meses de edad. La sombra es el SEM. a.u. (*unidades arbitrarias*). Para otras abreviaciones ver la figura 12.



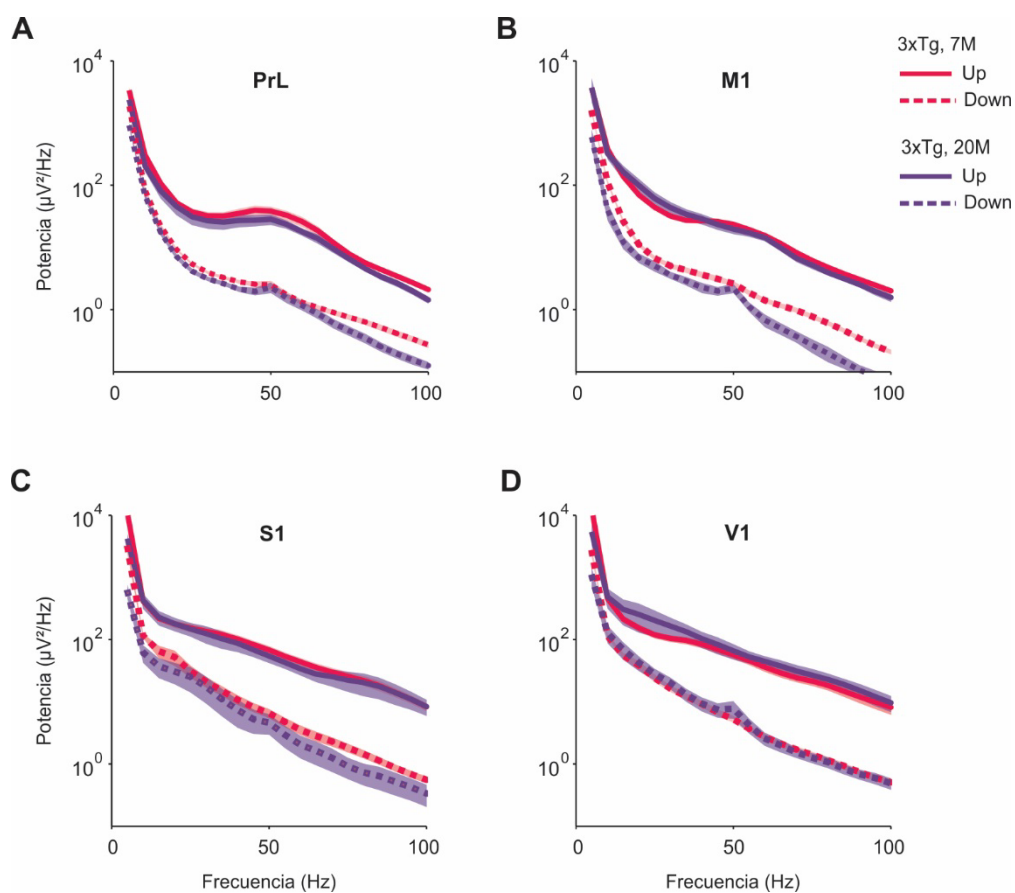


Figura 19. Evolución del contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* durante el envejecimiento patológico en el modelo 3xTg-AD. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (líneas sólidas) y los *Down states* (líneas punteadas) en el modelo 3xTg-AD a los 7 (rojo) y los 20 meses de edad (púrpura), en las cortezas PrL, M1, S1 y V1, respectivamente. Para la evolución de los animales control ver la figura 11. Para otras abreviaciones ver la figura 12.

5.3. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8

El modelo transgénico 3xTg-AD representa AD familiar o de inicio temprano. Para investigar si las alteraciones identificadas en dicho modelo se reproducen en la AD esporádica o de inicio tardío se caracterizó la actividad de onda lenta en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8, que presenta envejecimiento prematuro y síntomas característicos de la AD de manera espontánea, careciendo de las manipulaciones genéticas propias de los modelos de la AD familiar. La caracterización de la actividad de onda lenta se llevó a cabo en animales SAMP8 de 5 y 7 meses, comparándola con la de los animales control, SAMR1.

5.3.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8

Como cabía esperar por la cercanía de las dos edades estudiadas, la mayoría de parámetros de la SO no cambiaron significativamente con la edad, pero sí lo hicieron entre los animales SAMP8 y los control (Tab.3). Además, varios de estos cambios respecto a los animales control reprodujeron las observaciones realizadas en el modelo 3xTg, si bien al comparar los animales SAMP8 de 5 o 7 meses con los animales 3xTg de 20 meses, desfase temporal que es consistente con el envejecimiento acelerado que presenta el modelo SAMP8.

La frecuencia de la SO fue menor en los ratones SAMP8 que en los control, con independencia de la edad estudiada (Fig.20; efecto de grupo, sin efecto de la edad, Tab.3). Del mismo modo que ocurrió en los animales 3xTg de mayor edad, la disminución de la frecuencia oscilatoria en los animales SAMP8 se debió a una elongación de los *Down states* (Fig.21A y B; efecto de grupo, Tab.3) y los *Up states* (Fig.21C y D; efecto de grupo, Tab.3) respecto a los animales control, especialmente de los *Down states*, elongación que fue independiente de la edad estudiada (sin efecto de la edad, Tab.3).

5. Resultados

	Factor intra área cortical			Factor inter grupo			Factor inter edad			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO frec.	8,180	<0.0001	0.254	18,453	<0.0001	0.435	0.453	0.507	0.019				
Up dur.	1,983	0.124	0.076	11,445	0.002	0.323	0.531	0.473	0.022				
Down dur.	7,467	<0.0001	0.237	17,818	<0.0001	0.426	0.475	0.497	0.019	área*grupo	4,464	0.006	0.157
CVSO	2,186	0.097	0.083	8,057	0.009	0.251	3,978	0.058	0.142	área*grupo	5,525	0.002	0.187
										área*edad	2,806	0.046	0.105
SO prop.	7,403	0.002	0.243	1,332	0.260	0.055	0.105	0.748	0.005	edad*grupo	8,202	0.001	0.263
FR Up	6,170	0.001	0.205	1,024	0.322	0.041	1,580	0.221	0.062	edad*grupo	6,620	0.001	0.216
FR Down	6,636	0.001	0.217	18,504	<0.0001	0.998	13,300	0.001	0.357	área*grupo	2,787	0.047	0.104
										área*edad	3,619	0.017	0.131
FR rel	9,829	<0.0001	0.291	5,519	0.027	0.187	9,440	0.005	0.282				
Up Entr.	3,444	0.021	0.130	10,915	0.003	0.322	6,492	0.018	0.220				
Down Entr.	9,014	<0.0001	0.282	0,949	0.340	0.040	0.307	0.585	0.013	grupo*edad	4,352	0.048	0.159

Tabla 3. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo SAMP8, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y la edad (5 y 7 meses) y el grupo (SAMP8 y SAMR1) como variables entre-sujetos.

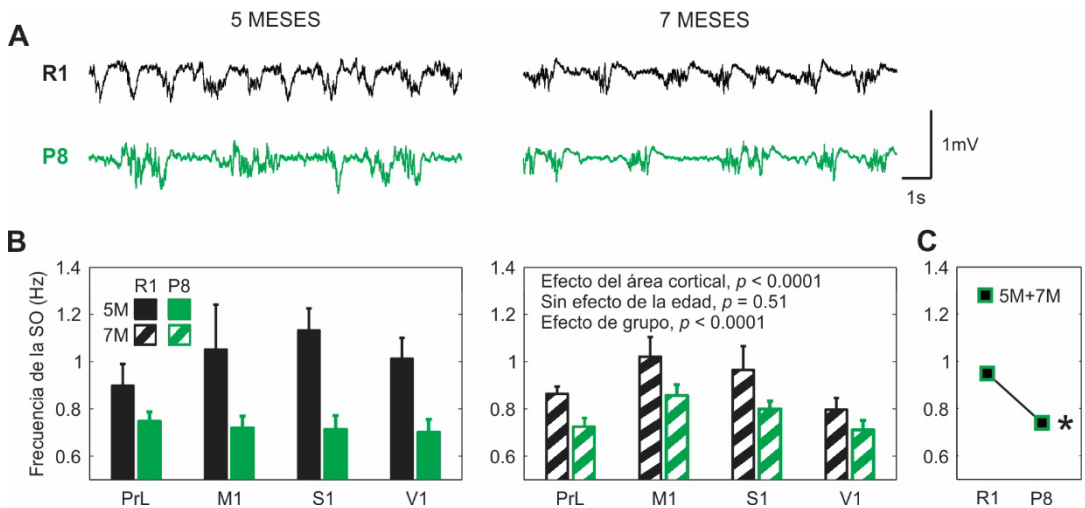


Figura 20. Frecuencia de la SO en el modelo SAMP8. **A:** registros de LFP crudos obtenidos en la corteza motora primaria a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en un ratón SAMR1 (negro) y SAMP8 (verde). **B:** frecuencia media de la SO en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1, a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **C:** comparación de la frecuencia de la SO entre los animales control y SAMP8, con las dos edades y cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados re-

presentan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. R1 (SAMR1, control), P8 (SAMP8). 5M (5 meses de edad), 7M (7 meses de edad). PrL (corteza prelímbica o prefrontal medial), M1 (corteza motora primaria), S1 (corteza somatosensorial primaria) y V1 (corteza visual primaria).

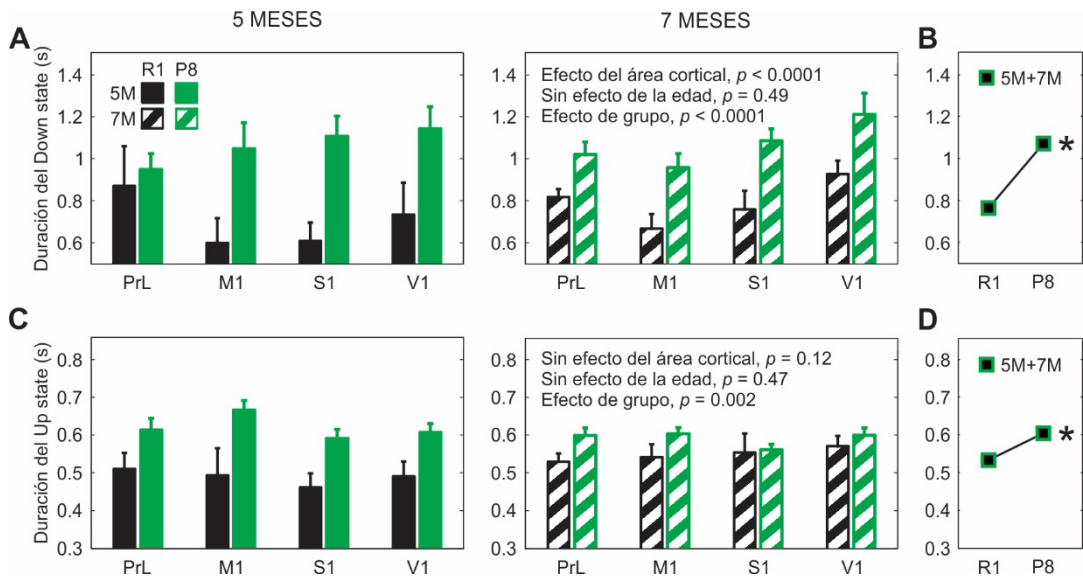


Figura 21. Duración de los *Up* y *Down states* en el modelo SAMP8. **A y C:** duración media de los *Down* y *Up states*, respectivamente, en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro) a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **B y D:** comparación de la duración de los *Down* y *Up states*, respectivamente, entre los animales control y SAMP8, con las dos edades y cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 20.

Asimismo, los animales SAMP8 presentaron un aumento de la variabilidad del ciclo oscilatorio en relación a los control (Fig.22A y B; efecto de grupo, Tab.3), apreciándose además una clara tendencia a que dicha variabilidad aumentara al envejecer (Fig.22C), si bien el factor edad no llegó a alcanzar el nivel de significancia al realizar el análisis estadístico (efecto de la edad,

5. Resultados

$p = 0.058$; Tab.6). De igual modo, y aunque la triple interacción entre grupo, área cortical y edad no fue significativa (área cortical*grupo*edad, $p = 0.539$), también se apreció una clara tendencia a que los cambios entre grupos y los cambios con la edad ocurrieran solo en las áreas corticales primarias, pues el coeficiente de variación de la corteza prelímbica pareció presentar una alta consistencia entre grupos y entre edades (Fig.22A y Fig. Supl.3B y C).

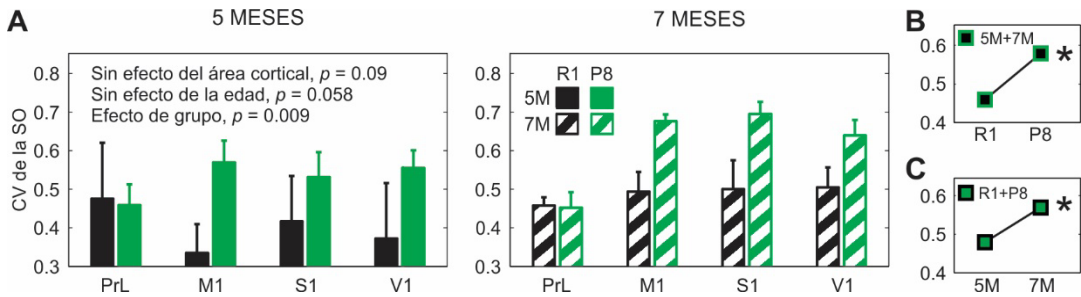


Figura 22. Coeficiente de variación de la SO en el modelo SAMP8. **A:** coeficiente de variación de la SO en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro) a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **B:** comparación del coeficiente de variación de la SO entre los animales control y SAMP8, con las dos edades y cuatro áreas corticales promediadas. **C:** comparación del coeficiente de variación de la SO entre los animales de 5 meses y los de 7 meses, con los dos grupos y cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 20.

A diferencia de los parámetros anteriormente descritos, el disparo de la red local cambió de manera significativa con la edad (Tab.3). El disparo durante el *Up state* no difirió entre grupos (Fig.23G), pero en la transición de los 5 a los 7 meses se redujo significativamente en la corteza somatosensorial primaria de los animales SAMP8 (Fig.23H; interacción área*grupo*edad, Tab.3). El disparo del *Down state* también se redujo con la edad en ambos grupos (Fig.23D y F; efecto de la edad, Tab.3) y, con independencia de la edad estudiada, fue menor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.23D y E; efecto de grupo, Tab.3). En consecuencia, el disparo relativo de la red aumentó en la transición de los 5 a los 7 meses de edad (Fig.23A y C; efecto de

la edad, Tab.3) y tendió a ser mayor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.23A y B; efecto de grupo, Tab.3).

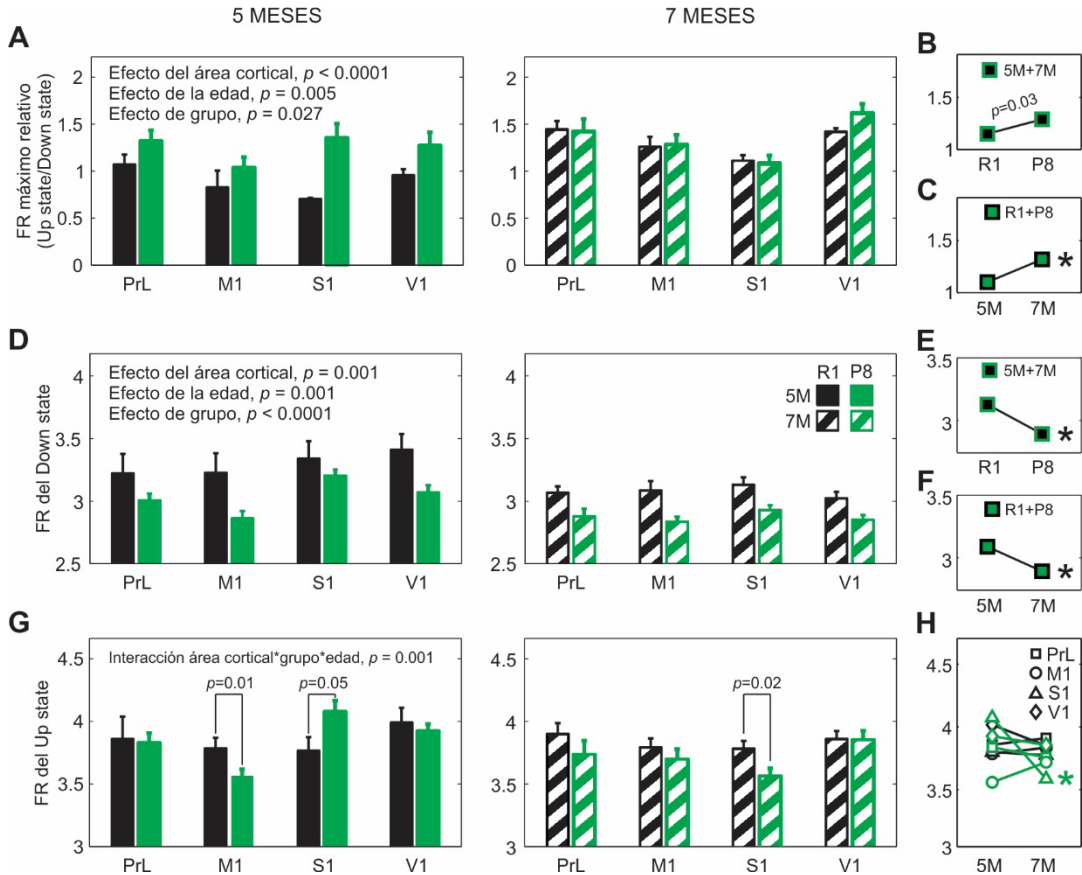


Figura 23. Disparo de la red local en el modelo SAMP8. **A, D y G:** disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo medio durante los *Down states* y disparo medio durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo SAMP8 (*verde*) y su control (*negro*) a los 5 y los 7 meses de edad (*izquierda y derecha, respectivamente*), en las cuatro áreas corticales. **B y E:** comparación del disparo relativo y el disparo durante el *Down state*, respectivamente, entre los animales control y SAMP8, con las dos edades y cuatro áreas corticales promediadas. **C y F:** comparación del disparo relativo y el disparo durante el *Down state*, respectivamente, entre los animales de 5 meses y los de 7 meses, con los dos grupos y cuatro áreas corticales promediadas. **H:** evolución del disparo durante el *Up state* en la transición de los 5 a los 7 meses de edad en las cuatro áreas corticales de los dos grupos; las diferencias entre áreas corticales son: 5M (R1: S1 < V1; P8:

5. Resultados

M1 < PrL, S1 y M1), 7M (P8: S1 < V1). El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. Las diferencias entre áreas expresadas en los paréntesis, así como los asteriscos, corresponden a una $\alpha < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 20.

Así, el disparo del *Down state* y el disparo del *Up state* evolucionaron con la edad de manera distinta en los dos modelos de la AD estudiados: aumentaron en los animales 3xTg y sus controles (Fig.13D y F, respectivamente) y disminuyeron, especialmente durante el *Down state*, en los animales SAMP8 y sus controles. Sin embargo, esta evolución diferencial tuvo como resultado un aumento del disparo relativo con la edad en ambos modelos, por un mayor incremento del disparo durante el *Up state* en relación al incremento del *Down state* en el caso del modelo 3xTg, y por una disminución del disparo durante el *Down state* en el caso del modelo SAMP8, si bien el disparo relativo tendió a ser mayor que el de los controles en los animales SAMP8, mientras que fue significativamente menor en los animales 3xTg de 20 meses (Fig.13B).

También en el modelo SAMP8 y su control el disparo durante el *Down state* estuvo inversamente relacionado con su duración y con la frecuencia de la SO, a las dos edades estudiadas (Fig.24), sugiriendo que la elongación de los *Down states* en los animales SAMP8 (Fig.21B) podría deberse a la reducción del disparo de la red durante dicho estado (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b).

A pesar de que el disparo durante *Down state* fue menor en los animales SAMP8 que en los control, y de que se redujo en los dos grupos a medida que envejecieron, la entropía durante el *Down state* se mantuvo más bien estable entre grupos y entre edades (Fig.25A), si bien se apreció una ligera tendencia a que en la transición de los 5 a los 7 meses de edad aumentara en los animales SAMP8 pero se redujera en los control (Fig.25B; interacción grupo*edad, Tab.3). La entropía durante el *Up state*, sin embargo, tendió a ser menor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.25C y D; efecto de grupo, Tab.3) y a reducirse con la edad independientemente del grupo estudiado (Fig.25C y E; efecto de la edad, Tab.3), coincidiendo con los resultados obtenidos en el modelo 3xTg, si bien en éstos la caída de la entropía de la señal durante el *Up state* fue más acusada y también ocurrió durante el *Down state* (Fig.15C y E).

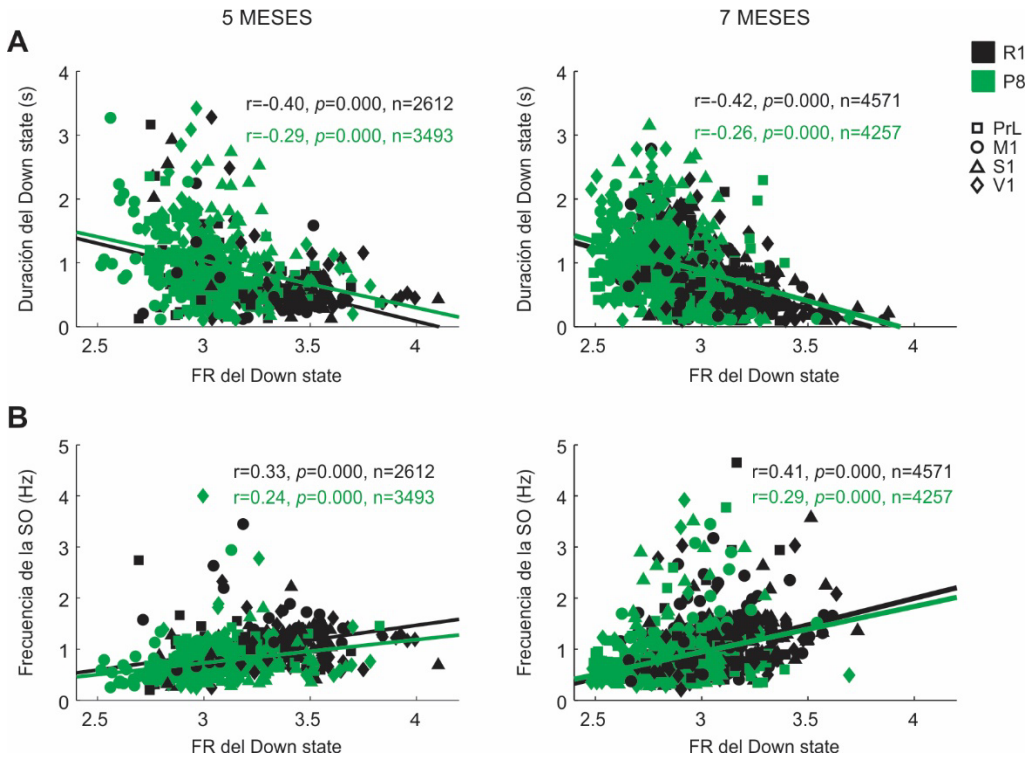


Figura 24. Correlación entre el disparo de la red durante el *Down state*, la duración del *Down state* y la frecuencia de la SO en el modelo SAMP8. **A:** correlación entre la duración del *Down state* y el disparo del *Down state* en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro), a los 5 meses (columna de la izquierda) y a los 7 meses de edad (columna de la derecha). **B:** igual que en A, correlacionando la frecuencia de la SO y el disparo del *Down state*. Las correlaciones se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Pearson, tomando los últimos 200 segundos de señal para cada animal y área cortical (ver métodos). Para las abreviaciones ver la figura 20.

Ni la dirección ni la velocidad de propagación de la SO presentaron alteraciones entre los animales SAMP8 y los control. En los dos grupos y edades estudiados los *Up states* se propagaron preferentemente en la dirección anteroposterior (Fig.1A, derecha) (Massimini et al., 2004; Ruiz-Mejias et al., 2011), con porcentajes de propagación anteroposterior y posteroanterior más divergentes que los obtenidos en el modelo 3xTg (70.32% vs. 29.68%, respectivamente). Con independencia de su dirección, la velocidad de propagación no difirió entre grupos (Fig.26A), pero en la transición de los 5 a los 7 meses de edad se redujo de manera significativa

5. Resultados

en la corteza motora primaria de los animales control (Fig.26B; interacción área*grupo*edad, Tab.3).

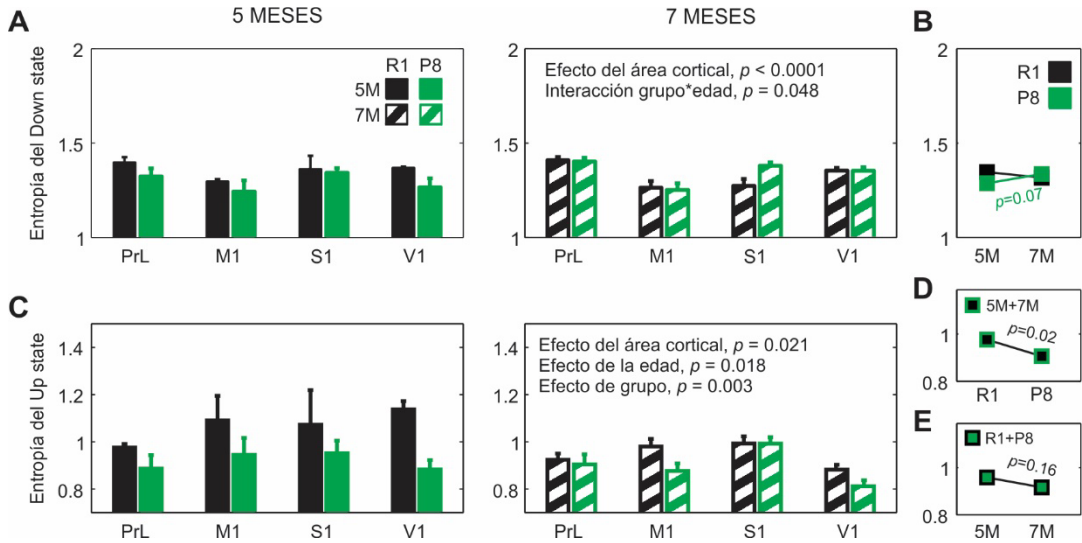


Figura 25. Entropía durante los *Up* y *Down* states en el modelo SAMP8. **A** y **C**: entropía durante los *Down* states y durante los *Up* states, respectivamente, en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro) a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. **B**: evolución de la entropía durante los *Down* states en la transición de los 5 a los 7 meses de edad en los dos grupos, con las cuatro áreas promediadas. **D**: comparación de la entropía durante los *Up* states entre los dos grupos, con las dos edades y las cuatro áreas corticales promediadas. **E**: evolución de la entropía durante los *Up* states en la transición de los 5 a los 7 meses de edad, con los dos grupos y cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 20.

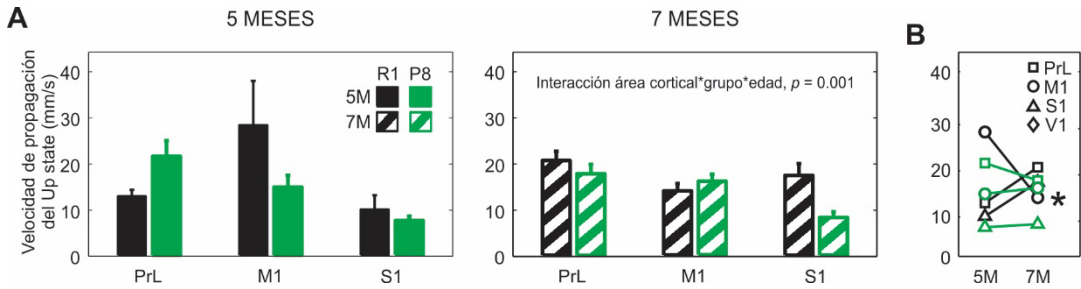


Figura 26. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo SAMP8. **A:** velocidad de propagación del *Up state* en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro) a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en tres de las cuatro áreas corticales. **B:** evolución de la velocidad de propagación del *Up state* en la transición de los 5 a los 7 meses de edad en los dos grupos y tres áreas corticales (sin diferencias significativas entre áreas). Las barras representan la media, las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 20.

5.3.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8

En oposición a los resultados obtenidos en el modelo 3xTg-AD, la frecuencia de la SO difirió entre áreas corticales en el modelo SAMP8, siendo mayor en las cortezas motora y somatosensorial primarias que en las cortezas prelímbica y visual primaria (Fig.27A; efecto del área cortical, Tab.3), y estando estas diferencias determinadas en gran medida por la duración del *Down state* (Fig.27B; efecto del área cortical, Tab.3; para la interacción área cortical*grupo ver la Fig. Supl.3A), ya que la duración del *Up state* no difirió entre áreas corticales (sin efecto del área cortical, Tab.3). Aunque el factor área cortical no llegó a alcanzar el nivel de significancia al realizar el análisis estadístico (efecto del área cortical, $p = 0.09$; Tab.3), se apreció una clara tendencia a que el CV de la SO fuera menor en la corteza prelímbica que en el resto de áreas (Fig.22A). Estas diferencias en cuanto al CV de la SO estuvieron fuertemente condicionadas por las diferencias entre áreas corticales en los animales SAMP8, en los que el CV de la SO fue significativamente menor en la corteza prelímbica que en las áreas primarias, y por los grupos de 7 meses de edad, en los que la corteza prelímbica presentó un CV significativamente menor que el

5. Resultados

de las áreas corticales primarias (interacción área cortical*grupo y área cortical*edad, Tab.3 y Fig. Supl.3B y C).

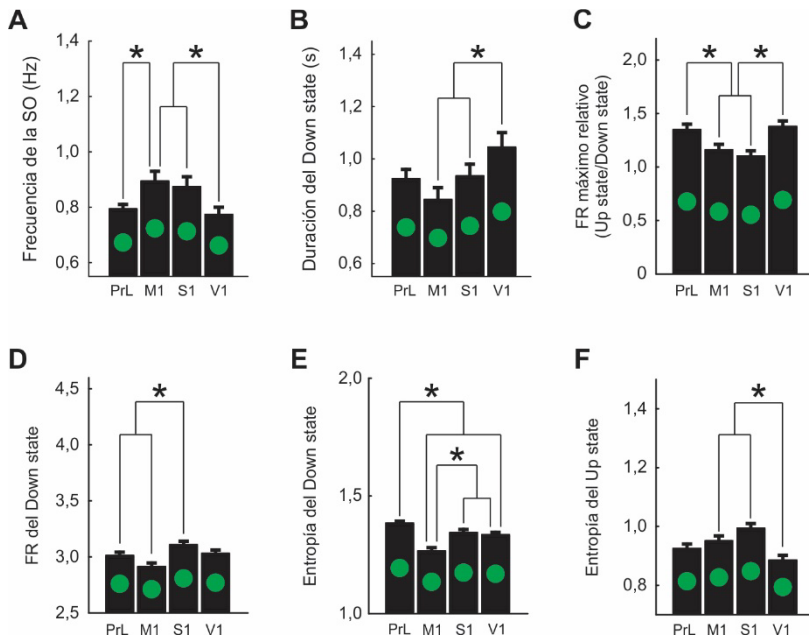


Figura 27. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo SAMP8. **A-F:** frecuencia de la SO, duración del *Down state*, disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo durante el *Down state*, entropía durante el *Down state* y entropía durante el *Up state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales, con los animales SAMR1 (*control*) y SAMP8 promediados. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 20.

El perfil del disparo de la red a lo largo de las cuatro áreas corticales también difirió entre los dos modelos: el gradiente anteroposterior que se observó en los animales 3xTg y sus controles (Fig.17C-E) no se replicó en los animales SAMP8, en los que el disparo relativo de la red presentó valores más bajos en las cortezas motora y somatosensorial primarias que en las cortezas prelímbica y visual primaria (Fig.27C; efecto del área cortical, Tab.3), y el disparo durante el *Down state* presentó valores más altos en la corteza somatosensorial primaria que en el resto

de áreas, que no difirieron entre sí (Fig.27D; efecto del área cortical, Tab.3; *para la interacción área cortical*edad y área cortical*grupo ver Fig. Supl.3D y E, respectivamente*).

Por el contrario, en el modelo SAMP8 la entropía de la señal durante los *Down states* siguió siendo mayor que durante los *Up states*, y también fue mayor en la corteza prelímbica que en el resto de áreas corticales, aunque solo durante los *Down states* (Fig.27E; efecto del área cortical, Tab.3), ya que durante los *Up states* la corteza prelímbica presentó, junto con el área visual primaria, los valores más bajos de entropía (Fig.27F; efecto del área cortical, Tab.3).

5.3.3. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8

Las altas frecuencias contenidas en los *Up* y *Down states* mostraron un patrón de alteraciones entre los animales SAMP8 y los control muy similar al observado en el modelo 3xTg a los 20 meses, y sus propiedades a lo largo de las cuatro áreas corticales también reprodujeron en gran medida lo apuntado en dicho modelo (Fig.18 y 19).

Durante los *Up states*, los animales control presentaron una modulación centrada en los 40-50 Hz en todas las áreas corticales, que solo pudo apreciarse en la corteza prelímbica de los animales SAMP8, y una modulación adicional centrada en los 80-100 Hz, que se redujo hasta casi desaparecer en la transición de los 5 a los 7 meses (Fig.28A-D, *líneas sólidas*). Esta segunda modulación, que también pudo apreciarse claramente durante los *Down states* (Fig.28A-D, *líneas punteadas*), no se halló en los animales SAMP8. En concordancia con los resultados obtenidos en el modelo 3xTg, los picos de la sincronización centrada en los 40-50 Hz tendieron a producirse a frecuencias más elevadas en las cortezas prelímbica y motora primaria que en las cortezas somatosensorial y visual primarias, si bien solo en los animales SAMP8, ya que en los control los picos de sincronización ocurrieron a la misma frecuencia en todas las áreas corticales (Fig.28A-D, *líneas verticales en las incrustaciones*). Probablemente por la cercanía de las dos edades estudiadas, dichos picos no sufrieron cambios sustanciales en la transición de los 5 a los 7 meses de edad, pero su amplitud aumentó en la corteza prelímbica de los animales SAMP8 de 7 meses, superando notablemente a la de los animales control (Fig.28A, *líneas verticales respecto a flechas en la columna de la derecha*).



Figura 28. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo SAMP8. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (líneas sólidas) y los *Down states* (líneas punteadas) en el modelo SAMP8 (verde) y su control (negro) a los 5 y los 7 meses de edad (izquierda y derecha, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. Las incrustaciones muestran el *Excedente de potencia* (ExcP) durante los *Up states*, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los *Up states* y el decaimiento exponencial definido por la función “ $1/f$ ”. Las líneas verticales en las incrustaciones indican el pico de sincronización, y las flechas en los gráficos de 7 meses (derecha) el pico de sincronización, y su amplitud, a los 5 meses de edad. La sombra es el SEM. a.u. (*unidades arbitrarias*). Para otras abreviaciones ver la figura 20.

Asimismo, en la corteza somatosensorial primaria la potencia de las altas frecuencias mostró un gran incremento en los animales SAMP8 de 5 meses respecto a los control (Fig.28C, izquierda), reproduciendo un patrón muy similar al encontrado en el modelo 3xTg a los 7 meses de edad (Fig.18C, izquierda). Sorprendentemente, y a diferencia de lo observado en el modelo 3xTg, en el que la potencia de las altas frecuencias en la corteza somatosensorial primaria se mantuvo elevada a los 20 meses, en los animales SAMP8 se normalizó en la transición de los 5 a los 7 meses de edad, permaneciendo inalterada en los animales control (Fig.28C, líneas verticales respecto a flechas en la columna de la derecha).

Coincidiendo con los resultados obtenidos en el modelo 3xTg (Fig.9 y 19, líneas punteadas), la potencia de las altas frecuencias durante el *Down state* se redujo con la edad en los animales SAMP8 y sus controles (Fig.29). Sin embargo, en los animales SAMP8 dicha potencia se encontró reducida en relación a los animales control (Fig.28A-D, líneas punteadas), alteración que no pudo encontrarse en los animales 3xTg de manera consistente en todas las áreas corticales.

Una de las similitudes más robustas entre los dos modelos de la AD fue el desplazamiento del espectro de frecuencias durante el *Up state* en paralelo a los cambios en su duración. Así, el pico de sincronización de los *Up states* en los animales SAMP8, cuya duración del *Up state* fue mayor que la de los animales control (Fig.21D), se encontró desplazado hacia las bajas frecuencias en relación a los segundos (Fig.28A-D, líneas verticales en las incrustaciones). El desplazamiento ocurrió a las dos edades y en las cuatro áreas corticales estudiadas, a excepción de la corteza prelímbica, en la que solo se apreció a los 7 meses (Fig.28A, columna de la derecha respecto a la de la izquierda). Coherentemente con que la duración del *Up state* no cambiara al

5. Resultados

envejecer, la frecuencia del pico de sincronización durante el *Up state* permaneció más bien estable en la transición de los 5 a los 7 meses de edad, aunque en los animales control tendió a desplazarse hacia las bajas frecuencias acercándose al pico de los animales SAMP8, reflejando la tendencia a que la duración del *Up state* aumentara con la edad en los animales control. Curiosamente, la tendencia a que el pico de sincronización se desplazara hacia las bajas frecuencias en los animales control ocurrió en las áreas corticales primarias pero no en la corteza prelímbica. Ello, junto con el hecho de que el desplazamiento del pico en la corteza prelímbica de los animales SAMP8 ocurriera a una edad más avanzada que en las áreas corticales primarias, sugiere que este desplazamiento aparece de manera más tardía en el área prefrontal, y que en los animales SAMP8 ocurre de manera prematura en relación a los animales control.

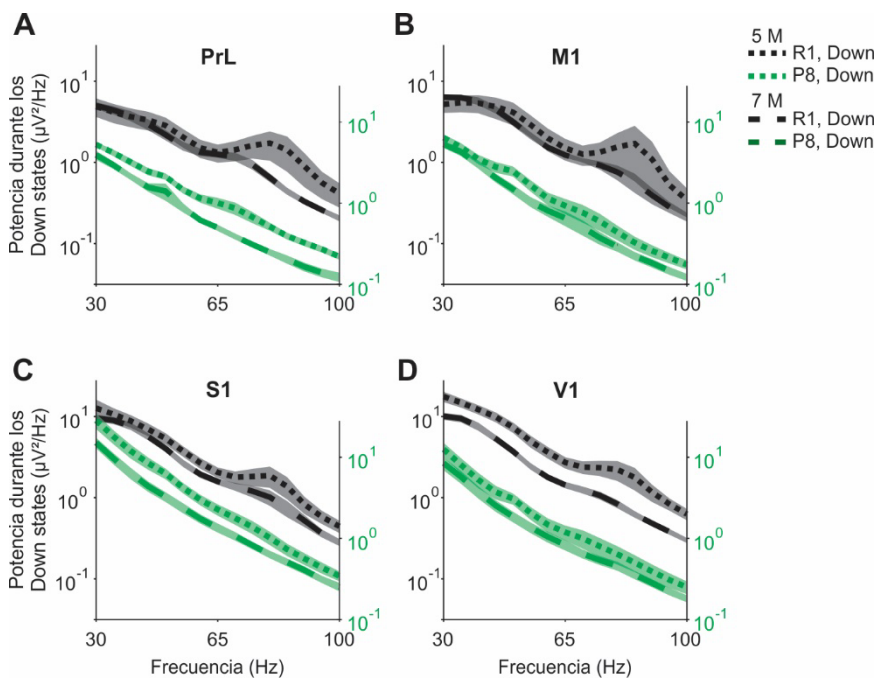


Figura 29. Evolución del contenido en altas frecuencias de los *Down states* durante la transición de los 5 a los 7 meses de edad en el modelo SAMP8. Densidad espectral de potencia durante los *Down states* en el modelo SAMP8 (verde) y su control, SAMR1 (negro), a los 5 y los 7 meses de edad (líneas punteadas y rayadas, respectivamente), en las cuatro áreas corticales. La sombra es el SEM. Para otras abreviaciones ver la figura 20.

5.3.4. El ejercicio físico voluntario amortigua los efectos de la edad sobre algunos parámetros de la oscilación lenta en los ratones SAMP8 y sus controles, SAMR1

La realización de ejercicio físico voluntario ha demostrado ejercer un efecto beneficioso en ratas y ratones senescentes. Reduce el estrés oxidativo asociado a la edad (Navarro et al., 2004; Kalani et al., 2006) y, en ratones SAMP8, atenúa varias características fenotípicas relacionadas con el envejecimiento prematuro: aumenta la vascularización y la expresión hipocampal del Factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) (Alvarez-Lopez et al., 2013), mejora la función mitocondrial (Bayod et al., 2015), aumenta los niveles globales de acetilación de la histona H3 (Cosin-Tomas et al., 2014) e incrementa los niveles de actividad locomotora, mejorando la función sensoriomotriz (Sanchez-Roige et al., 2014). Con el fin de evaluar el efecto del ejercicio físico sobre los parámetros de la actividad de onda lenta en los ratones SAMP8 y sus controles, SAMR1, se llevó a cabo un protocolo de ejercicio físico voluntario en animales de 7 meses, que fueron comparados con los ratones SAMP8 y SAMR1 sedentarios caracterizados en el apartado de resultados anterior. Los animales ejercitados tuvieron acceso a una rueda de correr 24 horas al día durante 8 semanas consecutivas, en las que se monitorizaron el nivel de ejercicio realizado y el peso de los animales. Para comprobar la eficacia de la intervención, se cuantificaron los niveles de Bdnf y Neuritin en el hipocampo, factores que son modulados en respuesta al ejercicio físico en roedores (Kaliman et al., 2011).

El ejercicio físico no alteró el peso basal de ninguno de los dos grupos (Fig.30A, sin efecto del tratamiento, Tab.4A), indicando que se realizó de manera moderada, pero los ratones SAMP8 presentaron un peso significativamente menor que el de los animales control (Nishikawa et al., 1998) (Fig.30A, efecto de grupo, Tab.4A). Sin embargo, esta diferencia de peso no afectó al patrón y nivel de ejercicio realizado, que fue significativamente mayor durante la fase oscura del ciclo luz-oscuridad (Fig.30B, efecto de la hora, Tab.4B) y no difirió entre grupos (Fig.30B, sin efecto de grupo, Tab.4B). El ejercicio aumentó la expresión de Bdnf en los animales SAMP8 hasta niveles que no difirieron de los animales control (Fig.30C, izquierda; interacción grupo*tratamiento, Tab.4C), y la expresión de Neuritin, una conocida diana de Bdnf, se incrementó en ambos grupos en respuesta al ejercicio (Fig.30C, derecha; efecto del tratamiento, Tab.4C). Este resultado confirmó que la intervención había sido efectiva y, por lo tanto, nos

5. Resultados

permitió explorar el efecto del ejercicio físico sobre los parámetros de la actividad de onda lenta en los animales SAMP8 y su control, SAMR1.

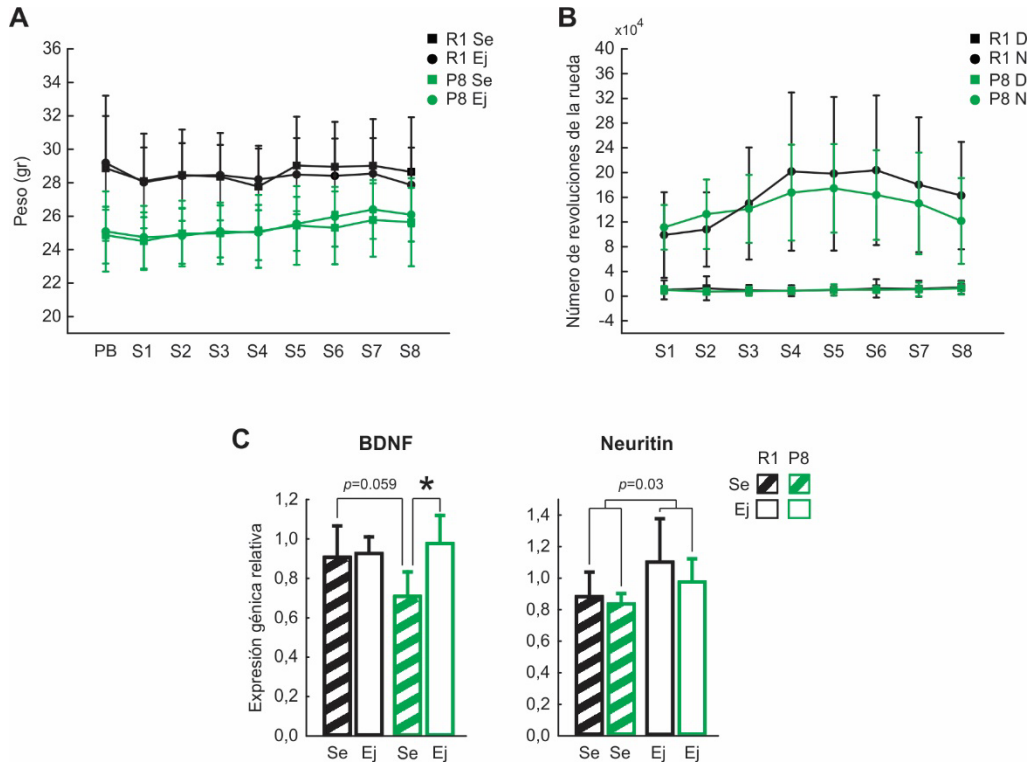


Figura 30. Parámetros del protocolo de ejercicio físico voluntario en el modelo SAMP8. **A:** peso medio basal y a lo largo de las 8 semanas que duró el protocolo, en los ratones SAMP8 (verde) y SAMR1 (negro) sedentarios (cuadrados) y ejercitados (redondas). **B:** número medio de revoluciones de la rueda de correr a lo largo de las 8 semanas que duró el protocolo, en los ratones SAMP8 y SAMR1 ejercitados, durante la fase oscura y luminosa del ciclo luz-oscuridad (redondas y cuadrados, respectivamente). **C:** expresión génica relativa de Bdnf (izquierda) y Neuritin (derecha) en los ratones SAMP8 y SAMR1 sedentarios (barras ralladas) y ejercitados (barras blancas). El análisis estadístico en A y B se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas, y en C mediante un two-way ANOVA, ambos corregidos para múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. PB (peso basal). S (semana). Se (sedentario), Ej (ejercitado). D (día), N (noche). R1 (SAMR1, control), P8 (SAMP8).

	Factor intra semana			Factor inter grupo			Factor inter tratamiento			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
A Peso	5,513	<0.0001	0.147	19,793	<0.0001	0.382	0.002	0.965	<0.0001	semana*grupo	2,705	0.007	0.078

	Factor intra semana			Factor intra hora (día o noche)			Factor inter grupo			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
B Revoluciones	8,793	<0.0001	0.355	64,869	<0.0001	0.355	0.269	0.611	0.17	hora*semana	10,360	<0.0001	0.393

	Factor entre grupo			Factor entre tratamiento			Interacción grupo*tratamiento		
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)
C Bdnf	1,609	0.222	0.086	6,092	0.024	0.264	4,518	0.049	0.21
Neuritin	1,272	0.275	0.7	5,508	0.031	0.245	0.273	0.608	0.016

Tabla 4. Análisis estadístico de los parámetros del protocolo de ejercicio físico voluntario en el modelo SAMP8. **A:** para el peso de los animales se realizó un ANOVA de medidas repetidas en el que se fijó la semana como variable intra-sujeto, y el grupo (SAMP8 y SAMR1) y el tratamiento (sedentario y ejercitado) como variables entre-sujetos. **B:** para el número de revoluciones realizadas se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas en el que se fijó la semana y la hora del día (día y noche) como variables intra-sujeto, y el grupo (SAMP8 y SAMR1) como variable entre-sujetos. **C:** para la expresión génica se realizó un two-way ANOVA fijando como variables dependientes el nivel de Bdnf y Neuritin, y como variables independientes el grupo (SAMP8 y SAMR1) y el tratamiento (sedentario y ejercitado).

La realización de ejercicio físico voluntario no modificó de manera sustancial ni las diferencias entre áreas corticales (Fig.27) ni las diferencias entre los animales SAMP8 y control reportadas en el apartado de resultados anterior. La duración de los *Down states* y los *Up states* siguió siendo mayor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.31C-D y E-F, respectivamente; efecto de grupo, Tab.5) y, en consecuencia, la frecuencia de la SO siguió siendo menor en todas las áreas corticales de dichos animales, con la excepción de la corteza somatosensorial primaria, en la que el ejercicio tendió a aumentar la frecuencia de la SO hasta igualarla con la de los animales control (Fig.31A y B; interacción área*grupo*tratamiento, Tab.5). Asimismo, los animales SAMP8 siguieron presentando un aumento de la variabilidad del ciclo en relación a los control (Fig.31G y H; efecto de grupo, Tab.5), y ninguna diferencia significativa en cuanto a la

5. Resultados

dirección y velocidad de propagación del *Up state* (Fig.32), si bien dicha velocidad tendió a ser menor en los animales SAMP8 (efecto de grupo, $p = 0.052$, Tab.5).

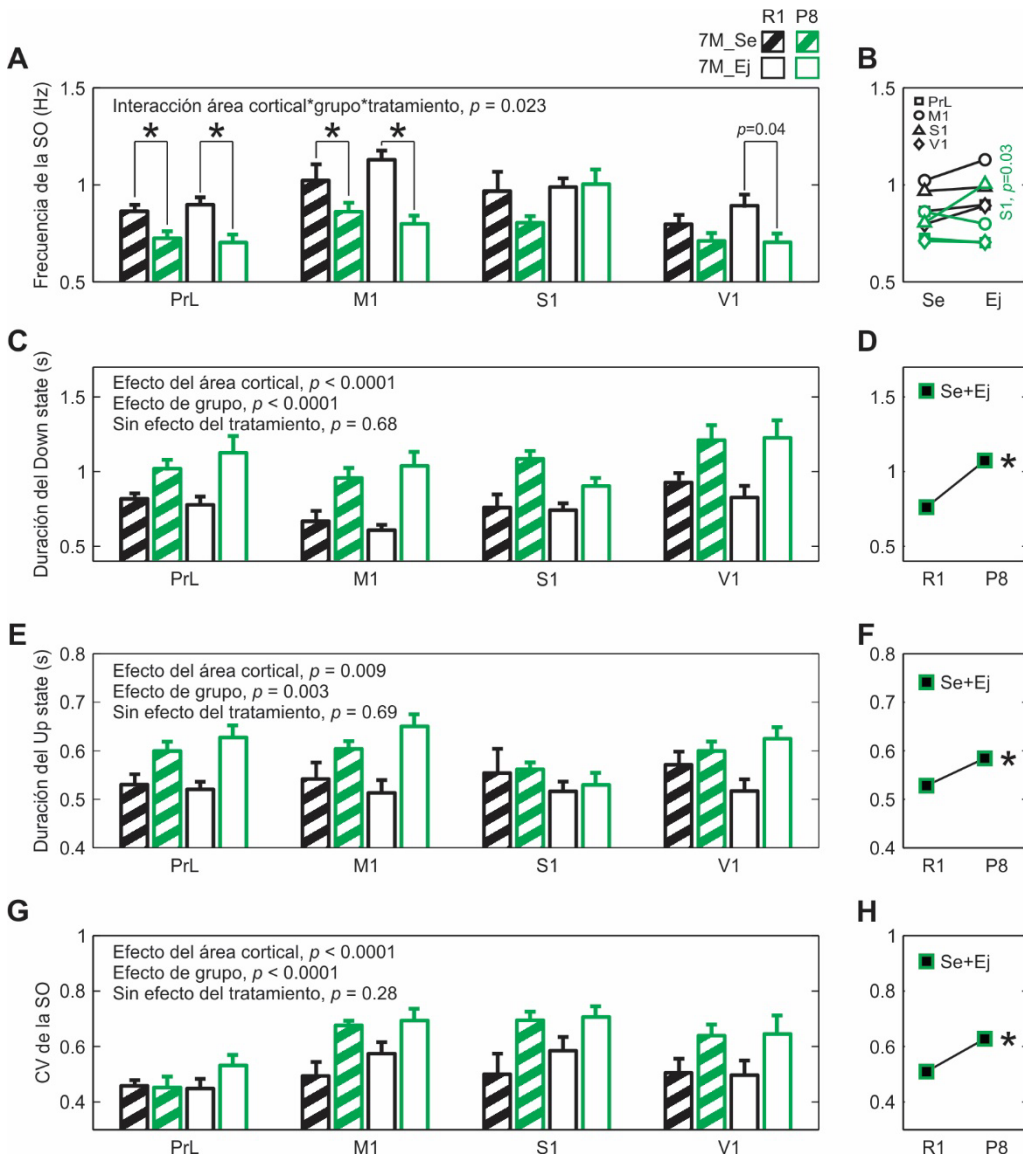


Figura 31. Parámetros de la SO en los ratones SAMP8 ejercitados. **A, C, E y G:** frecuencia de la SO, duración del *Down state*, duración del *Up state* y coeficiente de variación de la SO, respectivamente, en los animales SAMP8 (verde) y control (negro) sedentarios (barras ralladas) y ejer-

citados (*barras blancas*), en las cuatro áreas corticales. **B**: comparación de la frecuencia de la SO en las cuatro áreas corticales de los animales control y SAMP8 sedentarios y ejercitados. **D**, **F** y **H**: comparación de la duración del *Down state*, la duración del *Up state* y el coeficiente de variación de la SO, respectivamente, en los grupos control y SAMP8, con los animales sedentarios y ejercitados, y las cuatro áreas corticales, promediados. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. PrL (corteza prelímbica o prefrontal medial), M1 (corteza motora primaria), S1 (corteza somatosensorial primaria) y V1 (corteza visual primaria). 7M (7 meses de edad). Para otras abreviaciones ver la figura 30.

	Factor intra área cortical			Factor inter grupo			Factor inter tratamiento			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO freq.	19,861	<0.0001	0.406	15,758	<0.0001	0.352	1,448	0.239	0.048	área*grupo*tratamiento	3,348	0.023	0.103
Up dur.	4,083	0.009	0.123	10,956	0.003	0.274	0.153	0.699	0.005	área*grupo	5,139	0.003	0.151
Down dur.	13,348	<0.0001	0.315	27,292	<0.0001	0.485	0.172	0.681	0.006				
CVSO	12,409	<0.0001	0.300	16,675	<0.0001	0.980	1,203	0.282	0.040				
SO prop.	8.691	<0.0001	0.2331	4.114	0.052	0.124	0.079	0.781	0.003				
FR Up	10,854	<0.0001	0.272	3,975	0.056	0.121	0.848	0.365	0.028				
FR Down	6,168	0.001	0.175	33,997	<0.0001	0.540	0.434	0.515	0.015				
FR rel	44,948	<0.0001	0.608	2,641	0.115	0.083	8,047	0.008	0.217	área*grupo	3,802	0.013	0.116
Up Entr.	22,267	<0.0001	0.434	17,568	<0.0001	0.377	6,029	0.020	0.172				
Down Entr.	29,066	<0.0001	0.501	6,527	0.016	0.184	0.064	0.803	0.002	área*grupo	4,100	0.009	0.124

Tabla 5. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en los ratones SAMP8 ejercitados, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y el grupo (SAMP8 y SAMR1) y el tratamiento (sedentario y ejercitado) como variables entre-sujetos.

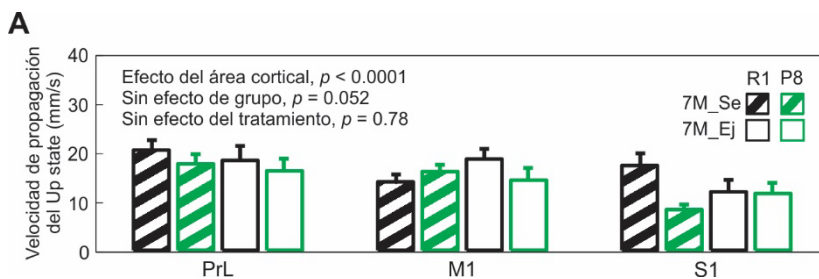


Figura 32. Velocidad de propagación del *Up state* en los ratones SAMP8 ejercitados. **A**: velocidad de propagación del *Up state* en los animales SAMP8 (*verde*) y control (*negro*) sedentarios

(*barras ralladas*) y ejercitados (*barras blancas*), en las cuatro áreas corticales. Las barras representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó ninguna diferencia significativa entre grupos. Para las abreviaciones ver la figura 30 y 31.

El ejercicio físico tampoco modificó el disparo de la red durante los *Down states* (sin efecto del tratamiento, Tab.5), que siguió siendo menor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.33C y D; efecto de grupo, Tab.5), ni el disparo de la red durante los *Up states* (sin efecto del tratamiento, Tab.5), que también tendió a ser menor en los animales SAMP8 (Fig.33E y F; efecto de grupo, $p = 0.056$, Tab.5). El disparo relativo de la red, sin embargo, disminuyó significativamente tras la realización de ejercicio físico voluntario (Fig.33B; efecto del tratamiento, Tab.5), con independencia del grupo estudiado (Fig.33A; sin efecto de grupo, Tab.5). Esta disminución cobra especial relevancia al considerarse que el disparo relativo aumentó en la transición de los 5 a los 7 meses de edad (Fig.23C), y sugiere que el ejercicio físico podría amortiguar los efectos del envejecimiento sobre la tasa de disparo de la red, si bien no de manera diferencial en los animales SAMP8 y control. Un efecto parecido pudo observarse en la entropía de los *Up states*, que tendió a reducirse con la edad en ambos grupos de animales (Fig.25E) y a aumentar después de la realización de ejercicio físico (Fig.34E; efecto del tratamiento, Tab.5), si bien siguió siendo menor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.34D; efecto de grupo, Tab.5). La entropía durante los *Down states*, sin embargo, no fue modificada por el ejercicio físico (Fig.34A, sin efecto del tratamiento, Tab.5), y siguió tendiendo a ser mayor en los animales SAMP8 que los control (Fig.34B, efecto de grupo, Tab.5).

La tendencia a la reversión de los efectos de la edad también se produjo en las altas frecuencias contenidas en el *Down state* (Fig.35), mientras que las altas frecuencias contenidas en el *Up state* no fueron moduladas por el ejercicio físico (*datos no mostrados*, ver figura 28A-D, *líneas sólidas*). En la transición de los 5 a los 7 meses de edad la potencia de las altas frecuencias durante el *Down state* se redujo en los animales SAMP8 y control (Fig.29), y tras la realización de ejercicio físico voluntario incrementó hasta niveles cercanos a los de los 5 meses de edad, en todas las áreas corticales de los animales control y en las áreas corticales posteriores de los animales SAMP8, aunque las altas frecuencias durante el *Down state* siguieron presentaron una potencia menor en los animales SAMP8 que en los control (Fig.35A-D).

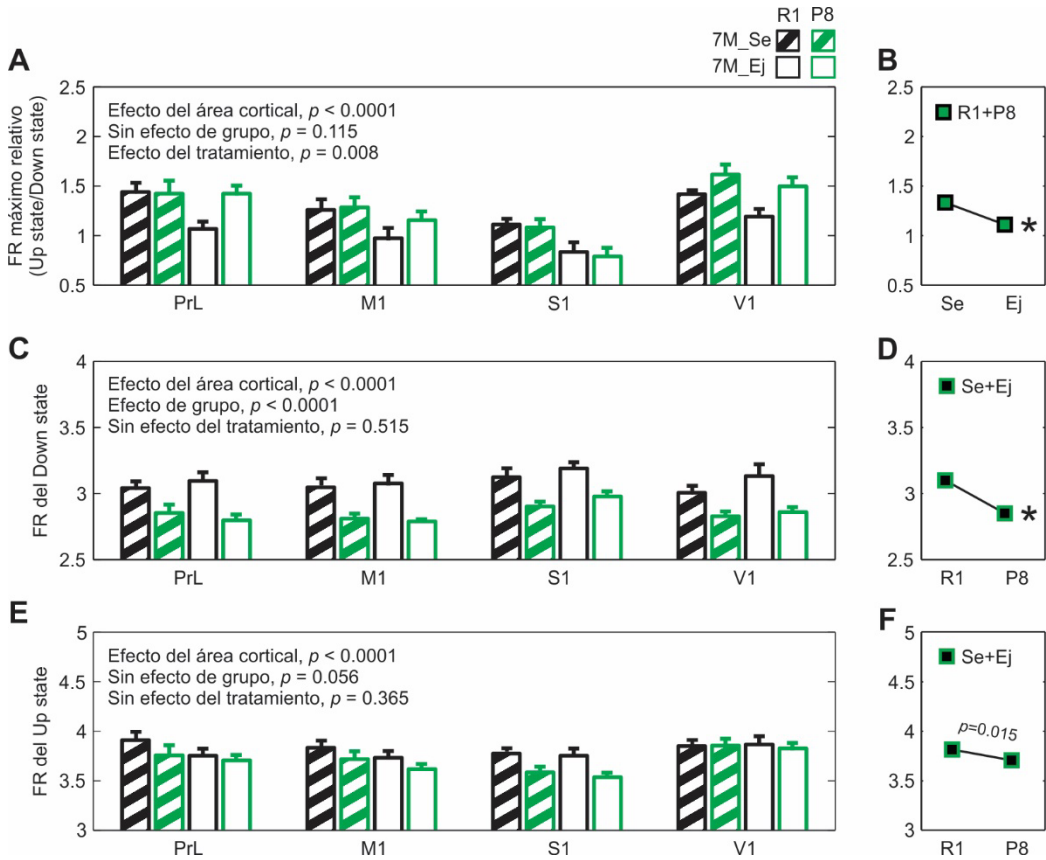


Figura 33. Disparo de la red local en los ratones SAMP8 ejercitados. **A**, **C** y **E**: disparo relativo de la red (ver métodos), disparo durante el *Down state* y disparo durante el *Up state*, respectivamente, en los animales SAMP8 (verde) y control (negro) sedentarios (barras ralladas) y ejercitados (barras blancas), en las cuatro áreas corticales. **B**: comparación del disparo relativo entre los animales sedentarios y ejercitados, con los grupos control y SAMP8, y las cuatro áreas corticales, promediados. **D** y **F**: comparación del disparo durante el *Down state* y el disparo durante el *Up state*, respectivamente, entre los grupos control y SAMP8, con los animales sedentarios y ejercitados, y las cuatro áreas corticales, promediados. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 30 y 31.

5. Resultados



Figura 35. Contenido en altas frecuencias de los *Down states* en los ratones SAMP8 ejercitados. Densidad espectral de potencia durante los *Down states* en los animales SAMP8 (*verde*) y su control (*negro*), a los 5 y los 7 meses de edad (*líneas punteadas y rayadas, respectivamente*), y después de la realización de ejercicio físico voluntario en los grupos de 7 meses de edad (*líneas rojas*), en las cuatro áreas corticales (**A-D**). La sombra es el SEM. Para las abreviaciones ver las figuras 30 y 31.

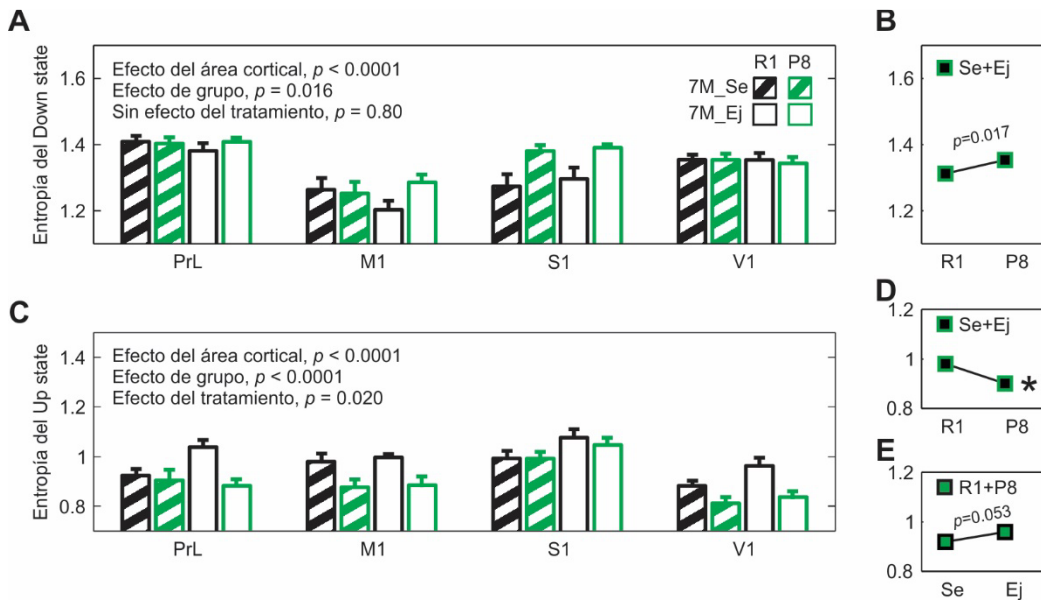
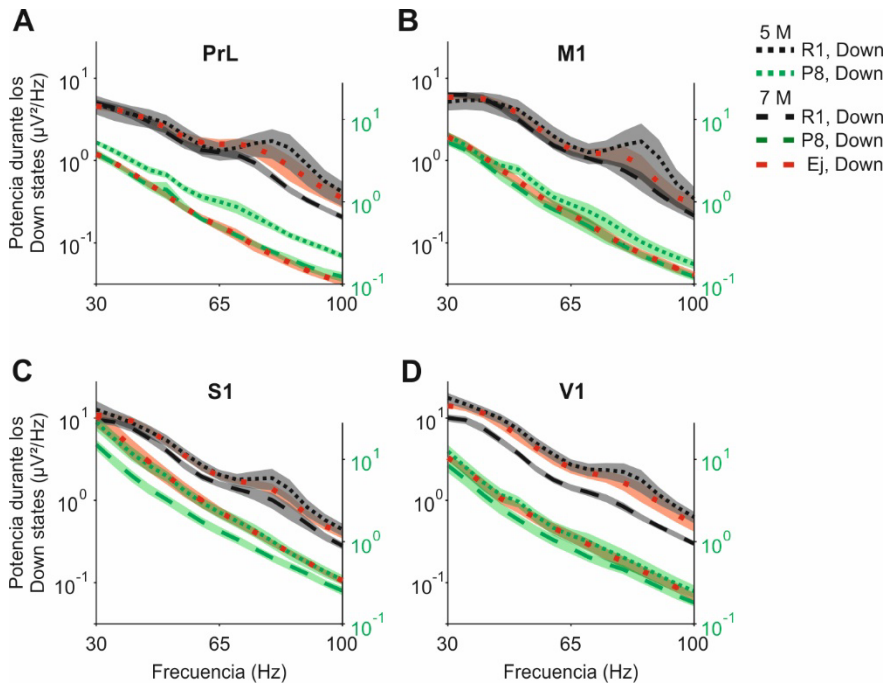


Figura 34. Entropía durante los *Up* y *Down states* en los ratones SAMP8 ejercitados. **A** y **C**: entropía durante los *Down states* y durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo SAMP8 (*verde*) y su control (*negro*) sedentarios (*barras ralladas*) y ejercitados (*barras blancas*), en las cuatro áreas corticales. **B** y **D**: comparación de la entropía durante los *Down states* y la entropía durante los *Up states*, respectivamente, entre los grupos control y SAMP8, con los animales sedentarios y ejercitados, y las cuatro áreas corticales, promediados. **E**: comparación de la entropía durante los *Up states* entre los animales sedentarios y ejercitados, con los grupos control y SAMP8, y las cuatro áreas corticales, promediados. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 30 y 31.



5.4. Caracterización de las oscilaciones lentas cerca de las placas de β -amiloide en el modelo transgénico de amiloidosis APP/PS1

La acumulación del péptido $A\beta$ es una de las principales marcas histopatológicas de la AD (Querfurth and LaFerla, 2010). Si bien se han descrito agregados granulares del péptido $A\beta_{42}$ y $A\beta_{40}$ –así como otros fragmentos precursores de $A\beta$ - en los ratones SAMP8 (Takemura et al., 1993; Takeda, 1999; Manich et al., 2011; Cheng et al., 2014), dichos agregados se han reportado principalmente en el hipocampo (Morley et al., 2000; Del Valle et al., 2010), y no conforman placas de $A\beta$ hasta los 18 meses de edad (Pallas et al., 2008). Por otro lado, en el modelo 3xTg-AD se han descrito depósitos extracelulares de $A\beta$ en sus formas insolubles a partir de los 15 meses de edad (Oddo et al., 2003a; Oddo et al., 2003b; LaFerla and Oddo, 2005; Oddo et al., 2006). Sin embargo, al realizar resonancias magnéticas en nuestra muestra de animales control y 3xTg de 20 meses hallamos escasa evidencia de deposición amiloide (Fig.36).

5. Resultados

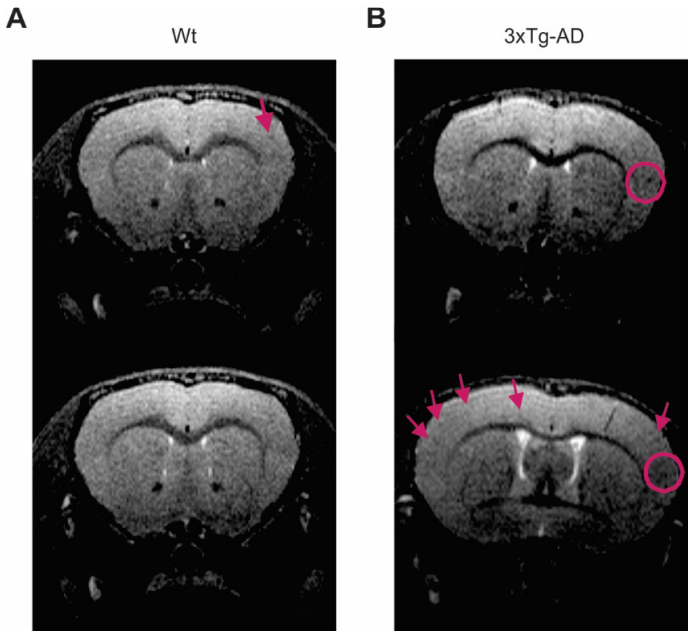


Figura 36. Imágenes de resonancia magnética estructural T2 en un ratón control y 3xTg-AD de 20 meses de edad. Imágenes de resonancia magnética estructural en un ratón control (**A**) y 3xTg-AD (**B**) mostrando la presencia de pequeñas hipointensidades en la corteza, que podrían corresponder a agregados de la proteína β -amiloide (flechas y círculos púrpura).

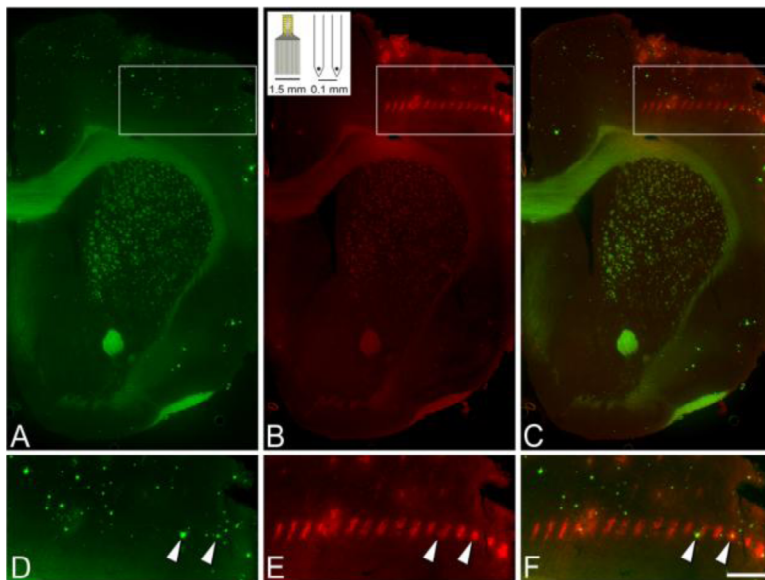


Figura 37. Tracto del electrodo y placas de β -amiloide en la corteza de un ratón APP/PS1. **A y D:** placas teñidas con thioflavin-S. **B y E:** tractos del electrodo. **C y F:** imágenes superpuestas. La incrustación en **B** muestra el electrodo de 16 canales. Los rectángulos en **A-C** están magnificados en **D-F**, respectivamente. Las flechas indican el contacto de algunos electrodos con las placas de β .

Escala en **F**: 505 μ m en **A-C**, y 270 μ m en **D-F**.

Por ello, y con el objetivo de estudiar la actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de las placas de A β , caracterizamos dicha actividad en la corteza del modelo de amiloidosis APP/PS1. El electrodo de registro fue empapado en el colorante fluorescente lipofílico DiI antes de llevar a cabo los registros extracelulares, con el fin de visualizar el tracto del electrodo y comparar la actividad de onda lenta registrada en aquellos electrodos cuya punta colocalizó (n=35), o no (n=98), con una placa de A β (Fig.37).

Aunque se apreció una tendencia a que la duración del *Up state* fuera menor en la vecindad de las placas de A β (Fig.38D), el análisis estadístico no reveló ninguna diferencia en cuanto a la frecuencia de la SO (Fig.38B) ni la duración de los *Down states* (Fig.38C). La variabilidad del ciclo oscilatorio también permaneció inalterada entre las dos condiciones (Fig.38E).

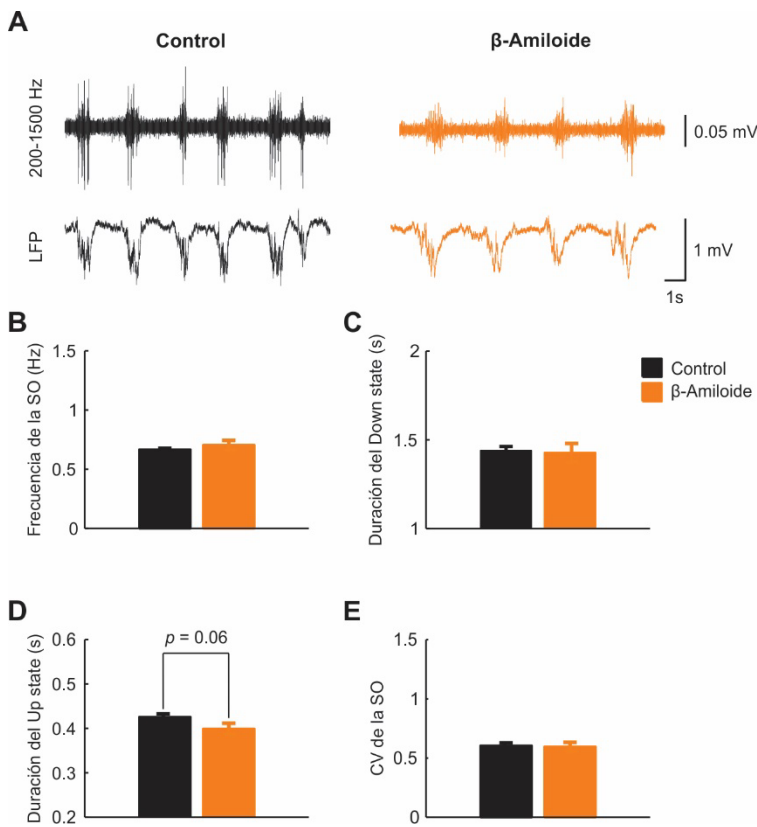


Figura 38. Parámetros de la SO en el modelo de amiloidosis APP/PS1. **A:** registros de LFP crudos (*abajo*) y filtrados entre los 200 y 1500 Hz (*arriba*), obtenidos en la corteza prelámbica cer-

5. Resultados

ca de una placa de A β (*naranja*) y lejos de ella (*negro*). **B, C, D y E**: frecuencia de la SO, duración del *Down state*, duración del *Up state* y coeficiente de variación de la SO, respectivamente, en el modelo APP/PS1, comparando la actividad que tiene lugar cerca de una placa de A β con la que tiene lugar lejos de ella. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas.

La disparo de la red durante el *Down* y el *Up state*, sin embargo, fue significativamente menor cerca de las placas de A β que lejos de ellas (Fig.39B y C, respectivamente), si bien el disparo relativo permaneció inalterado (Fig.39A). Junto con la reducción del disparo de la red, las oscilaciones lentas registradas cerca de las placas de A β presentaron una menor entropía durante los *Down states* (Fig.40A), mientras que la entropía de la señal durante los *Up states* no difirió entre las dos condiciones (Fig.40B).

Asimismo, el contenido en altas frecuencias de la actividad de onda lenta registrada cerca de las placas de A β fue menor que el registrado lejos de ellas. Esta reducción se produjo entre los 20 y los 55 Hz, y fue especialmente prominente durante los *Up states* (Fig.41A), pudiéndose apreciar claramente al calcular el Excedente de potencia (ExcP) (Fig.41B).

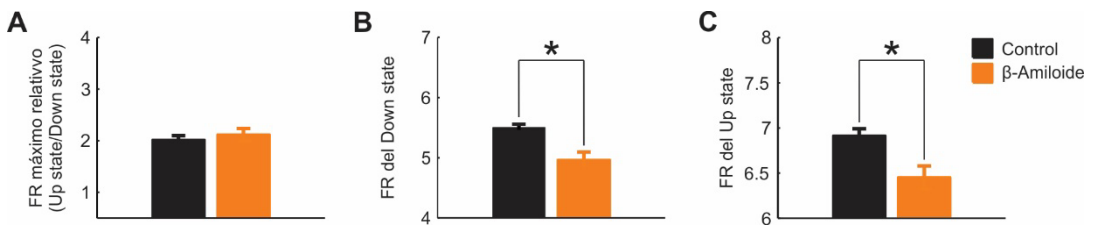


Figura 39. Disparo de la red local en el modelo de amiloidosis APP/PS1. **A, B y C**: disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo medio durante el *Down state* y disparo medio durante el *Up state*, respectivamente, en el modelo APP/PS1, comparando la actividad que tiene lugar cerca de una placa de A β (*naranja*) con la que tiene lugar lejos de ella (*negro*). Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*).

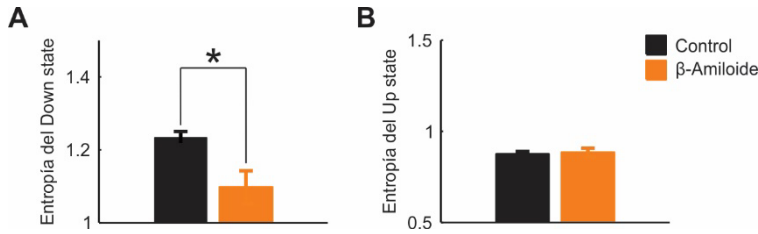


Figura 40. Entropía durante los *Up* y *Down* states en el modelo de amiloidosis APP/PS1. **A** y **B**: entropía durante los *Down* states y durante los *Up* states, respectivamente, en el modelo APP/PS1, comparando la actividad que tiene lugar cerca de una placa de A β (*naranja*) con la que tiene lugar lejos de ella (*negro*). Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$.

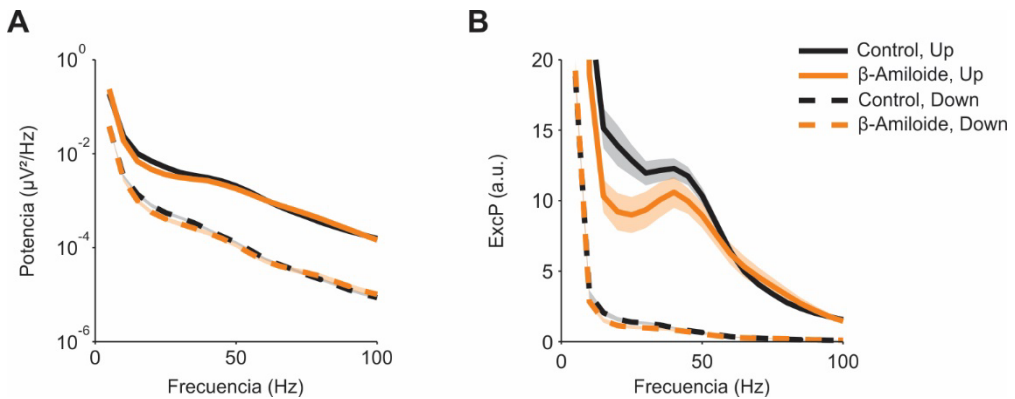


Figura 41. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down* states en el modelo de amiloidosis APP/PS1. **A**: densidad espectral de potencia durante los *Up* states (*líneas sólidas*) y los *Down* states (*líneas puntadas*) en el modelo APP/PS1, comparando la actividad que tiene lugar cerca de una placa de A β (*naranja*) con la que tiene lugar lejos de ella (*negro*). **B**: excedente de potencia (ExcP) durante los *Up* (*líneas sólidas*) y *Down* states (*líneas puntadas*), entendido como la proporción entre la Potencia media durante dichos períodos y el decaimiento exponencial definido por la función " $1/f$ ". La sombra es el SEM. a.u. (*unidades arbitrarias*).

5.5. Caracterización de las oscilaciones lentas en el modelo transgénico del síndrome X Frágil *Fmr1KO* y rescate de las alteraciones mediante la subexpresión del receptor cannabinoide CB1

El FXS es la principal causa de retraso mental hereditario, y está provocado por la mutación del gen *FMR1* que codifica la proteína FMRP (Verkerk et al., 1991), implicada en la regulación de la conectividad sináptica (Contractor et al., 2015). Los pacientes con FXS presentan déficits cognitivos, hiperresponsividad a los estímulos sensoriales (Frankland et al., 2004) y una marcada tendencia a sufrir crisis epilépticas (Hagerman and Stafstrom, 2009), características que son reproducidas por el modelo transgénico *Fmr1KO* (Chen and Toth, 2001; Spencer et al., 2005; Kazdoba et al., 2014). Se ha descrito una elongación de los *Up states* en el modelo *Fmr1KO* (Gibson et al., 2008; Hays et al., 2011; Westmark et al., 2016); sin embargo, dichos trabajos se han realizado en la corteza somatosensorial de animales en período de desarrollo, y no han llevado a cabo una caracterización detallada de otras áreas corticales y parámetros de la SO. Con el objetivo de evaluar cómo se reflejan en la actividad cortical emergente la hiperexcitabilidad cortical y déficits cognitivos que presenta el modelo *Fmr1KO* a la edad adulta, se caracterizó la actividad de onda lenta en animales *Fmr1KO* de 5 meses. Puesto que se han descrito diferencias en el fenotipo de los animales *Fmr1KO* dependiendo de su fondo genético (Paradee et al., 1999; Dobkin et al., 2000; Spencer et al., 2011), la caracterización de la SO se realizó en animales *Fmr1KO* con los fondos C57BL/6J y FVB.129. Asimismo, se evaluó el potencial de la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 para restaurar las alteraciones presentes en los animales *Fmr1KO*, tratamiento que ya ha demostrado efectos beneficiosos sobre varios de los síntomas principales de la enfermedad en dicho modelo (Busquets-Garcia et al., 2013; Gomis-González et al., 2016). La caracterización realizada en ambos fondos genéticos reveló que los parámetros de la SO no diferían entre los animales *Fmr1KO* con fondo FVB.129 y sus controles y, por ello, el potencial de la subexpresión del receptor CB1 para rescatar las alteraciones se evaluó solo en los animales *Fmr1KO* con fondo genético C57BL/6J.

5.5.1. Parámetros de la oscilación lenta en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético C57BL/6J

Los animales *Fmr1KO* difirieron de los control en la práctica totalidad de los parámetros evaluados, y la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 (*de ahora en adelante "tratamiento"*) fue efectiva en cancelar o atenuar las diferencias entre ellos. Asimismo, la gran mayoría de parámetros de la SO fueron modulados por el tratamiento en direcciones opuestas dependiendo del grupo, apuntando a una clara interacción entre la función del gen *FMR1* y el sistema cannabinoide mediado por el receptor CB1 (interacciones grupo*tratamiento, Tab.6).

La frecuencia media de la SO fue significativamente mayor en los animales *Fmr1KO* que en los control, en las cuatro áreas corticales estudiadas (Fig.42A y B). El tratamiento fue efectivo reduciendo la frecuencia oscilatoria en los animales *Fmr1KO*, anulando las diferencias entre los animales control y *Fmr1KO* no tratados, mientras que tuvo el efecto contrario en los animales control (Fig.42C; interacción grupo*tratamiento, Tab.6).

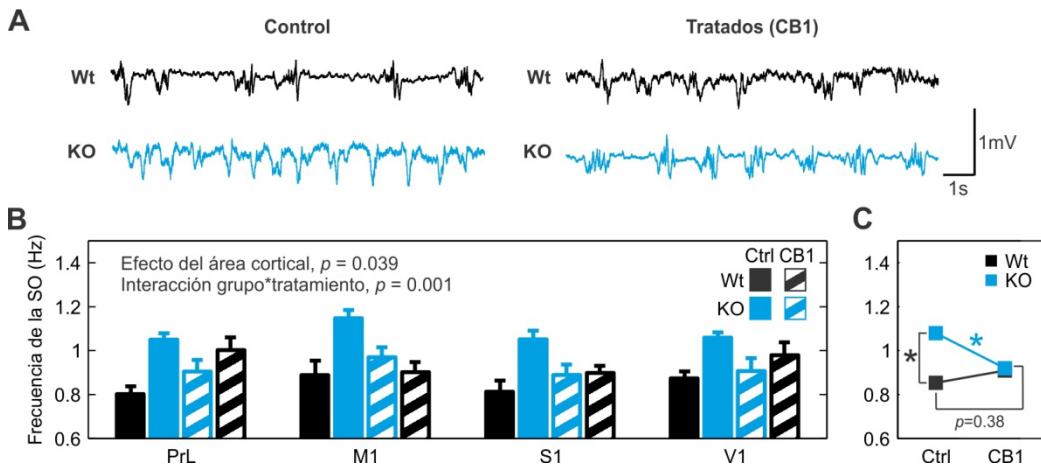


Figura 42. Frecuencia de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A:** registros de LFP crudos obtenidos en la corteza prelámbica de un ratón *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (izquierda), y un ratón *Fmr1KO* y su control tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (derecha). **B:** frecuencia media de la SO en el modelo *Fmr1KO* y su control sin tratar (barras sólidas), y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en las cuatro áreas corticales. **C:** comparación de la frecuencia media de

5. Resultados

la SO entre los animales control y *Fmr1KO* sin tratar y tratados, con las cuatro áreas corticales promediadas. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Wt (*control*), KO (*Fmr1KO*). Ctrl (*control para el receptor CB1*), CB1 (*heterocigoto para el receptor CB1*). PrL (*corteza prelámbica o prefrontal medial*), M1 (*corteza motora primaria*), S1 (*corteza somatosensorial primaria*) y V1 (*corteza visual primaria*).

	Factor intra área cortical			Factor inter grupo			Factor inter tratamiento			Interacciones			
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)	Tipo	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO frec.	2.897	0.039	0.083	10.437	0.003	0.246	1.23	0.276	0.37	grupo* tratamiento	12.529	0.001	0.281
Up dur.	6.977	<0.0001	0.179	4.66	0.038	0.127	0.215	0.646	0.007	*area*grupo *tratamiento	6.25	0.001	0.163
Down dur.	4.629	0.005	0.126	12.97	0.001	0.288	0.011	0.919	<0.0001	grupo* tratamiento	6.829	0.014	0.176
CVSO	13.342	<0.0001	0.294	1.76	0.194	0.052	0.84	0.366	0.026	*area*grupo *tratamiento	5.719	0.001	0.152
SO prop.	1.134	0.306	0.08	1.05	0.324	0.075	0.287	0.601	0.022	grupo* tratamiento	8.437	0.012	0.394
FR Up	0.556	0.645	0.017	7.122	0.012	0.182	7.534	0.01	0.191	grupo*trata miento	14.104	0.001	0.306
FR Down	0.615	0.607	0.019	6.972	0.013	0.179	6.058	0.019	0.159				
FR rel	7.879	<0.0001	0.198	0.651	0.426	0.02	0.576	0.453	0.018	grupo* tratamiento	16.516	<0.0001	0.34
Up Entr.	12.7	<0.0001	0.284	3.295	0.079	0.093	9.007	0.005	0.22	*area*grupo *tratamiento	9.392	<0.0001	0.227
Down Entr.	10.359	<0.0001	0.245	10.365	0.003	0.245	0.759	0.39	0.023				

Tabla 6. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y el grupo (*Fmr1KO* y Wt) y el tratamiento (no tratado y heterocigoto para CB1) como variables entre-sujetos.

El aumento de la frecuencia oscilatoria en los animales *Fmr1KO* estuvo provocado por un acortamiento significativo de los *Down states* y de los *Up states* respecto a los animales control (Fig.43A y C, *respectivamente*). El tratamiento aumentó la duración del *Down state* en las cuatro áreas corticales de los ratones *Fmr1KO*, atenuando las diferencias entre los animales control y *Fmr1KO* no tratados, mientras que tuvo el efecto contrario en los animales control, tendiendo a reducir la duración del *Down state* (Fig.43B; *interacción grupo*tratamiento*, Tab.6). El mismo patrón pudo observarse respecto al *Up state*, cuya duración aumentó de manera significativa en

los animales *Fmr1KO* tratados, cancelando las diferencias entre los animales control y *Fmr1KO* no tratados (Fig.43C y D). El aumento de la duración del *Up state* provocado por el tratamiento fue menos acusado en la corteza prelámbica de los animales *Fmr1KO* y, de nuevo, dicho tratamiento tuvo el efecto contrario en los animales control, tendiendo a reducir la duración del *Up state* (Fig.43D; interacción área cortical*grupo*tratamiento, Tab.6).

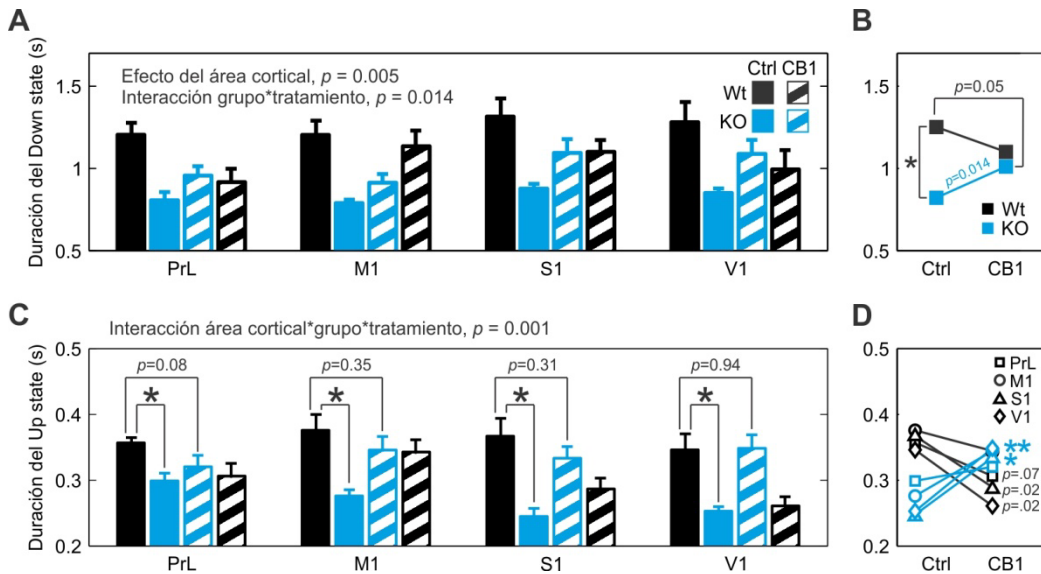


Figura 43. Duración de los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A** y **C**: duración media de los *Down* y *Up states*, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (barras sólidas), y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en las cuatro áreas corticales. **B**: comparación de la duración de los *Down states* entre los animales control y *Fmr1KO* sin tratar y tratados, con las cuatro áreas corticales promediadas. **D**: efecto del tratamiento sobre la duración de los *Up states* en las cuatro áreas corticales de los animales control y *Fmr1KO*. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 42.

Junto con el aumento de la frecuencia oscilatoria, los animales *Fmr1KO* presentaron una disminución del coeficiente de variación de la SO respecto a los animales control (Fig.44A). Esta

5. Resultados

diferencia fue revertida por el tratamiento en las áreas corticales posteriores, mientras que en las áreas corticales anteriores fue menos efectivo, atenuando las diferencias entre los animales control y *Fmr1KO* no tratados en el área motora primaria y no teniendo ningún efecto significativo en el área prelímbica. Del mismo modo que sucedió en los parámetros anteriormente citados, el tratamiento tuvo el efecto contrario en los animales control, reduciendo el coeficiente de variación de la SO (Fig.44B; *interacción área cortical*grupo*tratamiento*, Tab.6).

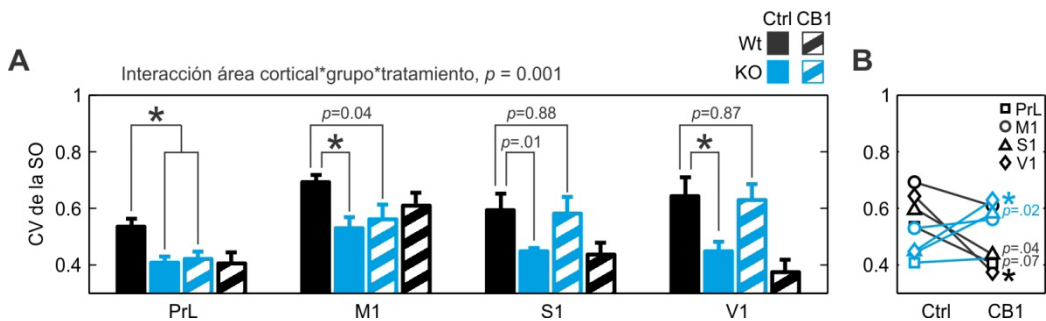


Figura 44. Coeficiente de variación de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A:** coeficiente de variación de la SO en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (barras sólidas), y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en las cuatro áreas corticales. **B:** efecto del tratamiento sobre el coeficiente de variación de la SO en las cuatro áreas corticales de los animales control y *Fmr1KO*. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 42.

La interacción más potente entre el silenciamiento del gen *Fmr1* y el sistema cannabinoide se dio sobre el disparo relativo de la red. Los animales *Fmr1KO* tendieron a presentar una disminución del disparo relativo en relación a los control, diferencia que se revirtió en los animales *Fmr1KO* tratados (Fig.45A y B), mientras que el tratamiento tuvo el efecto opuesto en los animales control: la disminución significativa del disparo relativo (Fig.45B; *interacción grupo*tratamiento*, Tab.6). Aunque la tendencia a que el disparo durante el *Up state* fuera menor (Fig.45F y G) contribuyó a la reducción del disparo relativo en los animales *Fmr1KO* respecto a los control, dicha reducción estuvo fundamentalmente provocada por el aumento del disparo

durante el *Down state* (Fig.45C y D; efecto de grupo, Tab.6). El tratamiento tendió a reducir el disparo durante el *Down state* con independencia del grupo estudiado (Fig.45E; efecto del tratamiento, Tab.6), mientras que durante el *Up state* tendió a aumentarlo en los animales *Fmr1KO*, pero lo redujo significativamente en los animales control (Fig.45F y G; interacción grupo*tratamiento, Tab.6). Como consecuencia de lo anterior, el tratamiento incrementó el disparo relativo en los animales *Fmr1KO*, pero lo redujo en los animales control.

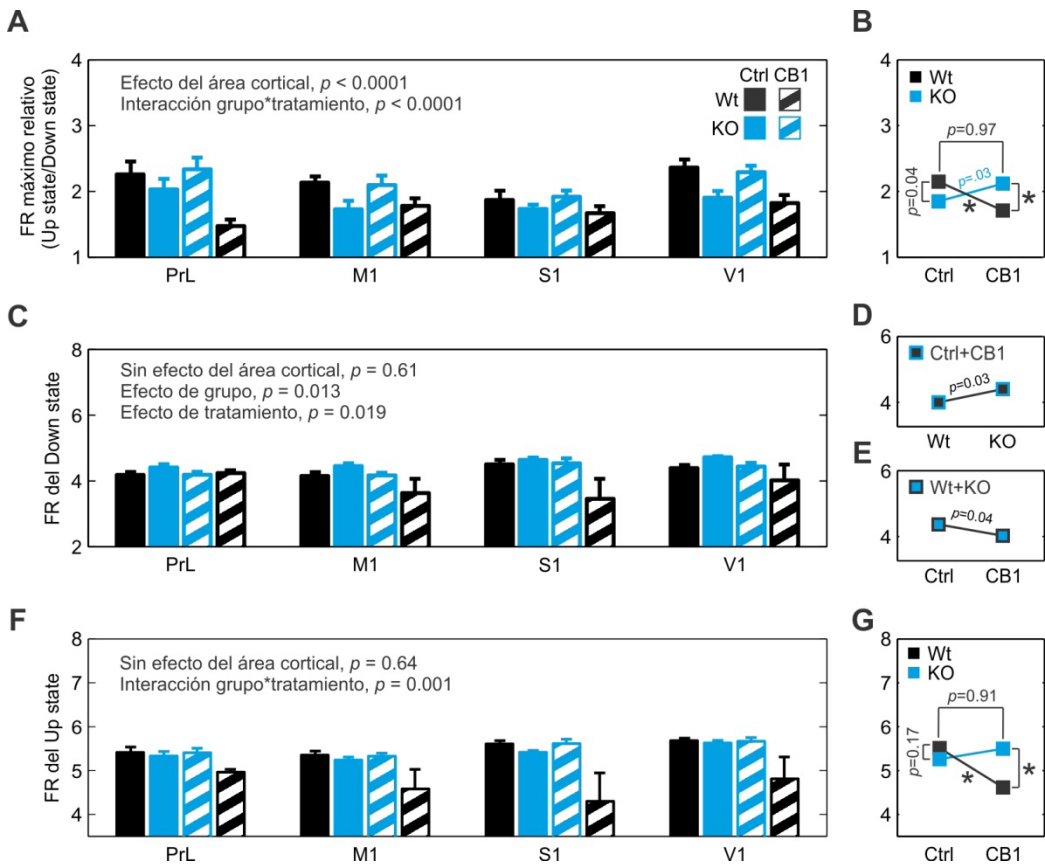


Figura 45. Disparo de la red local en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A, C y F:** disparo relativo de la red (ver métodos), disparo medio durante los *Down states* y disparo medio durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (barras sólidas), y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en las cuatro áreas corticales. **B y G:** comparación del disparo relativo y el disparo durante el *Up state*, respectivamente, entre los animales control y *Fmr1KO* sin tratar y trata-

5. Resultados

dos, con las cuatro áreas corticales promediadas. **D**: comparación del disparo durante el *Down state* entre los animales control y *Fmr1KO*, con los grupos tratados y no tratados, y las cuatro áreas corticales, promediados. **E**: comparación del disparo durante el *Down state* entre los animales tratados y sin tratar, con los grupos control y *Fmr1KO*, y las cuatro áreas corticales, promediados. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 42.

El hecho de que los animales *Fmr1KO* presentaran un mayor disparo durante el *Down state* que los animales control podría explicar la menor duración de sus *Down states* y el consecuente aumento de su frecuencia oscilatoria (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b). En apoyo de esta idea, el disparo de la red durante el *Down state* correlacionó negativamente con la duración del mismo y positivamente con la frecuencia de la SO, en los dos grupos de animales e independientemente del tratamiento (Fig.45A y B). Sin embargo, la modulación de la duración del *Down state* por parte de su disparo fue baja en los animales *Fmr1KO* no tratados (Fig.45A, izquierda), sugiriendo que la mayor frecuencia de generación de un *Up state* en dichos animales podría ser menos dependiente de este mecanismo de red que en los animales control, mientras que en los animales *Fmr1KO* tratados el grado de correlación entre el disparo durante el *Down state* y la duración del *Down state* fue el mismo que el de los animales control no tratados (Fig.45A).

A pesar del aumento del disparo de la red, la entropía de la señal durante el *Down state* fue menor en los animales *Fmr1KO* que en los control (Fig.47B; efecto de grupo, Tab.6), y no fue modulada por el tratamiento en ninguno de los dos grupos (Fig.47A; sin efecto del tratamiento, Tab.6). Por el contrario, la entropía de la señal durante los *Up states* fue mayor en los animales *Fmr1KO* que en los control (Fig.47C), y el tratamiento tendió a reducirla atenuando dichas diferencias, mientras que la aumentó significativamente en los animales control tratados. Estos cambios se produjeron en todas las áreas corticales excepto en la corteza somatosensorial primaria, en la que no se apreciaron diferencias entre grupos ni antes ni después del tratamiento, si bien se observó una tendencia a que el tratamiento aumentara la entropía de los *Up states* en los dos grupos de animales (Fig.47D; interacción *área cortical*grupo*tratamiento*, Tab.6).

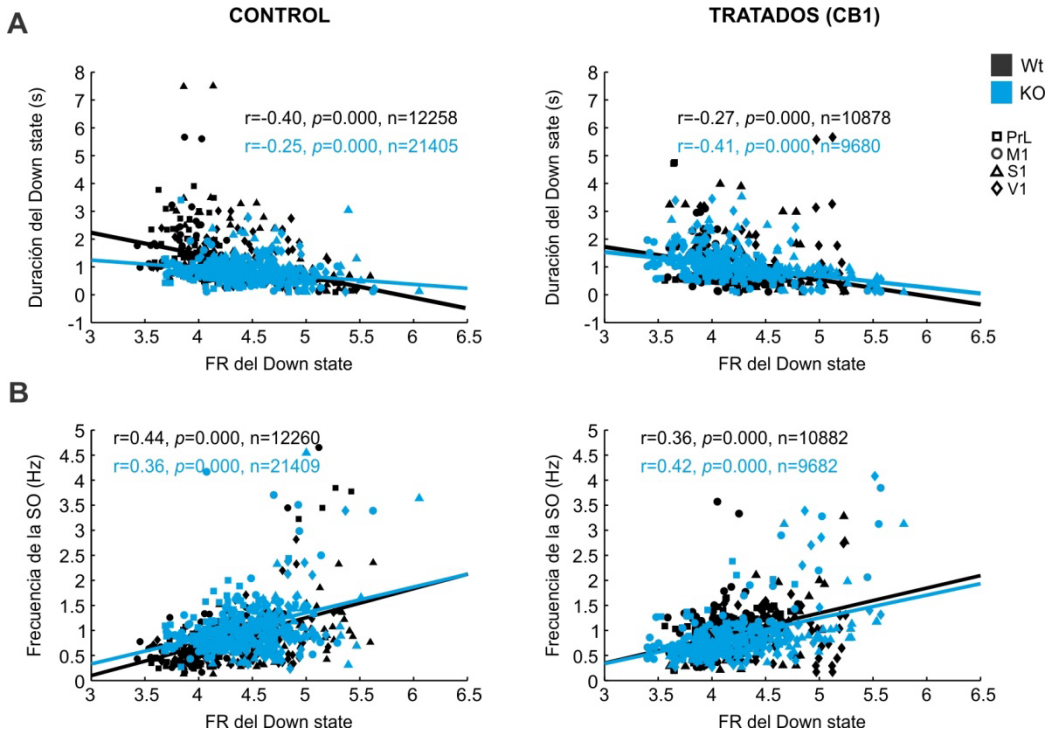


Figura 46. Correlación entre el disparo de la red durante el *Down state*, la duración del *Down state* y la frecuencia de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A:** correlación entre la duración del *Down state* y el disparo del *Down state* en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro), sin tratar (columna de la izquierda) y heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1 (columna de la derecha). **B:** igual que en A, correlacionando la frecuencia de la SO y el disparo del *Down state*. Las correlaciones se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Pearson, tomando los últimos 200 segundos de señal para cada animal y área cortical (ver métodos). Para las abreviaciones ver la figura 42.

En concordancia con los resultados obtenidos en el resto de modelos, los *Up states* se propagaron preferentemente en la dirección anteroposterior (Fig.1A, derecha) (Massimini et al., 2004), con independencia del grupo y el tratamiento (66.3% de ondas propagadas en la dirección anteroposterior y 33.7% en la posteroanterior). A pesar de que los animales *Fmr1KO* tendieron a presentar una menor velocidad de propagación del *Up state*, las diferencias entre estos y los animales control no fueron significativas. Aún así, el tratamiento tendió a aumentar la velocidad de propagación en los animales *Fmr1KO* hasta valores más cercanos a los de los ani-

5. Resultados

males control, mientras que en los animales control el tratamiento tendió a disminuir la velocidad de propagación (Fig.48A y B; *interacción grupo*tratamiento*, Tab.6).

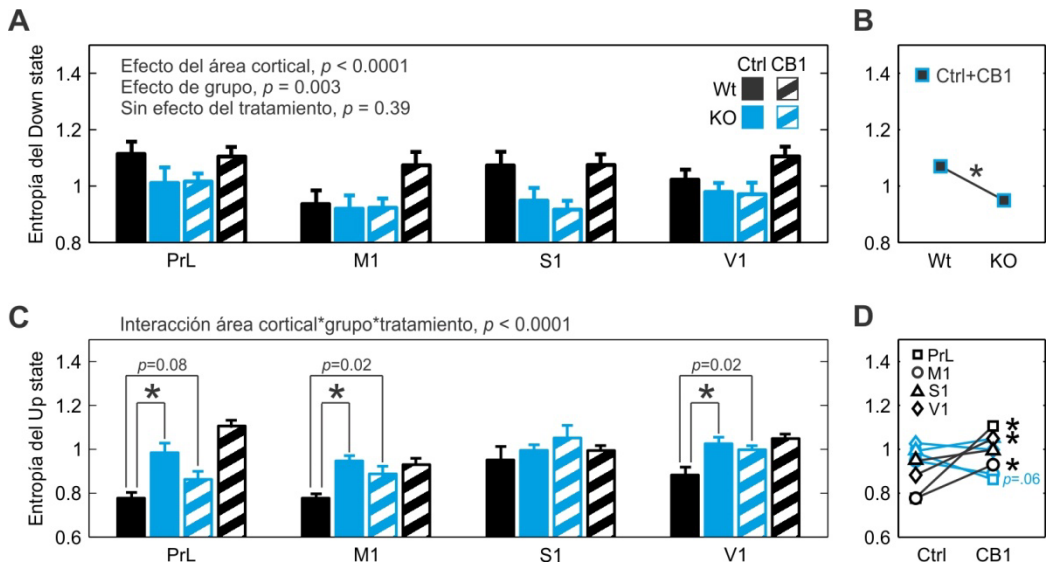


Figura 47. Entropía durante los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6j. **A** y **C**: entropía durante los *Down states* y durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (barras sólidas), y tratados - heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en las cuatro áreas corticales. **B**: comparación de la entropía durante los *Down states* entre los animales control y *Fmr1KO*, con los grupos tratados y no tratados, y las cuatro áreas corticales, promediados. **D**: efecto del tratamiento sobre la entropía de los *Up states* en las cuatro áreas corticales de los animales control y *Fmr1KO*. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 42.

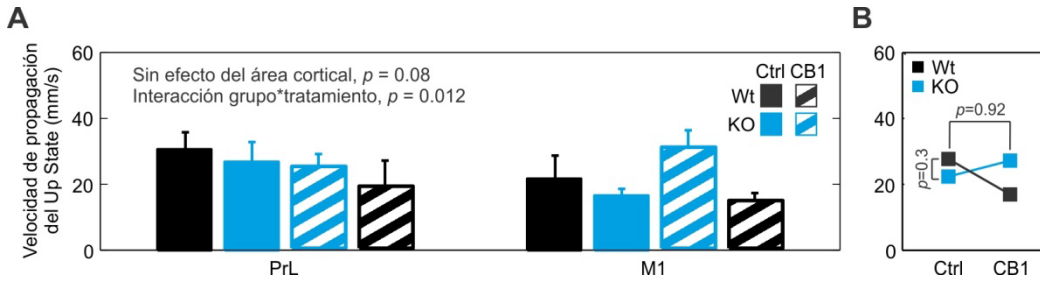


Figura 48. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A:** velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* (azul) y su control (negro) sin tratar (barras sólidas), y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (barras ralladas), en dos áreas corticales. **B:** comparación de la velocidad de propagación del *Up state* entre los animales control y *Fmr1KO*, con los grupos tratados y no tratados, y las cuatro áreas corticales, promediados. Las barras y cuadrados representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. Para las abreviaciones ver la figura 42.

5.5.2. Diferencias entre áreas corticales en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético C57BL/6J

Aunque el análisis estadístico arrojó un efecto significativo del área cortical en la frecuencia de la SO del modelo *Fmr1KO*, dicha frecuencia no difirió entre áreas (Fig.49A; efecto del área cortical, Tab.6). Sin embargo, y coincidiendo con los resultados obtenidos en el modelo SAMP8 (Fig.27B y C), la duración del *Down state* tendió a ser menor en las áreas corticales anteriores que en las posteriores (Fig.49B; efecto del área cortical, Tab.6), y el disparo relativo de la red presentó valores más bajos en las cortezas motora y somatosensorial primarias que en las cortezas prelímbica y visual primaria (Fig.49C; efecto del área cortical, Tab.6). Las diferencias entre áreas corticales relativas a la entropía durante el *Down state* fueron las más consistentes entre todos los modelos estudiados: dicha entropía fue mayor en la corteza prelímbica del modelo *Fmr1KO* que en el resto de áreas (Fig.49D; efecto del área cortical, Tab.6), y el mismo patrón pudo observarse en los animales 3xTg-AD (Fig.17F) y SAMP8 (Fig.27E).

5. Resultados

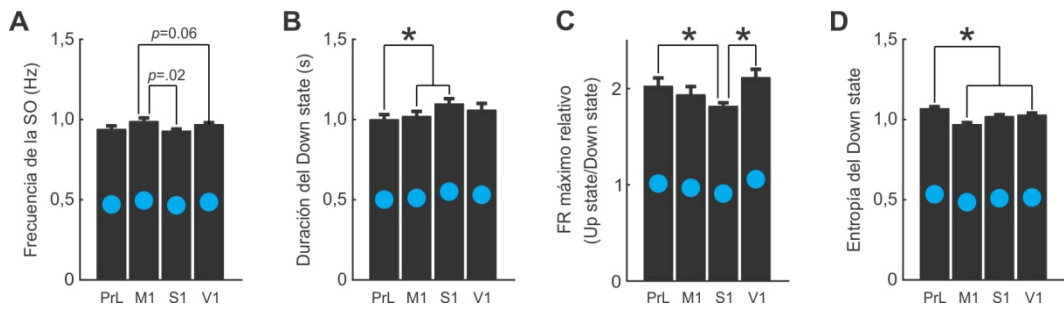


Figura 49. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A-D:** frecuencia de la SO, duración del *Down state*, disparo relativo de la red (*ver métodos*) y entropía durante el *Down state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales, con los animales control y *Fmr1KO*, tratados y no tratados, promediados. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 42.

5.5.3. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético C57BL/6J

El contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* no presentó diferencias sustanciales entre los animales *Fmr1KO* y control. El perfil espectral de ambos grupos mostró un notable solapamiento durante los *Up states* (Fig.50A-D, líneas sólidas y E-H), si bien durante los *Down states* se pudo apreciar una tendencia a que los animales *Fmr1KO* presentaran un aumento de potencia entre los 30 y los 100 Hz (Fig.50A-D, líneas punteadas), aumento consistente con la mayor disparo de la red durante los *Down states* en dichos animales (Fig.45D). Como en el resto de parámetros descritos, el tratamiento tuvo un efecto diferencial en los dos grupos de animales: en los *Fmr1KO* aumentó la sincronización de la actividad de alta frecuencia, especialmente durante los *Up states* y en las cortezas somatosensorial y visual primarias (Fig.50E-H), mientras que en los animales control tendió a reducirla, especialmente en la corteza prelímbica y somatosensorial primaria (Fig.51).

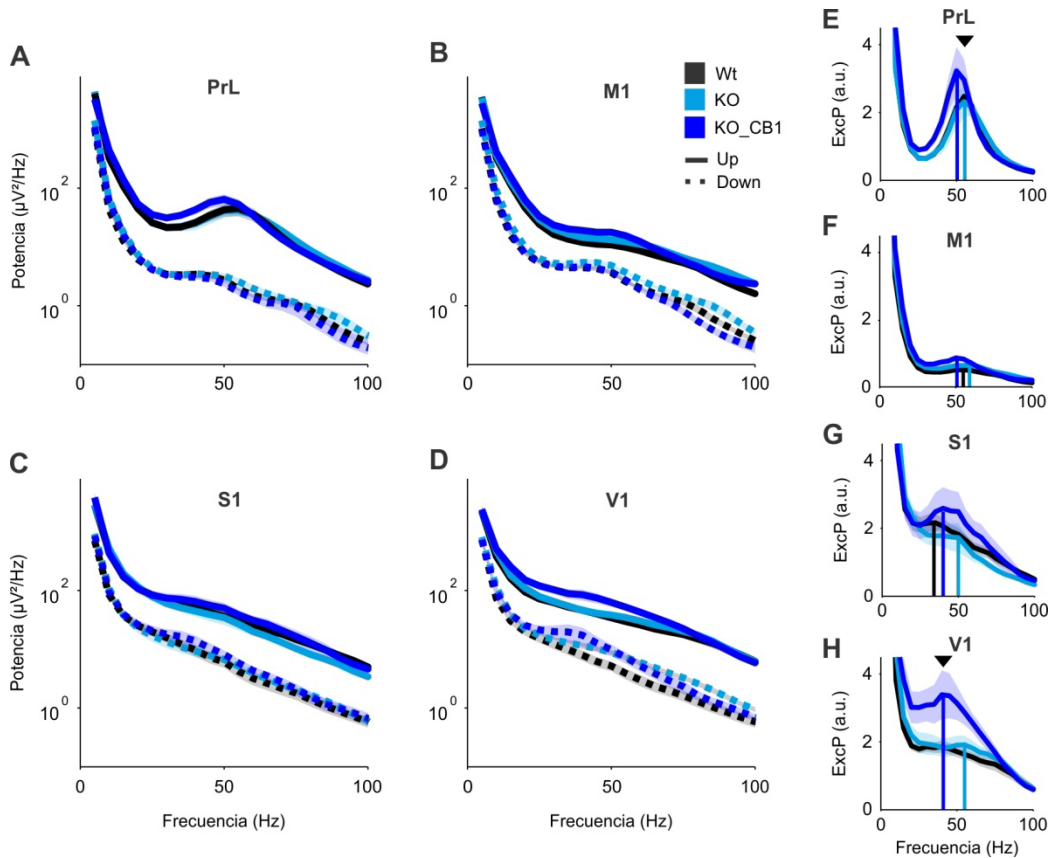
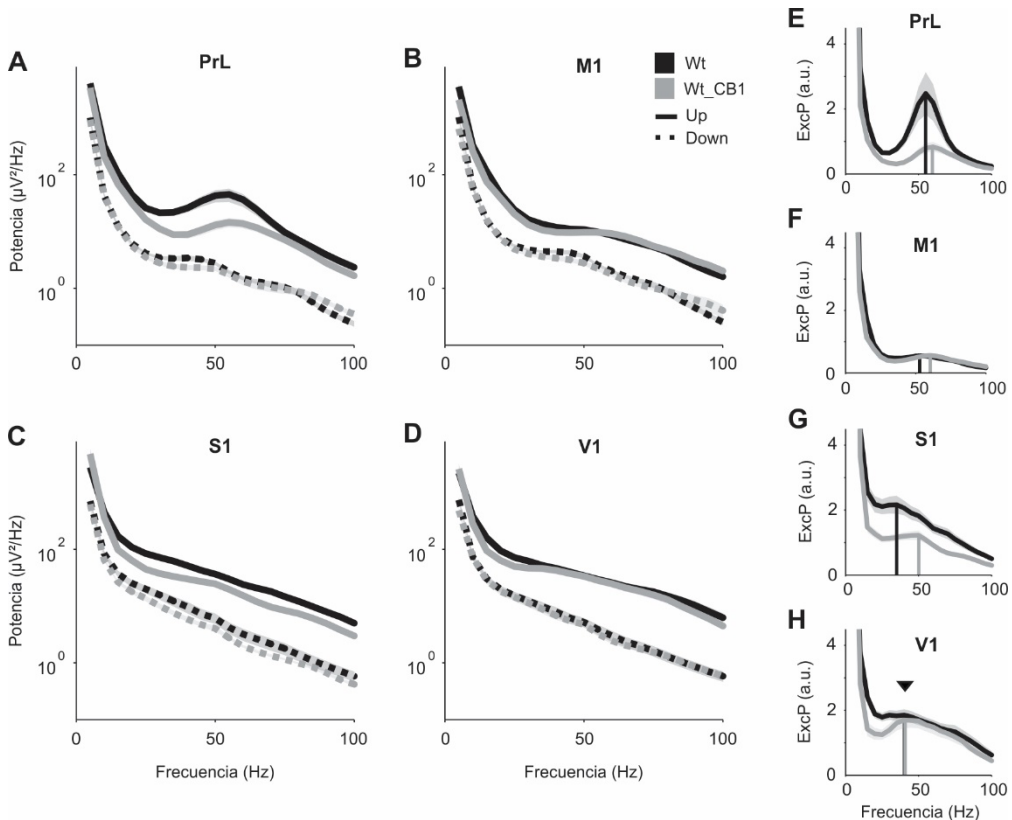


Figura 50. Contenido en altas frecuencias de los Up y Down states en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético C57Bl/6J. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los Up states (líneas sólidas) y los Down states (líneas punteadas) en el modelo *Fmr1KO* (azul claro), su control (negro) y el modelo *Fmr1KO* tratado -heterocigoto para el receptor cannabinoide CB1- (azul oscuro), en las cuatro áreas corticales. **E-H:** excedente de potencia (ExcP) durante los Up states, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los Up states y el decaimiento exponencial definido por la función “ $1/f$ ”, en las cuatro áreas corticales. Las líneas verticales indican el pico de sincronización. Las flechas indican el pico de sincronización en los grupos que no quedan visibles. La sombra es el SEM. a.u. (unidades arbitrarias). Para otras abreviaciones ver la figura 42.

En concordancia con lo descrito en el resto de modelos, y con independencia del grupo estudiado, la amplitud del pico de sincronización durante los Up states fue mayor en la corteza

5. Resultados

prelímica que en el resto de áreas corticales (Ruiz-Mejias et al., 2011), y presentó una modulación centrada en los 45-55 Hz (Fig.50E) que también pudo observarse en la corteza motora primaria, aunque de manera menos evidente (Fig.50F). Sin embargo, en las cortezas somatosensorial y visual primarias estas modulaciones estuvieron prácticamente ausentes (Fig.50G-H), y sus picos de sincronización no pudieron apreciarse con claridad, tampoco al calcular el Excedente de potencia (ExcP). Asimismo, los picos de sincronización de las cortezas prelámbica y motora primaria se produjeron a frecuencias más elevadas que los de las cortezas somatosensorial y visual primarias, en todos los grupos estudiados (Fig.50E-H, líneas verticales). La tendencia a que dichos picos de sincronización reflejaran los cambios en la duración del *Up state* también se encontró en el modelo *Fmr1KO*: con independencia del área cortical, los picos de sincronización tendieron a producirse a frecuencias más elevadas en los animales *Fmr1KO* que en los control, y a desplazarse hacia las bajas frecuencias en los animales *Fmr1KO* tratados (Fig.50E-H), pero hacia las altas frecuencias en los animales control tratados (Fig.51E-H).



5.5.4. El silenciamiento del gen *Fmr1* modula los parámetros de la oscilación lenta de manera dependiente del fondo genético: parámetros de la oscilación lenta en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129

A excepción de las altas frecuencias contenidas en el *Down state*, los animales *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 no difirieron de los animales control en ninguno de los parámetros estudiados (Tab.7). La frecuencia de la SO, que fue mayor en los animales *Fmr1KO* con fondo genético C57BL6J que en sus controles (Fig.42B y C), no difirió entre grupos cuando el gen *Fmr1* fue silenciado en animales con fondo genético FVB.129 (Fig.52B; sin efecto de grupo, Tab.7). La duración del *Down state* y la duración del *Up state* también permanecieron inalteradas (Fig.52C y D, *respectivamente*; sin efecto de grupo, Tab.7), y el coeficiente de variación de la SO, que fue menor en los animales *Fmr1KO* con fondo genético C57BL6J que en sus controles (Fig.44A y B), tampoco presentó ninguna diferencia respecto a los controles en los animales con fondo genético FVB.129 (Fig.52E; sin efecto de grupo, Tab.7). Sin embargo, y a pesar de que no se detectaron diferencias significativas entre grupos, se pudo apreciar una tendencia a que en las cortezas prelímbica y motora primaria los animales *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 difirieran de los controles en la misma dirección en la que lo hicieron los animales con fondo C57BL6J, con una tendencia a presentar una mayor frecuencia oscilatoria, y una menor duración del *Down state* y del *Up state*.

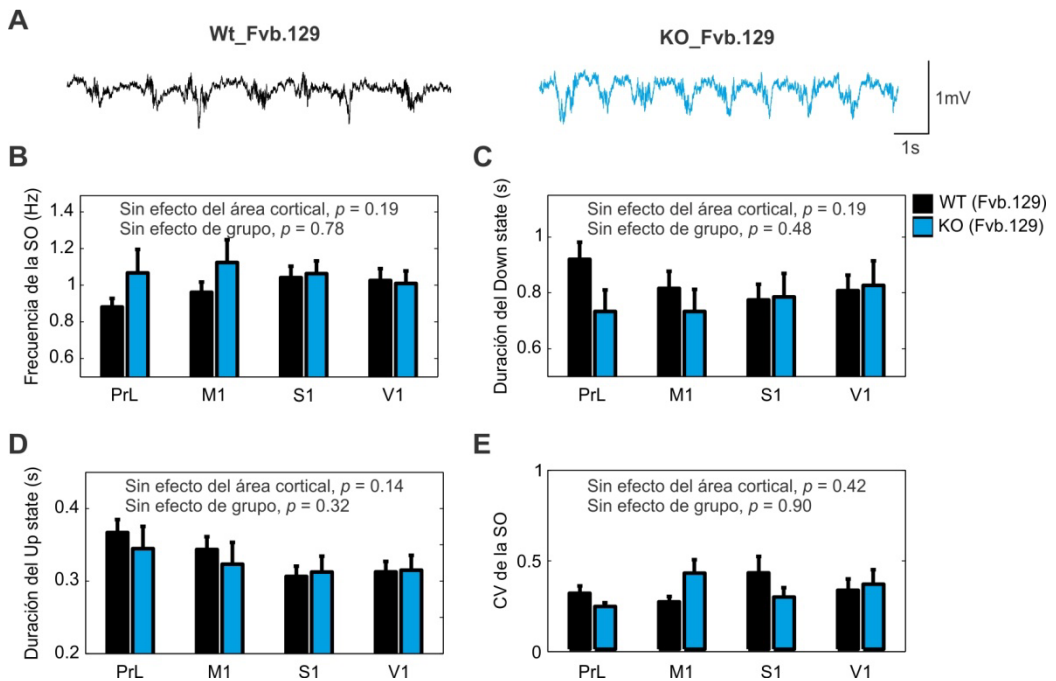


Figura 51. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en los ratones control (C57BL/6J) del modelo *Fmr1KO* tratados. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (líneas sólidas) y los *Down states* (líneas punteadas) en los ratones control sin tratar (*negro*) y tratados -heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1- (*gris*), en las cuatro áreas corticales. **E-H:** excedente de potencia (ExcP) durante los *Up states*, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los *Up states* y el decaimiento exponencial definido por la función " $1/f$ ", en las cuatro áreas corticales. Las líneas verticales indican el pico de sincronización. La flecha indica el pico de sincronización en el grupo que no queda visible. La sombra es el SEM. a.u. (*unidades arbitrarias*). Para otras abreviaciones ver la figura 42.

5. Resultados

	Factor intra área cortical			Factor inter grupo		
	F	p	tamaño del efecto (η^2)	F	p	tamaño del efecto (η^2)
SO freq.	1.683	0.19	0.133	0.078	0.785	0.007
Up dur.	1.929	0.144	0.149	1.051	0.327	0.087
Down dur.	1.658	0.195	0.131	0.534	0.48	0.046
CVSO	0.95	0.428	0.079	0.015	0.903	0.001
SO prop.	4.332	0.071	0.351	2.078	0.187	0.206
FR Up	11.246	<0.0001	0.506	0.074	0.79	0.007
FR Down	0.934	0.435	0.078	0.504	0.493	0.044
FR rel	26.158	<0.0001	0.704	0.841	0.379	0.071
Up Entr.	1.451	0.246	0.117	0.135	0.72	0.012
Down Entr.	9.335	<0.0001	0.459	1.574	0.236	0.125

Tabla 7. Resultado del ANOVA de medidas repetidas en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129, en el que se fijó el área cortical (PrL, M1, S1 y V1) como variable intra-sujeto, y el grupo (*Fmr1KO* y Wt) como variable entre-sujetos, con el que no se encontró ninguna diferencia significativa entre grupos, ni ninguna interacción significativa entre el área cortical y el grupo.



De manera similar, no se detectaron diferencias significativas entre grupos en los parámetros relacionados con el disparo de la red local (sin efecto de grupo, Tab.7), pero se apreció una tendencia a que los animales *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 difirieran de los controles en la misma dirección en la que lo hicieron los animales con fondo genético C57BL6J (Fig.45), en este caso en todas las áreas corticales. El disparo relativo de la red tendió a ser menor en los animales *Fmr1KO* que en los controles (Fig.53A), con una tendencia a presentar un aumento del disparo durante el *Down state* (Fig.53B), y una disminución del disparo durante el *Up state* (Fig.53C).

Coincidiendo con los cambios detectados en los animales con fondo C57BL6J (Fig.47A y B), la entropía de la señal durante el *Down state* tendió a ser menor en los animales *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 que en los control (Fig.54A), si bien las diferencias entre grupos no fueron significativas (sin efecto de grupo, Tab.7). La entropía de la señal durante el *Up state*, sin embargo, presentó valores prácticamente idénticos entre los dos grupos (Fig.54B; sin efecto de grupo, Tab.7), mientras que fue mayor en los animales con fondo C57BL6J fue mayor en el grupo *Fmr1KO* que en el control, en todas las áreas corticales excepto la corteza somatosensorial primaria (Fig.47C y D).



Figura 52. Frecuencia de la SO en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A:** registros de LFP crudos obtenidos en la corteza prefrontal de un ratón *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 (*azul*) y su control (*negro*). **B-E:** frecuencia media de la SO, duración del *Down state*, duración del *Up state* y coeficiente de variación de la SO, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 y su control, en las cuatro áreas corticales. Las barras representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó ninguna diferencia significativa entre grupos. Wt (*control*), KO (*Fmr1KO*). PrL (*corteza prefrontal o prefrontal medial*), M1 (*corteza motora primaria*), S1 (*corteza somatosensorial primaria*) y V1 (*corteza visual primaria*).

5. Resultados

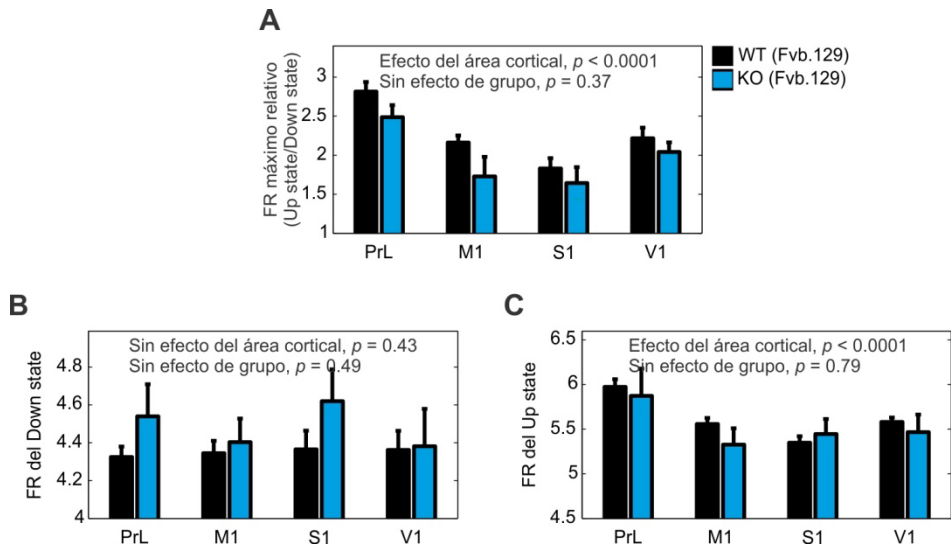


Figura 53. Disparo de la red local en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A-C:** disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo durante el *Down state* y disparo durante el *Up state*, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 (azul) y su control (negro), en las cuatro áreas corticales. Las barras representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó ninguna diferencia significativa entre grupos. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 52.

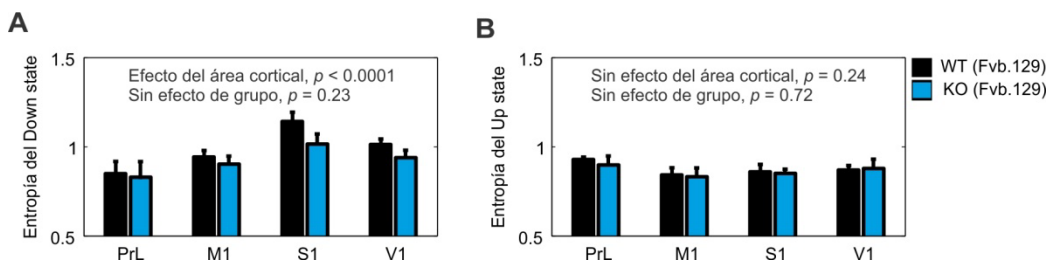


Figura 54. Entropía durante los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A y B:** entropía durante los *Down states* y durante los *Up states*, respectivamente, en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 (azul) y su control (negro), en las cuatro áreas corticales. Las barras representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones,

nes, que no arrojó ninguna diferencia significativa entre grupos. Para las abreviaciones ver la figura 52.

En concordancia con los resultados obtenidos en el resto de modelos, los *Up states* de los animales con fondo genético FVB.129 se propagaron preferentemente en la dirección antero-posterior (Fig.1A, derecha) (Massimini et al., 2004), con independencia del grupo estudiado, y con porcentajes de propagación anteroposterior y posteroanterior (76.3% vs. 23.7%, respectivamente) similares a los reportados en los animales con fondo genético C57BL6J. Como en dichos animales, la velocidad de propagación no difirió entre los animales *Fmr1KO* y control (Fig.55; sin efecto de grupo, Tab.7), si bien en los ratones *Fmr1KO* con fondo C57BL6J se apreció una tendencia a que los *Up states* se propagaran a una velocidad menor (Fig.48A y B), que no pudo observarse en el caso de los animales con fondo FVB.129.

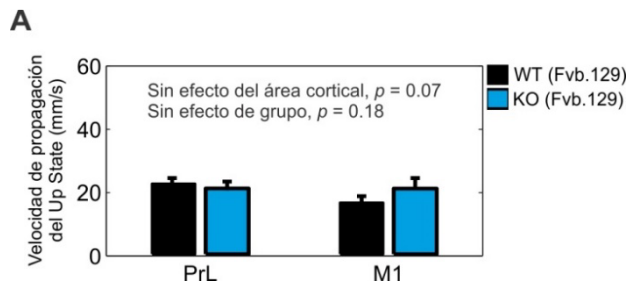


Figura 55. Velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A:** velocidad de propagación del *Up state* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 (azul) y su control (*negro*), en dos áreas corticales. Las barras representan la media, y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones, que no arrojó ninguna diferencia significativa entre grupos. Para las abreviaciones ver la figura 52.

5.5.5. Diferencias entre áreas corticales en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129

Los parámetros de la SO en los que se detectaron diferencias entre áreas corticales no fueron los mismos en los animales con fondo C57BL6J que FVB.129. Aún así, ambos fondos coincidieron en las diferencias sobre disparo relativo de la red, que fue mayor en las áreas prelímbica y visual primaria que en el resto de ellas, y presentó su valor más bajo en la corteza somatosensorial primaria (Fig.56A; efecto del área cortical, Tab.7), también en línea con lo apuntado en el modelo SAMP8 (Fig.27C). En los animales con fondo FVB.129, sin embargo, el disparo de la red durante el *Up state* difirió entre áreas corticales, siendo mayor en la corteza prelímbica que en el resto de ellas (Fig.56B; efecto del área cortical, Tab.7). Este patrón de cambios entre áreas corticales es opuesto al que se encontró en el modelo 3xTg-AD, en el que el disparo durante el *Up state* fue menor en las áreas corticales anteriores que en las posteriores (Fig.17E).

Aunque en el resto de modelos caracterizados la entropía de la señal durante el *Down state* fue mayor en la corteza prelímbica que en las áreas corticales primarias (Figs.17F, 27E y 49D), la entropía de la corteza prelímbica durante el *Down state* en los animales con fondo FVB.129 fue la más baja de las cuatro áreas estudiadas (Fig.56C; efecto del área cortical, Tab.7).

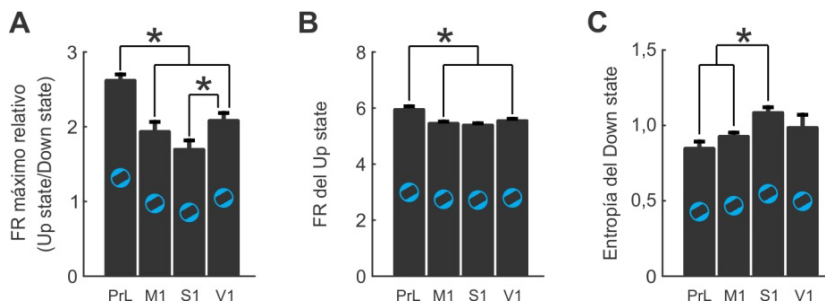


Figura 56. Parámetros de la SO que difieren entre áreas corticales en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A-D:** disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo durante el *Up state* y entropía durante el *Down state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales, con los animales control y *Fmr1KO* promediados. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura 52.

5.5.6. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129

La única diferencia entre los animales *Fmr1KO* y control con fondo genético FVB.129 se encontró en las altas frecuencias contenidas en el *Down state*, diferencias que no fueron consistentes con las observadas en los ratones con fondo C57BL6J. Mientras que en los segundos el grupo *Fmr1KO* tendió a presentar un aumento de potencia entre los 30 y los 100 Hz durante el *Down state* (Fig.50A-D, *líneas punteadas*), en el caso de los animales con fondo FVB.129 dicha potencia apareció reducida respecto a los animales control, en las cuatro áreas corticales (Fig.57A-D, *líneas punteadas*). Asimismo, en los animales con fondo genético FVB.129 la potencia de las altas frecuencias durante el *Up state* en la corteza visual fue mayor en los animales *Fmr1KO* que en los control (Fig.57D y H), mientras que en los animales con fondo C57BL6J no se produjeron diferencias entre grupos durante dichos períodos (Fig.50E-H).

A diferencia del resto de modelos estudiados, en los animales con fondo genético FVB.129 las modulaciones de las cortezas somatosensorial y visual primarias fueron más acusadas y formaron picos de sincronización mucho más evidentes, similares a los observados en las cortezas prelímbica y motora primaria (Fig.57E-H). También en contradicción con lo descrito en el resto de modelos, la amplitud del pico de sincronización de la corteza prelímbica fue menor que la del resto de áreas (Fig.57E-H), si bien dicha amplitud fue mayor que la de los modelos 3xTg-AD (Fig.18), SAMP8 (Fig.28) y *Fmr1KO* con fondo C57BL6J (Fig.50), también en el resto de cortezas. Por otro lado, los picos de sincronización de las cortezas prelímbica y motora primaria tendieron a producirse a frecuencias mayores que en las cortezas somatosensorial y visual primarias, siendo una propiedad muy consistente entre todos los modelos descritos (Fig.57E-H, *líneas verticales*). Sin embargo, los picos de sincronización de los animales *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129 aparecieron desplazados hacia las bajas frecuencias en relación a los animales control, no guardando ninguna relación con las diferencias relativas a la duración del *Up state*, pues dicha duración tendió a ser menor en los animales *Fmr1KO*, o a no presentar diferencias entre grupos (Fig.53D). Ello demuestra que la tendencia a que los picos de sincronización de las altas frecuencias reflejaran los cambios en la duración del *Up state* en el resto de modelos no es un artefacto fruto del método de análisis utilizado.

5. Resultados

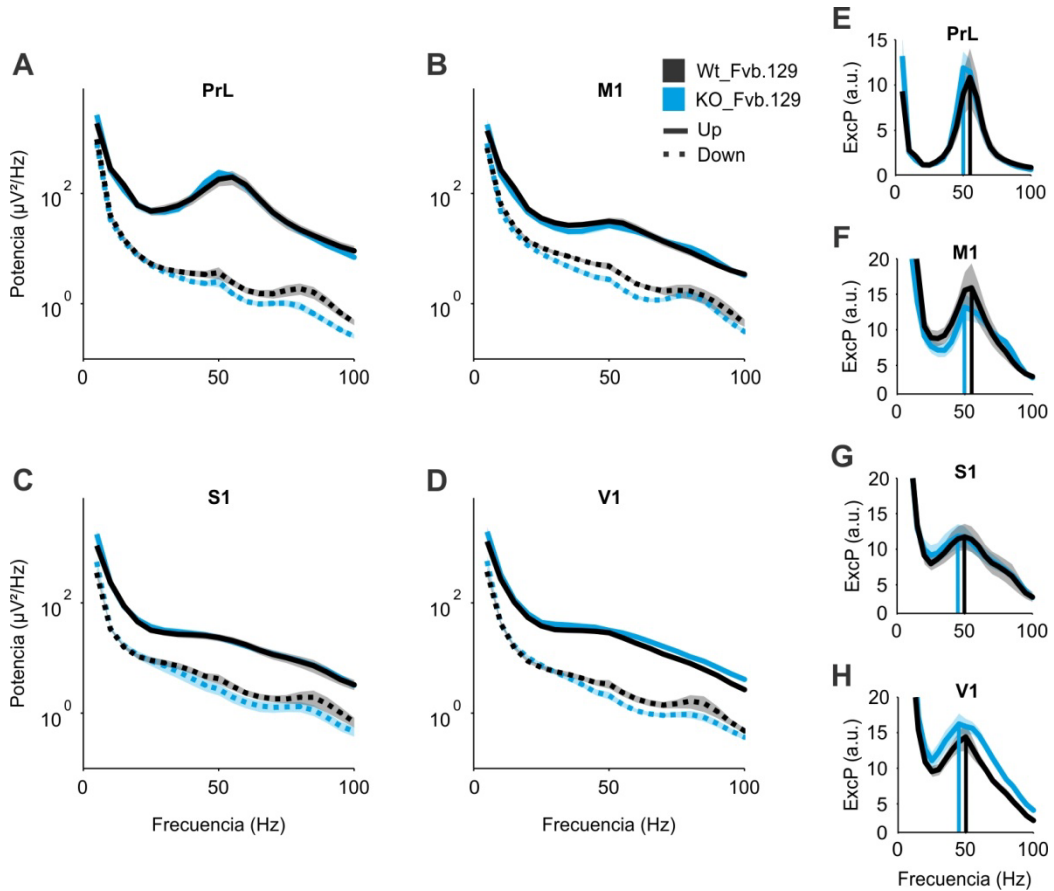


Figura 57. Contenido en altas frecuencias de los *Up* y *Down states* en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129. **A-D:** densidad espectral de potencia durante los *Up states* (líneas sólidas) y los *Down states* (líneas punteadas) en los ratones *Fmr1KO* con fondo genético Fvb.129 (azul) y su control (negro), en las cuatro áreas corticales. **E-H:** excedente de potencia (ExcP) durante los *Up states*, entendido como la proporción entre la Potencia media durante los *Up states* y el decaimiento exponencial definido por la función “ $1/f$ ”, en las cuatro áreas corticales. Las líneas verticales indican el pico de sincronización. La sombra es el SEM. a.u. (unidades arbitrarias). Para otras abreviaciones ver la figura 52.

6. DISCUSIÓN

6.1. Oscilaciones lentas en la red cortical alterada

La sincronización de la actividad oscilatoria es una propiedad emergente de la red cortical, que refleja la integración entre las propiedades intrínsecas de las neuronas y las propiedades sinápticas del circuito al que pertenecen (Buzsáki and Draguhn, 2004; Buzsáki, 2006; Alford and Alpert, 2014). Cuando dichas propiedades se encuentran significativamente alteradas, siendo este el caso de los modelos de la Enfermedad de Alzheimer (AD, del inglés *Alzheimer's disease*) y el síndrome X Frágil (FXS, del inglés *Fragile X Syndrome*) caracterizados a lo largo de esta tesis, la sincronización de la actividad oscilatoria presenta anormalidades (Artieda et al., 2009). En este trabajo se han identificado estas anormalidades utilizando la oscilación lenta (SO, del inglés *slow oscillation*) que emerge durante el sueño de onda lenta (SWS, del inglés *slow-wave sleep*) y bajo ciertos tipos de anestesia como paradigma para estudiar la función cortical (Sanchez-Vives and Mattia, 2012, 2014; Sanchez-Vives et al., 2017a). La SO es un ritmo generado y mantenido por la corteza (Steriade et al., 1993b; Timofeev and Steriade, 1996; Timofeev et al., 2000) mediante la interacción entre la reverberación sináptica de la red y mecanismos de adaptación dependientes de actividad (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Mattia and Sanchez-Vives, 2012), y se caracteriza por la presencia de períodos de intensa actividad sináptica y disparo neuronal, o *Up states*, que se alternan con períodos prácticamente silentes, o *Down states*, a una frecuencia igual o inferior a 1 Hz (Steriade et al., 1993a). La SO puede encontrarse en todas las áreas corticales de numerosas especies animales, también en humanos (Massimini et al., 2004; Csécsa et al., 2010), lo que la convierte en un paradigma adecuado con el que comparar los hallazgos obtenidos en modelos animales de enfermedades y los obtenidos en pacientes. Asimismo, la actividad persistente que tiene lugar durante el *Up state* se ha considerado un modelo del procesamiento cerebral durante el estado de vigilia (McCormick et al., 2003; Destexhe et al., 2007), y constituye un escenario en el que puede estudiarse la sincronización de la actividad neuronal en las bandas de frecuencia beta y gamma (Steriade et al., 1996; Compte et al., 2008), ritmos que han sido extensamente relacionados con funciones cognitivas superiores (Wang, 2010), así como el balance entre la excitación y la inhibición (Haider et al., 2006; Compte et al., 2009; Mann et al., 2009), cuya alteración se ha rela-

cionado con varias condiciones patológicas (Kehrer et al., 2008; Gogolla et al., 2009; Lopantsev et al., 2009). Puesto que la SO se comporta como una onda que se propaga a lo largo de la corteza mediante las conexiones cortico-corticales (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Wester y Contreras, 2012), el análisis de las propiedades de dicha propagación, como velocidad y dirección, también puede proporcionar información valiosa sobre la integridad de esta conectividad (Mohajerani et al., 2013; Capone et al., 2015). Estas propiedades de la SO la convierten en un paradigma unificado con el que estudiar la función cortical, ofreciendo información relevante sobre los parámetros de red que están alterados en condiciones patológicas, y que pueden ser indicativos de las anormalidades subyacentes a nivel celular y sináptico (Gurevicius et al., 2013; Ruiz-Mejias et al., 2016).

A lo largo de esta tesis se ha llevado a cabo una caracterización detallada de las oscilaciones lentas generadas bajo anestesia profunda en las capas infragranulares de diferentes áreas corticales (prelímica, motora primaria, somatosensorial primaria y visual primaria) de los modelos murinos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO*. Siguiendo estudios previos (Sanchez-Vives et al., 2010; Ruiz-Mejias et al., 2011), diferentes parámetros de la actividad oscilatoria fueron cuantificados y comparados entre dichos modelos y los animales control: la frecuencia de la SO, la duración de los *Up states* y los *Down states*, el coeficiente de variación (CV) del ciclo oscilatorio, el disparo de la red local, la dirección y velocidad de propagación del *Up state*, la entropía de la señal, y el contenido en altas frecuencias (beta-gamma) durante los *Up states* y los *Down states*. El potencial de campo local (LFP, del inglés *local field potential*) espontáneo se registró de manera simultánea en ambos hemisferios para cada área cortical aunque, a excepción de la entropía de la señal durante los *Down states* en el modelo SAMP8, que mostró una tendencia a ser mayor en el hemisferio derecho que en el izquierdo, no se encontraron diferencias significativas entre hemisferios en el resto de parámetros y grupos analizados. Ello indica que los parámetros de la SO presentan muy poca variación interhemisférica, si bien no puede descartarse que, dada la relación entre el sueño y la consolidación de la memoria (Walker and Stickgold, 2004), durante el SWS algunas propiedades de la SO presenten diferencias entre hemisferios coincidentes con la lateralización de los trazos de memoria adquiridos durante la vigilia (Wilson and McNaughton, 1994; Achermann et al., 2001; Bódizs et al., 2002; Vyazovskiy et al., 2002; Ji and Wilson, 2007).

Los resultados obtenidos al realizar la caracterización de la SO demuestran que en los animales 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO* la actividad cortical emergente aparece perturbada en rela-

ción a los control, ofreciendo un fenotipo de red en dichos modelos. El estudio de las oscilaciones lentas, además, puede ofrecer información relevante sobre los parámetros de la función cortical que se hallan alterados en la AD y el FXS (e.g. excitabilidad, propagación de onda, potencia en distintas bandas de frecuencia), así como indicios sobre los mecanismos subyacentes a la actividad de red alterada, y que podrían estar causando los déficits cognitivos asociados a dichas enfermedades.

6.1.1. Oscilaciones lentas durante el envejecimiento no patológico en animales control del modelo 3xTg-AD

La evolución de los parámetros de la SO durante el envejecimiento no patológico se estudió en animales control (fondo genético híbrido 129/C57BL6) del modelo 3xTg-AD de 3, 7, 14 y 20 meses de edad. En base a las equivalencias entre los estadios biológicamente relevantes durante el ciclo vital del ratón y el humano (Demetrius, 2006; Flurkey et al., 2007; Dutta and Sengupta, 2016), puede considerarse que estos puntos temporales representan la edad adulta (3-6 meses), la madurez (6-9 meses), la transición entre la madurez y la vejez (9-18 meses) y la vejez (18-24 meses), respectivamente. Los resultados obtenidos demuestran que la frecuencia de la SO es modulada a lo largo de estas etapas vitales, reduciéndose de los 3 a los 7 meses de edad, fundamentalmente por una elongación de la duración del *Down state*, e incrementándose de manera progresiva de los 7 a los 20 meses, fundamentalmente por un acortamiento del *Up state*. Aunque el efecto que ejercen los anestésicos varía en función de la edad del animal (Arras et al., 2001; Gargiulo et al., 2012), preparaciones *in vitro* también han descrito un acortamiento del *Up state* durante el envejecimiento del ratón, junto con una reducción de su amplitud (Rigas et al., 2015; Sigalas et al., 2015), sugiriendo que estos cambios reflejan una reorganización del circuito cortical, y no son consecuencia de una respuesta diferencial a la anestesia. Si bien los mecanismos subyacentes a dicha reorganización no pueden ser elucidados con la metodología experimental empleada en esta tesis, el aumento de la frecuencia oscilatoria y el acortamiento del *Up state*, junto con el incremento del disparo de la red local en los animales de mayor edad, sugieren que los cambios anatómicos y funcionales que acontecen durante el envejecimiento no patológico en roedores, como la reducción del número de sinapsis (Wong et al., 1998; Jiang et al., 2001; Morrison and Baxter, 2012) y del volumen cerebral (Heumann and Leuba, 1983),

resultan en un aumento de la excitabilidad cortical. Esta excitabilidad cortical también ha sido descrita en humanos de edad avanzada, y repetidamente vinculada a un deterioro de la inhibición intracortical (Silbert et al., 2006; Lenz et al., 2012; Papegaaij et al., 2014; Pleger et al., 2016). La reducción de la transmisión inhibitoria es coherente con el aumento del disparo de la red local en los animales de 20 meses (Sanchez-Vives et al., 2010), y el aumento de dicho disparo durante el *Up state* lo es con su acortamiento, debido a que un mayor disparo es más eficaz para activar los mecanismos de adaptación dependientes de actividad responsables de su terminación (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2010). Esta relación inversa entre el disparo de la red local y la duración del *Up state* también es consistente con las diferencias encontradas entre áreas corticales: la duración del *Up state* fue mayor en las áreas anteriores (prelímica y motora primaria) que en las posteriores (somatosensorial y visual primarias), y el disparo de la red local mayor en las posteriores que en las anteriores. Aunque el aumento de la frecuencia oscilatoria que se produjo con la edad estuvo fundamentalmente determinado por el acortamiento del *Up state*, el *Down state* también tendió a acortarse de manera progresiva de los 7 a los 20 meses de edad. El aumento del disparo de la red durante los *Down states* es consistente con su acortamiento en los animales de mayor edad, pues el aumento de las fluctuaciones de alta frecuencia durante el *Down state* hace más probable que se alcance el umbral crítico de excitabilidad para la generación de un nuevo *Up state* (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b). Sin embargo, el disparo de la red local presentó una notable estabilidad entre los 3 y los 14 meses de edad, para aumentar de manera abrupta en los animales de 20 meses, mientras que el acortamiento del *Up state* y del *Down state* pudo observarse desde los 14 meses, mostrando un patrón de cambio progresivo. Ello sugiere que, de los 7 a los 14 meses de edad, el mecanismo por el cual se reduce la duración del *Up state* y del *Down state* es independiente del disparo de la red, si bien dicho disparo presentó una muy ligera tendencia a aumentar en esta transición, especialmente el disparo relativo. Este mecanismo de acortamiento del *Up state* podría estar relacionado con cambios en las propiedades intrínsecas de las neuronas, como el incremento de la posthiperpolarización lenta (sAHP, del inglés *slow afterhyperpolarization*) que se ha descrito en las células hipocámpales de ratas senescentes (Landfield and Pitler, 1984; Power et al., 2002), y que ha sido vinculado a alteraciones en el control neuronal del flujo de calcio (Khachaturian, 1987; Landfield, 1987).

Un aumento de la excitabilidad de la red nos haría esperar un aumento de la velocidad de propagación del *Up state*. Sin embargo, este no fue el caso, ya que la velocidad de propagación

se redujo de manera progresiva de los 3 a los 14 meses de edad, pasando de los 20 ± 5.58 mm/s a los 13 ± 1.5 mm/s, valores similares a los reportados en otros estudios (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Petersen et al., 2003; Ruiz-Mejias et al., 2011). Ello puede deberse al uso de un electrodo cuyo diseño permite calcular la velocidad de propagación en una única dimensión, y que tiende a subestimarla cuando hay más focos de origen y la propagación está menos polarizada, causando que se promedien ondas que viajan en diferentes direcciones. Alternativamente, la disminución de la velocidad de propagación del *Up state* podría estar indicando que durante el envejecimiento se produce una desorganización del circuito cortical y una afectación de las conexiones excitatorias de largo alcance que contribuyen a dicha propagación (Compte et al., 2003), lo cual no es incompatible con un aumento de la excitabilidad cortical a nivel local. Con independencia de su velocidad de propagación y de la edad de los animales, la mayoría de *Up states* se propagaron en la dirección anteroposterior, coincidiendo con estudios previos en la corteza del ratón (Ruiz-Mejias et al., 2011) y el humano (Massimini et al., 2004). Esta característica también se vio reflejada en el coeficiente de variación de la frecuencia de la SO, que fue menor en las áreas corticales anteriores que en las posteriores, indicando que la dirección preferente de propagación es una propiedad que no se ve afectada por el envejecimiento, al menos hasta los 20 meses de edad. Coherentemente, el coeficiente de variación de la SO fue el único de los parámetros evaluados que no cambió de manera significativa a medida que los ratones control envejecieron, de nuevo sugiriendo que es una propiedad muy robusta de la oscilación, y resistente al envejecimiento. La ritmicidad de la SO depende de la interacción entre los mecanismos de iniciación del *Up state* y el período refractario asociado al *Down state* (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Neske, 2016), y su variabilidad puede ser alterada modulando aspectos que afectan de manera crítica a estos mecanismos, como la excitabilidad cortical (Mattia and Sanchez-Vives, 2012). Por ejemplo, estudios teóricos (Parga and Abbott, 2007) y experimentales (Sancristobal et al., 2016) han demostrado que la alternancia entre los *Up states* y los *Down states* puede volverse irregular cuando aumenta el ruido sináptico, o cuando se reduce la fuerza de la retroalimentación inhibitoria sobre las neuronas piramidales (Bazhenov et al., 2002). A pesar de que la evolución de otros parámetros de la SO (i.e. su frecuencia, duración del *Up state* y disparo de la red) indica un aumento de la excitabilidad cortical a medida que los ratones control envejecen, la estabilidad del coeficiente de variación de la SO sugiere que dicho aumento permanece dentro de los niveles fisiológicos que se asocian a una alta regularidad del ciclo (Sancristobal et al., 2016).

Notoriamente, el aumento abrupto de la tasa de disparo de la red en los animales de mayor edad estuvo acompañado por una reducción significativa de la entropía de la señal, especialmente durante el *Down state*, indicando que un aumento de la excitabilidad, o un aumento del disparo de la red, no van necesariamente acompañados de una mayor complejidad del patrón temporal del LFP (D'Andola et al., 2017). La caída de la entropía de la señal en los animales de mayor edad es coherente con algunos trabajos que la reportan en humanos de edad avanzada (Lipsitz and Goldberger, 1992; Zappasodi et al., 2015), y que la han relacionado con una reducción en el número de configuraciones funcionales de la red cortical, que disminuye la cantidad o riqueza de la información que puede transmitir entre áreas corticales (Feldman and Crutchfield, 1998; Jeong, 2004; Abásolo et al., 2006; Garrett et al., 2013; Sleimen-Malkoun et al., 2014). En este sentido, el hecho de que la entropía de la señal fuera significativamente mayor en la corteza prefrontal que en el resto de áreas podría estar reflejando la capacidad de su circuitería cortical para mostrar un repertorio más amplio de regímenes dinámicos, lo cual sería coherente con su mayor implicación en funciones cognitivas superiores, característica diferencial que no parece verse afectada por el envejecimiento, pues la mayor entropía de la corteza prefrontal en relación al resto de áreas pudo observarse en todos los grupos de edad.

Asimismo, la sincronización de la actividad en las bandas de frecuencia beta-gamma, que ha sido ampliamente asociada a procesos cognitivos (Buzsáki and Wang, 2012; Siegel et al., 2012; Bosman et al., 2014), presentó una amplitud sustancialmente mayor en la corteza prefrontal que en el resto de áreas corticales en los animales de 3 meses, coincidiendo con resultados ya publicados en ratones de la misma edad (Ruiz-Mejias et al., 2011), sugiriendo que su circuito cortical tiene propiedades específicas que le permiten generar ritmos gamma con mayor eficacia. Esta propiedad diferencial de la corteza prefrontal se atenuó con la edad, ya que a medida que los ratones control envejecieron la sincronización de las altas frecuencias se redujo en la mayoría de áreas corticales, durante los *Up states* y durante los *Down states*, pero esta reducción fue especialmente acusada en la corteza prefrontal en la transición de los 3 a los 7 meses de edad, sugiriendo que podría ser un evento relativamente temprano en el ciclo vital del ratón. Aún así, y con independencia de la edad de los animales, la modulación de la actividad de alta frecuencia durante el *Up state* siempre mostró un pico de sincronización más estrecho -y a frecuencias más elevadas- en la corteza prefrontal que en el resto de áreas, especialmente las cortezas somatosensorial y visual primarias, indicando una sincronización a gamma más eficaz en dicha área.

La disminución de las oscilaciones de alta frecuencia a medida que los ratones control envejecieron, junto con el desplazamiento de su frecuencia dominante hacia frecuencias más elevadas, es coherente con un aumento de la excitabilidad cortical, pues la sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma depende de manera crítica de la magnitud y curso temporal de la retroalimentación inhibitoria, aumentando la frecuencia de su pico de sincronización cuando uno o ambos son reducidos (Compte et al., 2008; Sanchez-Vives et al., 2010).

El desplazamiento del pico de sincronización de las oscilaciones beta-gamma hacia frecuencias más elevadas también pudo observarse en la corteza somatosensorial de los animales de mayor edad pero, a diferencia del resto de áreas corticales, la amplitud de dicho pico aumentó sustancialmente de los 14 a los 20 meses. Aunque la localización del electrodo de registro coincidía con la corteza de barriles primaria, es poco probable que dicho resultado se debiera a la estimulación de los bigotes del ratón, pues el mismo protocolo experimental fue utilizado en todos los grupos de edad y este efecto solo se observó en los animales de 14 y 20 meses, y la inactivación de la transmisión sensorial de dichos bigotes mediante la aplicación local de lidocaína (Gener et al., 2009) no modificó la sincronización de las altas frecuencias durante el *Up state* (*observaciones no mostradas en el apartado de resultados*). Notablemente, esta evolución diferencial de las altas frecuencias en la corteza somatosensorial primaria no fue acompañada de otras particularidades en el resto de parámetros de la SO, indicando que es una diferencia que afecta de manera específica a la generación de oscilaciones de alta frecuencia.

Para concluir, los resultados obtenidos sugieren que el aumento de la excitabilidad cortical es una de las características del envejecimiento fisiológico en el ratón. Esta excitabilidad queda reflejada en un aumento de la frecuencia de la SO, una disminución progresiva de la duración del *Up state*, un incremento del disparo de la red local y un desplazamiento hacia las altas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state* a medida que los ratones control envejecen. Esta caracterización puede proporcionar una base sobre la que comparar los hallazgos obtenidos en modelos de enfermedades neurodegenerativas o asociadas a la vejez, que permita identificar las diferencias entre el envejecimiento fisiológico y el patológico, dirigiendo la atención sobre aquellos aspectos que están específicamente alterados en dichas enfermedades.

6.1.2. Oscilaciones lentas en el modelo de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD

Los parámetros de la SO fueron comparados entre los animales 3xTg-AD y los control a los 7 y 20 meses de edad, puntos temporales que representan la transición entre la edad adulta y la vejez (Demetrius, 2006; Flurkey et al., 2007; Dutta and Sengupta, 2016), y en los que se identificaron las máximas diferencias durante el envejecimiento de los animales control. Esta comparación reveló interacciones estadísticamente significativas entre el grupo y la edad en prácticamente todos los parámetros de la SO evaluados, indicando que la actividad cortical emergente evoluciona de manera diferencial en ambos grupos a medida que envejecen.

El aumento de la frecuencia oscilatoria que se produjo de los 7 a los 20 meses de edad en los animales control, debido a un acortamiento de sus *Down states* pero sobretodo de sus *Up states*, no pudo observarse en los animales 3xTg-AD. En estos animales, la duración del *Up state* se mantuvo estable a lo largo de las dos edades estudiadas, y también lo hizo la frecuencia de la SO, a pesar de que sus *Down states* se alargaron de manera significativa de los 7 a los 20 meses de edad. Se ha propuesto que la transición del *Up state* hacia el *Down state* está mediada por la acumulación de conductancias de potasio dependientes de actividad (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Cunningham et al., 2006), y que el grado de activación de dichas conductancias depende de la magnitud del disparo neuronal que tiene lugar durante el *Up state*, reduciéndose su longitud cuando este disparo aumenta (Sanchez-Vives et al., 2010). El disparo de la red durante el *Up state* aumentó en los animales control y 3xTg-AD a medida que envejecieron, y este aumento fue acompañado de la consiguiente reducción de la duración del *Up state* en los animales control, pero no en los animales 3xTg-AD, cuya duración del *Up state* se mantuvo estable en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, e incluso mostró una ligera tendencia a aumentar. Ello sugiere que los mecanismos de adaptación dependientes de actividad, responsables de la terminación del *Up state*, se vieron alterados durante el envejecimiento de los animales 3xTg-AD, y que el funcionamiento anómalo de estos mecanismos impidió que el aumento de la excitabilidad cortical que tiene lugar durante el envejecimiento se asociara al acortamiento del *Up state*. El incremento de la excitabilidad cortical asociado al envejecimiento también se vio reflejado en el disparo de la red durante el *Down state*, que aumentó de los 7 a los 20 meses de edad en ambos grupos de animales. El aumento del disparo de la red durante el *Down state* es coherente con la disminución de la duración del *Down state* que se observó en los animales control a medida que envejecieron, pues el disparo de la red durante

el *Down state* facilita que se alcance el umbral crítico de excitabilidad que genera un nuevo *Up state* (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b). En los animales 3xTg-AD, sin embargo, el aumento del disparo de la red durante el *Down state* fue acompañado de su elongación, sugiriendo que dicho umbral de excitabilidad aumenta a medida que estos animales envejecen, alteración consistente con la tendencia a la reducción de la velocidad de propagación del *Up state* que mostraron en la transición de los 7 a los 20 meses de edad.

Así, la evolución de los parámetros de la SO durante el envejecimiento de los animales 3xTg-AD sugiere que, en su tránsito de la madurez a la vejez, presentan una alteración de los mecanismos de red implicados en las transiciones entre el *Up state* y el *Down state*, dando como resultado una red cortical menos flexible, que tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado. Esta afectación a nivel de red podría ser el resultado de las alteraciones a nivel celular y sináptico que presentan los animales 3xTg-AD de 20 meses, como la presencia de depósitos extracelulares del péptido β -amiloide ($A\beta$) (Oddo et al., 2003; Sy et al., 2011) o la pérdida de espinas dendríticas (Bittner et al., 2010), y podría estar contribuyendo a los déficits cognitivos reportados en estos animales, pues las funciones cognitivas superiores requieren una modulación flexible de las interacciones entre los grupos neuronales que forman parte de la red cortical (Bressler and Kelso, 2001; Fries, 2005). La disminución de la entropía de la señal durante el *Up state* y el *Down state* que se observó en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, y que también estuvo presente en los animales control, se añadiría a esta pérdida de flexibilidad de la red cortical, pues la disminución de la entropía ha sido relacionada con una reducción en el número de configuraciones funcionales que esta es capaz de expresar (Feldman and Crutchfield, 1998; Jeong, 2004; Abásolo et al., 2006; Garrett et al., 2013; Sleimen-Malkoun et al., 2014). Asimismo, y puesto que la periodicidad del ciclo oscilatorio depende de la interacción entre los mecanismos de terminación e iniciación del *Up state* (Sanchez-Vives et al., 2008; Neske, 2016), la alteración de estos mecanismos es consistente con el incremento del coeficiente de variación de la SO que mostraron los animales 3xTg-AD al envejecer, incremento que no pudo apreciarse en los animales control, cuyo coeficiente de variación de la SO se mantuvo estable con la edad. Adicionalmente, la pérdida de receptores colinérgicos que presentan los animales 3xTg-AD (Billings et al., 2005) -y que también se ha reportado en humanos con la AD (Coyle et al., 1983)-, podría estar contribuyendo al aumento del coeficiente de variación de la SO, pues se ha demostrado que la ritmicidad de la SO se reduce cuando disminuye el tono colinérgico cortical (Lorincz et al., 2015).

La evolución diferencial de los parámetros de la SO en los animales control y 3xTg-AD a medida que envejecieron provocó que las discrepancias entre ellos se incrementaran notablemente a los 20 meses de edad, lo cual es consistente con la naturaleza neurodegenerativa de la AD. A los 7 meses, las diferencias entre ellos se limitaron a una reducción significativa de la duración del *Up state* en los animales 3xTg-AD respecto a los control, lo que provocó que la frecuencia de la SO tendiera a ser mayor en estos animales. A los 20 meses, sin embargo, los animales 3xTg-AD presentaron una frecuencia de la SO significativamente menor que la de los animales control, junto con un incremento significativo de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un menor disparo relativo de la red, pues a dicha edad la diferencia entre el disparo de la red durante el *Up state* y el *Down state* fue menor en los animales 3xTg-AD que en los control. Así, la mayoría de parámetros de la SO que difirieron entre grupos a los 20 meses de edad no presentaron diferencias entre ellos a los 7 meses, a excepción de la duración del *Up state*, cuya diferencia entre grupos se invirtió en la transición de los 7 a los 20 meses de edad, siendo significativa en los dos puntos temporales estudiados. Esta inversión pudo observarse también en el pico de sincronización de las frecuencias beta-gamma durante el *Up state*, que se produjo a frecuencias más bajas en los animales control que en los 3xTg-AD a los 7 meses de edad, pero a frecuencias más altas a los 20 meses. Puesto que la frecuencia dominante de las oscilaciones beta-gamma depende de manera crítica de la magnitud y curso temporal de la retroalimentación inhibitoria, aumentando cuando uno o ambos son regulados a la baja (Compte et al., 2008; Sanchez-Vives et al., 2010), el desplazamiento del pico de sincronización de las altas frecuencias que presentaron ambos grupos al envejecer sugiere que, si bien la red cortical de los animales 3xTg-AD podría ser ligeramente más excitable que la de los animales control a los 7 meses de edad, a los 20 meses dicha red está más inhibida, y que mientras la excitabilidad de la red cortical aumenta en los animales control a medida que envejecen, disminuye en el caso de los animales 3xTg-AD. Que la excitabilidad cortical esté reducida en los animales 3xTg-AD de 20 meses respecto a los control es coherente con que presentaran un menor disparo de la red que los segundos, especialmente el relativo, así como una mayor duración del *Up state*, debido a que en la red cortical inhibida se produce una regulación a la baja de las conductancias de potasio dependientes de actividad (Sanchez-Vives et al., 2010).

El enlentecimiento de la actividad cortical espontánea es una de las alteraciones espectrales más descrita en pacientes de la AD (Dierks et al., 2000; Huang et al., 2000; Lizio et al., 2011), y ha sido relacionada con el deterioro de la función cognitiva global (Sloan et al., 1995; Kowalski

et al., 2001; Jeong, 2004). El desplazamiento hacia frecuencias más bajas del pico de sincronización de las oscilaciones beta-gamma que presentaron los animales 3xTg-AD al envejecer es reminiscente de dicha alteración, e indica que su fenotipo de red es consistente con el que presentan los humanos que padecen la AD, sugiriendo que la alteración del componente inhibitorio de la red, que se ha descrito en estadios avanzados de la enfermedad en humanos (Francis et al., 1999), podría ser relevante en su sintomatología.

En conclusión, los parámetros de la SO presentan pocas diferencias entre los animales control y 3xTg-AD a los 7 meses de edad, pero son modulados por el envejecimiento de manera diferencial en ambos grupos, provocando que a los 20 meses de edad los animales 3xTg-AD presenten una frecuencia de la SO significativamente menor que la de los animales control, junto con un incremento significativo de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un menor disparo relativo de la red y un desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state*, lo que sugiere que su red cortical podría ser menos excitable que la de los animales control a dicha edad. La evolución que muestran los parámetros de la SO a medida que los animales 3xTg-AD envejecen sugiere una alteración de los mecanismos de red implicados en las transiciones entre el *Up state* y el *Down state*, dando como resultado una red cortical menos flexible, que tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado. La disminución de la excitabilidad y flexibilidad de la red cortical podrían ser el resultado de las alteraciones a nivel celular y sináptico que presentan los animales 3xTg-AD, y podrían estar contribuyendo a los déficits cognitivos que se han reportado en este modelo.

6.1.3. Oscilaciones lentas en el modelo de envejecimiento acelerado SAMP8 y efecto del ejercicio físico voluntario

Los parámetros de la SO fueron comparados entre los animales SAMP8 y su control, SAMR1, a los 5 y 7 meses de edad. La mayoría de estos parámetros no cambiaron significativamente a medida que ambos grupos envejecieron, probablemente por la cercanía de las dos edades estudiadas, pero sí lo hicieron entre los animales SAMP8 y SAMR1, reproduciendo en gran medida los hallazgos obtenidos en los animales 3xTg-AD de 20 meses.

La frecuencia de la SO fue significativamente menor en los animales SAMP8 que en los SAMR1, y ello se debió a una elongación de sus *Up states* y de sus *Down states*, siendo la diferencia respecto a los animales control más acusada en el caso de los *Down states*. Junto con la reducción de la frecuencia de la SO, los animales SAMP8 presentaron una mayor variabilidad del ciclo oscilatorio que los animales control, diferencia que fue especialmente evidente en las áreas corticales primarias, ya que la regularidad de la corteza prefrontal mostró una notable estabilidad entre grupos y también entre edades, a pesar de que dicha variabilidad tendió a aumentar en las áreas corticales primarias a medida que los animales envejecieron. Este resultado es consistente con observaciones previas en la corteza del ratón anestesiado (Ruiz-Mejias et al., 2011), y coherente con la visión de la corteza prefrontal como el iniciador más frecuente de una nueva onda (Massimini et al., 2004). De hecho, la dirección preferente de propagación fue la anteroposterior, tanto para los ratones SAMR1 como los SAMP8, sugiriendo que esta propiedad de la corteza prefrontal está preservada en los animales SAMP8.

A diferencia de los resultados obtenidos en los animales 3xTg-AD, el disparo de la red durante el *Up state* se mantuvo relativamente estable a medida que los animales SAMP8 y SAMR1 envejecieron, mientras que el disparo de la red durante el *Down state* se redujo de los 5 a los 7 meses de edad en ambos grupos, si bien fue significativamente menor en los animales SAMP8 que en los control, a las dos edades estudiadas. Puesto que el disparo de la red durante el *Down state* facilita que se alcance el umbral crítico de excitabilidad que inicia un nuevo *Up state* (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b), su reducción en los animales SAMP8 podría estar contribuyendo a la elongación de sus *Down states* y, en consecuencia, a la disminución de su frecuencia oscilatoria respecto a los animales control. En apoyo de esta idea, el disparo de la red durante el *Down state* estuvo altamente correlacionado con la frecuencia de la SO en todas las áreas corticales de los animales SAMP8 y SAMR1, y la reducción del disparo de la red durante el *Down state* que se produjo con la edad fue acompañada de una tendencia a la elongación del *Down state* y a la disminución de la frecuencia de la SO, especialmente en los animales control, pues en los animales SAMP8 la frecuencia oscilatoria era ya bastante baja a los 5 meses. El grado de excitabilidad que presenta la red cortical durante el *Down state* también ha sido relacionado con la regularidad del ciclo oscilatorio, demostrándose que existe un nivel óptimo de disparo durante el *Down state* para el cual la regularidad del ciclo es máxima, y que la regularidad disminuye cuando el disparo se reduce o aumenta más allá de este nivel óptimo (Sancristobal et al., 2016). Ello sugiere que el menor disparo de la red durante el *Down state* que presen-

taron los animales SAMP8 podría estar causando no solo la elongación de sus *Down states*, sino también el incremento de la variabilidad de su ciclo respecto a los animales control. Asimismo, el disparo de la red durante el *Down state* disminuyó en ambos grupos de animales a medida que envejecieron, y ello fue acompañado de una tendencia al aumento del coeficiente de variación de la SO con la edad, si bien dicha tendencia se observó solo en las áreas corticales primarias, sugiriendo que el nivel de disparo de la red durante el *Down state* que maximiza la regularidad del ciclo admite un rango más amplio de valores en la corteza prefrontal que en las áreas primarias.

A pesar de que el disparo de la red durante el *Up state* no difirió entre grupos, la duración de los *Up states* fue mayor en los animales SAMP8 que en los control, situación análoga a los resultados obtenidos en los ratones 3xTg-AD de 20 meses, y que sugiere que en los animales SAMP8 la sensibilidad de los mecanismos de adaptación dependientes de actividad, implicados en la terminación del *Up state*, está reducida (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Compte et al., 2003; Cunningham et al., 2006). Así, la regulación a la baja de los mecanismos de adaptación dependientes de actividad durante el *Up state*, junto con el menor disparo de la red durante el *Down state*, podrían estar causando la elongación de los *Up states* y los *Down states* que presenta el modelo SAMP8 en relación a los animales control. Como se argumentó en el caso de los ratones 3xTg-AD, esta elongación sugiere que la red cortical de los animales SAMP8 tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado, pérdida de flexibilidad que podría estar relacionada con las alteraciones a nivel celular y sináptico que se han reportado en el modelo SAMP8, como la pérdida de neuronas (Sureta et al., 2006) o la menor densidad de espinas dendríticas (del Valle et al., 2012) y que, junto con la disminución de la entropía de la señal durante el *Up state* que presentó en relación a los animales control, podría estar contribuyendo a los déficits cognitivos que le son característicos (Bressler and Kelso, 2001; Chen et al., 2004; Fries, 2005; Lopez-Ramos et al., 2012; Orejana et al., 2012).

También en concordancia con los resultados obtenidos en el modelo 3xTg-AD de 20 meses, el pico de sincronización de las frecuencias beta-gamma durante el *Up state* se produjo a frecuencias más bajas en los animales SAMP8 que en los control, diferencia que pudo apreciarse a las dos edades estudiadas, si bien fue más acusada a los 5 meses, debido a que en los animales control dicho pico de sincronización tendió a desplazarse hacia las bajas frecuencias con la edad. La sincronización de las oscilaciones beta-gamma a frecuencias más bajas sugiere que la retroalimentación inhibitoria que determina su periodicidad se halla aumentada en los anima-

les SAMP8 (Compte et al., 2008; Sanchez-Vives et al., 2010) y ello, junto con la disminución de la frecuencia de la SO, la elongación de los *Up states* y los *Down states*, la reducción del disparo de la red durante el *Down state* y la mayor variabilidad del ciclo oscilatorio, sugiere que los animales SAMP8 presentan una red cortical menos excitable que la de los animales control.

El enlentecimiento de la actividad cortical espontánea es una alteración espectral que ha sido ampliamente descrita en pacientes de la AD (Dierks et al., 2000; Huang et al., 2000; Lizio et al., 2011), y esta alteración, entre otras, correlaciona con la severidad de la enfermedad (Sloan et al., 1995; Kowalski et al., 2001; Jeong, 2004). El desplazamiento hacia frecuencias más bajas del pico de sincronización de las oscilaciones beta-gamma que presentaron los animales SAMP8 en relación a los control es reminiscente de dicha alteración, y añade evidencia a favor de la adecuación de los ratones SAMP8 como modelo de la AD (Pallas, 2012).

Aunque la mayoría de diferencias entre los animales SAMP8 y SAMR1 fueron consistentes a lo largo de las dos edades estudiadas, el fenotipo de los animales SAMR1 de 7 meses tendió a converger con el de los SAMP8 de 5 meses de edad. Ello queda bien reflejado en la reducción del disparo de la red durante el *Down state*, la tendencia al aumento de la variabilidad del ciclo y el desplazamiento del pico de sincronización de las oscilaciones beta-gamma hacia frecuencias más bajas que presentaron los animales SAMR1 a medida que envejecieron. Se sabe poco sobre las causas que determinan el envejecimiento prematuro de los animales SAMP8. Aunque algunos estudios han identificado alteraciones genéticas que se expresan diferencialmente en estos animales (Carter et al., 2005; Pallas, 2012), es todavía desconocido si presentan un envejecimiento fisiológico, aunque acelerado, o un envejecimiento patológico en el que intervienen mecanismos que no están implicados en el proceso de envejecimiento normal. El hecho de que los ratones SAMR1 de 5 meses de edad tendieran a exhibir características similares a las de los animales SAMP8 de 7 meses, en varios de los parámetros de la SO analizados, sugiere que las diferencias entre ellos podrían ser el resultado de encontrarse en una fase distinta del ciclo vital del ratón, y no de mecanismos de envejecimiento diferencial.

La reducción del disparo de la red durante el *Down state* que se produjo a medida que los animales SAMP8 y SAMR1 envejecieron fue asociada a una disminución del contenido en altas frecuencias durante dicho estado, y provocó que el disparo relativo aumentara en la transición de los 5 a los 7 meses de edad. Aunque la realización de ocho semanas consecutivas de ejercicio físico voluntario no consiguió incrementar el disparo de la red durante el *Down state*, redujo el disparo relativo y aumentó las altas frecuencias del *Down state* en ambos grupos de animales, y

un efecto parecido pudo observarse para la entropía de la señal durante el *Up state*, que mostró una tendencia a reducirse en la transición de los 5 a los 7 meses de edad, y a aumentar después del protocolo de ejercicio físico. Aunque el ejercicio aeróbico se ha relacionado con una menor incidencia de la AD en poblaciones de riesgo (Larson et al., 2006), y una mejora de las capacidades cognitivas (Lautenschlager et al., 2008), dicho protocolo no suprimió las diferencias entre los animales control y SAMP8 reportadas en esta tesis, y tendió a modular solo los parámetros que habían sido modificados por la edad en ambos grupos, sugiriendo que el ejercicio físico no tiene un efecto diferencial sobre las alteraciones que presentan los animales SAMP8, sino un efecto generalizado sobre el envejecimiento, ralentizando su progresión. La atenuación de las características fenotípicas relacionadas con el envejecimiento después de la realización de ejercicio físico es consistente con otros trabajos que la han reportado en ratones SAMP8 ejercitados (Kaliman et al., 2011; Alvarez-Lopez et al., 2013; Cosin-Tomas et al., 2014; Sanchez-Roige et al., 2014), y sugiere que los parámetros de la SO podrían ser marcadores efectivos tanto de la progresión del envejecimiento, como de la efectividad de los tratamientos orientados a su prevención o reversión. Por otro lado, se ha demostrado que la realización de seis meses de ejercicio físico consigue atenuar las alteraciones sinápticas y el deterioro cognitivo en animales 3xTg-AD (Garcia-Mesa et al., 2011), lo que sugiere que una mayor duración del protocolo llevado a cabo en esta tesis podría haber tenido un efecto significativo sobre las diferencias entre los animales SAMR1 y SAMP8. De hecho, el ejercicio tendió a aumentar la frecuencia de la SO en la corteza somatosensorial primaria de los animales SAMP8, atenuando las diferencias que se observaron entre los animales SAMP8 sedentarios y los control, afectación diferencial de la corteza somatosensorial que podría estar relacionada con la mejora de la actividad sensoriomotora que se ha reportado en animales SAMP8 ejercitados (Sanchez-Roige et al., 2014), y que también se ha descrito en animales 3xTg-AD (Garcia-Mesa et al., 2011).

Para concluir, los parámetros de la SO en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1, muestran una notable estabilidad durante la transición de los 5 a los 7 meses de edad, pero los animales SAMP8 presentan una frecuencia de la oscilación lenta significativamente menor que la de los animales control, junto con un incremento significativo de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un menor disparo de la red durante el *Down state* y un desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state*, alteraciones que reproducen las encontradas en el modelo 3xTg-AD a los 20 meses y que sugieren que presenta una red cortical menos excitable que la de los animales

SAMR1. La regulación a la baja de los mecanismos de adaptación dependientes de actividad implicados en la terminación del *Up state*, junto con el menor disparo de la red durante el *Down state*, podrían estar causando la elongación de los *Up states* y los *Down states* en los animales SAMP8, elongación que resulta en una red cortical menos flexible, que tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado. Esta pérdida de flexibilidad de la red cortical podría ser el resultado de las alteraciones a nivel celular y sináptico que presentan los animales SAMP8, y podría estar contribuyendo a los déficits cognitivos que se han reportado en este modelo. Aunque la realización de ocho semanas de ejercicio físico voluntario no consigue cancelar las diferencias entre los animales SAMP8 y su control, reduce el disparo relativo de la red y aumenta la sincronización de las altas frecuencias durante el *Down state* en ambos grupos, atenuando los efectos de la edad sobre dichos parámetros, lo que sugiere que los parámetros de la SO podrían ser marcadores efectivos tanto de la progresión del envejecimiento, como de la efectividad de los tratamientos orientados a su prevención o reversión.

6.1.4. Oscilaciones lentas cerca de las placas de β -amiloide en el modelo de amiloidosis APP/PS1

La actividad de onda lenta que tiene lugar cerca de las placas de $A\beta$ se estudió en animales APP/PS1 de 8-10 meses, edad en la que presentan una abundante deposición amiloide. Mediante la visualización simultánea del tracto del electrodo y las placas de $A\beta$, se identificaron los registros que habían sido realizados cerca de una placa y los que habían sido realizados lejos de ella, comparando los parámetros de la SO entre estas dos condiciones. Los resultados obtenidos muestran que el disparo de la red local está reducido en la vecindad de las placas de $A\beta$. Esta reducción ocurrió durante los *Up states* y también durante los *Down states*, manteniéndose inalterado el disparo relativo, y fue acompañada de una menor sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma, especialmente durante los *Up states*, así como de una disminución de la entropía de la señal durante el *Down state*. Se ha reportado que el péptido $A\beta$ ejerce un efecto nocivo sobre la comunicación neuronal (Selkoe, 2002; Coleman and Yao, 2003), inhibiendo las corrientes sinápticas (Hsia et al., 1999; Kamenetz et al., 2003; Chang et al., 2006), impidiendo la potenciación y aumentando la depresión sináptica (Walsh et al., 2002; Jacobsen et al., 2006; Shankar et al., 2008), o provocando la endocitosis de receptores glutamatérgicos

(Kamenetz et al., 2003; Oddo et al., 2003; Almeida et al., 2005; Snyder et al., 2005; Hsieh et al., 2006; Shankar et al., 2007; Nimmrich et al., 2008), alteraciones que son coherentes con la disminución de la actividad neuronal, y que podrían estar contribuyendo a la reducción del disparo de la red local que se detectó cerca de las placas de A β en los animales APP/PS1. Asimismo, estudios morfológicos *post mortem* en humanos han demostrado que las neuritas que atraviesan los depósitos extracelulares del péptido A β presentan una geometría anormal, más intrincada, que podría estar modificando la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos, impidiendo la activación sincrónica de grupos neuronales en los que convergen las mismas aferencias (Knowles et al., 1999; Buldyrev et al., 2000). Estas predicciones han sido confirmadas *in vivo* en un modelo murino de la AD (Stern et al., 2004), y podrían estar relacionadas con la menor sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma, y la disminución del disparo de la red local, que están presentes cerca de las placas de A β en el modelo APP/PS1 aquí caracterizado.

La reducción progresiva de la actividad neuronal y la disminución de la sincronización espontánea a gamma, que también ha sido descrita en otros modelos animales de la AD (Palop et al., 2007; Verret et al., 2012), son alteraciones bien establecidas en pacientes de la enfermedad (Silverman et al., 2001; Stam et al., 2002; Prvulovic et al., 2005; Gillespie et al., 2016), y podrían estar relacionadas con los déficits cognitivos que le son característicos, y que también están presentes en el modelo APP/PS1 (Kilgore et al., 2010; D'Amelio et al., 2011; Montarolo et al., 2013). Los resultados aquí obtenidos sugieren que las placas de A β están contribuyendo a estas alteraciones, que podrían tener un carácter local, circunscrito a la vecindad de los depósitos extracelulares de A β . La afectación local de las neuronas que se encuentran cerca de las placas de A β ha sido descrita en otros estudios *in vivo*, mediante el empleo de técnicas de imagen que permiten visualizar el influjo de calcio en el citoplasma celular, usado como medida indirecta del disparo neuronal. En estos estudios, se ha descrito que el modelo APP/PS1 presenta neuronas hiperactivas exclusivamente en la vecindad de las placas de A β (Busche et al., 2008), así como una disrupción de la propagación de la SO que es dependiente de los niveles de A β , y que puede ser revertida mediante el incremento de la inhibición GABAérgica rápida (Busche et al., 2015). Ello apunta a un aumento de la excitabilidad cortical asociada a la deposición amiloide en este modelo, resultados que están en clara oposición a los obtenidos en el presente trabajo, en el que se sugiere que la actividad neuronal está reducida alrededor de las placas de A β .

6. Discusión

Se ha demostrado que el grado de actividad sináptica modula la liberación amiloide desde el terminal presináptico, incrementándose cuando la actividad aumenta, y que a su vez, la elevación de los niveles de A β provoca la depresión de la transmisión sináptica excitatoria (Kamenetz et al., 2003; Cirrito et al., 2005; Tampellini et al., 2010; Bero et al., 2011; Yamamoto et al., 2015), lo que ha llevado a formular la hipótesis de que en condiciones no patológicas A β puede formar parte de un sistema de retroalimentación negativa que mantiene la excitabilidad neuronal dentro de un rango fisiológicamente saludable (Kamenetz et al., 2003; Hsieh et al., 2006; Venkitaramani et al., 2007). Lo anterior sugiere que la deposición amiloide puede estar asociada al aumento de la excitabilidad cortical pero también a su disminución, lo que podría estar relacionado con los resultados aparentemente contradictorios entre el presente y otros trabajos, así como en estudios conducidos en pacientes de la enfermedad, que han descrito hiperexcitabilidad cortical y una predisposición aumentada a sufrir crisis epilépticas (Palop and Mucke, 2009), pero también una reducción de la actividad neuronal (Stam et al., 2002; Prvulovic et al., 2005; Gillespie et al., 2016) y una disminución del metabolismo cortical (Silverman et al., 2001; Johnson et al., 2012). La complejidad de la respuesta de la red cortical a la presencia del péptido A β subraya la necesidad de profundizar en los mecanismos que generan tanto la hiperexcitabilidad como la hipoexcitabilidad que se han asociado a la AD, así como la necesidad de identificar qué alteraciones son manifestaciones primarias de la enfermedad, y cuáles representan un proceso compensatorio. Por ejemplo, la disminución de la actividad neuronal podría ser una respuesta orientada a contrarrestar al aumento de la excitabilidad cortical, teniendo un papel protector en la AD, pero a su vez podría estar contribuyendo a los déficits cognitivos característicos de la enfermedad. En apoyo de esta idea, se ha demostrado que la inhibición de la actividad sináptica disminuye la acumulación amiloide en el modelo Tg19959, pero también el número de sinapsis y los niveles de sinaptofisina, empeorando su función cognitiva (Tampellini et al., 2010), lo que sugiere que las intervenciones orientadas a disminuir la excitabilidad cortical podrían tener un efecto beneficioso sobre algunos aspectos de la enfermedad, a costa de empeorar otros de sus síntomas (Palop et al., 2006; Palop and Mucke, 2010a).

En resumen, la actividad de onda lenta registrada en la vecindad de las placas del péptido β -amiloide en el modelo APP/PS1 presenta un menor disparo de la red local durante los *Up states* y los *Down states* que la registrada lejos de ellas, junto con una menor sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma, sugiriendo una reducción local de la excitabilidad cortical alrededor de las placas de A β . Esta reducción de la actividad neuronal podría represen-

tar un mecanismo compensatorio, y estar contribuyendo a los déficits cognitivos característicos del modelo APP/PS1 y la AD.

6.1.5. Oscilaciones lentas en el modelo del Síndrome X Frágil *Fmr1*KO y efecto de la subexpresión del receptor cannabinoide CB1

La actividad de onda lenta en el modelo del FXS *Fmr1*KO fue caracterizada en animales con los fondos genéticos C57BL/6J y FVB.129, y comparada con sus respectivos controles. Los resultados obtenidos demuestran que los parámetros de la SO no difieren entre los animales *Fmr1*KO y control cuando el gen *Fmr1* es silenciado en ratones con fondo genético FVB.129, indicando que las diferencias entre ambas cepas modulan la expresión del fenotipo de red en este modelo. La dependencia del fondo genético en las alteraciones que presenta el modelo *Fmr1*KO ya había sido reportada en otros estudios, en los que se ha descrito que las capacidades cognitivas de los animales con fondo genético FVB.129 son más sensibles al silenciamiento de *Fmr1* que las de los animales con fondo genético C57BL/6J (Paradee et al., 1999; Dobkin et al., 2000; Spencer et al., 2011). Este fenómeno, que podría deberse a la presencia de genes modificadores diferencialmente expresados en ambas cepas, no afecta de manera exclusiva al gen *Fmr1*, pues se ha demostrado que el fondo genético puede alterar el desarrollo de fenotipos inducidos por el silenciamiento de otros genes (Skarnes et al., 1992; Sibia and Wagner, 1995; Threadgill et al., 1995), tener una influencia en el crecimiento (LeCouter et al., 1998), la actividad locomotora (Kelly et al., 1998), el desarrollo cerebral (McNamara et al., 1998), el efecto que ejercen las drogas psicoactivas (Broadhurst, 1978) o el grado de susceptibilidad a la muerte neuronal debida a excitotoxicidad (Schauwecker and Steward, 1997), entre otros.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo indican que, mientras algunas características genéticas de la cepa C57BL/6J pueden atenuar el deterioro cognitivo provocado por el silenciamiento del gen *Fmr1* (Paradee et al., 1999; Dobkin et al., 2000; Spencer et al., 2011), las características genéticas de la cepa FVB.129 podrían estar atenuando las alteraciones en la actividad cortical de onda lenta aquí caracterizada o, alternativamente, que las características de la cepa C57BL/6J podrían estar amplificando dichas alteraciones, pues aunque las diferencias entre los animales *Fmr1*KO y control con fondo genético FVB.129 no fueron significativas, tendieron a producirse en la misma dirección que las detectadas en los animales con fondo

genético C57BL/6J. Lo anterior sugiere que la influencia del silenciamiento de *Fmr1* sobre los parámetros de la SO podría ser más sutil que la influencia del fondo genético o, dicho de otra manera, que el fenotipo de red en los animales *Fmr1KO* podría estar determinado en mayor medida por el fondo genético que por la mutación en sí misma. Se ha argumentado que esta sensibilidad diferencial de las cepas FVB.129 y C57BL/6J al silenciamiento de *Fmr1* puede estar reflejando el impacto que ejerce el fondo genético en el fenotipo humano del síndrome, lo cual sería consistente con la alta heterogeneidad que presenta, sugiriendo que otros genes pueden jugar un papel relevante a la hora de determinar la severidad de las alteraciones debidas a la mutación de *FMRI* (Spencer et al., 2011). Futuros estudios podrán clarificar cuáles son los factores genéticos responsables de la afectación diferencial de los parámetros de la SO en ambas cepas, lo que permitiría identificar los factores que atenúan el fenotipo de red en estos animales, y quizás en los humanos con FXS, abriendo la puerta a nuevas dianas o estrategias terapéuticas.

A diferencia de lo observado en el modelo *Fmr1KO* con fondo genético FVB.129, cuando el gen *Fmr1* fue silenciado en animales con fondo genético C57BL/6J los parámetros de la SO difirieron sustancialmente entre los animales *Fmr1KO* y control. La frecuencia de la SO fue significativamente mayor en los animales *Fmr1KO*, y ello se debió a un acortamiento de sus *Up states* y sus *Down states* respecto a los control, en las cuatro áreas corticales estudiadas. El aumento de la frecuencia oscilatoria en los animales *Fmr1KO* podría estar reflejando la hiperexcitabilidad cortical que ha sido sistemáticamente reportada en este modelo y en pacientes del síndrome (Chuang et al., 2005; Gibson et al., 2008; Curia et al., 2009; Olmos-Serrano et al., 2010; Hays et al., 2011; Testa-Silva et al., 2012), y que es consistente con su tendencia a presentar hipersensibilidad sensorial (Miller et al., 1999; Chen and Toth, 2001; Hagerman and Hagerman, 2002) y crisis epilépticas (Chen and Toth, 2001; Berry-Kravis et al., 2010). En apoyo de esta idea, el disparo de la red local durante el *Down state* fue mayor en los animales *Fmr1KO* que en los control, alteración que además podría estar provocando el acortamiento de sus *Down states*, pues las fluctuaciones de alta frecuencia durante dicho estado facilitan que se alcance el umbral crítico de excitabilidad que inicia un nuevo *Up state*, acortándose en consecuencia la duración del *Down state* cuando el disparo aumenta (Compte et al., 2003; Sanchez-Vives et al., 2017b). Asimismo, los animales *Fmr1KO* presentaron un desplazamiento hacia las altas frecuencias del pico de sincronización de las oscilaciones gamma contenidas en el *Up state*, resultado que sugiere una disminución de la retroalimentación inhibitoria que determina la periodicidad de

estas oscilaciones (Compte et al., 2008; Sanchez-Vives et al., 2010), y que es congruente con la transmisión GABAérgica deficiente que ha sido reportada en este modelo (D'Hulst and Kooy, 2007; Curia et al., 2009; Olmos-Serrano et al., 2010; Paluszkiewicz et al., 2011a; Paluszkiewicz et al., 2011b).

El aumento de la excitabilidad cortical en los animales *Fmr1KO*, que se vio reflejado en el aumento de la frecuencia oscilatoria, el mayor disparo de la red durante el *Down state* y el desplazamiento del pico de sincronización de las oscilaciones gamma hacia frecuencias más elevadas, no es consistente con la tendencia a la menor velocidad de propagación de la SO que presentaron en relación a los animales control. Ello podría deberse a que el diseño del electrodo empleado en el presente estudio permite calcular la velocidad de propagación en una única dimensión, lo que provoca que se promedien ondas que viajan en diferentes direcciones cuando hay más focos de origen y la propagación está menos polarizada, subestimando su velocidad. Alternativamente, la tendencia a la disminución de la velocidad de propagación que se observó en los animales *Fmr1KO* podría estar relacionada con la mayor densidad de espinas dendríticas que presentan estos animales, inmaduras y con una morfología alterada (Comery et al., 1997; McKinney et al., 2005; Grossman et al., 2006), que podría tener como consecuencia una desorganización del circuito cortical que afectara a su capacidad para propagar la actividad, lo cual no es incompatible con un aumento de la excitabilidad del circuito a nivel local. Con independencia de su velocidad, la mayoría de *Up states* de los animales *Fmr1KO* y control se propagaron en la dirección anteroposterior, coincidiendo con estudios previos en la corteza del ratón (Ruiz-Mejias et al., 2011) y el humano (Massimini et al., 2004), característica que también se vio reflejada en el coeficiente de variación de la frecuencia de la SO, que si bien fue menor en los animales *Fmr1KO* que en los control, en ambos grupos presentó valores más bajos en las áreas corticales anteriores que en las posteriores, sugiriendo que esta propiedad del circuito cortical está preservada en el modelo *Fmr1KO*.

La disminución de la duración del *Up state* reportada en el presente estudio contradice los resultados obtenidos en otros trabajos que han usado la SO como paradigma para estudiar la función cortical en el modelo *Fmr1KO*, y que han sido conducidos en la corteza somatosensorial de animales en período de desarrollo. Dichos trabajos han reportado que los *Up states* registrados en las neuronas excitatorias de la capa IV cortical *in vitro*, y evocados por la estimulación talámica, presentan una mayor duración en los animales *Fmr1KO* que en los control (Gibson et

al., 2008; Westmark et al., 2016), resultado que también ha sido obtenido cuando los *Up states* son registrados en las capas IV-V y generados de manera espontánea *in vivo* (Hays et al., 2011). Sin embargo, esta diferencia entre los animales *Fmr1KO* y control se atenúa con la edad (Hays et al., 2011), y no puede ser replicada en otro estudio, que no halla diferencias en la duración de los *Up states* registrados en las capas II-III (Goncalves et al., 2013). Estas divergencias pueden estar influenciadas por la heterogeneidad metodológica que existe entre estos trabajos (e.g. *in vivo* vs. *in vitro*, intracelular vs. extracelular, no anestesiados vs. anestésicos de distintas clases, actividad espontánea vs. evocada, diferentes capas corticales, diferentes métodos de detección de los *Up states*), pero uno de sus determinantes más plausible es la edad de los animales. Se han descrito numerosas alteraciones transitorias en el desarrollo del circuito cortical de los animales *Fmr1KO*, todas alrededor de la segunda-tercera semana de vida, las edades empleadas en los trabajos anteriormente citados. Estas alteraciones incluyen un retraso en la estabilización de las espinas dendríticas (Cruz-Martín et al., 2010), una distribución espacial más difusa de las conexiones entre la capa IV y las capas II-III que se normaliza en el día postnatal 22 (Bureau et al., 2008), un incremento de la conectividad entre las neuronas piramidales de la capa V que ya no puede apreciarse a la edad de tres-cuatro semanas (Testa-Silva et al., 2012) o un retraso en la desincronización abrupta de la actividad cortical espontánea que sucede alrededor del día postnatal 12 (Golshani et al., 2009; Rochefort et al., 2009). La transitoriedad de estas alteraciones sugiere que algunas de las anormalidades a nivel de red que están presentes en los animales *Fmr1KO* en período de desarrollo pueden no persistir, o expresarse de otro modo, a la edad adulta. Este parece ser el caso de la duración de los *Up states*, que mostró una ligera tendencia a ser mayor en los animales *Fmr1KO* que en los control cuando la SO fue registrada en la corteza somatosensorial de ratones de tres-cuatro semanas de edad (Fig. Supl.4), pero fue significativamente menor al ser registrada en animales adultos, de 5 meses de edad.

A pesar de las discrepancias entre el presente y los estudios anteriormente citados, en todos ellos se reportan alteraciones que son consistentes con un circuito cortical hiperexcitable y un desbalance entre la transmisión excitatoria e inhibitoria en los animales *Fmr1KO* (Gibson et al., 2008; Hays et al., 2011; Goncalves et al., 2013; Westmark et al., 2016). Ello sugiere que la hiperexcitabilidad cortical es una característica capital del FXS, que persiste en la edad adulta, si bien puede manifestarse a través de distintas alteraciones a lo largo del desarrollo.

Los mecanismos responsables de la hiperexcitabilidad cortical que está presente en el FXS no son aún del todo conocidos, pero parecen implicar la actividad incontrolada de los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) del grupo I, especialmente los receptores mGluR5 (Bear et al., 2004; Gürkan and Hagerman, 2012; Michalon et al., 2012), así como una transmisión GABAérgica deficiente (D'Hulst and Kooy, 2007; Berry-Kravis et al., 2012; Henderson et al., 2012). Se sabe que la activación postsináptica de los receptores mGluR5 promueve la síntesis de endocannabinoides (Varma et al., 2001), y que estos, a su vez, están involucrados en la depresión sináptica a largo plazo (LTD, del inglés *long-term synaptic depression*) de las sinapsis excitatorias y, especialmente, las inhibitorias (Marsicano and Lutz, 1999; Kano et al., 2009). Ello plantea la hipótesis de que esta actividad incontrolada de los receptores mGluR5 podría estar provocando una desregulación de la modulación sináptica que ejerce el sistema endocannabinoide y, de hecho, el aumento de la señalización endocannabinoide se ha asociado a un incremento de la excitabilidad cortical en el modelo *Fmr1KO* (Zhang and Alger, 2010), así como a alteraciones en la LTD (Zhang and Alger, 2010; Jung et al., 2012). En apoyo de esta idea, el bloqueo farmacológico y genético del receptor cannabinoide CB1 restaura los déficits cognitivos que presenta el modelo *Fmr1KO*, su propensión a sufrir crisis epilépticas y la morfología anormal de sus espinas dendríticas (Busquets-García et al., 2013; Busquets-García et al., 2014; Gomis-González et al., 2016), apuntando a que podría ser un tratamiento efectivo para algunas de las principales alteraciones del FXS.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran que la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 también es capaz de revertir la función cortical alterada en los animales *Fmr1KO*, normalizando la frecuencia de la SO mediante el incremento de la duración de sus *Down states* y sus *Up states*, que ya no difirieron respecto a los animales control. La elongación del *Up state* en respuesta al bloqueo de los receptores CB1 se ha descrito en otro trabajo, que la ha vinculado a un incremento en la frecuencia de los potenciales inhibitorios postsinápticos en las neuronas piramidales (Pava et al., 2014), sugiriendo que esta intervención reduce la excitabilidad cortical. Ello es coherente con la disminución del disparo de la red local durante el *Down state* que presentaron los animales *Fmr1KO* que subexpresaban el receptor CB1, subexpresión que también provocó que el pico de sincronización de las oscilaciones gamma durante el *Up state* se desplazara hacia las bajas frecuencias, lo que podría estar relacionado con una retroalimentación inhibitoria más eficaz en estos animales. Ello apunta a que la reversión del fenotipo de red identificada en el presente estudio, así como otros efectos beneficiosos que se han repor-

tado en el modelo *Fmr1*KO al bloquear el receptor CB1 (Busquets-Garcia et al., 2013; Busquets-Garcia et al., 2014; Gomis-González et al., 2016), podrían deberse a una disminución de la excitabilidad cortical.

La mayoría de parámetros de la SO fueron modulados por la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 de manera diferencial en los animales *Fmr1*KO y control, indicando una clara interacción entre la función del gen *Fmr1* y el sistema endocannabinoide. Algunos ejemplos son la duración del *Up state*, que aumentó de manera significativa en la mayoría de áreas corticales de los animales *Fmr1*KO pero tendió a reducirse en los animales control, el disparo relativo de la red, que tendió a aumentar en los animales *Fmr1*KO pero disminuyó en los control, o la sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma durante los *Up states*, que aumentó en los animales *Fmr1*KO pero disminuyó en los animales control. El esclarecimiento de los mecanismos que determinan la respuesta diferencial de los animales *Fmr1*KO y control a la subexpresión del receptor cannabinoide CB1 queda fuera del alcance esta tesis, pero dada la amplia distribución de CB1 en la corteza y estructuras subcorticales (Herkenham et al., 1990; Zurolo et al., 2010; Callén et al., 2012), la implicación del sistema endocannabinoide en la regulación de la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria (Freund et al., 2003; Kano et al., 2009), y su capacidad moduladora de los patrones de actividad de la red cortical (Hajós et al., ; Freund et al., 2003; Gerdeman and Lovinger, 2003; Goonawardena et al., 2011; Kucewicz et al., 2011), es razonable esperar que el efecto neto de su manipulación sea complejo, y que altere los parámetros de red en distintas direcciones dependiendo del estado previo de la función cortical que, como ha demostrado la caracterización llevada a cabo en esta tesis, difiere entre los animales *Fmr1*KO y control.

Para concluir, los parámetros de la oscilación lenta difieren entre los animales *Fmr1*KO y control cuando el gen *Fmr1* es silenciado en ratones con fondo genético C57BL/6J, pero no cuando es silenciado en ratones con fondo genético FVB.129, indicando que las diferencias entre ambas cepas modulan la expresión del fenotipo de red en este modelo. Los animales *Fmr1*KO con fondo genético C57BL/6J presentan una frecuencia de la oscilación lenta significativamente mayor que la de los animales control, junto con una reducción de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un mayor disparo de la red durante el *Down state* y un desplazamiento hacia las altas frecuencias del pico de sincronización de las oscilaciones gamma durante el *Up state*, desviaciones que pueden ser revertidas

mediante la subexpresión del receptor cannabinoide CB1. Los resultados obtenidos sugieren que la red cortical de los animales *Fmr1KO* es más excitable que la de los animales control, hiperexcitabilidad que podría estar relacionada con los déficits cognitivos y las alteraciones conductuales que son características del síndrome, y añaden evidencia en favor del potencial terapéutico que podría tener el bloqueo del receptor CB1 en el FXS.

6.2. Discusión general

A lo largo de esta tesis se ha utilizado como paradigma para estudiar la función cortical la SO, el patrón rítmico cerebral más prominente durante el SWS y bajo ciertos tipos de anestesia, demostrando que la actividad cortical emergente de los modelos de la AD 3xTg-AD y SAMP8, y del modelo del FXS *Fmr1KO*, aparece perturbada en relación a los animales control. Estas perturbaciones son el resultado de las alteraciones a nivel celular y sináptico que presentan estos modelos, y podrían estar contribuyendo a los déficits cognitivos que les son característicos, y que reproducen el deterioro cognitivo asociado a las enfermedades que representan.

Notablemente, varias de estas perturbaciones en relación a los animales control fueron consistentes entre los dos modelos de la AD estudiados, como la menor frecuencia de la SO, el aumento de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación del ciclo oscilatorio, o el desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state*, alteraciones que sugieren que la red cortical de los animales 3xTg-AD y SAMP8 es menos excitable que la de los animales control. Estas similitudes, sin embargo, se dieron al comparar los animales SAMP8 de 5 o 7 meses de edad con los animales 3xTg-AD de 20 meses, desfase temporal que podría deberse al envejecimiento acelerado que presenta el modelo SAMP8, cuya esperanza de vida es un 40% más corta que la de su grupo control, los animales SAMR1 (Takeda, 2009), y que la de los animales 3xTg-AD (Forster et al., 2003; Yuan et al., 2009; Olkhanud et al., 2012). Ello sugiere que la esperanza de vida media, que es una medida de la aceleración del envejecimiento, es una variable relevante que es necesario tomar en consideración a la hora de comparar los hallazgos obtenidos en diferentes modelos animales, especialmente en aquellos que representan enfermedades neurodegenerativas asociadas a la vejez.

Una de las anormalidades electroencefalográficas más ampliamente reportada en pacientes de la AD es el desplazamiento del espectro de potencia hacia frecuencias más bajas, desplaza-

miento conocido como “enlentecimiento del EEG” (Soininen and Riekkinen, 1992; Dauwels et al., 2010; Tsolaki et al., 2014; Engels et al., 2016), y que correlaciona positivamente con la severidad de la enfermedad (Hughes et al., 1989; Kowalski et al., 2001) y la magnitud del deterioro cognitivo (revisado en Jeong, 2004). El desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state* que presentaron los animales 3xTg-AD y SAMP8 es reminiscente de dicho enlentecimiento, y aporta evidencia a favor de la adecuación de estos modelos para investigar las alteraciones funcionales que tienen lugar durante la AD, pues existen muy pocos estudios que describan anomalías espectrales en modelos animales de la enfermedad similares a las que se producen en humanos (Sabbagh et al., 2013). Observaciones previas de nuestro grupo han demostrado que las alteraciones espectrales que tienen lugar durante el *Up state* se mantienen en el estado cerebral de vigila (Ruiz-Mejias et al., 2016), sugiriendo que el desplazamiento del espectro de potencia hacia las bajas frecuencias que presentan los animales SAMP8 y 3xTg-AD persistirá en dicho estado, hipótesis que deberá ser comprobada en futuros estudios, que además deberán determinar cuál es la relación entre esta alteración y los déficits cognitivos que presentan estos modelos.

Aunque se sabe que la AD es un desorden complejo y de etiología multifactorial, en el que numerosas alteraciones a nivel subcelular, celular, sináptico y de red interactúan entre sí, los mecanismos responsables de estas alteraciones, así como la secuencia temporal en la que se producen e interactúan, son aún desconocidos (Selkoe, 2002; Palop et al., 2006; Savioz et al., 2009; Marques et al., 2010; Palop and Mucke, 2010a; Korczyn, 2012; Canter et al., 2016). La disminución de la excitabilidad cortical a la que apuntan los resultados obtenidos en los animales 3xTg-AD y SAMP8 debe interpretarse en el contexto de dicha complejidad pues, aunque son congruentes con la reducción progresiva de la actividad neuronal (Silverman et al., 2001; Stam et al., 2002; Prvulovic et al., 2005; Gillespie et al., 2016) y la disminución del metabolismo cortical (Silverman et al., 2001; Johnson et al., 2012) que han sido descritos en pacientes de la AD, la propensión a sufrir crisis epilépticas y la hiperexcitabilidad cortical son también características distintivas de la enfermedad (Palop and Mucke, 2009; Palop and Mucke, 2010b; D'Amelio and Rossini, 2012; Born, 2015; Palop and Mucke, 2016; Vossel et al., 2017). Además, estas dos manifestaciones, aparentemente contradictorias, pueden ser dependientes del estado cerebral y convivir en el mismo estadio del proceso degenerativo, pues se ha demostrado que regiones corticales que aparecen hipometabólicas en estado de reposo pueden, a su vez, mostrar aumentos aberrantes de actividad neuronal durante la adquisición de nuevas memorias (Minoshima

et al., 1997; Sperling et al., 2009). A pesar de que ambas alteraciones han sido sistemáticamente asociadas a la acumulación del péptido A β , una de las principales marcas histopatológicas de la AD (Querfurth and LaFerla, 2010; Selkoe, 2011), el hipometabolismo cortical puede ser independiente de dicha acumulación (Forster et al., 2012; Landau et al., 2012; Altmann et al., 2015), y también lo es la disminución de la excitabilidad cortical que sugieren los resultados obtenidos en los animales 3xTg-AD y SAMP8, ya que los animales SAMP8 no presentan placas de A β hasta los 18 meses de edad (Pallas et al., 2008), y las resonancias magnéticas que realizamos en los animales 3xTg-AD de 20 meses revelaron una muy escasa deposición amiloide. Asimismo, se ha demostrado que la presencia de A β puede provocar hiperexcitabilidad cortical, ya sea en sus formas solubles (Busche et al., 2012) o insolubles (Palop et al., 2007; Busche et al., 2008; Minkeviciene et al., 2009; Grienberger et al., 2012), pero también una reducción de la transmisión sináptica excitatoria que conduce a la disminución de la actividad neuronal (Hsia et al., 1999; Kamenetz et al., 2003; Snyder et al., 2005; Hsieh et al., 2006), resultados coherentes con los obtenidos en el presente trabajo, en el que se observó que el disparo de la red local está reducido cerca de las placas de A β en el modelo de amiloidosis APP/PS1.

Así pues, tanto el aumento como la disminución de la excitabilidad cortical son alteraciones que están presentes en la AD, y ambas pueden estar relacionadas con la acumulación del péptido A β , o depender de mecanismos ajenos a su deposición. Asimismo, y puesto que en la gran mayoría de casos la AD es una enfermedad de inicio tardío y asociada a la vejez (Harvey et al., 2003), es muy probable que algunos de estos mecanismos estén reflejando el propio proceso de envejecimiento fisiológico, o bien interaccionen con él. De hecho, se ha demostrado que los modelos con mutaciones en APP y/o PS1 presentan déficits de aprendizaje y alteraciones en la plasticidad sináptica que también se producen en los animales control de edad avanzada (Gruart et al., 2008), y los resultados obtenidos en esta tesis muestran que el disparo de la red local evoluciona de manera similar a medida que los animales 3xTg-AD y control envejecen, pero no así el resto de parámetros de la SO, apoyando la idea de que en el mismo estadio del proceso degenerativo coexisten cambios relacionados con el envejecimiento fisiológico y otros relacionados con el desarrollo patológico de la AD.

Futuros estudios deberán clarificar cuál es el curso temporal de las alteraciones a nivel celular y sináptico que son específicas de la AD, cómo se relacionan con la acumulación del péptido A β , y de qué manera interactúan entre sí a lo largo del tiempo para dar lugar a la disrupción de

la función cortical que, en última instancia, es la responsable de los déficits cognitivos que están presentes en la enfermedad.

Los resultados aquí obtenidos en los animales SAMP8 y 3xTg-AD apoyan la noción de que dicha función cortical puede verse alterada en ausencia de agregados del péptido A β , y de que puede hacerlo en la misma dirección en dos modelos de la AD que presentan notables diferencias entre sí, como distintos fondos genéticos, presencia o ausencia de manipulaciones genéticas, o una esperanza de vida media desigual. Notablemente, las alteraciones que mostraron estos dos modelos fueron contrarias a las que se observaron en el modelo del FXS *Fmr1KO*, que presentó una frecuencia de la SO mayor que la de los animales control, así como una disminución de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación del ciclo oscilatorio, junto con un aumento del disparo de la red durante el *Down state* y un desplazamiento hacia las altas frecuencias del pico de sincronización de las oscilaciones gamma durante el *Up state*, sugiriendo que, en oposición a los modelos de la AD y en concordancia con lo observado en otros síndromes del espectro autista (Markram and Markram, 2010), la red cortical de los animales *Fmr1KO* es más excitable que la de los animales control.

Lo anterior apunta a que algunos parámetros de la red cortical se alteran de manera específica en función de la enfermedad examinada, y también que distintos mecanismos patológicos a nivel celular y sináptico podrían converger en las mismas alteraciones de red, sugiriendo que las estrategias orientadas a la restauración de la actividad normal podrían convertirse en una diana terapéutica común a diferentes patologías, y que la detección de la función cortical alterada, por ejemplo mediante el EEG, podría representar una herramienta útil, no invasiva y económica, para su diagnóstico, la monitorización de su progresión, o la evaluación de la efectividad de potenciales tratamientos (Jeong, 2004; Reinhold et al., 2005; Ahmadlou et al., 2010; Lee et al., 2015).

La caracterización de la SO llevada a cabo a lo largo de esta tesis demuestra que sus parámetros son sensibles a las alteraciones que presentan los modelos SAMP8, 3xTg-AD, y *Fmr1KO*, proporcionando una estimación del estado de la red cortical que parece discriminar entre los modelos de la AD y el FXS. Estos parámetros, además, fueron modulados por la edad y en respuesta a intervenciones que ya han reportado efectos beneficiosos en estos modelos (Alvarez-Lopez et al., 2013; Busquets-Garcia et al., 2013; Bayod et al., 2015), apuntando a que reflejan tanto los cambios que ocurren durante el desarrollo como la naturaleza degenerativa de la AD, y que pueden ser indicativos de la efectividad de potenciales tratamientos.

El estudio de las oscilaciones lentas, por tanto, proporciona un fenotipo de red que puede ser contrastado con el que está presente en humanos, sugiriendo las anormalidades que subyacen a la actividad de red perturbada, así como los mecanismos de red implicados en los déficits cognitivos que muestran estos modelos y los pacientes de las enfermedades que representan. Más aún, el deterioro de la actividad de onda lenta podría estar contribuyendo a las alteraciones del sueño que se han descrito en los pacientes de la AD y el FXS (Kronk et al., 2009; Tawfik et al., 2009; Wirojanan et al., 2009; Kronk et al., 2010; Ju et al., 2014), así como tener un papel fisiopatológico en los déficits cognitivos que son comunes en estas enfermedades, pues la SO ha sido relacionada con la consolidación de los trazos de memoria adquiridos durante la vigilia (Marshall et al., 2006; Peyrache et al., 2009), la homeostasis, recalibración e inducción de la plasticidad sináptica (Reig et al., 2006; Chauvette et al., 2012; Tononi and Cirelli, 2014), o el mantenimiento básico de las neuronas que forman parte de la red cortical (Vyazovskiy and Harris, 2013). Futuros estudios deberán comprobar si las alteraciones aquí detectadas persisten durante el SWS y el estado de vigilia activa, y determinar cómo estas alteraciones se relacionan con los déficits cognitivos que están presentes en estos modelos y los pacientes de la AD y el FXS.

7. CONCLUSIONES

1. Las alteraciones que presentan los modelos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO* se reflejan en la actividad cortical emergente espontánea, que aparece perturbada en relación a los animales control.
2. El envejecimiento de los animales control del modelo 3xTg-AD se caracteriza por un aumento progresivo de la frecuencia de la oscilación lenta desde los 7 a los 20 meses de edad, provocado por un acortamiento de sus *Down states* pero sobretodo de sus *Up states*, que va acompañado de un incremento del disparo de la red local y de un desplazamiento hacia las altas frecuencias del espectro de potencia medio durante los *Up states*, sugiriendo que el aumento de la excitabilidad cortical es una de las características del envejecimiento fisiológico en el ratón.
3. Los parámetros de la oscilación lenta presentan pocas diferencias entre los animales control y 3xTg-AD a los 7 meses de edad, pero son modulados por el envejecimiento de manera diferencial en ambos grupos. El envejecimiento de los animales 3xTg-AD se caracteriza por un aumento del disparo de la red local que va acompañado de una tendencia a la elongación del *Up state* y de un alargamiento significativo del *Down state*, así como de un incremento en la variabilidad del ciclo oscilatorio. Ello sugiere una alteración de los mecanismos de red que determinan la alternancia entre los *Up states* y los *Down states*, que resulta en una red cortical menos flexible, que tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado.
4. A los 20 meses de edad, los animales 3xTg-AD presentan una frecuencia de la oscilación lenta significativamente menor que la de los animales control, junto con un incremento significativo de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un menor disparo relativo de la red y un desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state*, lo que sugiere que su red cortical podría ser menos excitable que la de los animales control.

7. Conclusiones

5. Los parámetros de la oscilación lenta en el modelo SAMP8 y su control, SAMR1, se mantienen relativamente estables durante la transición de los 5 a los 7 meses de edad, pero los animales SAMP8 presentan una frecuencia de la oscilación lenta significativamente menor que la de los animales control, junto con un incremento significativo de la duración del *Up state*, del *Down state* y del coeficiente de variación de la SO, así como un menor disparo de la red durante el *Down state* y un desplazamiento hacia las bajas frecuencias del espectro de potencia medio durante el *Up state*, lo que sugiere que la red cortical de los animales SAMP8 podría ser menos excitable que la de los animales SAMR1.
6. La regulación a la baja de los mecanismos de adaptación dependientes de actividad implicados en la terminación del *Up state*, junto con el menor disparo de la red durante el *Down state*, podrían estar causando la elongación de los *Up states* y los *Down states* en los animales SAMP8, elongación que resulta en una red cortical menos flexible, que tiene mayores dificultades que la de los animales control para cambiar de estado.
7. La realización de ocho semanas de ejercicio físico voluntario no consigue cancelar las diferencias entre los animales SAMP8 y SAMR1, pero reduce el disparo relativo de la red y aumenta la sincronización de las altas frecuencias durante el *Down state* en ambos grupos, atenuando los efectos de la edad sobre estos parámetros. Ello sugiere que los parámetros de la SO podrían ser marcadores efectivos de la progresión del envejecimiento, así como de la efectividad de los tratamientos orientados a su prevención o reversión.
8. La actividad de onda lenta registrada cerca de las placas del péptido β -amiloide en el modelo APP/PS1 presenta un menor disparo de la red local durante los *Up states* y los *Down states* que la registrada lejos de ellas, junto con una menor sincronización de la actividad en el rango de frecuencias beta-gamma y una disminución de la entropía de la señal durante el *Down state*, sugiriendo una reducción de la excitabilidad cortical alrededor de las placas de β -amiloide.
9. Los parámetros de la oscilación lenta difieren entre los animales *Fmr1*KO y control cuando el gen *Fmr1* es silenciado en ratones con fondo genético C57BL/6J, pero no cuando es silen-

ciado en ratones con fondo genético FVB.129, indicando que las diferencias entre ambas cepas modulan la expresión del fenotipo de red en este modelo.

10. Los animales *Fmr1KO* con fondo genético C57BL/6J presentan una frecuencia de la oscilación lenta significativamente mayor que la de los animales control, junto con una reducción de la duración del *Up state* y del *Down state*, así como un mayor disparo de la red durante el *Down state* y un desplazamiento hacia las altas frecuencias del pico de sincronización de las oscilaciones gamma durante el *Up state*, lo que sugiere que su red cortical podría ser más excitable que la de los animales control.
11. La subexpresión del receptor cannabinoide CB1 restaura los parámetros de red alterados en los animales *Fmr1KO*, sugiriendo que podría ser un tratamiento efectivo para normalizar la hiperexcitabilidad cortical que presenta dicho modelo.
12. Los modelos de la Enfermedad de Alzheimer 3xTg-AD y SAMP8 presentan desviaciones similares respecto a los animales control, y opuestas a las que presenta el modelo del Síndrome X frágil *Fmr1KO*, sugiriendo que algunos parámetros de la oscilación lenta se alteran de manera específica en función de la enfermedad examinada.
13. Las oscilaciones lentas proporcionan una estimación del estado de la red cortical, y sugieren los mecanismos de red que pueden subyacer a los déficits cognitivos que presentan los modelos 3xTg-AD, SAMP8 y *Fmr1KO*. Futuros estudios deberán comprobar si las alteraciones aquí detectadas persisten durante el sueño de onda lenta y el estado de vigilia activa, y determinar cómo estas alteraciones se relacionan con los déficits cognitivos que están presentes en estos modelos y los pacientes de la Enfermedad de Alzheimer y el Síndrome X Frágil.

TABLAS Y FIGURAS SUPLEMENTARIAS

Parámetro	Grupo	Edad	PrL_HD	PrL_HI	M1_HD	M1_HI	S1_HD	S1_HI	V1_HD	V1_HI	PrL_p	M1_p	S1_p	V1_p
SO freq.	Wt	3 meses	0.75±0.1	0.74±0.11	0.72±0.13	0.76±0.15	0.76±0.11	0.82±0.17	0.77±0.09	0.78±0.11	0.73	0.62	0.43	0.73
		7 meses	0.64±0.13	0.61±0.11	0.63±0.12	0.64±0.13	0.59±0.07	0.61±0.06	0.64±0.07	0.62±0.06	0.21	0.91	0.45	0.22
		14 meses	0.79±0.16	0.79±0.15	0.73±0.18	0.73±0.17	0.7±0.12	0.7±0.12	0.77±0.15	0.76±0.16	0.88	1.00	1.00	0.91
	3xTg	7 meses	0.85±0.19	0.83±0.17	0.9±0.20	0.9±0.19	0.95±0.2	0.95±0.22	0.9±0.13	0.89±0.16	0.53	1.00	0.90	0.85
		20 meses	0.65±0.14	0.6±0.13	0.62±0.17	0.64±0.15	0.67±0.22	0.72±0.18	0.70±0.17	0.66±0.15	0.55	1.00	0.69	1.00
		3 meses	0.43±0.06	0.44±0.06	0.45±0.05	0.44±0.05	0.41±0.04	0.39±0.05	0.39±0.04	0.39±0.05	0.62	0.79	0.52	0.97
Up dur.	Wt	7 meses	0.48±0.06	0.49±0.06	0.47±0.07	0.47±0.07	0.46±0.04	0.44±0.04	0.42±0.05	0.42±0.04	0.91	0.95	0.35	0.47
		14 meses	0.4±0.07	0.4±0.06	0.38±0.04	0.38±0.04	0.38±0.04	0.38±0.05	0.36±0.05	0.37±0.05	0.80	0.90	0.84	0.77
		20 meses	0.35±0.06	0.36±0.05	0.31±0.07	0.31±0.07	0.29±0.07	0.29±0.05	0.31±0.05	0.31±0.05	0.32	0.96	0.71	0.75
	3xTg	7 meses	0.39±0.09	0.39±0.08	0.4±0.07	0.41±0.1	0.38±0.07	0.39±0.06	0.38±0.08	0.39±0.06	0.86	0.89	0.89	0.72
		20 meses	0.48±0.05	0.48±0.05	0.44±0.1	0.42±0.09	0.39±0.08	0.37±0.08	0.39±0.07	0.38±0.05	0.69	0.73	0.84	0.89
		3 meses	1.04±0.17	1.02±0.19	1.12±0.28	1.11±0.29	1.10±0.11	1.10±0.12	1.06±0.13	1.06±0.13	0.91	0.62	0.91	0.73
Down dur.	Wt	7 meses	1.47±0.81	1.41±0.47	1.28±0.22	1.28±0.22	1.37±0.19	1.38±0.18	1.32±0.14	1.32±0.14	0.63	0.95	0.95	0.96
		14 meses	1.10±0.24	1.11±0.23	1.26±0.35	1.26±0.31	1.35±0.27	1.35±0.26	1.22±0.36	1.22±0.37	0.80	1.00	0.96	0.98
		20 meses	1.12±0.04	1.11±0.39	0.97±0.25	0.97±0.24	1±0.29	1±0.33	1.02±0.24	1.07±0.26	0.53	1.00	1.00	0.85
	3xTg	7 meses	1.17±0.31	1.17±0.33	1.34±0.34	1.32±0.32	1.28±0.38	1.28±0.39	1.29±0.39	1.3±0.44	1.00	1.00	0.99	0.92
		20 meses	1.56±0.29	1.6±0.28	1.91±0.59	1.9±0.63	1.99±0.92	1.84±0.76	1.48±0.34	1.53±0.34	0.84	0.90	0.69	0.89
		3 meses	0.39±0.09	0.33±0.09	0.39±0.18	0.46±0.20	0.51±0.17	0.61±0.19	0.46±0.16	0.53±0.13	0.14	0.52	0.21	0.24
CVSO	Wt	7 meses	0.57±0.26	0.43±0.2	0.33±0.19	0.35±0.24	0.37±0.14	0.48±0.24	0.49±0.22	0.41±0.18	0.16	0.98	0.28	0.44
		14 meses	0.4±0.15	0.41±0.10	0.43±0.13	0.45±0.12	0.48±0.21	0.45±0.24	0.47±0.19	0.44±0.17	0.84	0.65	0.61	0.60
		20 meses	0.41±0.14	0.41±0.17	0.3±0.05	0.31±0.05	0.37±0.12	0.38±0.15	0.41±0.16	0.39±0.17	0.90	0.72	1.00	0.85
	3xTg	7 meses	0.46±0.19	0.45±0.13	0.43±0.22	0.46±0.19	0.40±0.25	0.38±0.24	0.39±0.18	0.36±0.16	0.95	0.48	0.91	0.58
		20 meses	0.65±0.3	0.53±0.22	0.52±0.09	0.47±0.12	0.71±0.34	0.76±0.23	0.61±0.3	0.54±0.18	0.69	0.41	1.00	0.89
		3 meses	4.28±0.3	4.25±0.28	4.18±0.27	4.15±0.29	4.14±0.17	4.11±0.22	4.22±0.16	4.34±0.17	0.91	0.97	0.91	0.14
FR Up	Wt	7 meses	3.88±0.32	3.9±0.37	3.88±0.18	4.03±0.28	3.99±0.28	4.11±0.28	4.27±0.32	4.29±0.3	0.98	0.17	0.32	0.91
		14 meses	4.01±0.47	3.99±0.43	3.9±0.26	3.99±0.29	4.32±0.34	4.42±0.43	4.36±0.37	4.41±0.31	0.96	0.55	0.61	0.53
		20 meses	5.35±0.52	5.5±0.52	5.69±0.3	5.72±0.29	6.03±0.39	6.08±0.5	5.59±0.29	6.15±0.44	0.80	0.79	1.00	0.34
	3xTg	7 meses	4.04±0.31	4±0.33	3.87±0.22	3.94±0.31	4.40±0.4	4.64±0.43	4.50±0.36	4.48±0.4	1.00	0.37	0.13	0.83
		20 meses	5.33±0.52	5.37±0.34	5.16±0.36	5.36±0.45	5.89±0.69	5.96±0.53	6.06±0.32	6.37±0.41	1.00	0.55	0.84	0.68
		3 meses	3.17±0.2	3.13±0.2	3.04±0.19	3.06±0.21	3.21±0.23	3.20±0.2	3.12±0.2	3.19±0.13	0.47	0.67	1.00	0.18
FR Down	Wt	7 meses	2.98±0.16	2.95±0.17	2.88±0.15	2.93±0.16	2.99±0.17	3.05±0.19	3.02±0.15	3.04±0.13	0.66	0.35	0.28	0.61
		14 meses	2.97±0.18	2.97±0.22	2.85±0.14	2.88±0.16	3.05±0.29	3.06±0.25	3.04±0.2	3.13±0.22	0.96	0.69	0.79	0.32
		20 meses	4.01±0.39	4.30±0.45	4.07±0.24	4.24±0.39	4.27±0.37	4.43±0.44	4.10±0.26	4.36±0.39	0.32	0.33	0.80	0.28
	3xTg	7 meses	3.01±0.14	30.5±0.22	2.92±0.11	2.93±0.14	3.20±0.26	3.29±0.32	3.16±0.21	3.16±0.20	0.76	1.00	0.48	0.83
		20 meses	4.30±0.63	4.32±0.29	4.03±0.56	4.15±0.46	4.45±0.69	4.52±0.55	4.58±0.51	4.88±0.05	0.84	0.73	1.00	0.48
		3 meses	1.46±0.35	1.44±0.26	1.58±0.29	1.55±0.38	1.39±0.35	1.37±0.28	1.74±0.24	1.83±0.31	0.73	0.73	0.97	0.62
FR rel.	Wt	7 meses	1.21±0.3	1.26±0.32	1.42±0.21	1.54±0.28	1.56±0.24	1.58±0.24	1.87±0.31	1.91±0.32	0.80	0.17	1.00	0.88
		14 meses	1.41±0.6	1.35±0.55	1.47±0.34	1.53±0.33	1.89±0.42	2.05±0.47	1.98±0.43	1.93±0.43	0.72	0.55	0.35	0.73
		20 meses	1.88±0.43	1.62±0.41	2.33±0.37	2.11±0.47	2.64±0.36	2.48±0.32	2.79±0.31	2.74±0.54	0.38	0.28	0.62	1.00
	3xTg	7 meses	1.41±0.49	1.31±0.34	1.34±0.37	1.41±0.39	1.72±0.42	1.94±0.38	1.94±0.41	1.89±0.44	0.78	0.64	0.08	0.95
		20 meses	1.41±0.34	1.4±0.19	1.6±0.58	1.77±0.57	2.16±0.49	2.09±0.41	2.03±0.65	2.02±0.64	1.00	0.90	0.84	1.00
		3 meses	1.17±0.07	1.14±0.07	0.95±0.1	0.95±0.06	1.08±0.12	1.03±0.1	1.03±0.09	1±0.08	0.34	0.97	0.38	0.47
Up Entr.	Wt	7 meses	1.13±0.12	1.08±0.14	0.97±0.1	0.9±0.09	0.97±0.09	0.96±0.09	1.01±0.09	0.94±0.08	0.18	0.06	0.70	0.08
		14 meses	1.19±0.14	1.19±0.014	1.10±0.11	1.03±0.13	0.99±0.14	0.97±0.13	1±0.07	1±0.09	0.96	0.21	0.72	0.98
		20 meses	1.03±0.17	1±0.15	0.95±0.12	0.97±0.11	0.95±0.08	0.95±0.08	0.9±0.05	0.96±0.06	0.53	0.80	1.00	0.06
	3xTg	7 meses	1.13±0.19	1.14±0.12	1.10±0.16	1.04±0.15	1.08±0.12	1.02±0.1	1.04±0.09	1.04±0.09	0.76	0.28	0.15	0.56
		20 meses	1.09±0.16	1±0.15	0.98±0.17	0.91±0.21	0.92±0.21	0.89±0.17	0.99±0.11	0.98±0.12	0.55	0.73	0.84	1.00
		3 meses	1.15±0.18	1.06±0.18	1.09±0.15	1.04±0.14	1.11±0.12	1.07±0.10	1.09±0.09	1.03±0.10	0.38	0.62	0.27	0.14
Down Entr.	Wt	7 meses	1.21±0.16	1.18±0.17	1.13±0.10	1.04±0.15	1.08±0.13	1.05±0.12	1.10±0.09	1.05±0.12	0.42	0.03	0.66	0.28
		14 meses	1.22±0.14	1.17±0.2	1.16±0.12	1.10±0.19	1.13±0.2	1.11±0.19	1.07±0.15	1.05±0.15	0.96	0.55	0.64	0.73
		20 meses	1.03±0.17	1.04±0.16	0.88±0.16	0.93±0.21	0.9±0.1	0.93±0.1	0.89±0.14	0.88±0.2	1.00	1.00	0.62	1.00
	3xTg	7 meses	1.22±0.10	1.16±0.22	1.18±0.09	1.11±0.16	1.16±0.11	1.08±0.11	1.09±0.11	1.06±0.16	0.84	0.18	0.66	0.61
		20 meses	1.18±0.12	1.17±0.03	1.15±0.18	1.04±0.23	0.97±0.33	0.86±0.33	1.04±0.20	1.08±0.16	0.84	0.56	0.42	0.89

Tabla suplementaria 1. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo 3xTg-AD y su control. Las diferencias entre ambos hemisferios se evaluaron mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida=0.0125), con la que no se encontró ninguna diferencia significativa. Los datos corresponden a la media \pm SD. Wt (*control*), PrL (*corteza prelámbica o prefrontal medial*), M1 (*corteza motora primaria*), S1 (*corteza somatosensorial primaria*) y V1 (*corteza visual primaria*). HD (*hemisferio derecho*), HI (*hemisferio izquierdo*). p (*valor p*).

Oscilaciones lentas en la red cortical alterada
Tablas y figuras suplementarias

Parámetro	Grupo	PrL_HD	PrL_HI	M1_HD	M1_HI	S1_HD	S1_HI	V1_HD	V1_HI	PrL_p	M1_p	S1_p	V1_p	
SO frec.	R1	5 meses	0.89 ±0.21	0.91 ±0.19	1.02 ±0.34	1.08 ±0.31	1.14 ±0.21	1.12 ±0.17	1.04 ±0.19	0.98 ±0.20	0.88	0.70	0.88	0.88
		7 meses	0.88 ±0.11	0.85 ±0.08	1.05 ±0.26	0.99 ±0.22	0.97 ±0.28	0.96 ±0.30	0.81 ±0.14	0.79 ±0.14	0.64	0.44	1.00	0.72
		7 m_ej	0.92 ±0.12	0.88 ±0.10	1.13 ±0.17	1.12 ±0.18	0.94 ±0.09	1.03 ±0.18	0.89 ±0.16	0.89 ±0.17	0.62	0.87	0.38	1.00
	P8	5 meses	0.66 ±0.30	0.66 ±0.31	0.70 ±0.15	0.74 ±0.12	0.70 ±0.15	0.72 ±0.17	0.68 ±0.16	0.72 ±0.14	0.83	0.71	1.00	0.53
		7 meses	0.73 ±0.11	0.72 ±0.11	0.88 ±0.18	0.83 ±0.11	0.85 ±0.12	0.75 ±0.11	0.73 ±0.11	0.69 ±0.14	0.79	0.66	0.13	0.48
		7 m_ej	0.72 ±0.11	0.69 ±0.13	0.82 ±0.14	0.77 ±0.13	1.01 ±0.27	0.98 ±0.18	0.67 ±0.13	0.73 ±0.13	0.64	0.57	0.87	0.38
Up dur.	R1	5 meses	0.51 ±0.10	0.51 ±0.08	0.50 ±0.13	0.48 ±0.12	0.46 ±0.08	0.46 ±0.07	0.48 ±0.08	0.50 ±0.09	0.88	0.40	0.88	0.88
		7 meses	0.52 ±0.06	0.54 ±0.06	0.53 ±0.09	0.55 ±0.1	0.54 ±0.14	0.56 ±0.15	0.56 ±0.07	0.58 ±0.08	0.64	0.72	0.79	0.44
		7 m_ej	0.50 ±0.05	0.54 ±0.05	0.50 ±0.06	0.53 ±0.09	0.52 ±0.05	0.51 ±0.07	0.51 ±0.07	0.53 ±0.07	0.19	0.50	0.87	0.57
	P8	5 meses	0.51 ±0.23	0.51 ±0.23	0.68 ±0.09	0.65 ±0.05	0.59 ±0.06	0.59 ±0.07	0.62 ±0.07	0.60 ±0.07	0.83	0.62	0.90	0.62
		7 meses	0.59 ±0.06	0.61 ±0.06	0.59 ±0.07	0.62 ±0.03	0.53 ±0.05	0.59 ±0.05	0.58 ±0.06	0.62 ±0.07	0.54	0.66	0.04	0.25
		7 m_ej	0.61 ±0.05	0.65 ±0.09	0.63 ±0.08	0.67 ±0.08	0.51 ±0.08	0.55 ±0.07	0.62 ±0.07	0.63 ±0.06	0.27	0.32	0.27	0.72
Down dur.	R1	5 meses	0.90 ±0.42	0.84 ±0.34	0.61 ±0.21	0.59 ±0.20	0.57 ±0.12	0.65 ±0.24	0.69 ±0.23	0.78 ±0.37	0.88	0.70	0.68	0.88
		7 meses	0.82 ±0.11	0.81 ±0.10	0.63 ±0.19	0.70 ±0.21	0.75 ±0.24	0.76 ±0.27	0.93 ±0.17	0.93 ±0.19	0.95	0.38	0.87	0.87
		7 m_ej	0.79 ±0.16	0.77 ±0.16	0.61 ±0.10	0.60 ±0.12	0.77 ±0.13	0.72 ±0.14	0.84 ±0.22	0.81 ±0.22	0.72	0.79	0.50	0.57
	P8	5 meses	0.79 ±0.40	0.80 ±0.40	1.05 ±0.33	1.05 ±0.32	1.12 ±0.26	1.09 ±0.25	1.17 ±0.30	1.11 ±0.26	0.93	1.00	1.00	0.80
		7 meses	1.01 ±0.18	1.03 ±0.19	0.94 ±0.22	0.97 ±0.20	1.05 ±0.17	1.12 ±0.18	1.21 ±0.29	1.21 ±0.31	0.86	0.86	0.48	1.00
		7 m_ej	1.12 ±0.31	1.14 ±0.32	1.02 ±0.27	1.05 ±0.27	0.89 ±0.20	0.91 ±0.14	1.26 ±0.34	1.19 ±0.33	0.79	0.87	0.79	0.64
CVSO	R1	5 meses	0.51 ±0.32	0.45 ±0.26	0.28 ±0.10	0.39 ±0.16	0.39 ±0.20	0.45 ±0.27	0.35 ±0.30	0.39 ±0.27	0.88	0.40	0.88	1.00
		7 meses	0.51 ±0.08	0.41 ±0.08	0.47 ±0.11	0.52 ±0.20	0.49 ±0.22	0.51 ±0.22	0.53 ±0.18	0.48 ±0.17	0.02	0.38	0.87	0.57
		7 m_ej	0.48 ±0.11	0.42 ±0.12	0.57 ±0.16	0.58 ±0.08	0.56 ±0.15	0.61 ±0.16	0.51 ±0.16	0.48 ±0.16	0.19	0.50	0.50	0.79
	P8	5 meses	0.36 ±0.22	0.42 ±0.26	0.50 ±0.14	0.64 ±0.19	0.54 ±0.17	0.52 ±0.19	0.51 ±0.16	0.60 ±0.11	0.47	0.38	0.90	0.31
		7 meses	0.45 ±0.13	0.45 ±0.11	0.67 ±0.08	0.69 ±0.08	0.72 ±0.11	0.67 ±0.11	0.68 ±0.15	0.60 ±0.16	0.86	0.60	0.66	0.29
		7 m_ej	0.53 ±0.14	0.53 ±0.10	0.71 ±0.15	0.67 ±0.13	0.68 ±0.12	0.73 ±0.15	0.58 ±0.18	0.71 ±0.24	0.87	0.50	0.44	0.38
FR Up	R1	5 meses	3.85 ±0.40	3.86 ±0.34	3.73 ±0.22	3.84 ±0.13	3.72 ±0.21	3.88 ±0.19	3.80 ±0.31	4.23 ±0.22	0.88	0.70	0.34	0.05
		7 meses	3.87 ±0.21	3.94 ±0.33	3.80 ±0.22	3.86 ±0.20	3.76 ±0.26	3.79 ±0.10	3.85 ±0.22	3.85 ±0.19	0.95	0.57	0.44	0.87
		7 m_ej	3.71 ±0.22	3.80 ±0.22	3.72 ±0.22	3.74 ±0.16	3.65 ±0.24	3.85 ±0.19	3.86 ±0.26	3.87 ±0.23	0.50	0.95	0.87	0.44
	P8	5 meses	3.27 ±1.46	3.30 ±1.48	3.45 ±0.15	3.67 ±0.18	4.17 ±0.38	3.98 ±0.21	3.90 ±0.22	3.95 ±0.13	0.64	0.05	0.38	0.62
		7 meses	3.74 ±0.33	3.77 ±0.32	3.62 ±0.25	3.81 ±0.24	3.50 ±0.17	3.66 ±0.19	3.77 ±0.20	3.94 ±0.23	0.79	0.13	0.018	0.09
		7 m_ej	3.72 ±0.13	3.69 ±0.22	3.59 ±0.14	3.64 ±0.20	3.56 ±0.24	3.51 ±0.14	3.78 ±0.17	3.87 ±0.20	1.00	0.79	0.87	0.44
FR Down	R1	5 meses	3.20 ±0.30	3.22 ±0.31	3.17 ±0.27	3.27 ±0.28	3.25 ±0.28	3.41 ±0.28	3.28 ±0.24	3.51 ±0.27	0.88	0.40	0.34	0.34
		7 meses	3.04 ±0.15	3.04 ±0.14	3.06 ±0.23	3.03 ±0.16	3.12 ±0.21	3.13 ±0.19	3.02 ±0.17	3.00 ±0.17	0.95	0.95	1.00	0.64
		7 m_ej	3.09 ±0.18	3.10 ±0.19	3.05 ±0.19	3.10 ±0.19	3.08 ±0.14	3.29 ±0.14	3.11 ±0.25	3.15 ±0.26	0.95	0.57	0.72	0.10
	P8	5 meses	2.59 ±1.15	2.58 ±1.15	2.82 ±0.16	2.92 ±0.18	3.23 ±0.21	3.15 ±0.13	3.00 ±0.13	3.12 ±0.20	1.00	0.20	0.62	0.38
		7 meses	2.86 ±0.18	2.85 ±0.20	2.80 ±0.12	2.82 ±0.12	2.89 ±0.11	2.91 ±0.12	2.80 ±0.11	2.85 ±0.12	0.66	0.66	0.73	0.34
		7 m_ej	2.81 ±0.12	2.78 ±0.13	2.79 ±0.04	2.78 ±0.06	3.01 ±0.19	2.95 ±0.10	2.82 ±0.09	2.90 ±0.13	0.44	0.64	0.72	0.10
FR rel.	R1	5 meses	0.86 ±0.54	0.82 ±0.51	0.48 ±0.55	0.49 ±0.47	0.54 ±0.30	0.56 ±0.31	0.66 ±0.43	0.83 ±0.52	0.89	1.00	0.58	0.33
		7 meses	1.42 ±0.21	1.45 ±0.40	1.23 ±0.34	1.28 ±0.30	1.06 ±0.26	1.16 ±0.13	1.39 ±0.20	1.45 ±0.16	0.72	0.79	0.23	0.50
		7 m_ej	1.02 ±0.31	1.11 ±0.21	1.02 ±0.36	0.93 ±0.30	0.86 ±0.30	0.80 ±0.28	1.22 ±0.26	1.16 ±0.25	0.72	0.95	0.79	0.79
	P8	5 meses	1.08 ±0.59	1.12 ±0.60	0.92 ±0.34	1.15 ±0.32	1.44 ±0.50	1.25 ±0.43	1.34 ±0.34	1.21 ±0.45	0.93	0.25	0.38	0.80
		7 meses	1.43 ±0.45	1.42 ±0.38	1.19 ±0.30	1.38 ±0.33	0.98 ±0.23	1.18 ±0.31	1.52 ±0.28	1.71 ±0.35	1.00	0.11	0.16	0.06
		7 m_ej	1.42 ±0.23	1.43 ±0.26	1.11 ±0.25	1.20 ±0.28	0.79 ±0.30	0.79 ±0.23	1.50 ±0.25	1.49 ±0.32	1.00	0.57	0.95	1.00
Up Entr.	R1	5 meses	1.02 ±0.08	0.98 ±0.09	1.16 ±0.23	1.02 ±0.14	1.10 ±0.12	1.12 ±0.14	1.21 ±0.06	1.05 ±0.14	0.68	0.70	1.00	0.11
		7 meses	0.92 ±0.08	0.94 ±0.09	1.00 ±0.11	0.96 ±0.10	1.05 ±0.12	0.94 ±0.10	0.89 ±0.07	0.89 ±0.09	0.57	0.57	0.16	0.87
		7 m_ej	1.06 ±0.13	1.03 ±0.07	1.00 ±0.06	1.00 ±0.04	1.10 ±0.13	1.06 ±0.08	0.98 ±0.12	0.95 ±0.09	0.64	0.72	0.23	0.72
	P8	5 meses	0.78 ±0.35	0.76 ±0.34	1.04 ±0.15	0.85 ±0.16	0.96 ±0.15	0.95 ±0.14	0.86 ±0.11	0.91 ±0.11	0.74	0.05	0.80	0.62
		7 meses	0.91 ±0.13	0.91 ±0.14	0.92 ±0.10	0.84 ±0.11	1.01 ±0.08	0.98 ±0.09	0.83 ±0.08	0.80 ±0.08	0.93	0.03	0.48	0.66
		7 m_ej	0.87 ±0.07	0.90 ±0.09	0.90 ±0.09	0.88 ±0.14	1.06 ±0.09	1.03 ±0.09	0.81 ±0.05	0.87 ±0.09	0.44	0.95	0.57	0.27
Down Entr.	R1	5 meses	1.37 ±0.09	1.33 ±0.11	1.34 ±0.08	1.24 ±0.13	1.37 ±0.07	1.37 ±0.10	1.37 ±0.08	1.28 ±0.09	0.88	0.40	1.00	0.11
		7 meses	1.43 ±0.04	1.38 ±0.07	1.28 ±0.09	1.24 ±0.14	1.30 ±0.10	1.22 ±0.17	1.36 ±0.05	1.34 ±0.05	0.049	0.64	0.38	0.57
		7 m_ej	1.44 ±0.03	1.32 ±0.12	1.29 ±0.07	1.11 ±0.15	1.34 ±0.12	1.24 ±0.10	1.39 ±0.04	1.30 ±0.08	0.001	0.004	0.04	0.010
	P8	5 meses	1.00 ±0.49	1.00 ±0.47	1.32 ±0.13	1.20 ±0.15	1.38 ±0.06	1.29 ±0.09	1.33 ±0.07	1.17 ±0.18	0.74	0.09	0.05	0.09
		7 meses	1.42 ±0.05	1.39 ±0.06	1.34 ±0.10	1.16 ±0.18	1.41 ±0.05	1.34 ±0.06	1.39 ±0.05	1.31 ±0.07	0.13	0.005	0.018	0.05
		7 m_ej	1.42 ±0.03	1.40 ±0.04	1.33 ±0.06	1.23 ±0.10	1.42 ±0.03	1.36 ±0.05	1.39 ±0.06	1.29 ±0.07	0.44	0.02	0.03	0.006

Tabla suplementaria 2. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo SAMP8 y su control. Las diferencias entre ambos hemisferios se evaluaron mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida=0.0125), con la que solo se encontraron diferencias significativas en la entropía del *Down state*, especialmente en los animales control que habían realizado el protocolo de ejercicio voluntario. Los datos corresponden a la media \pm SD. R1 (*SAMR1, control*), P8 (*SAMP8*). PrL (*corteza prelámbica o prefrontal medial*), M1 (*corteza motora primaria*), S1 (*corteza somatosensorial primaria*) y V1 (*corteza visual primaria*). HD (*hemisferio derecho*), HI (*hemisferio izquierdo*). p (*valor p*).

Parámetro	Grupo	PrL_HD	PrL_HI	M1_HD	M1_HI	S1_HD	S1_HI	V1_HD	V1_HI	PrL_p	M1_p	S1_p	V1_p	
SO frec.	Wt	C57Bl/6j	0.80 ±0.09	0.80 ±0.11	0.90 ±0.22	0.87 ±0.16	0.80 ±0.13	0.82 ±0.15	0.87 ±0.09	0.87 ±0.10	0.80	0.96	0.88	0.96
		FVB.129	0.87 ±0.17	0.86 ±0.17	0.99 ±0.20	0.98 ±0.21	1.16 ±0.34	1.15 ±0.33	1.08 ±0.22	1.08 ±0.21	0.71	1.00	1.00	1.00
		CB1Hz	1.00 ±0.16	1.00 ±0.16	0.91 ±0.13	0.90 ±0.15	0.90 ±0.10	0.89 ±0.09	0.98 ±0.17	0.98 ±0.18	0.95	0.79	0.73	0.93
	KO	C57Bl/6j	1.05 ±0.09	1.05 ±0.09	1.14 ±0.14	1.15 ±0.13	1.03 ±0.11	1.07 ±0.14	1.06 ±0.07	1.06 ±0.07	0.90	0.90	0.47	1.00
		FVB.129	1.01 ±0.32	1.01 ±0.32	1.15 ±0.41	1.20 ±0.38	0.98 ±0.22	1.05 ±0.19	1.00 ±0.15	1.02 ±0.16	0.93	0.69	0.69	0.93
		CB1Hz	0.91 ±0.15	0.90 ±0.14	0.98 ±0.13	0.96 ±0.14	0.87 ±0.15	0.91 ±0.12	0.93 ±0.17	0.88 ±0.17	0.72	0.87	0.64	0.44
Up dur.	Wt	C57Bl/6j	0.36 ±0.02	0.35 ±0.02	0.37 ±0.07	0.38 ±0.06	0.37 ±0.07	0.36 ±0.08	0.35 ±0.06	0.35 ±0.07	0.57	0.44	0.79	1.00
		FVB.129	0.38 ±0.07	0.37 ±0.06	0.37 ±0.05	0.35 ±0.05	0.37 ±0.07	0.35 ±0.11	0.34 ±0.04	0.33 ±0.04	0.80	0.53	0.53	0.71
		CB1Hz	0.30 ±0.05	0.31 ±0.05	0.35 ±0.05	0.34 ±0.05	0.29 ±0.05	0.28 ±0.04	0.26 ±0.04	0.26 ±0.04	1.00	0.73	0.66	1.00
	KO	C57Bl/6j	0.30 ±0.03	0.30 ±0.03	0.27 ±0.03	0.28 ±0.02	0.26 ±0.04	0.23 ±0.03	0.26 ±0.01	0.25 ±0.02	1.00	0.90	0.52	0.93
		FVB.129	0.40 ±0.09	0.39 ±0.10	0.42 ±0.08	0.40 ±0.05	0.43 ±0.13	0.37 ±0.08	0.36 ±0.07	0.31 ±0.01	0.81	0.69	0.39	0.24
		CB1Hz	0.32 ±0.05	0.32 ±0.05	0.35 ±0.04	0.35 ±0.07	0.33 ±0.04	0.33 ±0.05	0.35 ±0.05	0.35 ±0.05	0.79	0.95	0.87	0.95
Down dur.	Wt	C57Bl/6j	1.20 ±0.20	1.21 ±0.20	1.21 ±0.25	1.20 ±0.24	1.30 ±0.31	1.33 ±0.31	1.28 ±0.35	1.28 ±0.34	0.50	1.00	0.64	1.00
		FVB.129	0.94 ±0.22	0.96 ±0.24	0.77 ±0.25	0.79 ±0.26	0.66 ±0.24	0.68 ±0.24	0.73 ±0.21	0.74 ±0.21	0.80	0.80	1.00	1.00
		CB1Hz	0.91 ±0.23	0.92 ±0.22	1.11 ±0.28	1.15 ±0.28	1.10 ±0.22	1.10 ±0.20	0.99 ±0.34	0.99 ±0.35	0.95	0.73	0.86	0.93
	KO	C57Bl/6j	0.81 ±0.16	0.81 ±0.16	0.79 ±0.07	0.79 ±0.06	0.88 ±0.07	0.88 ±0.11	0.85 ±0.08	0.85 ±0.08	0.93	0.85	0.67	1.00
		FVB.129	0.71 ±0.21	0.73 ±0.22	0.64 ±0.20	0.61 ±0.20	0.74 ±0.21	0.71 ±0.21	0.78 ±0.20	0.81 ±0.22	0.93	0.69	0.93	0.93
		CB1Hz	0.96 ±0.16	0.96 ±0.15	0.90 ±0.15	0.92 ±0.14	1.09 ±0.23	1.10 ±0.24	1.08 ±0.23	1.10 ±0.24	0.95	0.87	0.95	0.57
CVSO	Wt	C57Bl/6j	0.54 ±0.09	0.53 ±0.07	0.71 ±0.08	0.68 ±0.07	0.56 ±0.17	0.63 ±0.15	0.65 ±0.20	0.64 ±0.18	0.87	0.23	0.32	0.87
		FVB.129	0.32 ±0.10	0.32 ±0.11	0.29 ±0.09	0.26 ±0.07	0.45 ±0.24	0.42 ±0.27	0.35 ±0.15	0.32 ±0.17	0.90	0.45	0.80	0.62
		CB1Hz	0.40 ±0.11	0.41 ±0.12	0.61 ±0.14	0.61 ±0.14	0.47 ±0.13	0.40 ±0.14	0.40 ±0.14	0.35 ±0.13	0.72	0.93	0.25	0.60
	KO	C57Bl/6j	0.40 ±0.07	0.41 ±0.08	0.52 ±0.10	0.54 ±0.15	0.42 ±0.07	0.48 ±0.08	0.45 ±0.09	0.44 ±0.11	0.90	0.85	0.14	0.54
		FVB.129	0.24 ±0.05	0.24 ±0.06	0.43 ±0.16	0.43 ±0.21	0.29 ±0.13	0.30 ±0.15	0.37 ±0.19	0.36 ±0.21	0.93	1.00	0.81	0.81
		CB1Hz	0.44 ±0.07	0.41 ±0.08	0.56 ±0.18	0.56 ±0.14	0.55 ±0.21	0.62 ±0.19	0.66 ±0.20	0.60 ±0.18	0.23	1.00	0.44	0.79
FR Up	Wt	C57Bl/6j	5.49 ±0.26	5.33 ±0.43	5.32 ±0.19	5.39 ±0.33	5.57 ±0.19	5.64 ±0.30	5.64 ±0.23	5.72 ±0.19	0.27	0.87	0.72	0.50
		FVB.129	6.02 ±0.23	5.90 ±0.32	5.50 ±0.24	5.49 ±0.17	5.33 ±0.29	5.25 ±0.19	5.69 ±0.23	5.43 ±0.18	0.71	1.00	0.53	0.03
		CB1Hz	4.96 ±0.17	4.97 ±0.20	4.56 ±1.34	4.61 ±1.33	4.28 ±1.93	4.32 ±1.94	4.78 ±1.47	4.84 ±1.51	0.79	0.73	0.93	0.54
	KO	C57Bl/6j	5.26 ±0.32	5.40 ±0.47	5.20 ±0.28	5.28 ±0.28	5.45 ±0.15	5.38 ±0.25	5.56 ±0.13	5.70 ±0.26	0.38	0.57	0.27	0.16
		FVB.129	6.13 ±0.55	5.61 ±1.07	5.47 ±0.34	5.18 ±0.91	5.46 ±0.24	5.43 ±0.60	5.61 ±0.22	5.32 ±0.86	0.48	0.81	0.93	0.39
		CB1Hz	5.38 ±0.34	5.43 ±0.37	5.36 ±0.33	5.29 ±0.30	5.63 ±0.36	5.60 ±0.27	5.54 ±0.30	5.80 ±0.23	0.79	0.57	0.87	0.16
FR Down	Wt	C57Bl/6j	4.18 ±0.25	4.18 ±0.28	4.15 ±0.34	4.14 ±0.34	4.43 ±0.35	4.58 ±0.47	4.32 ±0.26	4.45 ±0.29	0.95	1.00	0.87	0.50
		FVB.129	4.36 ±0.17	4.33 ±0.21	4.33 ±0.24	4.31 ±0.22	4.40 ±0.46	4.36 ±0.30	4.54 ±0.50	4.33 ±0.29	0.71	0.71	1.00	0.45
		CB1Hz	4.24 ±0.23	4.23 ±0.24	3.62 ±1.29	3.64 ±1.30	3.43 ±1.80	3.48 ±1.83	3.97 ±1.42	4.06 ±1.46	0.95	0.60	0.93	0.43
	KO	C57Bl/6j	4.38 ±0.30	4.43 ±0.34	4.43 ±0.28	4.47 ±0.28	4.63 ±0.31	4.65 ±0.22	4.67 ±0.08	4.76 ±0.14	0.79	0.67	0.57	0.19
		FVB.129	4.66 ±0.30	4.42 ±0.91	4.46 ±0.32	4.34 ±0.74	4.62 ±0.26	4.62 ±0.60	4.47 ±0.24	4.30 ±0.30	0.39	0.81	0.58	0.48
		CB1Hz	4.19 ±0.36	4.18 ±0.20	4.15 ±0.31	4.18 ±0.22	4.47 ±0.53	4.60 ±0.35	4.35 ±0.40	4.52 ±0.31	0.95	0.87	0.64	0.44
FR rel.	Wt	C57Bl/6j	2.35 ±0.49	2.16 ±0.68	2.10 ±0.32	2.17 ±0.34	1.95 ±0.47	1.79 ±0.37	2.46 ±0.47	2.27 ±0.37	0.50	0.79	0.50	0.38
		FVB.129	2.81 ±0.33	2.61 ±0.36	2.12 ±0.32	2.05 ±0.31	1.68 ±0.58	1.77 ±0.50	2.12 ±0.62	2.08 ±0.38	0.53	0.45	1.00	0.71
		CB1Hz	1.49 ±0.26	1.46 ±0.29	1.74 ±0.34	1.82 ±0.33	1.64 ±0.33	1.69 ±0.33	1.83 ±0.36	1.82 ±0.38	0.64	0.48	0.60	1.00
	KO	C57Bl/6j	1.94 ±0.59	2.11 ±0.68	1.73 ±0.54	1.72 ±0.53	1.68 ±0.31	1.78 ±0.37	1.83 ±0.21	1.98 ±0.47	0.62	0.96	0.79	0.43
		FVB.129	2.69 ±0.54	2.28 ±0.46	1.79 ±0.59	1.67 ±0.67	1.54 ±0.47	1.75 ±0.57	2.06 ±0.31	2.02 ±0.40	0.24	0.93	0.69	0.81
		CB1Hz	2.33 ±0.40	2.34 ±0.75	2.20 ±0.63	1.99 ±0.42	2.12 ±0.34	1.72 ±0.24	2.30 ±0.41	2.28 ±0.35	0.95	0.57	0.02	0.95
Up Entr.	Wt	C57Bl/6j	0.77 ±0.06	0.78 ±0.10	0.79 ±0.05	0.77 ±0.07	0.92 ±0.15	0.98 ±0.21	0.87 ±0.12	0.89 ±0.10	0.87	0.79	0.64	0.79
		FVB.129	0.92 ±0.04	0.94 ±0.05	0.84 ±0.09	0.84 ±0.12	0.87 ±0.15	0.85 ±0.11	0.89 ±0.08	0.85 ±0.10	0.62	0.90	1.00	0.53
		CB1Hz	1.13 ±0.07	1.08 ±0.09	0.95 ±0.09	0.91 ±0.08	1.02 ±0.05	0.97 ±0.08	1.06 ±0.08	1.04 ±0.05	0.27	0.60	0.09	0.54
	KO	C57Bl/6j	1.00 ±0.15	0.97 ±0.17	0.96 ±0.12	0.94 ±0.10	1.07 ±0.14	0.92 ±0.10	1.05 ±0.07	1.00 ±0.10	0.73	0.62	0.014	0.25
		FVB.129	0.91 ±0.13	0.89 ±0.13	0.82 ±0.11	0.84 ±0.14	0.87 ±0.05	0.83 ±0.08	0.86 ±0.10	0.90 ±0.15	1.00	0.93	0.30	0.58
		CB1Hz	0.85 ±0.07	0.87 ±0.15	0.88 ±0.12	0.90 ±0.13	1.01 ±0.21	1.09 ±0.12	1.01 ±0.08	0.99 ±0.05	0.95	0.87	0.19	0.38
Down Entr.	Wt	C57Bl/6j	1.12 ±0.10	1.11 ±0.15	0.97 ±0.13	0.90 ±0.14	1.08 ±0.14	1.07 ±0.14	1.05 ±0.10	0.99 ±0.10	0.79	0.38	0.95	0.27
		FVB.129	0.84 ±0.15	0.86 ±0.21	0.93 ±0.11	0.96 ±0.07	1.17 ±0.17	1.12 ±0.11	1.02 ±0.14	1.01 ±0.07	1.00	0.62	0.45	0.80
		CB1Hz	1.12 ±0.09	1.09 ±0.11	1.11 ±0.13	1.04 ±0.15	1.11 ±0.10	1.04 ±0.13	1.13 ±0.10	1.08 ±0.10	0.72	0.34	0.25	0.29
	KO	C57Bl/6j	1.06 ±0.15	0.96 ±0.23	0.96 ±0.19	0.88 ±0.19	1.00 ±0.09	0.90 ±0.20	1.01 ±0.08	0.95 ±0.11	0.34	0.34	0.24	0.25
		FVB.129	0.80 ±0.23	0.86 ±0.23	0.91 ±0.14	0.90 ±0.15	1.07 ±0.08	0.96 ±0.22	0.96 ±0.16	0.92 ±0.13	0.81	0.93	0.17	0.81
		CB1Hz	1.04 ±0.10	0.99 ±0.07	0.95 ±0.11	0.90 ±0.14	0.89 ±0.12	0.95 ±0.09	0.99 ±0.11	0.95 ±0.13	0.32	0.50	0.38	0.57

Tabla suplementaria 3. Parámetros de la SO en los hemisferios derecho e izquierdo del modelo *Fmr1KO* y su control. Las diferencias entre ambos hemisferios se evaluaron mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas, corregida para comparaciones múltiples con el método de Bonferroni (α corregida=0.0125), con la que no se encontró ninguna diferencia significativa. Los datos corresponden a la media \pm SD. Wt (*control*), KO (*Fmr1KO*). PrL (*corteza prelámbica o prefrontal medial*), M1 (*corteza motora primaria*), S1 (*corteza somatosensorial primaria*) y V1 (*corteza visual primaria*). HD (*hemisferio derecho*), HI (*hemisferio izquierdo*). p (*valor p*).

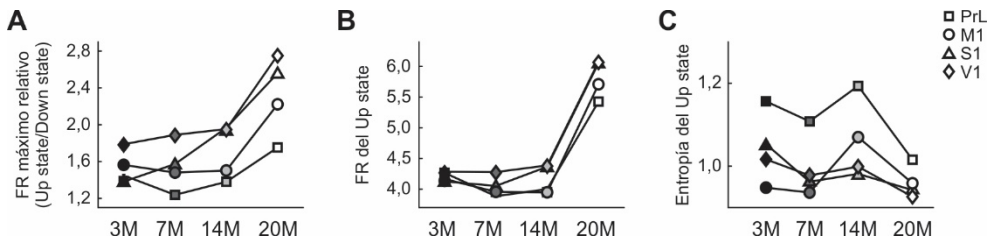


Figura suplementaria 1. Interacciones entre el área cortical y la edad en los ratones control del modelo 3xTg-AD. **A:** disparo relativo de la red (*ver métodos*) en las cuatro áreas corticales de los ratones control a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad. 3M (PrL < V1; M1 < S1; S1 < V1), 7M (PrL < M1, S1 y V1; M1 < V1; S1 < V1), 14M (PrL < S1 y V1; M1 < V1) y 20M (PrL < S1 y V1; M1 < V1). **B:** disparo durante el *Up state* en las cuatro áreas corticales de los ratones control a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad. 3M (M1 > S1), 7M (PrL > M1, S1 y V1), 14M (PrL > M1, S1 y V1), y 20M (PrL=M1=S1=V1). **C:** entropía durante el *Up state* en las cuatro áreas corticales de los ratones control a los 3, 7, 14 y 20 meses de edad. 3M (S1 < V1), 7M (PrL < S1 y V1; M1 < V1; S1 < V1), 14M (PrL < S1 y V1; M1 < V1), y 20M (PrL < S1 y V1; M1 < S1 y V1). Los símbolos representan la media. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. Las diferencias entre áreas expresadas en los paréntesis corresponden a una $\alpha < 0.0125$. 3M (3 meses de edad), 7M (7 meses de edad), 14M (14 meses de edad) y 20M (20 meses de edad). PrL (corteza prefrontal medial), M1 (corteza motora primaria), S1 (corteza somatosensorial primaria) y V1 (corteza visual primaria). FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*).

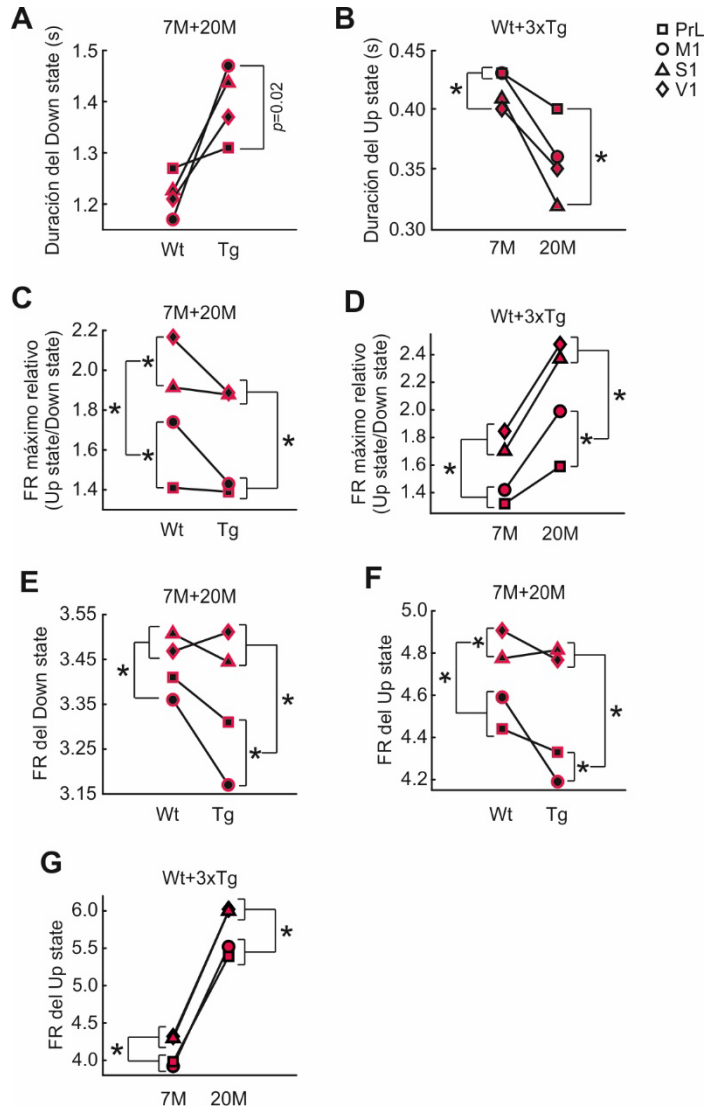


Figura suplementaria 2. Interacciones entre el área cortical y la edad o el grupo en el modelo 3xTg-AD. **A, C, E y F:** duración del *Down state*, disparo relativo de la red (*ver métodos*), disparo medio durante el *Down state* y disparo medio durante el *Up state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales de los dos grupos, con las dos edades promediadas. **B, D y G:** duración del *Up state*, disparo relativo y disparo medio durante el *Down state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales y a las dos edades, con los dos grupos promediados. Los símbolos representan la media. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para otras abreviaciones ver la figura suplementaria 1.

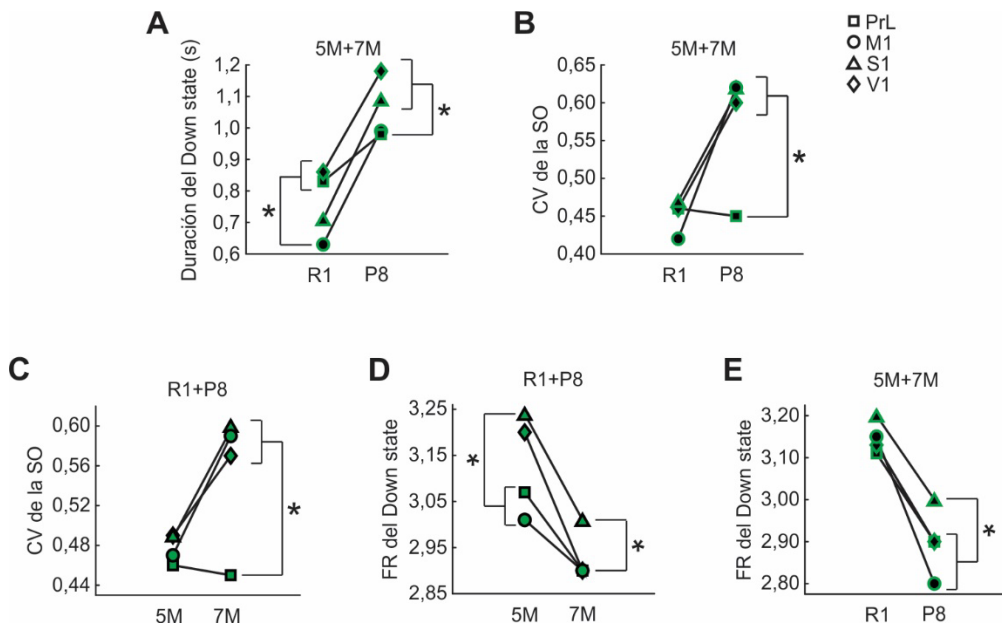


Figura suplementaria 3. Interacciones entre el área cortical y la edad o el grupo en el modelo SAMP8. **A, B y E:** duración del *Down state*, coeficiente de variación del ciclo y disparo medio durante el *Down state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales de los dos grupos, con las dos edades promediadas. **C y D:** coeficiente de variación del ciclo y disparo medio durante el *Down state*, respectivamente, en las cuatro áreas corticales y a las dos edades, con los dos grupos promediados. Los símbolos representan la media. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de medidas repetidas corregido por múltiples comparaciones. * $p < 0.0125$. R1 (*SAMR1*), P8 (*SAMP8*). FR (tasa de disparo, del inglés *firing rate*). Para las otras abreviaciones ver la figura suplementaria 1.

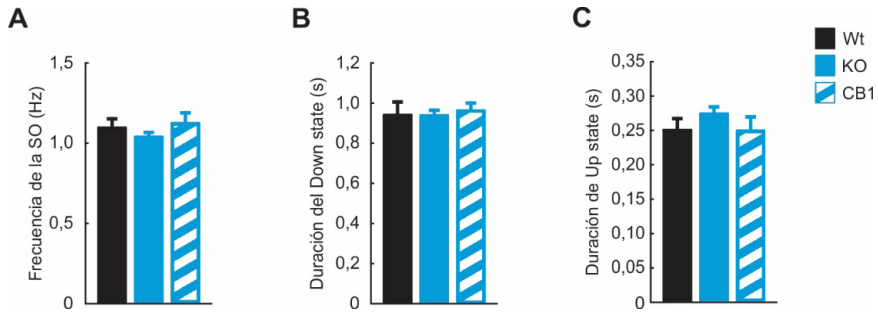


Figura suplementaria 4. Parámetros de la SO en animales *Fmr1*KO con fondo genético C57BL/6J de 1 mes de edad. **A, B y C:** frecuencia de la SO, duración del *Down state* y duración del *Up state*, respectivamente, en la corteza somatosensorial primaria de los animales control (*negro*), *Fmr1*KO (*azul*) y *Fmr1*KO heterocigotos para el receptor cannabinoide CB1 (*barras rayadas*) de 1 mes de edad. Las barras representan la media y las barras de error son el SEM. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student para muestras no relacionadas, que no reveló ninguna diferencia significativa entre los grupos.



Slow and Fast Neocortical Oscillations in the Senescence-Accelerated Mouse Model SAMP8

Patricia Castano-Prat¹, Maria Perez-Zabalza¹, Lorena Perez-Mendez¹, Rosa M. Escorihuela² and Maria V. Sanchez-Vives^{1,3*}

¹Systems Neuroscience, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain,

²Departament de Psiquiatria i Medicina Legal, Institut de Neurociències, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, ³ICREA, Barcelona, Spain

The senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) model is characterized by accelerated, progressive cognitive decline as well as Alzheimer's disease (AD)-like neurodegenerative changes, and resembles the etiology of multicausal, sporadic late-onset/age-related AD in humans. Our aim was to find whether these AD-like pathological features, together with the cognitive deficits present in the SAMP8 strain, are accompanied by disturbances in cortical network activity with respect to control mice (SAM resistance 1, SAMR1) and, if so, how the alterations in cortical activity progress with age. For this purpose, we characterized the extracellular spontaneous oscillatory activity in different regions of the cerebral cortex of SAMP8 and SAMR1 mice under ketamine anesthesia at 5 and 7 months of age. Under these conditions, slow oscillations and fast rhythms generated in the cortical network were recorded and different parameters of these oscillations were quantified and compared between SAMP8 and their control, SAMR1 mice. The average frequency of slow oscillations in SAMP8 mice was decreased with respect to the control mice at both studied ages. An elongation of the silent periods or Down states was behind the decreased slow oscillatory frequency while the duration of active or Up states remained stable. SAMP8 mice also presented increased cycle variability and reduced high frequency components during Down states. During Up states, the power peak in the gamma range was displaced towards lower frequencies in all the cortical areas of SAMP8 with respect to control mice suggesting that the spectral profile of SAMP8 animals is shifted towards lower frequencies. This shift is reminiscent to one of the principal hallmarks of electroencephalography (EEG) abnormalities in patients with Alzheimer's disease, and adds evidence in support of the suitability of the SAMP8 mouse as a model of this disease. Although some of the differences between SAMP8 and control mice were emphasized with age, the evolution of the studied parameters as SAMR1 mice got older indicates that the SAMR1 phenotype tends to converge with that of SAMP8 animals. To our knowledge, this is the first systematic characterization of the cortical slow and fast rhythms in the SAMP8 strain and it provides useful insights about the cellular and synaptic mechanisms underlying the reported alterations.

Keywords: slow waves, slow oscillations, aging, gamma, cerebral cortex, Up states, Alzheimer, brain rhythms

OPEN ACCESS

Edited by:

P. Hemachandra Reddy,
Texas Tech University Health
Sciences Center, USA

Reviewed by:

José M. Delgado-García,
Pablo de Olavide University, Spain
Daniel Ortuño-Sahagún,
Centro Universitario de Ciencias de la
Salud, Mexico

*Correspondence:

Maria V. Sanchez-Vives
msanche3@clinic.ub.es

Received: 16 February 2017

Accepted: 27 April 2017

Published: 31 May 2017

Citation:

Castano-Prat P, Perez-Zabalza M, Perez-Mendez L, Escorihuela RM and Sanchez-Vives MV (2017) Slow and Fast Neocortical Oscillations in the Senescence-Accelerated Mouse Model SAMP8. *Front. Aging Neurosci.* 9:141. doi: 10.3389/fnagi.2017.00141

INTRODUCTION

Senescence accelerated mouse (SAM) strains are animal models of accelerated aging that occur naturally and spontaneously, and were established through phenotypic selection instead of genetic engineering procedures (Takeda, 1999, 2009). Specifically, the SAM prone 8 (SAMP8) sub-strain presents accelerated, progressive cognitive decline as well as Alzheimer's disease (AD)-like neurodegenerative changes with a low incidence of other aging phenotypes (Morley, 2002; Pallàs, 2012); conversely, SAM resistance 1 (SAMR1) mice present a normal aging pattern (Takeda, 1999). The etiology of the SAMP8 mouse model resembles the etiology of multicausal, sporadic late-onset/age-related AD in humans. For example, a partial correlation with several cell cycle markers has been described between human AD brains and SAMP8 mouse brains (Casadesús et al., 2012), and it has been suggested that SAMP8 mice may closely represent the complexity of the disease given the multifactorial nature of AD (Pallas et al., 2008; Morley et al., 2012; Cheng et al., 2014). Neuropathological AD-like hallmarks described in SAMP8 mice include impaired synaptic plasticity in hippocampal newborn slices (Yang et al., 2004) and hippocampal astrogliosis (Yagi et al., 1989), A β ₄₀-positive vessels (del Valle et al., 2011) and phosphorylated Tau (Tajes et al., 2008) at 3–4 months old. Neuronal loss, microgliosis and neurofibrillary tangles have been found in the neocortex at 5–6 months of age (Suredda et al., 2006), together with a reduction in dendritic spine density in pyramidal neurons of the CA1 hippocampal region, related to memory deficits in behaving SAMP8 mice (del Valle et al., 2012). Impairments in cognitive behavioral tasks suggestive of altered hippocampal function (Chen et al., 2004; Orejana et al., 2012), as well as disrupted amygdala-prefrontal cortex communication (Ohta et al., 2001) and cortex-dependent declarative memory (López-Ramos et al., 2012), have also been reported at 6 months old. The conjunction of neuropathological, morphological and connectivity alterations present in the SAMP8 strain are likely to result in alterations in functional cortical network activity patterns, alterations that have not yet been described in this mouse model.

There are different potential approaches for the identification of such altered patterns. In this study we opted for a meso-scale study of the cortical network function that uses as a paradigm the spontaneous activity during slow wave sleep or deep anesthesia, namely the slow oscillation (SO). The analysis of SO provides information about different parameters of the cortical function (e.g., excitability, wave propagation, power in different frequency bands) and has been used before for the characterization of different mouse models of disease (Gibson et al., 2008; Busche et al., 2015; Ruiz-Mejias et al., 2016). Cortical SO consist in a rhythmic pattern (≤ 1 Hz) with alternating periods of neuronal firing and synaptic activity, or Up states, interspersed with rather silent, inactive periods, or Down states (Steriade et al., 1993). Persistent activity during Up states is maintained by the recurrency within the network, and its properties and frequency content are often comparable to those occurring during cortical processing in the awake state (Steriade et al., 1996b; Steriade and Timofeev, 2003; MacLean et al., 2005; Destexhe et al., 2007;

Luczak et al., 2007; Compte et al., 2008). SO have been described in different species (Haider et al., 2006; Sakata and Harris, 2009; Chauvette et al., 2010) including humans (Massimini et al., 2004; Csercsa et al., 2010), using both *in vitro* (Sanchez-Vives and McCormick, 2000; Rigas and Castro-Alamancos, 2007) and *in vivo* (Fellin et al., 2009; Ruiz-Mejias et al., 2011) conditions. Therefore, the SO constitutes a well-preserved and characterized network phenomenon that could be indicative of underlying alterations at the cellular and synaptic levels.

The aim of this study was to determine whether SAMP8 mice present disturbances in spontaneous cortical network activity when compared with the normal-aging SAMR1 mice and, if so, how the aging process affects the normal and disturbed cortical network activity. For this, we measured and compared several parameters of the SO across different cortical areas in anesthetized SAMP8 and SAMR1 mice at 5 and 7 months old. This phenomenological description of SAMP8 mice may give insights into the underlying cellular and synaptic alterations in AD patients and may guide future therapeutical strategies.

MATERIALS AND METHODS

Animals

The SAM mouse was originally generated from AKR/J mice at the University of Kyoto by Dr. Takeda (Takeda, 1999). The mice included in this study were bred at the University of Barcelona and kindly provided by Dr. Pallas (Pallas et al., 2008). Five-month-old (SAMR1 $n = 3$; SAMP8 $n = 7$) and 7-month-old (SAMR1 $n = 8$; SAMP8 $n = 9$) adult female mice were included in the study of cortical electrophysiology. Mice were cared for and treated in accordance with Spanish regulatory laws (BOE 256; 25-10-1990), which comply with the European Union guidelines on protection of vertebrates used for experimentation (Strasbourg 3/18/1986). All experiments were approved by the Ethics Committee at the Hospital Clinic (Barcelona, Spain). Mice were kept under standard conditions (room temperature $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 12:12-h light-dark cycle, lights on at 08:00 a.m.), with food (A04, Harlan, Spain) and water available *ad libitum* throughout the study.

In Vivo Extracellular Recordings

Anesthesia was induced by means of intraperitoneal injection of ketamine (100 mg/kg) and medetomidine (1.3 mg/kg). Atropine (0.3 mg/kg) and methylprednisolone (30 mg/kg) were administered subcutaneously to prevent respiratory secretions and inflammation, respectively. A tracheotomy was performed to increase stability during the recordings. After this procedure, the mouse was placed in a stereotaxic frame, and air enriched with oxygen was delivered to the mouse through a thin silicon tube placed at 0.5–1 cm from the tracheal cannula. Continuous infusion of ketamine ($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) was delivered subcutaneously with a pump to maintain a constant level of anesthesia (Ruiz-Mejias et al., 2011). Body temperature was maintained at $37\text{--}38^\circ\text{C}$ throughout the experiment. Following Paxinos and Franklin (2008), bilateral craniotomies were made at four sites in each mouse: AP

2.3 mm from bregma, L 0.4 mm (prelimbic cortex (PrL) or medial prefrontal cortex); AP 0.5 mm, L 1.5 mm (primary motor cortex, M1); AP -1.5 mm, L 2.5 mm (primary somatosensory cortex, S1); and AP -2.5 mm, L 1.5 mm (primary visual cortex, V1). Cortical recordings were obtained from deep layers (1.1–1.2 mm deep in PrL, 0.9–1.0 mm in M1, 0.8–0.9 mm in S1 and 0.8–0.9 mm in V1) by means of 1–2 M Ω tungsten microelectrodes (tip size less than 10 μ m) insulated with a plastic coating except for the tip (FHC, Bowdoin, ME, USA). Spontaneous local field potential (LFP) recordings were obtained simultaneously and bilaterally from each cortical area. LFP recordings provide information about the local neuronal population—within 250 μ m according to Katzner et al. (2009)—including synaptic potentials and, when high-pass-filtered, the multiunit activity (MUA). The recording of multichannel LFPs from different areas during spontaneous activity therefore informs about the state of different neuronal ensembles, their firing rates (FRs), rhythmic activity, synchronization in different frequency bands and wave propagation. All these parameters allow a detailed comparison between SAMR1 and SAMP8 and an estimation of properties such as excitability or excitatory/inhibitory balance. In each animal, the four cortical areas were recorded in a counterbalanced order to avoid any influence of anesthesia levels, even though a constant level of anesthesia was maintained throughout the experiment. Arrays of 16 aligned electrodes separated by 100 μ m (Neuronexus) were used to record activity propagation. The array was placed at 0.9–1.2 mm from the cortical surface and parallel to the midline in PrL, M1 and S1 cortices. The signal was amplified with a multichannel system (Multi Channel Systems), digitized at 20 kHz with a CED acquisition board and acquired with Spike 2 software (Cambridge Electronic Design) unfiltered.

Data Analysis

To assess cortical network activity in SAMP8 and SAMR1 mice, we analyzed and compared several parameters of the SO: its mean frequency, Up and Down state duration, speed of Up state propagation, the coefficient of variation (CV) of the Up-Down state period, the population FR and the non-linear sample entropy (SampEn). Detection of Up and Down states from the recorded signals was based on three main fingerprints of the Up states: the slow LFP deflection, the gamma rhythm and the neuronal firing. These three features are reflected in three different time series: (1) the SO envelope; (2) the envelope of the variance of the gamma-filtered LFP (Mukovski et al., 2007); and (3) the estimation of MUA (Reig et al., 2010; Sanchez-Vives et al., 2010). From each LFP we obtained a highly processed time series as a linear combination of these three features. The contribution of each one was weighted by principal component analysis (PCA). As the three signals correspond to three different frequency bands, this method is very robust against colored noise or band-limited electrode malfunction. Up and Down states were singled out by setting a threshold in this highly processed time series. Parameters of the SO were computed from bilateral recordings in the four recorded areas. After Up and Down state detection, mean Up and Down durations were obtained.

The frequency of the SO was the inverse of the duration of the whole Up-Down cycle. The CV of the frequency of the SO was the ratio between the standard deviation and its mean frequency.

For the estimation of propagation speed we recorded SO with a 16-channel array with electrodes separated by 100 μ m. Up states detected in different channels were grouped in waves using a recursive algorithm. For a set of Up states to be a wave they had to appear once in each channel within a certain time window, adjusted at each iteration. Subsequently, small waves were recollected in full waves (covering a wider area) and waves involving less than 10 channels were rejected. The average of the onset times of the same wave was taken as reference to compute the array of relative time lags. In some cases, highly noisy channels were not included in the analysis. However, in all the experiments we used at least 10 electrodes. We explored the possible existence of different patterns of activity propagation by clustering the arrays of relative time lags in five groups using k-means. For each group of waves and for each electrode, we carried out the average time lag and its standard error mean (SEM). For each recording and for each group the speed of wave propagation was computed by dividing the distance between electrodes showing maximum and minimum average time lags by their time lag difference. For each recording, the speed of wave propagation was the mean of the five groups, weighted by the proportion of Up states contained in each of them.

The FR was based on the MUA signal. MUA was estimated from the extracellular recordings as the power change in the Fourier components at frequencies between 200 Hz and 1500 Hz in 5 ms windows (Reig et al., 2010; Sanchez-Vives et al., 2010). We assumed that the spectrum at this band provides a good estimate of the population FR, because Fourier components at high frequencies have densities proportional to the spiking activity of the involved neurons (Mattia and Del Giudice, 2002). To obtain MUA time series (logMUA), MUA values were logarithmically scaled in order to balance the large fluctuations of the nearby spikes. The absolute values of FR during Up and Down states were computed as the mean of logMUA values during homologous periods. The relative FR was the maximum value of the logMUA averaged waveform following the down-to-up transition, after normalized to be zero during the Down states. The complexity of the logMUA time series was obtained by computing Sample Entropy (SampEnt). We calculated SampEnt in each single Up and Down state, and then averaged the values from homologous periods. SampEn (m , r , N) is the negative natural logarithm of the conditional probability that two sequences of length N , similar for m points, remain similar, that is, within a tolerance r , at the next point, where self-matches are not included in calculating the probability (Richman and Moorman, 2000). Following previous studies (Sokunbi et al., 2013), we chose $m = 2$ and $r = 0.25$.

To analyze the fast components of the SO, we carried out Welch's power spectrum density analysis during Up and Down states, with 50% overlapped windows of 5,000 samples. In order to highlight and compare peaks of neuronal synchronization over the intrinsic exponential decay of the signal, we computed the

Power Excess, defined as the power ratio between Power and the “ $1/f$ ” decay.

Statistical Analysis

Comparisons between groups and ages were performed separately for each cortical area with the Student's *t*-test for independent samples. Throughout the text comparisons between groups pooling all the cortical areas are provided, and are performed also with the Student's *t*-test for independent samples. Unless otherwise stated, data are displayed as mean \pm SE in all error bars in plots. All the analyses were implemented in MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA).

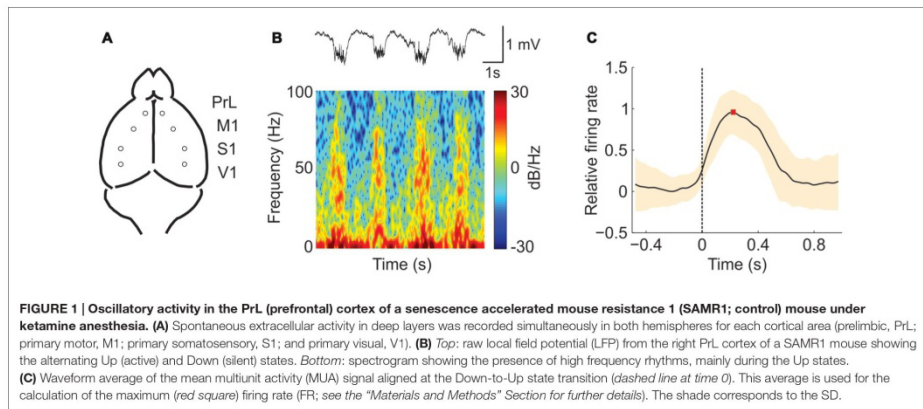
RESULTS

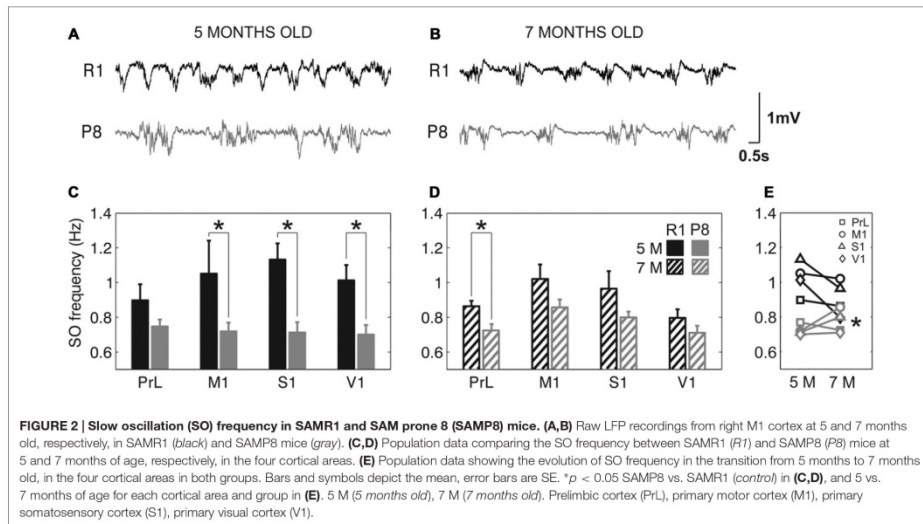
We recorded the extracellular spontaneous rhythmic activity generated in different regions (Figure 1A) of the SAMR1 and SAMP8 mouse neocortex (PrL, M1, S1 and V1) by means of tungsten electrodes placed in deep cortical layers. Recordings were obtained under deep anesthesia at 5 and 7 months old. Under these conditions, both SO (≤ 1 Hz) and fast rhythms (beta-gamma) were generated in the thalamocortical network (Steriade et al., 1993, 1996b; Ruiz-Mejias et al., 2011). The SO consisted of periods of neuronal firing, or Up states, interspersed with rather silent periods, or Down states (Figure 1B, top). As has been previously described (Steriade et al., 1996a,b; Ruiz-Mejias et al., 2011), we observed that during Up states, high frequency fluctuations in the beta and gamma range were generated (Figure 1B, bottom). Different parameters of the oscillatory activity were quantified (Sanchez-Vives et al., 2010; Ruiz-Mejias et al., 2011) and compared between control (SAMR1) and SAMP8 mice: the frequency of the SO, Up and Down state duration, speed of Up state propagation, the CV of the Up-Down state cycle and the population FR (Figure 1C). Non-linear sample entropy (SampEn) was also calculated in

order to measure the complexity of the LFP dynamics during SO (Mizuno et al., 2010; Sokunbi et al., 2013). LFP recordings were obtained bilaterally but, since no significant differences were found between hemispheres for the same cortical area in any of the analyzed parameters and groups, data from both hemispheres for each cortical area are presented averaged in every animal.

Parameters of the Slow Oscillation in Anesthetized SAMP8 Mice

The frequency of the SO was reduced in SAMP8 animals compared to control ones in the four studied cortical areas, as shown in representative raw LFP traces obtained from M1 at 5 and 7 months old (Figures 2A,B, respectively). The average frequency of the SO when all the cortical areas were pooled together was also reduced in SAMP8 with respect to SAMR1 mice at both 5 (Figure 2C; 0.72 ± 0.02 vs. 1.02 ± 0.03 Hz, $p < 0.001$) and 7 months of age (Figure 2D; 0.77 ± 0.01 vs. 0.91 ± 0.02 Hz, $p < 0.001$), the differences between groups being larger in primary cortical areas (M1, S1 and V1) at 5 months old. Expanded raw LFP traces (Figures 3A,B) illustrate that the reduced frequency of the SO in the SAMP8 group was mainly driven by an increase in the Down state duration with respect to control mice (Figures 3C,D). Even though when pooling all the areas together both Up and Down state mean durations were longer in SAMP8 than in SAMR1 mice at 5 months old (Figures 3C,F; Down: 1.1 ± 0.04 vs. 0.71 ± 0.05 s, $p < 0.001$; and Up: 0.61 ± 0.01 vs. 0.49 ± 0.01 s, $p < 0.001$), the difference with respect to control mice was of greater magnitude for Down state duration (an almost two-fold increase across all primary cortical areas), and persisted and was emphasized at 7 months, being statistically significant in all the cortical areas separately (Figures 3D,E). Conversely, Up state duration tended to converge between groups at 7 months (Figures 3G,H), reducing the SO frequency of the control group (Figure 2E).

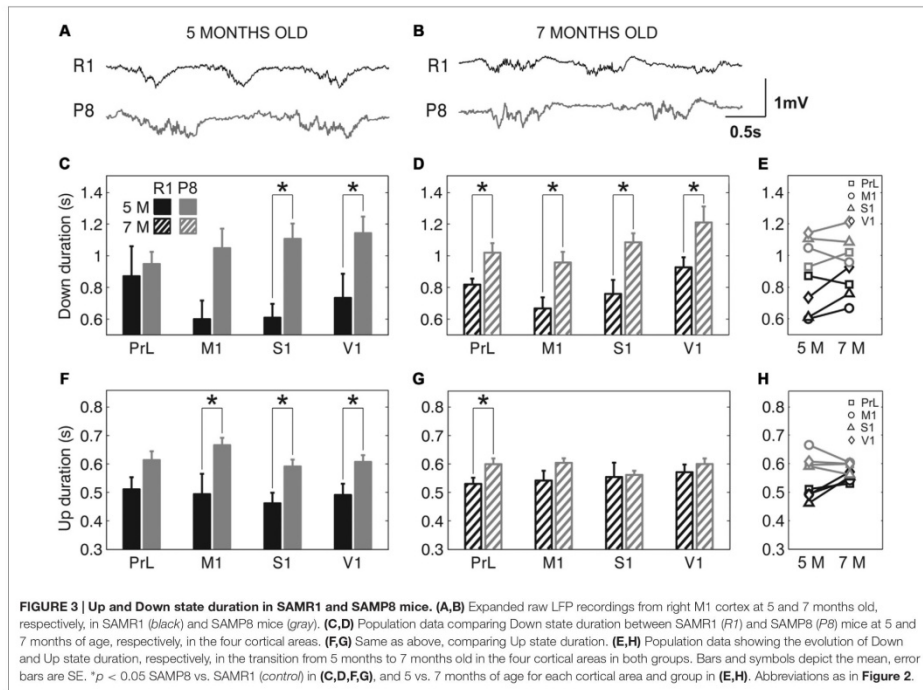




Therefore, the elongation of the Down state in SAMP8 is a consistent difference with respect to control mice at the two studied ages.

The elongation of the Down state inevitably went along with a lower frequency of Up state generation in SAMP8 animals. We next examined whether this lower frequency of Up state generation was also accompanied by a lower speed of Up state propagation with respect to control mice. Up states can originate locally from anywhere in the neocortex, but most of them propagate as traveling waves across the cortical tissue (Massimini et al., 2004; Luczak et al., 2007; Ruiz-Mejias et al., 2011; Stroh et al., 2013). Such traveling waves originate preferentially in the prefrontal region and propagate in the anteroposterior direction (Massimini et al., 2004). We evaluated wave propagation with an array of 16 electrodes placed parallel to the midline, in PrL, M1 and S1 cortices (Figure 4A). Coincident with previous reports (Ruiz-Mejias et al., 2011), the vast majority of waves traveled in the anteroposterior direction in both control and SAMP8 mice (Figure 4B). Although the speed of Up state propagation when pooling all the cortical areas together tended to be lower in SAMP8 than in control mice at both 5 (Figure 4C; 15.55 ± 2 vs. 17.2 ± 4.1 mm/s, $p = 0.68$) and 7 months of age (Figure 4D; 14.51 ± 1.3 vs. 17.5 ± 1.3 mm/s, $p = 0.1$), differences between groups when considering each cortical area separately were only significant in the S1 cortex of 7 month-old animals (Figure 4D). The speed of wave propagation hardly varied with age in SAMP8 animals, but in control ones showed either a tendency to increase or decrease in the transition from 5 months to 7 months of age, depending on the cortical area (Figure 4E).

In addition to a reduced frequency of the SO and a trend towards slower speed of wave propagation, SAMP8 mice also presented a more irregular SO cycle than did SAMR1 mice (Figure 5). This irregularity can be observed in single cases if we represent consecutive Up states aligned with respect to their Down-to-Up transition in raster plots (Figures 5A,B), which provide information about the duration of the Up and Down states and their variability. Rasters corresponding to the SAMP8 mice evidenced the elongation of Up and Down states and a larger irregularity in their time occurrence. These observations could be validated at the population level. The mean CV of the SO when pooling all the areas together was significantly increased in SAMP8 with respect to control mice at both 5 (Figure 5C; 0.53 ± 0.02 vs. 0.4 ± 0.05 , $p < 0.05$) and 7 months of age (Figure 5D; 0.61 ± 0.02 vs. 0.48 ± 0.02 , $p < 0.001$). This increase in cycle variability was driven by the primary cortices, while it remained rather constant in PrL cortex, which displayed the maximal regularity among the studied areas and showed no differences between and within groups at any of the studied ages. Conversely, the CV of the SO in primary cortical areas was higher in SAMP8 than in control animals, and increased in the transition from 5 months to 7 months of age in both groups, although this increase was of higher magnitude in SAMP8 mice (Figure 5E). Interestingly, this observation would be consistent with the prefrontal area being the most common origin of a new wave (Massimini et al., 2004) and also the most regular one, as it has been described in the mouse (Ruiz-Mejias et al., 2011). As was the case with SO frequency and Up and Down state durations, the CV of the SO in SAMR1 approached at 7 months the

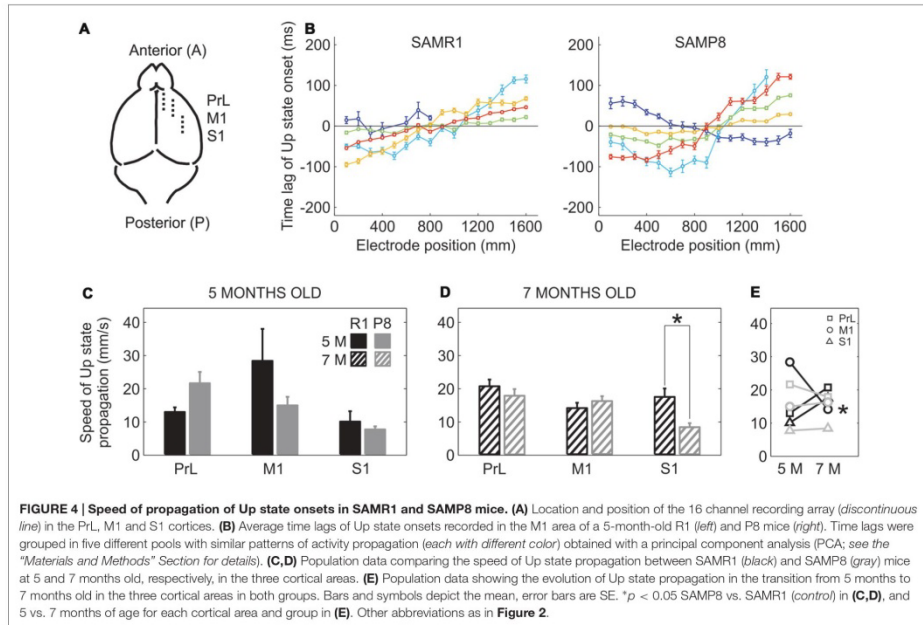


CV in SAMP8 at 5 months old, perhaps suggesting that SAMR1 approach the phenotype of the senescence-accelerated SAMP8 with aging.

Population FR during Up and Down states was estimated by analyzing the power spectrum density of the SO between 200 and 1500 Hz (Mattia and Del Giudice, 2002; **Figure 6**). The high-pass filtered LFP that corresponds to the MUA is represented in **Figure 6A** (5 months old) and **Figure 6B** (7 months old). Mean FR during the Down states when pooling all the areas together was reduced in SAMP8 with respect to the control group at 5 (**Figure 6C**; 3.03 ± 0.03 vs. 3.3 ± 0.06 , $p < 0.001$) and 7 months of age (**Figure 6D**; 2.85 ± 0.02 vs. 3.05 ± 0.03 , $p < 0.001$), the differences between groups being larger in 7-month-old animals. Smaller differences were observed in the FR during the Up state (**Figures 6E,G**), although when pooling all the areas together the FR was reduced in SAMP8 with respect to the control group at 7 months of age (**Figure 6G**; 3.72 ± 0.04 vs. 3.84 ± 0.03 , $p < 0.05$). However, these differences were less consistent than those occurring in the Down state. Furthermore, the FR during the Down state decreased in the transition from 5 months to 7 months of age in both groups (**Figure 6E**), while no substantial change occurred in the case of Up states (**Figure 6H**). This

reduced FR during the Down states in the SAMP8 neocortex could be related to its difficulty in generating a new Up state, thus causing the elongation of the Down state and consequently decreasing the SO frequency (Compte et al., 2003). Indeed, Down state FR was positively correlated with the frequency of the SO at the two ages in both control and SAMP8 mice (**Figures 6I,J**).

To investigate whether SAMP8 mice presented altered LFP dynamics complexity with respect to control mice, we computed the SampEn during Up and Down states separately. SampEn is related to the number of times the patterns in a signal are repeated, hence providing a measure of its randomness and predictability, with lower values of SampEn indicating lower complexity of the signal or system (Sokunbi et al., 2013). While no differences in SampEn were found between groups during the Down states (**Figures 7A,B**), SampEn during the Up states was reduced in 5-month-old SAMP8 mice compared to control ones when pooling all the cortical areas together (**Figure 7D**; 0.75 ± 0.03 vs. 0.88 ± 0.03 , $p < 0.05$), while it presented no differences at 7 months old (**Figure 7E**). Up and Down state SampEn clearly tended to decrease with age in both groups of animals, representing a decreased complexity with age, especially that during the Up states in



the control group, again converging with SAMP8 animals and canceling the differences between groups observed at 5 months (Figures 7C,F).

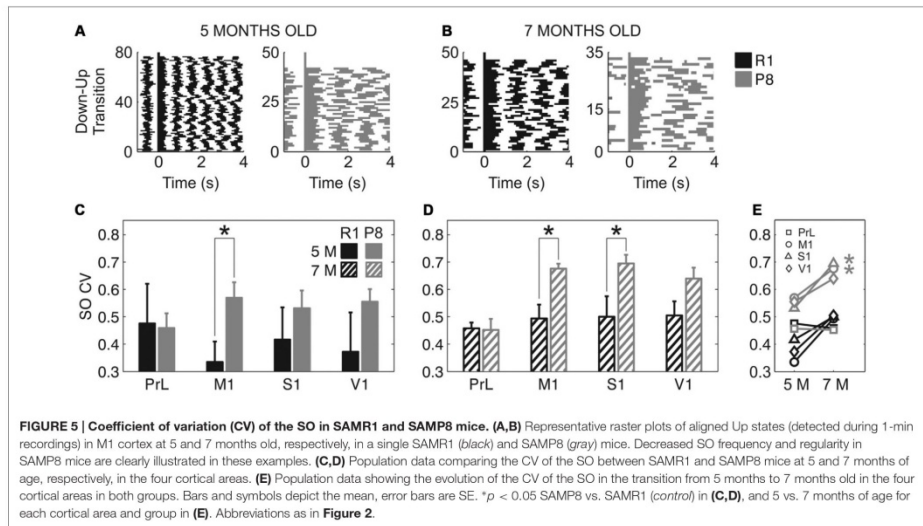
Fast Components of SAMP8 Cortical Slow Oscillations

Finally, we studied the high frequency content of the LFP during Up and Down states in SAMP8 and control mice. We were especially interested in the synchronization of the cortical activity at high frequency bands (beta-gamma), as this synchronization has been widely linked to cognitive and perceptual processes (Wang, 2010; Siegel et al., 2012). This analysis showed that mean power spectra of SAMP8 differed from those of control mice at both ages and in all the studied cortical areas.

During Up states (Figures 8A,B, *solid lines*), SAMP8 mice presented an overall increase of power in the lower range of the beta-gamma band compared to control mice. This increase was also accompanied by a trend towards reduced power in the upper range, thus giving the impression that the spectral profile of SAMP8 mice was shifted towards lower frequencies. In fact, the power peak in the excess power of the Up states appeared displaced towards lower frequencies in SAMP8 compared to control mice at both studied ages and all the four cortical areas (Figures 8A,B, *vertical lines in the insets*). Modulations in the beta-gamma band could be observed in both groups of animals

in PrL cortex but, unlike control mice, the synchronization of the cortical activity in the beta-gamma range did not form a distinguishable modulation in the primary cortical areas of the SAMP8 group, suggesting reduced beta-gamma rhythmicity in these animals. Furthermore, control animals showed another modulation in the upper gamma range during both Up and Down states that was highly attenuated in the transition from 5 months to 7 months old, a modulation that was not present in the SAMP8 group at any of the studied ages. As mice got older, high frequencies during the Up states displayed different behaviors in PrL and primary cortices depending on the group. The power peak in PrL increased in both control and SAMP8 animals, and shifted to lower frequencies in the second ones (Figure 8B, *arrow heads vs. vertical lines in the insets*). Conversely, the displacement to lower frequencies occurred in the primary cortical areas for the control group, while the peak in these areas tended to remain stable in SAMP8 mice. Special attention to the accentuated overall larger power in the S1 area of 5-month-old SAMP8 mice is warranted (Figure 8A). This large difference with respect to control mice disappeared in the transition from 5 months to 7 months old, and was also accompanied by a significant decrease in the Up state FR (Figure 6H).

High frequency content during Down states was also altered in the SAMP8 group. Similar to the changes observed in



FR, high frequencies during the Down state presented lower power in SAMP8 than in SAMR1 mice, in all the cortical areas (**Figures 8A,B**, dashed lines). Furthermore, SAMR1 and SAMP8 animals exhibited significant reductions of power in the transition from 5 months to 7 months of age, even though the power of high frequencies during the Down state was always lower in SAMP8 than in control mice (**Figure 8C**).

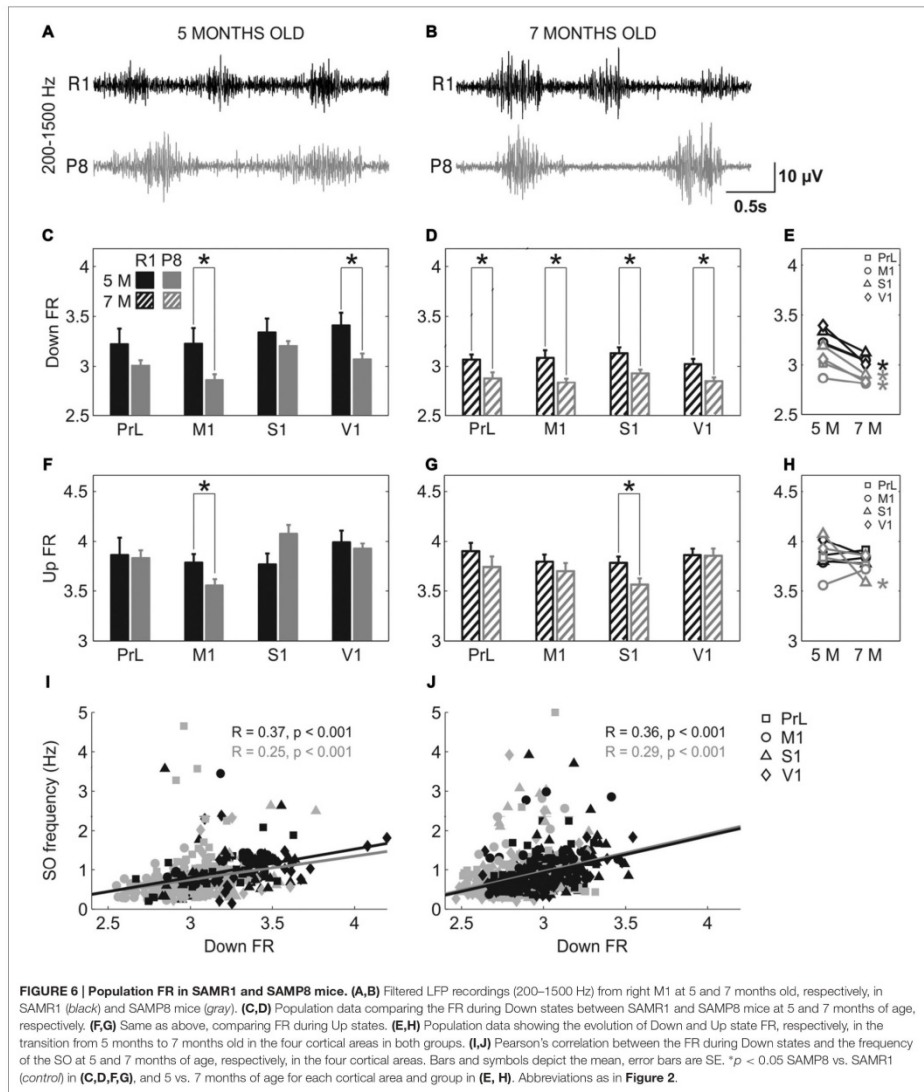
DISCUSSION

In this study we compared the emergent cortical network activity in senescence-accelerated SAMP8 mice with normal-aging SAMR1 mice under ketamine anesthesia at two different ages. Under these conditions, Up and Down states were spontaneously generated by the cortical network, and different parameters of the slow oscillatory activity and the embedded fast (beta-gamma) rhythms were quantified and compared between SAMP8 mice and its control, SAMR1. Our experiments show that SAMP8 mice present disturbances in the cortical network activity when compared with SAMR1 mice, and that the electrophysiological phenotype of SAMR1 at 7 months old tends to approach that of SAMP8 at 5 months old.

SO recorded in the cerebral cortex of SAMP8 mice were slower than those of control mice. Although both Up and Down states tended to be longer in the SAMP8 strain, Down state elongation was the most robust and consistent difference across ages, a finding coincident with SO alterations reported in a mouse model of tauopathy (Menkes-Caspi et al., 2015).

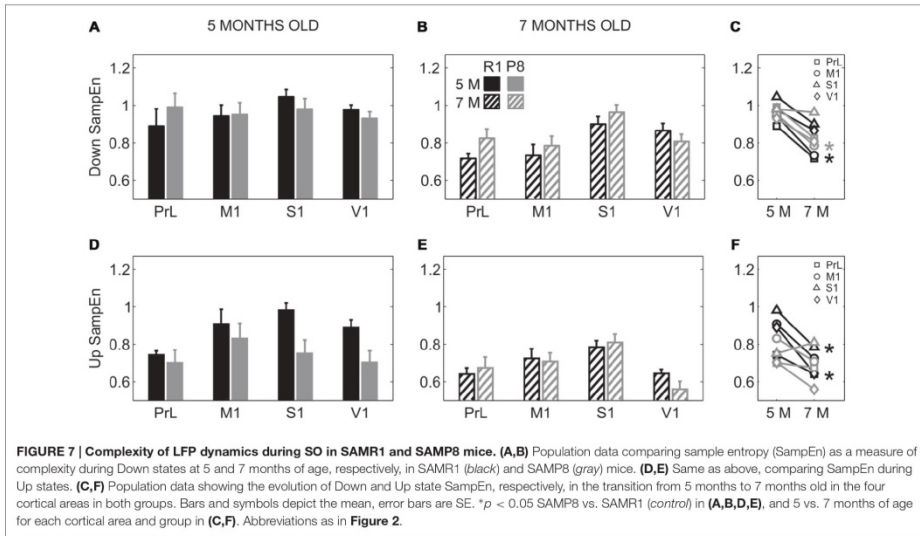
This reduction in the SO frequency in SAMP8 animals was accompanied by a decrease in its regularity across primary cortical areas (motor, somatosensory and visual) although, interestingly, the cycle variability of the PrL cortex presented no differences between groups, showing a tendency to be the area with the maximal regularity in the two groups at both studied ages. This result is consistent with previous observations in anesthetized mice (Ruiz-Mejias et al., 2011) and coherent with the view of the prefrontal cortex (the equivalent to the mouse PrL cortex) as the most common initiator of new waves (Massimini et al., 2004). Indeed, the preferred direction of wave propagation was the anteroposterior for both SAMP8 and SAMR1 mice, suggesting that this property of the prefrontal cortex is preserved in SAMP8 animals.

SAMP8 also presented reduced FR compared with control mice, and this difference between groups was emphasized at 7 months of age, being more prominent during the Down states. This decrease in high frequency fluctuations during the Down state might be contributing to the difficulty of the network to generate a new Up state (Compte et al., 2003), thus producing Down state elongation and the subsequent reduction in the SO frequency. In support of this idea, the FR during the Down states was highly correlated with the frequency of the SO in all the cortical areas of SAMR1 and SAMP8 animals. Furthermore, Down state FR decreased in the transition from 5 months to 7 months old in both SAMP8 and SAMR1 mice, and this was accompanied by a reduction in the SO frequency, especially in the control mice, as in the SAMP8 group this frequency was already very low at 5 months of age. The magnitude of noise during the Down states has also been related to the regularity of the cycle



(Sancristobal et al., 2016), demonstrating that the relationship between these two parameters follows a U-shape function in which low and high levels of noise during the Down state result in

higher variability, and that there is an intermediate optimal level of noise for which the regularity is the highest. As the animals got older, FR and entropy during the Down states decreased

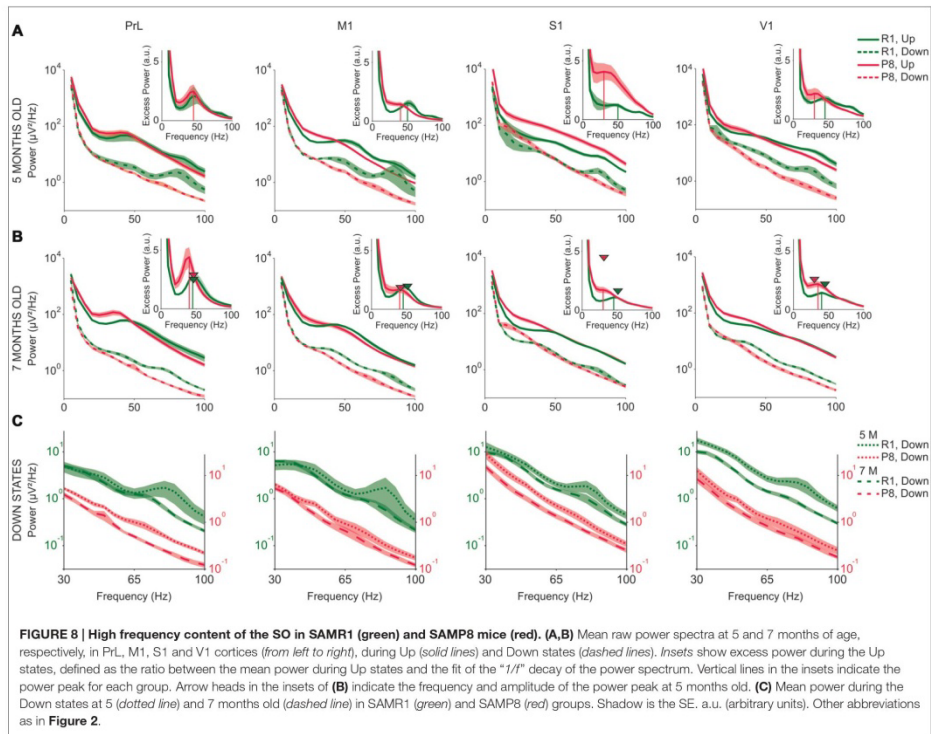


in SAMP8 and SAMR1 animals, and this was accompanied by a subsequent increase in the cycle variability of the SO in the primary cortical areas, but not in the PrL cortex. This may suggest that this optimal background noise admits a wider range of FR values in prefrontal than in primary cortices before it causes a rise in the variability of the cycle.

Although the vast majority of differences between the groups were consistent across both studied ages, the phenotype of control mice at 7 months old tended to converge with that of SAMP8 mice at 5 months old. Little is known about the underlying genetics that predispose SAMP8 mice to an accelerated senescence. Genetic expression studies have identified some specific alterations differentially expressed in SAMP8 and SAMR1 mice (Carter et al., 2005; Pallàs, 2012). For example, a deficiency of MEF2C in SAMP8, a gene related to the regulation of cortical synapses, could be the cause of some of the observed functional differences. However, it is still unclear whether SAMP8 mice display physiological—albeit accelerated—aging or, conversely, pathological aging with mechanisms different from those acting in the normal aging process. The fact that 7-month-old SAMR1 mice tended to exhibit some properties similar to those of SAMP8 at 5 months old in several of the parameters studied here suggests that the differences between them could be the result of different life phase equivalences, instead of separate aging mechanisms. This is well reflected in the evolution of the SO frequency, the Up state duration, the regularity of the cycle and the Down state FR, and also in the high frequencies during the Up state. As SAMR1 got older, the power peak of beta-gamma synchronization was displaced towards lower frequencies, approaching the frequency

of the peak in SAMP8 animals. Interestingly, this happened in all the cortices except in the PrL cortex and, conversely, the opposite pattern could be observed in SAMP8 mice, suggesting that gamma synchronization disturbances are belatedly expressed in the PrL area.

One of the principal hallmarks of electroencephalography (EEG) abnormalities in AD patients is a shift of the power spectrum to lower frequencies (Jeong, 2004; Lizio et al., 2011; Roh et al., 2011) and this—among other alterations—correlates with the severity of the disease (Kowalski et al., 2001). Here we found that the synchronization peak in the gamma range during the Up states occurred at lower frequencies in SAMP8 than in control mice, and that the mean power spectrum between 0 Hz and 100 Hz presented an overall increase in its lower range together with a decrease in the upper range. These findings are substantially reminiscent to what has been described in human patients with AD, and add evidence in support of the suitability of the SAMP8 mouse as a model of AD, given the few reports using mouse models that find EEG alterations consistent with human observations (Sabbagh et al., 2013). There is substantial evidence that high frequency synchronization in the beta-gamma range represents the network's correlate of attentive and cognitive processes (Wang, 2010; Siegel et al., 2012), and that the inhibitory neurons play a critical role in the generation of these rhythms (Tamas et al., 2000; Hasenstaub et al., 2005; Compte et al., 2008; Rubio et al., 2012; Verret et al., 2012). The results obtained here demonstrate that spectral profile changes that take place with time also occur in control animals, suggesting that alterations in GABAergic inhibition might be central to the aging process in the SAM strains. However, altered high frequency synchronization



in the PrL cortex was only observed in SAMP8 mice. As previously stated, this could point out to a greater resistance of this area to the aging process or, alternatively, it could indicate that beta-gamma alterations in the PrL cortex are specific of the SAMP8 group and may partially explain the cognitive deficits reported in these animals (Flood and Morley, 1998).

An increase in cortical excitability has been extensively described in mouse models of AD, which have a marked tendency to suffer epileptic seizures (Palop et al., 2007; Palop and Mucke, 2009; Gurevicius et al., 2013; Siskova et al., 2014; Siwek et al., 2015), and also in human patients with AD (Amatniek et al., 2006; Hommet et al., 2008; Khedr et al., 2011; Larner and Marson, 2011; Born, 2015). Nevertheless, the elongation of the Down state, the reduced frequency of the SO, the tendency towards slower speed of propagation and the diminished FR reported in the present study suggest rather a reduced cortical excitability in SAMP8 animals relative to controls. The discrepancy could be explained by the fact that the vast majority of studies reporting higher cortical excitability in AD have been conducted in human patients and transgenic mouse models of AD that

present large β -amyloid deposition, which has been directly related to neuronal hyperexcitability (Busche et al., 2008, 2015). However, there is no plaque formation in the cerebral cortex of 5- and 7-month-old SAMP8 mice (Takeda, 2009; Cheng et al., 2014). Thus, it seems that factors other than amyloid deposits but associated to aging are involved in the network alterations reported here.

In conclusion, we have found that SAMP8 mice present disturbances in cortical network activity when compared with SAMR1 (control) mice and that the electrophysiological phenotype of control mice at 7 months of age tends to approach the phenotype of SAMP8 mice at 5 months of age. To our knowledge, this is the first systematic characterization of the cortical slow and fast rhythms in the SAMP8 model of early aging. We find that this approach is valuable to identify alterations in the cortical emergent activity of SAMP8 mice and, more generally, can provide useful insights about the cellular and synaptic transformations associated with aging and neurodegenerative diseases such as AD. The detected alterations may contribute to the SAMP8's

accelerated, progressive cognitive decline and may be related to other AD-like neurodegenerative changes previously reported in this mouse model. Despite the differences between the SAMP8 model and patients with Alzheimer's disease, our findings highlight the electrophysiological similarities and therefore emphasize the value of the SAMP8 strain as a model for studying AD.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PC-P, MVS-V and RME designed the study. PC-P carried out the experiments, participated in the analysis and wrote the article. LP-M, MP-Z and PC-P carried out the data

analysis. MVS-V supervised experiments and analysis. All authors participated in the scientific discussion and in the article writing.

ACKNOWLEDGMENTS

Supported by Ministerio de Economía y Competividad (Spain) BFU2014-52467-R and PCIN-2015-162-C02-01 (FLAG ERA) to MVS-V. This work was supported by CERCA Programme/Generalitat de Catalunya. We would like to thank Perla Kaliman and Mercè Pallás for the discussions about the mouse model and Cristina Gonzalez-Liencre for editing assistance.

REFERENCES

- Amatniek, J. C., Hauser, W. A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D. M., Marder, K., Bell, K., et al. (2006). Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 47, 867–872. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00554.x
- Born, H. A. (2015). Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 286, 251–263. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.11.051
- Busche, M. A., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K. H., Haass, C., et al. (2008). Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 321, 1686–1689. doi: 10.1126/science.1162844
- Busche, M. A., Grienberger, C., Keskin, A. D., Song, B., Neumann, U., Staufenbiel, M., et al. (2015). Decreased amyloid- β and increased neuronal hyperactivity by immunotherapy in Alzheimer's models. *Nat. Neurosci.* 18, 1725–1727. doi: 10.1038/nn.4163
- Carter, T. A., Greenhall, J. A., Yoshida, S., Fuchs, S., Helton, R., Swaroop, A., et al. (2005). Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice. *Genome Biol.* 6:R48. doi: 10.1186/gb-2005-6-6-r48
- Casadesús, G., Gutierrez-Cuesta, J., Lee, H. G., Jiménez, A., Tajés, M., Ortuño-Sahagún, D., et al. (2012). Neuronal cell cycle re-entry markers are altered in the senescence accelerated mouse P8 (SAMP8). *J. Alzheimers Dis.* 30, 573–583. doi: 10.3233/JAD-2012-120112
- Chauvette, S., Volgushev, M., and Timofeev, I. (2010). Origin of active states in local neocortical networks during slow sleep oscillation. *Cereb. Cortex* 20, 2660–2674. doi: 10.1093/cercor/bhq009
- Chen, G. H., Wang, Y. J., Wang, X. M., and Zhou, J. N. (2004). Accelerated senescence prone mouse-8 shows early onset of deficits in spatial learning and memory in the radial six-arm water maze. *Physiol. Behav.* 82, 883–890. doi: 10.1016/s0031-9384(04)00309-9
- Cheng, X. R., Zhou, W. X., and Zhang, Y. X. (2014). The behavioral, pathological and therapeutic features of the senescence-accelerated mouse prone 8 strain as an Alzheimer's disease animal model. *Ageing Res. Rev.* 13, 13–37. doi: 10.1016/j.arr.2013.10.002
- Compte, A., Reig, R., Descalzo, V. F., Harvey, M. A., Puccini, G. D., and Sanchez-Vives, M. V. (2008). Spontaneous high-frequency (10–80 Hz) oscillations during up states in the cerebral cortex *in vitro*. *J. Neurosci.* 28, 13828–13844. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2684-08.2008
- Compte, A., Sanchez-Vives, M. V., McCormick, D. A., and Wang, X. J. (2003). Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 Hz) and wave propagations in a cortical network model. *J. Neurophysiol.* 89, 2707–2725. doi: 10.1152/jn.00845.2002
- Cercesca, R., Dombóvári, B., Fabó, D., Wittner, L., Eross, L., Entz, L., et al. (2010). Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain* 133, 2814–2829. doi: 10.1093/brain/awq169
- del Valle, J., Bayod, S., Camins, A., Beas-Zárate, C., Velázquez-Zamora, D. A., González-Burgos, I., et al. (2012). Dendritic spine abnormalities in hippocampal CA1 pyramidal neurons underlying memory deficits in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 32, 233–240. doi: 10.3233/JAD-2012-120718
- del Valle, J., Duran-Vilaregut, J., Manich, G., Pallás, M., Camins, A., Vilaplana, J., et al. (2011). Cerebral amyloid angiopathy, blood-brain barrier disruption and amyloid accumulation in SAMP8 mice. *Neurodegener. Dis.* 8, 421–429. doi: 10.1159/000324757
- Destexhe, A., Hughes, S. W., Rudolph, M., and Crunelli, V. (2007). Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci.* 30, 334–342. doi: 10.1016/j.tins.2007.04.006
- Fellin, T., Halassa, M. M., Terunuma, M., Succol, F., Takano, H., Frank, M., et al. (2009). Endogenous nonneuronal modulators of synaptic transmission control cortical slow oscillations *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 106, 15037–15042. doi: 10.1073/pnas.0906419106
- Flood, J. F., and Morley, J. E. (1998). Learning and memory in the SAMP8 mouse. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 22, 1–20. doi: 10.1016/s0149-7634(96)00663-2
- Gibson, J. R., Bartley, A. F., Hays, S. A., and Huber, K. M. (2008). Imbalance of neocortical excitation and inhibition and altered UP states reflect network hyperexcitability in the mouse model of fragile X syndrome. *J. Neurophysiol.* 100, 2615–2626. doi: 10.1152/jn.90752.2008
- Gurevicius, K., Lipponen, A., and Tamila, H. (2013). Increased cortical and thalamic excitability in freely moving APPSw/PS1dE9 mice modeling epileptic activity associated with Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex* 23, 1148–1158. doi: 10.1093/cercor/bhs105
- Haider, B., Duque, A., Hasenstaub, A. R., and McCormick, D. A. (2006). Neocortical network activity *in vivo* is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *J. Neurosci.* 26, 4535–4545. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5297-05.2006
- Hasenstaub, A., Shu, Y., Haider, B., Kraushaar, U., Duque, A., and McCormick, D. A. (2005). Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47, 423–435. doi: 10.1016/j.neuron.2005.06.016
- Hommel, C., Mondon, K., Camus, V., De Toffol, B., and Constans, T. (2008). Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25, 293–300. doi: 10.1159/000119103
- Jeong, J. (2004). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1490–1505. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.001
- Katzner, S., Nauhaus, I., Benucci, A., Bonin, V., Ringach, D. L., and Carandini, M. (2009). Local origin of field potentials in visual cortex. *Neuron* 61, 35–41. doi: 10.1016/j.neuron.2008.11.016
- Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Darwish, E. S., and Ali, A. M. (2011). The relationship between motor cortex excitability and severity of Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Neurophysiol. Clin.* 41, 107–113. doi: 10.1016/j.neucli.2011.03.002
- Kowalski, J. W., Gaweł, M., Pfeffer, A., and Barcikowska, M. (2001). The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J. Clin. Neurophysiol.* 18, 570–575. doi: 10.1097/00004691-200111000-00008

- Larner, A. J., and Marson, A. G. (2011). Epileptic seizures in Alzheimer's disease: another fine MESS? *J. Alzheimers Dis.* 25, 417–419. doi: 10.3233/JAD-2011-102148
- Lizio, R., Vecchio, F., Frisoni, G. B., Ferri, R., Rodriguez, G., and Babiloni, C. (2011). Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2011:927573. doi: 10.4061/2011/927573
- López-Ramos, J. C., Jurado-Parras, M. T., Sanfeliu, C., Acuña-Castroviejo, D., and Delgado-García, J. M. (2012). Learning capabilities and CA1-prefrontal synaptic plasticity in a mice model of accelerated senescence. *Neurobiol. Aging* 33, 627.e13–627.e26. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.005
- Luczak, A., Bartho, P., Marguet, S. L., Buzsáki, G., and Harris, K. D. (2007). Sequential structure of neocortical spontaneous activity *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 347–352. doi: 10.1073/pnas.0605643104
- MacLean, J. N., Watson, B. O., Aaron, G. B., and Yuste, R. (2005). Internal dynamics determine the cortical response to thalamic stimulation. *Neuron* 48, 811–823. doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.035
- Massimini, M., Huber, R., Ferrarelli, F., Hill, S., and Tononi, G. (2004). The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J. Neurosci.* 24, 6862–6870. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1318-04.2004
- Mattia, M., and Del Giudice, P. (2002). Population dynamics of interacting spiking neurons. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.* 66:051917. doi: 10.1103/PhysRevE.66.051917
- Menkes-Caspi, N., Yamin, H. G., Kellner, V., Spires-Jones, T. L., Cohen, D., and Stern, E. A. (2015). Pathological tau disrupts ongoing network activity. *Neuron* 85, 959–966. doi: 10.1016/j.neuron.2015.01.025
- Mizuno, T., Takahashi, T., Cho, R. Y., Kikuchi, M., Murata, T., Takahashi, K., et al. (2010). Assessment of EEG dynamical complexity in Alzheimer's disease using multiscale entropy. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1438–1446. doi: 10.1016/j.clinph.2010.03.025
- Morley, J. E. (2002). The SAMP8 mouse: a model of Alzheimer disease? *Biogerontology* 3, 57–60. doi: 10.1023/A:1015207429786
- Morley, J. E., Farr, S. A., Kumar, V. B., and Armbricht, H. J. (2012). The SAMP8 mouse: a model to develop therapeutic interventions for Alzheimer's disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 1123–1130. doi: 10.2174/138161212799315795
- Mukowski, M., Chauvette, S., Timofeev, I., and Volgushev, M. (2007). Detection of active and silent states in neocortical neurons from the field potential signal during slow-wave sleep. *Cereb. Cortex* 17, 400–414. doi: 10.1093/cercor/bhl157
- Ohta, A., Akiguchi, I., Seriu, N., Ohnishi, K., Yagi, H., Higuchi, K., et al. (2001). Deterioration in learning and memory of fear conditioning in response to context in aged SAMP8 mice. *Neurobiol. Aging* 22, 479–484. doi: 10.1016/s0197-4580(01)00206-8
- Orejaana, L., Barros-Miñones, L., Jordan, J., Puerta, E., and Aguirre, N. (2012). Sildenafil ameliorates cognitive deficits and tau pathology in a senescence-accelerated mouse model. *Neurobiol. Aging* 33, 625.e11–625.e20. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.018
- Pallás, M. (2012). Senescence-accelerated mice P8: a tool to study brain aging and Alzheimer's disease in a mouse model. *ISRN Cell Biol.* 2012:12. doi: 10.5402/2012/917167
- Pallas, M., Camins, A., Smith, M. A., Perry, G., Lee, H. G., and Casadesus, G. (2008). From aging to Alzheimer's disease: unveiling "the switch" with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8). *J. Alzheimers Dis.* 15, 615–624. doi: 10.3233/jad-2008-15408
- Palop, J. J., Chin, J., Roberson, E. D., Wang, J., Thwin, M. T., Bien-Ly, N., et al. (2007). Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55, 697–711. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.025
- Palop, J. J., and Mucke, L. (2009). Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 66, 435–440. doi: 10.1001/archneurol.2009.15
- Paxinos, G., and Franklin, K. (2008). *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. 3rd Edn. New York, NY: Academic Press.
- Reig, R., Mattia, M., Compte, A., Belmonte, C., and Sanchez-Vives, M. V. (2010). Temperature modulation of slow and fast cortical rhythms. *J. Neurophysiol.* 103, 1253–1261. doi: 10.1152/jn.00890.2009
- Richman, J. S., and Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 278, H2039–H2049.
- Rigas, P., and Castro-Alamancos, M. A. (2007). Thalamocortical Up states: differential effects of intrinsic and extrinsic cortical inputs on persistent activity. *J. Neurosci.* 27, 4261–4272. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0003-07.2007
- Rob, J. H., Park, M. H., Ko, D., Park, K. W., Lee, D. H., Han, C., et al. (2011). Region and frequency specific changes of spectral power in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin. Neurophysiol.* 122, 2169–2176. doi: 10.1016/j.clinph.2011.03.023
- Rubio, S. E., Vega-Flores, G., Martínez, A., Bosch, C., Pérez-Mediavilla, A., del Río, J., et al. (2012). Accelerated aging of the GABAergic septohippocampal pathway and decreased hippocampal rhythms in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 26, 4458–4467. doi: 10.1096/fj.12-208413
- Ruiz-Mejias, M., Ciria-Suarez, L., Mattia, M., and Sanchez-Vives, M. V. (2011). Slow and fast rhythms generated in the cerebral cortex of the anesthetized mouse. *J. Neurophysiol.* 106, 2910–2921. doi: 10.1152/jn.00440.2011
- Ruiz-Mejias, M., Martínez de Lagran, M., Mattia, M., Castano-Prat, P., Perez-Mendez, L., Ciria-Suarez, L., et al. (2016). Overexpression of Dyrk1A, a Down syndrome candidate, decreases excitability and impairs gamma oscillations in the prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 36, 3648–3659. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2517-15.2016
- Sabbagh, J. J., Kinney, J. W., and Cummings, J. L. (2013). Alzheimer's disease biomarkers: correspondence between human studies and animal models. *Neurobiol. Dis.* 56, 116–130. doi: 10.1016/j.nbd.2013.04.010
- Sakata, S., and Harris, K. D. (2009). Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. *Neuron* 64, 404–418. doi: 10.1016/j.neuron.2009.09.020
- Sanchez-Vives, M. V., Mattia, M., Compte, A., Perez-Zabalza, M., Winograd, M., Descalzo, V. F., et al. (2010). Inhibitory modulation of cortical up states. *J. Neurophysiol.* 104, 1314–1324. doi: 10.1152/jn.00178.2010
- Sanchez-Vives, M. V., and McCormick, D. A. (2000). Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat. Neurosci.* 3, 1027–1034. doi: 10.1038/79848
- Sancristobal, B., Rebollo, B., Boada, P., Sanchez-Vives, M. V., and Garcia-Ojalvo, J. (2016). Collective stochastic coherence in recurrent neuronal networks. *Nat. Phys.* 12, 881–887. doi: 10.1038/nphys3739
- Siegel, M., Donner, T. H., and Engel, A. K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 121–134. doi: 10.1038/nrn3137
- Siskova, Z., Justus, D., Kaneko, H., Friedrichs, D., Henneberg, N., Beutel, T., et al. (2014). Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 84, 1023–1033. doi: 10.1016/j.neuron.2014.10.024
- Siwek, M. E., Müller, R., Henseler, C., Trog, A., Lundt, A., Wormuth, C., et al. (2015). Altered theta oscillations and aberrant cortical excitatory activity in the 5XFAD model of Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2015:781731. doi: 10.1155/2015/781731
- Sokunbi, M. O., Fung, W., Sawlani, V., Choppin, S., Linden, D. E., and Thome, J. (2013). Resting state fMRI entropy probes complexity of brain activity in adults with ADHD. *Psychiatry Res.* 214, 341–348. doi: 10.1016/j.psychres.2013.10.001
- Steriade, M., Amzica, F., and Contreras, D. (1996a). Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J. Neurosci.* 16, 392–417.
- Steriade, M., Contreras, D., Amzica, F., and Timofeev, I. (1996b). Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J. Neurosci.* 16, 2788–2808.
- Steriade, M., Nuñez, A., and Amzica, F. (1993). A novel slow (<1 Hz) oscillation of neocortical neurons *in vivo*: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci.* 13, 3252–3265.
- Steriade, M., and Timofeev, I. (2003). Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 37, 563–576. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00065-5
- Stroh, A., Adelsberger, H., Groh, A., Rühlmann, C., Fischer, S., Schierloh, A., et al. (2013). Making waves: initiation and propagation of corticothalamic Ca²⁺ waves *in vivo*. *Neuron* 77, 1136–1150. doi: 10.1016/j.neuron.2013.01.031
- Sureda, F. X., Gutierrez-Cuesta, J., Romeu, M., Mulero, M., Canudas, A. M., Camins, A., et al. (2006). Changes in oxidative stress parameters and neurodegeneration markers in the brain of the senescence-accelerated mice SAMP-8. *Exp. Gerontol.* 41, 360–367. doi: 10.1016/j.exger.2006.01.015

- Tajes, M., Gutierrez-Cuesta, J., Folch, J., Ferrer, I., Caballero, B., Smith, M. A., et al. (2008). Lithium treatment decreases activities of tau kinases in a murine model of senescence. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 67, 612–623. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181776293
- Takeda, T. (1999). Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol. Aging* 20, 105–110. doi: 10.1016/s0197-4580(99)00008-1
- Takeda, T. (2009). Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8, and SAMP10 mice. *Neurochem. Res.* 34, 639–659. doi: 10.1007/s11064-009-9922-y
- Tamas, G., Buhl, E. H., Lorincz, A., and Somogyi, P. (2000). Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat. Neurosci.* 3, 366–371. doi: 10.1038/73936
- Verret, L., Mann, E. O., Hang, G. B., Barth, A. M., Cobos, I., Ho, K., et al. (2012). Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149, 708–721. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.046
- Wang, X. J. (2010). Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol. Rev.* 90, 1195–1268. doi: 10.1152/physrev.00035.2008
- Yagi, H., Irino, M., Matsushita, T., Katoh, S., Umezawa, M., Tsuboyama, T., et al. (1989). Spontaneous spongy degeneration of the brain stem in SAM-P/8 mice, a newly developed memory-deficient strain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 48, 577–590. doi: 10.1097/00005072-198909000-00008
- Yang, S., Zhang, H., Qiao, H., Liu, Z., Zhou, W., and Zhang, Y. (2004). Deterioration in synaptic plasticity of cultured hippocampal neurons of senescence-accelerated mouse prone8. *Int. Congr. Ser.* 1260, 325–328. doi: 10.1016/s0531-5131(03)01448-1

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2017 Castano-Prat, Perez-Zabalza, Perez-Mendez, Escorihuela and Sanchez-Vives. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

BIBLIOGRAFÍA

- Abásolo D, Hornero R, Espino P, Álvarez D, Poza J (2006) Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiological Measurement* 27:241-53.
- Achermann P, Finelli LA, Borbély AA (2001) Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Research* 913:220-223.
- Adler G, Brassens S, Jajcevic A (2003) EEG coherence in Alzheimer's dementia. *Journal of Neural Transmission* 110:1051-1058.
- Adrian ED (1935) Discharge frequencies in the cerebral and cerebellar cortex. *Proc Phys Soc* 83:32-33.
- Adrian ED (1942) Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of Physiology* 100:459-473.
- Adrian ED (1950) The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 2:377-388.
- Agmon A, Connors BW (1989) Repetitive burst-firing neurons in the deep layers of mouse somatosensory cortex. *Neurosci Lett* 99:137-141.
- Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A (2010) Fractality and a Wavelet-Chaos-Neural Network Methodology for EEG-Based Diagnosis of Autistic Spectrum Disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 27:328-333.
- Akay M, Wang K, Akay YM, Dragomir A, Wu J (2009) Nonlinear dynamical analysis of carbachol induced hippocampal oscillations in mice. *Acta Pharmacol Sin* 30:859-867.
- Aladjalova NA (1957) Infra-slow rhythmic oscillations of the steady potential of the cerebral cortex. *Nature* 179:957-959.
- Aladjalova NA, Koltsova AV (1962) Rhythms of electrical activity in various structures of the brain. *Acad Sci* 142.
- Alford ST, Alpert MH (2014) A synaptic mechanism for network synchrony. *Front Cell Neurosci* 8 DO - 10.3389/fncel.2014.00290 AN - PMC4166887.
- Almeida CG, Tampellini D, Takahashi RH, Greengard P, Lin MT, Snyder EM, Gouras GK (2005) Beta-amyloid accumulation in APP mutant neurons reduces PSD-95 and GluR1 in synapses. *Neurobiol Dis* 20:187-198.
- Alonso A, Llinas RR (1989) Subthreshold Na⁺-dependent theta-like rhythmicity in stellate cells of entorhinal cortex layer II. *Nature* 342:175-177.
- Altmann A, Ng B, Landau SM, Jagust WJ, Greicius MD (2015) Regional brain hypometabolism is unrelated to regional amyloid plaque burden. *Brain* 138:3734-3746.
- Alvarez-Lopez MJ, Castro-Freire M, Cosin-Tomas M, Sanchez-Roige S, Lalanza JF, Del Valle J, Parrizas M, Camins A, Pallas M, Escorihuela RM, Kaliman P (2013) Long-term exercise modulates hippocampal gene expression in senescent female mice. *J Alzheimers Dis* 33:1177-1190.

- Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 64:146-148.
- Amzica F, Steriade M (1995a) Short- and long-range neuronal synchronization of the slow (<1 Hz) cortical oscillation. *Journal of Neurophysiology* 73:20-38.
- Amzica F, Steriade M (1995b) Disconnection of intracortical synaptic linkages disrupts synchronization of a slow oscillation. *The Journal of Neuroscience* 15:4658-4677.
- Amzica F, Steriade M (1997) Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience* 82:671-686.
- Amzica F, Steriade M (1998) Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 107:69-83.
- Andersen P, Andersson SA (1968) *Physiological basis of the alpha rhythm*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Antar LN, Li C, Zhang H, Carroll RC, Bassell GJ (2006) Local functions for FMRP in axon growth cone motility and activity-dependent regulation of filopodia and spine synapses. *Mol Cell Neurosci* 32:37-48.
- Arnaiz E, Almkvist O (2003) Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl* 179:34-41.
- Arnal LH, Giraud A-L (2012) Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends in Cognitive Sciences* 16:390-398.
- Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW (1991) The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1:103-116.
- Arras M, Autenried P, Rettich A, Spaeni D, Rülcke T (2001) Optimization of Intraperitoneal Injection Anesthesia in Mice: Drugs, Dosages, Adverse Effects, and Anesthesia Depth. *Comparative Medicine* 51:443-456.
- Artieda J, Alegre M, Valencia M, Urrestarazu E, Perez Alcazar M, Nicolas MJ, Azcarate JL, Iriarte J (2009) Brain oscillations: pathophysiological and potentially therapeutic role in some neurological and psychiatric diseases. *An Sist Sanit Navar* 32 Suppl 3:45-60.
- Auerbach BD, Bear MF (2010) Loss of the Fragile X Mental Retardation Protein Decouples Metabotropic Glutamate Receptor Dependent Priming of Long-Term Potentiation From Protein Synthesis. *Journal of Neurophysiology* 104:1047-1051.
- Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, Carboneschi D, Dal Forno G, Del Percio C, Ferreri F, Ferri R, Lanuzza B, Miniussi C, Moretti DV, Nobili F, Pascual-Marqui RD, Rodriguez G, Romani GL, Salinari S, Tecchio F, Vitali P, Zanetti O, Zappasodi F, Rossini PM (2004) Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *NeuroImage* 22:57-67.
- Baker SN, Kilner JM, Pinches EM, Lemon RN (1999) The role of synchrony and oscillations in the motor output. *Exp Brain Res* 128:109-117.

- Bakker CE, Verheij C, Willemsen R, van der Helm R, Oerlemans F, Vermey M, Bygrave A, Hoogeveen AT, Oostra BA, Reyniers E, De Boule K, D'Hooge R, Cras P, van Velzen D, Nagels G, Martin J-J, De Deyn PP, Darby JK, Willems PJ (1994) Fmr1 knockout mice: A model to study fragile X mental retardation. *Cell* 78:23-33.
- Bakker CE, Oostra BA (2003) Understanding fragile X syndrome: insights from animal models. *Cytogenet Genome Res* 100:111-123.
- Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45-56.
- Bastos AM, Vezoli J, Bosman CA, Schoffelen JM, Oostenveld R, Dowdall JR, De Weerd P, Kennedy H, Fries P (2015) Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels. *Neuron* 85:390-401.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC (2012) Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 367:795-804.
- Bauer EP, Paz R, Paré D (2007) Gamma Oscillations Coordinate Amygdalo-Rhinal Interactions during Learning. *The Journal of Neuroscience* 27:9369-9379.
- Bayod S, Guzman-Brambila C, Sanchez-Roige S, Lalanza JF, Kaliman P, Ortuño-Sahagun D, Escorihuela RM, Pallas M (2015) Voluntary Exercise Promotes Beneficial Anti-aging Mechanisms in SAMP8 Female Brain. *Journal of Molecular Neuroscience* 55:525-532.
- Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, Sejnowski TJ (2002) Model of Thalamocortical Slow-Wave Sleep Oscillations and Transitions to Activated States. *The Journal of Neuroscience* 22:8691-8704.
- Beal MF (2005) Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 58:495-505.
- Bear MF, Huber KM, Warren ST (2004) The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends in Neurosciences* 27:370-377.
- Belmonte MK, Bourgeron T (2006) Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat Neurosci* 9:1221-1225.
- Benita JM, Guillamon A, Deco G, Sanchez-Vives MV (2012) Synaptic depression and slow oscillatory activity in a biophysical network model of the cerebral cortex. *Front Comput Neurosci* 6 DOI:10.3389/fncom.2012.00064 AN- PMC3428579:64
- Beltramo R, D'Urso G, Dal Maschio M, Farisello P, Bovetti S, Clovis Y, Lassi G, Tucci V, De Pietri Tonelli D, Fellin T (2013) Layer-specific excitatory circuits differentially control recurrent network dynamics in the neocortex. *Nat Neurosci* 16:227-234.
- Berger H (1929) Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 87:527-570.
- Berke JD, Okatan M, Skurski J, Eichenbaum HB (2004) Oscillatory Entrainment of Striatal Neurons in Freely Moving Rats. *Neuron* 43:883-896.

- Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee J-M, Holtzman DM (2011) Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci* 14:750-756.
- Berry-Kravis E (2002) Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 44:724-728.
- Berry-Kravis E, Raspa M, Loggin-Hester L, Bishop E, Holiday D, Bailey DB (2010) Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil* 115:461-472.
- Berry-Kravis EM, Hessel D, Rathmell B, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, Mu Y, Nguyen DV, Gonzalez-Heydrich J, Wang PP, Carpenter RL, Bear MF, Hagerman RJ (2012) Effects of STX209 (Arbaclofen) on Neurobehavioral Function in Children and Adults with Fragile X Syndrome: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Science Translational Medicine* 4:152ra127.
- Bettinardi RG, Tort-Colet N, Ruiz-Mejias M, Sanchez-Vives MV, Deco G (2015) Gradual emergence of spontaneous correlated brain activity during fading of general anesthesia in rats: Evidences from fMRI and local field potentials. *NeuroImage* 114:185-198.
- Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ (2002) Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus-external globus pallidus network. *Trends in Neurosciences* 25:525-531.
- Bhattacharya A, Kaphzan H, Alvarez-Dieppa AC, Murphy JP, Pierre P, Klann E (2012) Genetic Removal of p70 S6 Kinase 1 Corrects Molecular, Synaptic, and Behavioral Phenotypes in Fragile X Syndrome Mice. *Neuron* 76:325-337.
- Bienvenu TC, Busti D, Magill PJ, Ferraguti F, Capogna M (2012) Cell-Type-Specific Recruitment of Amygdala Interneurons to Hippocampal Theta Rhythm and Noxious Stimuli In Vivo. *Neuron* 74:1059-1074.
- Bieri KW, Bobbitt KN, Colgin LL (2014) Slow and fast gamma rhythms coordinate different spatial coding modes in hippocampal place cells. *Neuron* 82:670-681.
- Biernat J, Gustke N, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E (1993) Phosphorylation of Ser262 strongly reduces binding of tau to microtubules: distinction between PHF-like immunoreactivity and microtubule binding. *Neuron* 11:153-163.
- Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM (2005) Intraneuronal Abeta causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 45:675-688.
- Bittner T, Fuhrmann M, Burgold S, Ochs SM, Hoffmann N, Mitteregger G, Kretzschmar H, LaFerla FM, Herms J (2010) Multiple events lead to dendritic spine loss in triple transgenic Alzheimer's disease mice. *PLoS One* 11:e15477.
- Bland BH (1986) The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog Neurobiol* 26:1-54.
- Bodizs R, Kantor S, Szabo G, Szucs A, Eross L, Halasz P (2001) Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus* 11:747-753.
- Bodizs R, Bekesy M, Szucs A, Barsi P, Halasz P (2002) Sleep-Dependent Hippocampal Slow Activity Correlates with Waking Memory Performance in Humans. *Neurobiology of Learning and Memory* 78:441-457.

- Bollimunta A, Chen Y, Schroeder CE, Ding M (2008) Neuronal Mechanisms of Cortical Alpha Oscillations in Awake-Behaving Macaques. *The Journal of Neuroscience* 28:9976-9988.
- Bonjean M, Baker T, Lemieux M, Timofeev I, Sejnowski T, Bazhenov M (2011) Corticothalamic feedback controls sleep spindle duration in vivo. *J Neurosci* 31:9124-9134.
- Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada C-M, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS (1996) Familial Alzheimer's Disease-Linked Presenilin 1 Variants Elevate Abeta1-42/1-40 Ratio In Vitro and In Vivo. *Neuron* 17:1005-1013.
- Born HA (2015) Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 286:251-263.
- Borst JG, Leung LW, MacFabe DF (1987) Electrical activity of the cingulate cortex. II. Cholinergic modulation. *Brain Res* 407:81-93.
- Bosman CA, Lansink CS, Pennartz CM (2014) Functions of gamma-band synchronization in cognition: from single circuits to functional diversity across cortical and subcortical systems. *Eur J Neurosci* 39:1982-1999.
- Boyce R, Glasgow SD, Williams S, Adamantidis A (2016) Causal evidence for the role of REM sleep theta rhythm in contextual memory consolidation. *Science* 352:812-816.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259.
- Bradshaw J, Saling M, Hopwood M, Anderson V, Brodtmann A (2004) Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75:382-387.
- Bressler SL, Kelso JAS (2001) Cortical coordination dynamics and cognition. *Trends in Cognitive Sciences* 5:26-36.
- Bressler SL, Richter CG (2015) Interareal oscillatory synchronization in top-down neocortical processing. *Curr Opin Neurobiol* 31:62-66.
- Broadhurst PL (1978) *Drugs and the inheritance of behavior: a survey of comparative psychopharmacogenetics*. New York: Plenum Press.
- Brown V, Jin P, Ceman S, Darnell JC, O'Donnell WT, Tenenbaum SA, Jin X, Feng Y, Wilkinson KD, Keene JD, Darnell RB, Warren ST (2001) Microarray Identification of FMRP-Associated Brain mRNAs and Altered mRNA Translational Profiles in Fragile X Syndrome. *Cell* 107:477-487.
- Brunel N, Wang XJ (2003) What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges? I. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J Neurophysiol* 90:415-430.
- Buldyrev SV, Cruz L, Gomez-Isla T, Gomez-Tortosa E, Havlin S, Le R, Stanley HE, Urbanc B, Hyman BT (2000) Description of microcolumnar ensembles in association cortex and their disruption in Alzheimer and Lewy body dementias. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:5039-5043.

- Bureau I, Shepherd GM, Svoboda K (2008) Circuit and plasticity defects in the developing somatosensory cortex of Fmr1 knock-out mice. *J Neurosci* 28:5178-5188.
- Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, Abramowski D, Wiederhold KH, Haass C, Staufenbiel M, Konnerth A, Garaschuk O (2008) Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 321:1686-1689.
- Busche MA, Chen X, Henning HA, Reichwald J, Staufenbiel M, Sakmann B, Konnerth A (2012) Critical role of soluble amyloid-beta for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:8740-8745.
- Busche MA, Kekus M, Adelsberger H, Noda T, Forstl H, Nelken I, Konnerth A (2015a) Rescue of long-range circuit dysfunction in Alzheimer's disease models. *Nat Neurosci* 18:1623-1630.
- Busche MA, Grienberger C, Keskin AD, Song B, Neumann U, Staufenbiel M, Forstl H, Konnerth A (2015b) Decreased amyloid- β and increased neuronal hyperactivity by immunotherapy in Alzheimer's models. *Nat Neurosci* 18:1725-1727.
- Buschman TJ, Miller EK (2007) Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315:1860-1862.
- Busquets-Garcia A, Gomis-Gonzalez M, Guegan T, Agustin-Pavon C, Pastor A, Mato S, Perez-Samartin A, Matute C, de la Torre R, Dierssen M, Maldonado R, Ozaita A (2013) Targeting the endocannabinoid system in the treatment of fragile X syndrome. *Nat Med* 19:603-607.
- Busquets-Garcia A, Maldonado R, Ozaita A (2014) New insights into the molecular pathophysiology of fragile X syndrome and therapeutic perspectives from the animal model. *Int J Biochem Cell Biol* 53:121-126.
- Buzsáki G (1996) The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 6:81-92.
- Buzsáki G (2002) Theta Oscillations in the hippocampus. *Neuron* 3:325-340.
- Buzsáki G (2005) Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15:827-840.
- Buzsáki G (2006) *Rhythms of the Brain*. New York: Oxford University Press.
- Buzsáki G, Lai-Wo S. L, Vanderwolf CH (1983) Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Research Reviews* 6:139-171.
- Buzsáki G, Horvath Z, Urioste R, Hetke J, Wise K (1992) High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science* 256:1025-1027.
- Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926-1929.
- Buzsáki G, Geisler C, Henze DA, Wang XJ (2004) Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci* 27:186-193.
- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents - EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13:407-420.
- Buzsáki G, Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 35:203-225.

- Buzsáki G, Watson BO (2012) Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 14:345-367.
- Buzsáki G, Moser EI (2013) Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci* 16:130-138.
- Cabral HO, Vinck M, Fouquet C, Pennartz CM, Rondi-Reig L, Battaglia FP (2014) Oscillatory dynamics and place field maps reflect hippocampal ensemble processing of sequence and place memory under NMDA receptor control. *Neuron* 81:402-415.
- Callén L, Moreno E, Barroso-Chinea P, Moreno-Delgado D, Cortés A, Mallol J, Casadó V, Lanciego JL, Franco R, Lluís C, Canela EI, McCormick PJ (2012) Cannabinoid Receptors CB(1) and CB(2) Form Functional Heteromers in Brain. *The Journal of Biological Chemistry* 287:20851-20865.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313:1626-1628.
- Canter RG, Penney J, Tsai L-H (2016) The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature* 539:187-196.
- Capone C, Rebollo B, Muñoz-Cespédes A, Del Giudice P, Sanchez-Vives MV, Mattia M (2015) When function mirrors structure: how slow waves are shaped by cortical layers. *BMC Neuroscience* 16:161.
- Carter TA, Greenhall JA, Yoshida S, Fuchs S, Helton R, Swaroop A, Lockhart DJ, Barlow C (2005) Mechanisms of aging in senescence-accelerated mice. *Genome Biology* 6:R48.
- Castro-Alamancos MA, Connors BW (1996) Cellular Mechanisms of the Augmenting Response: Short-Term Plasticity in a Thalamocortical Pathway. *The Journal of Neuroscience* 16:7742-7756.
- Chagnac-Amitai Y, Luhmann HJ, Prince DA (1990) Burst generating and regular spiking layer 5 pyramidal neurons of rat neocortex have different morphological features. *J Comp Neurol* 296:598-613.
- Chang EH, Savage MJ, Flood DG, Thomas JM, Levy RB, Mahadomrongkul V, Shirao T, Aoki C, Huerta PT (2006) AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:3410-3415.
- Chauvette S, Volgushev M, Timofeev I (2010) Origin of active states in local neocortical networks during slow sleep oscillation. *Cereb Cortex* 20:2660-2674.
- Chauvette S, Crochet S, Volgushev M, Timofeev I (2011) Properties of slow oscillation during slow-wave sleep and anesthesia in cats. *J Neurosci* 31:14998-15008.
- Chauvette S, Seigneur J, Timofeev I (2012) Sleep Oscillations in the Thalamocortical System Induce Long-Term Neuronal Plasticity. *Neuron* 75:1105-1113.
- Chen GH, Wang YJ, Wang XM, Zhou JN (2004) Accelerated senescence prone mouse-8 shows early onset of deficits in spatial learning and memory in the radial six-arm water maze. *Physiol Behav* 82:883-890.
- Chen L, Toth M (2001) Fragile X mice develop sensory hyperreactivity to auditory stimuli. *Neuroscience* 103:1043-1050.

- Cheng XR, Zhou WX, Zhang YX (2014) The behavioral, pathological and therapeutic features of the senescence-accelerated mouse prone 8 strain as an Alzheimer's disease animal model. *Ageing Res Rev* 13:13-37.
- Chonchaiya W, Schneider A, Hagerman RJ (2009) Fragile X: a family of disorders. *Adv Pediatr* 56:165-186.
- Chrobak JJ, Buzsáki G (1996) High-Frequency Oscillations in the Output Networks of the Hippocampal-Entorhinal Axis of the Freely Behaving Rat. *J Neurosci* 16:3056-3066.
- Chrobak JJ, Buzsáki G (1998) Gamma Oscillations in the Entorhinal Cortex of the Freely Behaving Rat. *J Neurosci* 18:388-398.
- Chuang S-C, Zhao W, Bauchwitz R, Yan Q, Bianchi R, Wong RKS (2005) Prolonged Epileptiform Discharges Induced by Altered Group I Metabotropic Glutamate Receptor-Mediated Synaptic Responses in Hippocampal Slices of a Fragile X Mouse Model. *J Neurosci* 25:8048-8055.
- Churchill JD, Grossman AW, Irwin SA, Galvez R, Klintsova AY, Weiler IJ, Greenough WT (2002) A converging-methods approach to fragile X syndrome. *Developmental Psychobiology* 40:323-338.
- Cirelli C, Tononi G (2015) Sleep and synaptic homeostasis. *Sleep* 1:161-162.
- Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, Schoepp DD, Paul SM, Mennerick S, Holtzman DM (2005) Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron* 48:913-922.
- Clare R, King VG, Wirenfeldt M, Vinters HV (2010) Synapse Loss in Dementias. *Journal of neuroscience research* 88:2083-2090.
- Clemens Z, Fabo D, Halasz P (2005) Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132:529-535.
- Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ (2007) Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *J Autism Dev Disord* 37:738-747.
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P (1995) Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378:75-78.
- Coleman PD, Yao PJ (2003) Synaptic slaughter in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24:1023-1027.
- Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser MB, Moser EI (2009) Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462:353-357.
- Colom LV, Christie BR, Bland BH (1988) Cingulate cell discharge patterns related to hippocampal EEG and their modulation by muscarinic and nicotinic agents. *Brain Res* 460:329-338.
- Comery TA, Harris JB, Willems PJ, Oostra BA, Irwin SA, Weiler IJ, Greenough WT (1997) Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: Maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5401-5404.
- Compte A, Sanchez-Vives MV, McCormick DA, Wang XJ (2003) Cellular and network mechanisms of slow oscillatory activity (<1 Hz) and wave propagations in a cortical network model. *J Neurophysiol* 89:2707-2725.

- Compte A, Reig R, Descalzo VF, Harvey MA, Puccini GD, Sanchez-Vives MV (2008) Spontaneous high-frequency (10-80 Hz) oscillations during up states in the cerebral cortex in vitro. *J Neurosci* 28:13828-13844.
- Compte A, Reig R, Sanchez-Vives MV (2009) Timing Excitation and Inhibition in the Cortical Network. In: *Coherent Behavior in Neuronal Networks* (Josic Ki, Rubin J, Matias M, Romo R, eds), pp 17-46. New York, NY: Springer New York.
- Connors BW, Gutnick MJ, Prince DA (1982) Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *J Neurophysiol* 48:1302-1320.
- Contractor A, Klyachko VA, Portera-Cailliau C (2015) Altered Neuronal and Circuit Excitability in Fragile X Syndrome. *Neuron* 87:699-715.
- Contreras D, Steriade M (1995) Cellular basis of EEG slow rhythms: a study of dynamic corticothalamic relationships. *J Neurosci* 15:604-622.
- Contreras D, Timofeev I, Steriade M (1996a) Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks. *The Journal of Physiology* 494:251-264.
- Contreras D, Destexhe A, Sejnowski TJ, Steriade M (1996b) Control of spatiotemporal coherence of a thalamic oscillation by corticothalamic feedback. *Science* 274:771-774.
- Cooper NR, Croft RJ, Dominey SJ, Burgess AP, Gruzelier JH (2003) Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses. *Int J Psychophysiol* 47:65-74.
- Cosin-Tomas M, Alvarez-Lopez MJ, Sanchez-Roige S, Lalanza JF, Bayod S, Sanfeliu C, Pallas M, Escorihuela RM, Kaliman P (2014) Epigenetic alterations in hippocampus of SAMP8 senescent mice and modulation by voluntary physical exercise. *Front Aging Neurosci* 6
DO-10.3389/fnagi.2014.00051 AN - PMC3960508
- Coyle J, Price D, DeLong M (1983) Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 219:1184-1190.
- Craig MT, Mayne EW, Bettler B, Paulsen O, McBain CJ (2013) Distinct roles of GABA(B1a)- and GABA(B1b)-containing GABA(B) receptors in spontaneous and evoked termination of persistent cortical activity. *The Journal of Physiology* 591:835-843.
- Cruz-Martín A, Crespo M, Portera-Cailliau C (2010) Delayed stabilization of dendritic spines in fragile X mice. *J Neurosci* 30:7793-7803.
- Csercsa R, Dombovari B, Fabo D, Wittner L, Eross L, Entz L, Solyom A, Rasonyi G, Szucs A, Kelemen A, Jakus R, Juhos V, Grand L, Magony A, Halasz P, Freund TF, Magloczky Z, Cash SS, Papp L, Karmos G, Halgren E, Ulbert I (2010) Laminar analysis of slow wave activity in humans. *Brain* 133:2814-2829.
- Cunningham MO, Pervouchine DD, Racca C, Kopell NJ, Davies CH, Jones RSG, Traub RD, Whittington MA (2006) Neuronal metabolism governs cortical network response state. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:5597-5601.

- Curia G, Papouin T, Séguéla P, Avoli M (2009) Downregulation of Tonic GABAergic Inhibition in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Cerebral cortex* 19:1515-1520.
- D'Amelio M, Cavallucci V, Middei S, Marchetti C, Pacioni S, Ferri A, Diamantini A, De Zio D, Carrara P, Battistini L, Moreno S, Bacci A, Ammassari-Teule M, Marie H, Cecconi F (2011) Caspase-3 triggers early synaptic dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease. *14*:69-76.
- D'Amelio M, Rossini PM (2012) Brain excitability and connectivity of neuronal assemblies in Alzheimer's disease: From animal models to human findings. *Progress in Neurobiology* 99:42-60.
- Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KYS, Mele A, Fraser CE, Stone EF, Chen C, Fak JJ, Chi SW, Licatalosi DD, Richter JD, Darnell RB (2011) FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 146:247-261.
- Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A (2010) Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing? *Curr Alzheimer Res* 7:487-505.
- David F, Schmiedt JT, Taylor HL, Orban G, Di Giovanni G, Uebele VN, Renger JJ, Lambert RC, Leresche N, Crunelli V (2013) Essential Thalamic Contribution to Slow Waves of Natural Sleep. *J Neurosci* 33:19599-19610.
- Davies CA, Mann DMA, Sumpter PQ, Yates PO (1987) A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 78:151-164.
- De la Torre JC (2008) Pathophysiology of Neuronal Energy Crisis in Alzheimer's Disease. In: *Neurodegenerative Diseases*, pp 126-132.
- Debanne D, Gahwiler BH, Thompson SM (1998) Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol* 507 (Pt 1):237-247.
- Deco G, Thiele A (2009) Attention - oscillations and neuropharmacology. *The European Journal of Neuroscience* 30:347-354.
- DeFelipe J, Farinas I (1992) The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* 39:563-607.
- DeKosky ST, Scheff SW (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27:457-464.
- Del Valle J, Duran-Vilaregut J, Manich G, Casadesus G, Smith MA, Camins A, Pallas M, Pelegri C, Vilaplana J (2010) Early amyloid accumulation in the hippocampus of SAMP8 mice. *J Alzheimers Dis* 19:1303-1315.
- Del Valle J, Duran-Vilaregut J, Manich G, Pallas M, Camins A, Vilaplana J, Pelegri C (2011) Cerebral amyloid angiopathy, blood-brain barrier disruption and amyloid accumulation in SAMP8 mice. *Neurodegener Dis* 8:421-429.
- Del Valle J, Bayod S, Camins A, Beas-Zarate C, Velazquez-Zamora DA, Gonzalez-Burgos I, Pallas M (2012) Dendritic spine abnormalities in hippocampal CA1 pyramidal neurons underlying memory deficits in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 32:233-240.

- Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F (2003) Alzheimer' Disease as a Disconnection Syndrome? *Neuropsychology Review* 13:79-92.
- Demetrius L (2006) Aging in Mouse and Human Systems. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1067:66-82.
- Descalzo VF, Nowak LG, Brumberg JC, McCormick DA, Sanchez-Vives MV (2005) Slow Adaptation in Fast-Spiking Neurons of Visual Cortex. *J Neurophysiol* 93:1111-1118.
- Deschenes M, Paradis M, Roy JP, Steraide M (1984) Electrophysiology of neurons of lateral thalamic nuclei in cat: resting proprieties and burst discharges. *J Neurophysiol* 51:1196-219.
- Destexhe A, Contreras D, Steriade M (1998) Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J Neurophysiol* 79:999-1016.
- Destexhe A, Sejnowski TJ (2003) Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiol Rev* 83:1401-1453.
- Destexhe A, Hughes SW, Rudolph M, Crunelli V (2007) Are corticothalamic 'up' states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci* 30:334-342.
- Devys D, Lutz Y, Rouyer N, Bellocq JP, Mandel JL (1993) The FMR-1 protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat Genet* 4:335-340.
- D'Hooge R, Nagels G, Franck F, Bakker CE, Reyniers E, Storm K, Kooy RF, Oostra BA, Willems PJ, De Deyn PP (1997) Mildly impaired water maze performance in male Fmr1 knockout mice. *Neuroscience* 76:367-376.
- D'Hulst C, Kooy RF (2007) The GABA_A receptor: a novel target for treatment of fragile X? *Trends in Neurosciences* 30:425-431.
- Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, Feczko E, Pacheco J, Greve DN, Grodstein F, Wright CI, Blacker D, Rosas HD, Sperling RA, Atri A, Growdon JH, Hyman BT, Morris JC, Fischl B, Buckner RL (2009) The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex* 19:497-510.
- Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11:114-126.
- Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund L-O, Julin P, Linden DEJ, Maurer K, Winblad B, Nordberg A (2000) Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 111:1817-1824.
- Ding J, Sperling G, Srinivasan R (2006) Attentional modulation of SSVEP power depends on the network tagged by the flicker frequency. *Cereb Cortex* 16:1016-1029.
- Ding S, Meng L, Han Y, Xue Y (2017) A Review on Feature Binding Theory and Its Functions Observed in Perceptual Process. *Cognitive Computation* 9:194.
- Dobkin C, Rabe A, Dumas R, El Idrissi A, Haubenstock H, Ted Brown W (2000) Fmr1 knockout mouse has a distinctive strain-specific learning impairment. *Neuroscience* 100:423-429.

- Dobrunz LE, Stevens CF (1997) Heterogeneity of release probability, facilitation, and depletion at central synapses. *Neuron* 18:995-1008.
- Doesburg SM, Roggeveen AB, Kitajo K, Ward LM (2008) Large-scale gamma-band phase synchronization and selective attention. *Cereb Cortex* 18:386-396.
- Dölen G, Osterweil E, Shankaranarayana Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, Chattarji S, Bear MF (2007) Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 56:955-962.
- Donner TH, Siegel M (2011) A framework for local cortical oscillation patterns. *Trends Cogn Sci* 15:191-199.
- Dragoi G, Tonegawa S (2011) Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. *Nature* 469:397-401.
- Draguhn A, Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG (1998) Electrical coupling underlies high-frequency oscillations in the hippocampus in vitro. *Nature* 394:189-192.
- Dutta S, Sengupta P (2016) Men and mice: Relating their ages. *Life Sciences* 152:244-248.
- Duyckaerts C, Hauw JJ, Piette F, Rainsard C, Poulain V, Berthaux P, Escourrolle R (1985) Cortical atrophy in senile dementia of the Alzheimer type is mainly due to a decrease in cortical length. *Acta Neuropathologica* 66:72-74.
- Eccles JC (1961) "Chairman's Opening Remarks". In: CIBA Foundation Symposium - The Nature of Sleep, Wolstenholme, G.E.W. O'Connor, M. (Ed), pp 1-3. Boston: Little, Brown and Co.
- Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ (1988) Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern* 60:121-130.
- Engel A, Konig P, Kreiter A, Singer W (1991a) Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science* 252:1177-1179.
- Engel AK, Konig P, Singer W (1991b) Direct physiological evidence for scene segmentation by temporal coding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:9136-9140.
- Engel AK, Fries P, Singer W (2001) Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2:704-716.
- Engel AK, Fries P (2010) Beta-band oscillations - signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 20:156-165.
- Engel AK, Senkowski D, Schneider TR (2012) Multisensory integration through neural coherence. In: *The Neural Bases of Multisensory Processes.* (Murray MM, Wallace MT, eds), Chapter 7. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis.
- Engels MMA, Hillebrand A, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, van Straaten ECW (2016) Slowing of Hippocampal Activity Correlates with Cognitive Decline in Early Onset Alzheimer's Disease. An MEG Study with Virtual Electrodes. *Front Hum Neurosci* 10 DO - 10.3389/fnhum.2016.00238 AN - PMC4873509:238.

- Eschenko O, Molle M, Born J, Sara SJ (2006) Elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats. *J Neurosci* 26:12914-12920.
- Fatt P, Katz B (1952) Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *The Journal of Physiology* 117:109-128.
- Feldman DP, Crutchfield JP (1998) Measures of statistical complexity: Why? *Physics Letters A* 238:244-252.
- Fell J, Axmacher N (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12:105-118.
- Fernández T, Harmony T, Rodriguez M, Bernal J, Silva J, Reyes A, Marosi E (1995) EEG activation patterns during the performance of tasks involving different components of mental calculation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:175-182.
- Fernández A, Maestú F, Amo C, Gil P, Fehr T, Wienbruch C, Rockstroh B, Elbert T, Ortiz T (2002) Focal temporoparietal slow activity in Alzheimer's disease revealed by magnetoencephalography. *Biological Psychiatry* 52:764-770.
- Fernández A, Gil Gregorio P, Maestú F (2012) Actividad espontánea electroencefalográfica y magnetoencefalográfica como marcador de la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo leve. *Revista Española de Geriátria y Gerontología* 47:27-32.
- Filali M, Lalonde R, Theriault P, Julien C, Calon F, Planel E (2012) Cognitive and non-cognitive behaviors in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease expressing mutated APP, PS1, and Mapt (3xTg-AD). *Behav Brain Res* 234:334-342.
- Fisher RS, Webber WR, Lesser RP, Arroyo S, Uematsu S (1992) High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol* 9:441-448.
- Flight MH (2009) Neural coding: Oscillations help to decode spike patterns. *Nat Rev Neurosci* 10:834-835.
- Flurkey K, M. Curren J, Harrison DE (2007) The mouse in aging research. In: *The mouse in biomedical research*, 2nd Edition (Davisson MT, Quimby FW, Barthold SW, Newcomer CE, Smith AL, eds), pp 637-672. Burlington: Academic Press.
- Forster S, Grimmer T, Klupp E, Yousefi B, Kurz A, Drzezga A (2012) Brain atrophy, hypometabolism and amyloid deposition in early AD: A longitudinal multimodal study. *Journal of Nuclear Medicine* 53:1915.
- Forster MJ, Morris P, Sohal RS (2003) Genotype and age influence the effect of caloric intake on mortality in mice. *FASEB J* 17:690-692.
- Foster DJ, Wilson MA (2006) Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 440:680-683.
- Francis P, Palmer A, Snape M, Wilcock G (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 66:137-147.

- Frankland PW, Wang Y, Rosner B, Shimizu T, Balleine BW, Dykens EM, Ornitz EM, Silva AJ (2004) Sensorimotor gating abnormalities in young males with fragile X syndrome and Fmr1-knockout mice. *Mol Psychiatry* 9:417-425.
- Freeman WJ (1975) *Mass Action in the Nervous System*. New York: Academic.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D (2003) Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiological Reviews* 83:1017-1066.
- Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291:1560-1563.
- Fries P (2005) A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences* 9:474-480.
- Fukuda T, Kosaka T (2000) The dual network of GABAergic interneurons linked by both chemical and electrical synapses: a possible infrastructure of the cerebral cortex. *Neurosci Res* 38:123-130.
- Galarreta M, Hestrin S (1999) A network of fast-spiking cells in the neocortex connected by electrical synapses. *Nature* 402:72-75.
- Garcia-Alloza M, Robbins EM, Zhang-Nunes SX, Purcell SM, Betensky RA, Raju S, Prada C, Greenberg SM, Bacskai BJ, Frosch MP (2006) Characterization of amyloid deposition in the APP^{swe}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease* 24:516-524.
- Garcia-Mesa Y, Lopez-Ramos JC, Gimenez-Llort L, Revilla S, Guerra R, Gruart A, Laferla FM, Cristofol R, Delgado-Garcia JM, Sanfeliu C (2011) Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis* 3:421-454.
- Gargiulo S, Greco A, Gramanzini M, Esposito S, Affuso A, Brunetti A, Vesce G (2012) Mice Anesthesia, Analgesia, and Care, Part I: Anesthetic Considerations in Preclinical Research. *ILAR Journal* 53:E55-E69.
- Garrett DD, Samanez-Larkin GR, MacDonald SW, Lindenberger U, McIntosh AR, Grady CL (2013) Moment-to-moment brain signal variability: A next frontier in human brain mapping? *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37:610-624.
- Gatto CL, Broadie K (2010) Genetic Controls Balancing Excitatory and Inhibitory Synaptogenesis in Neurodevelopmental Disorder Models. *Front Synaptic Neurosci.* 2 DO - 10.3389/fnsyn.2010.00004 AN - PMC3059704:4.
- Gener T, Reig R, Sanchez-Vives MV (2009) A new paradigm for the reversible blockage of whisker sensory transmission. *Journal of Neuroscience Methods* 176:63-67.
- Gerdeman GL, Lovinger DM (2003) Emerging roles for endocannabinoids in long-term synaptic plasticity. *British Journal of Pharmacology* 5:781-789.
- Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR (2003) Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 60:1495-1500.

- Gibson JR, Beierlein M, Connors BW (1999) Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex. *Nature* 402:75-79.
- Gibson JR, Bartley AF, Hays SA, Huber KM (2008) Imbalance of neocortical excitation and inhibition and altered UP states reflect network hyperexcitability in the mouse model of fragile X syndrome. *J Neurophysiol* 100:2615-2626.
- Gillespie AK, Jones EA, Lin Y-H, Karlsson MP, Kay K, Yoon SY, Tong LM, Nova P, Carr JS, Frank LM, Huang Y (2016) Apolipoprotein E4 Causes Age-Dependent Disruption of Slow Gamma Oscillations during Hippocampal Sharp-Wave Ripples. *Neuron* 90:740-751.
- Gimenez-Llort L, Blazquez G, Canete T, Johansson B, Oddo S, Tobena A, LaFerla FM, Fernandez-Teruel A (2007) Modeling behavioral and neuronal symptoms of Alzheimer's disease in mice: a role for intraneuronal amyloid. *Neurosci Biobehav Rev* 31:125-147.
- Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 120:885-890.
- Godfraind JM, Reyniers E, De Boule K, D'Hooge R, De Deyn PP, Bakker CE, Oostra BA, Kooy RF, Willems PJ (1996) Long-term potentiation in the hippocampus of fragile X knockout mice. *Am J Med Genet* 64:246-251.
- Goedert M, Wischik CM, Crowther RA, Walker JE, Klug A (1988) Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease: identification as the microtubule-associated protein tau. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:4051-4055.
- Gogolla N, LeBlanc JJ, Quast KB, SÃ¼dhof TC, Fagiolini M, Hensch TK (2009) Common circuit defect of excitatory-inhibitory balance in mouse models of autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 1:172-181.
- Golshani P, Gonçalves JT, Khoshkhoo S, Mostany R, Smirnakis S, Portera-Cailliau C (2009) Internally Mediated Developmental Desynchronization of Neocortical Network Activity. *The Journal of Neuroscience* 29:10890-10899.
- Gomez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41:17-24.
- Gomis-González M, Busquets-Garcia A, Matute C, Maldonado R, Mato S, Ozaita As (2016) Possible Therapeutic Doses of Cannabinoid Type 1 Receptor Antagonist Reverses Key Alterations in Fragile X Syndrome Mouse Model. *Genes* 7:56.
- Gonçalves JT, Anstey JE, Golshani P, Portera-Cailliau C (2013) Circuit level defects in the developing neocortex of fragile X mice. *Nature Neurosci* 16:903-909.
- Goonawardena AV, Riedel G, Hampson RE (2011) Cannabinoids alter spontaneous firing, bursting and cell synchrony of hippocampal principal cells. *Hippocampus* 5:520-531.

- Gray CM, Singer W (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:1698-1702.
- Gray CM, Konig P, Engel AK, Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338:334-337.
- Grenier F, Timofeev I, Steriade M (2001) Focal Synchronization of Ripples (80-200 Hz) in Neocortex and Their Neuronal Correlates. *J Neurophysiol* 86:1884-1898.
- Grienberger C, Rochefort NL, Adelsberger H, Henning HA, Hill DN, Reichwald J, Staufienbiel M, Konnerth A (2012) Staged decline of neuronal function in vivo in an animal model of Alzheimer's disease. *Nat Commun* 3:774.
- Grossman AW, Aldridge GM, Weiler IJ, Greenough WT (2006) Local Protein Synthesis and Spine Morphogenesis: Fragile X Syndrome and Beyond. *J Neurosci* 26:7151-7155.
- Gruart A, López-Ramos JC, Muñoz MD, Delgado-García JM (2008) Aged wild-type and APP, PS1, and APP + PS1 mice present similar deficits in associative learning and synaptic plasticity independent of amyloid load. *Neurobiology of Disease* 30:439-450.
- Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI (1986) Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:4913-4917.
- Gupta N, Singh SS, Stopfer M (2016) Oscillatory integration windows in neurons. *Nat Commun* 15:13808.
- Gurevicius K, Lipponen A, Tanila H (2013) Increased cortical and thalamic excitability in freely moving APP^{swe}/PS1^{dE9} mice modeling epileptic activity associated with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 23:1148-1158.
- Gürkan CK, Hagerman RJ (2012) Targeted treatments in autism and fragile X syndrome. *Research in autism spectrum disorders* 6:1311-1320.
- Guruju MR, Lavanya K, Thelma BK, Sujatha M, OmSai VR, Nagarathna V, Amarjyothi P, Jyothi A, Anandaraj MP (2009) Assessment of a clinical checklist in the diagnosis of fragile X syndrome in India. *J Clin Neurosci* 16:1305-1310.
- Haegens S, Handel BF, Jensen O (2011a) Top-down controlled alpha band activity in somatosensory areas determines behavioral performance in a discrimination task. *J Neurosci* 31:5197-5204.
- Haegens S, Nacher V, Luna R, Romo R, Jensen O (2011b) Alpha-oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19377-19382.
- Hagerman PJ, Stafstrom CE (2009) Origins of Epilepsy in Fragile X Syndrome. *Epilepsy Currents* 9:108-112.
- Hagerman RJ (1997) Fragile X syndrome. Molecular and clinical insights and treatment issues. *Western Journal of Medicine* 166:129-137.
- Hagerman RJ, Hagerman PJ (2002) The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr Opin Genet Dev* 12:278-283.

- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Ono MY, Tartaglia N, Lachiewicz A, Kronk R, Delahunty C, Hessl D, Visootsak J, Picker J, Gane L, Tranfaglia M (2009) Advances in the Treatment of Fragile X Syndrome. *Pediatrics* 123:378-390.
- Haider B, Duque A, Hasenstaub AR, McCormick DA (2006) Neocortical network activity in vivo is generated through a dynamic balance of excitation and inhibition. *J Neurosci* 26:4535-4545.
- Hajós M, Hoffmann WE, Kocsis B Activation of Cannabinoid-1 Receptors Disrupts Sensory Gating and Neuronal Oscillation: Relevance to Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 63:1075-1083.
- Halassa MM, Siegle JH, Ritt JT, Ting JT, Feng G, Moore CI (2011) Selective optical drive of thalamic reticular nucleus generates thalamic bursts and cortical spindles. *Nat Neurosci* 14:1118-1120.
- Hall AM, Roberson ED (2012) Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Brain research bulletin* 88:3-12.
- Handel BF, Haarmeier T, Jensen O (2011) Alpha oscillations correlate with the successful inhibition of unattended stimuli. *J Cogn Neurosci* 23:2494-2502.
- Hardy J, Selkoe DJ (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science* 297:353-356.
- Harmony T, Fernandez T, Silva J, Bernal J, Diaz-Comas L, Reyes A, Marosi E, Rodriguez M (1996) EEG delta activity: an indicator of attention to internal processing during performance of mental tasks. *Int J Psychophysiol* 24:161-171.
- Harmony T (2013) The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 7 DO - 10.3389/fnint.2013.00083 AN - PMC3851789:83.
- Harris KD, Csicsvari J, Hirase H, Dragoi G, Buzsáki G (2003) Organization of cell assemblies in the hippocampus. *Nature* 424:552-556.
- Hartley SL, Seltzer MM, Raspa M, Olmstead M, Bishop E, Bailey DB (2011) Exploring the Adult Life of Men and Women With Fragile X Syndrome: Results From a National Survey. *American journal on intellectual and developmental disabilities* 116:16-35.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN (2003) The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1206-1209.
- Hasenstaub A, Shu Y, Haider B, Kraushaar U, Duque A, McCormick DA (2005) Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47:423-435.
- Hasselmo ME (2005) What is the function of hippocampal theta rhythm?-Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus* 15:936-949.
- Hayashi ML, Rao BSS, Seo J-S, Choi H-S, Dolan BM, Choi S-Y, Chattarji S, Tonegawa S (2007) Inhibition of p21-activated kinase rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:11489-11494.
- Hays SA, Huber KM, Gibson JR (2011) Altered Neocortical Rhythmic Activity States in Fmr1 KO mice are Due to Enhanced mGluR5 Signaling and Involve Changes in Excitatory Circuitry. *J Neurosci* 31:14223-14234.

- Hebb DO (1949) Organization of behavior: A neuropsychological approach. New York: John Wiley & Sons.
- Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, Shumway M, Hammond RS, Postma FR, Brynczka C, Rush R, Thomas A, Paylor R, Warren ST, Vanderklisch PW, Kind PC, Carpenter RL, Bear MF, Healy AM (2012) Reversal of Disease-Related Pathologies in the Fragile X Mouse Model by Selective Activation of GABA_B Receptors with Arbaclofen. *Science Translational Medicine* 4:152ra128.
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, Johnson MR, Melvin LS, de Costa BR, Rice KC (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:1932-1936.
- Herreras O (2016) Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings. *Frontiers in Neural Circuits* 10 DO - 10.3389/fncir.2016.00101 AN - PMC5156830:101.
- Heumann D, Leuba G (1983) Neuronal death in the development and aging of the cerebral cortex of the mouse. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 9:297-311.
- Hill S, Tononi G (2005) Modeling Sleep and Wakefulness in the Thalamocortical System. *J Neurophysiol* 93:1671-1698.
- Hinton VJ, Brown WT, Wisniewski K, Rudelli RD (1991) Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 41:289-294.
- Holcomb L, Gordon MN, McGowan E, Yu X, Benkovic S, Jantzen P, Wright K, Saad I, Mueller R, Morgan D, Sanders S, Zehr C, O'Campo K, Hardy J, Prada CM, Eckman C, Younkin S, Hsiao K, Duff K (1998) Accelerated Alzheimer-type phenotype in transgenic mice carrying both mutant amyloid precursor protein and presenilin 1 transgenes. *Nat Med* 4:97-100.
- Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FE, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, Whittington MA, Monyer H (2001) Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron* 31:487-495.
- Hsia AY, Masliah E, McConlogue L, Yu GQ, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L (1999) Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:3228-3233.
- Hsieh H, Boehm J, Sato C, Iwatsubo T, Tomita T, Sisodia S, Malinow R (2006) AMPAR Removal Underlies Abeta-Induced Synaptic Depression and Dendritic Spine Loss. *Neuron* 52:831-843.
- Huang C, Wahlund L-O, Dierks T, Julin P, Winblad B, Jelic V (2000) Discrimination of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment by equivalent EEG sources: a cross-sectional and longitudinal study. *Clinical Neurophysiology* 111:1961-1967.
- Huber KM, Gallagher SM, Warren ST, Bear MF (2002) Altered synaptic plasticity in a mouse model of fragile X mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:7746-7750.
- Huber R, Maki H, Rosanova M, Casarotto S, Canali P, Casali AG, Tononi G, Massimini M (2013) Human cortical excitability increases with time awake. *Cereb Cortex* 23:332-338.
- Huerta PT, Lisman JE (1993) Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature* 364:723-725.

- Hughes JR, Shanmugham S, Wetzel LC, Bellur S, Hughes CA (1989) The Relationship between EEG Changes and Cognitive Functions in Dementia: A Study in a VA Population. *Clinical Electroencephalography* 20:77-85.
- Hughes SW, Lőrincz ML, Parri HR, Crunelli V (2011) Infra-slow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic relay nuclei: basic mechanisms and significance to health and disease states. *Progress in brain research* 193:145-162.
- Hutcheon B, Yarom Y (2000) Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends Neurosci* 23:216-222.
- Hutsler JJ, Zhang H (2010) Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res* 1309:83-94.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J, Adamson J, Lincoln S, Dickson D, Davies P, Petersen RC, Stevens M, de Graaff E, Wauters E, van Baren J, Hillebrand M, Joosse M, Kwon JM, Nowotny P, Che LK, Norton J, Morris JC, Reed LA, Trojanowski J, Basun H, Lannfelt L, Neystat M, Fahn S, Dark F, Tannenberg T, Dodd PR, Hayward N, Kwok JB, Schofield PR, Andreadis A, Snowden J, Craufurd D, Neary D, Owen F, Oostra BA, Hardy J, Goate A, van Swieten J, Mann D, Lynch T, Heutink P (1998) Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 393:702-705.
- Huxter J, Burgess N, O'Keefe J (2003) Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425:828-832.
- Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, Albert MS, Hyman BT, Irizarry MC (2004) Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 62:925-931.
- Irwin SA, Patel B, Idupulapati M, Harris JB, Crisostomo RA, Larsen BP, Kooy F, Willems PJ, Cras P, Kozlowski PB, Swain RA, Weiler IJ, Greenough WT (2001) Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet* 98:161-167.
- Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Shaw LM, Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Lesnick TG, Pankratz VS, Donohue MC, Trojanowski JQ (2013) Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 12:207-216.
- Jackson RJ, Rudinskiy N, Herrmann AG, Croft S, Kim JM, Petrova V, Ramos-Rodriguez JJ, Pitstick R, Wegmann S, Garcia-Alloza M, Carlson GA, Hyman BT, Spires-Jones TL (2016) Human tau increases amyloid beta plaque size but not amyloid beta-mediated synapse loss in a novel mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 44:3056-3066.

- Jacobs J (2014) Hippocampal theta oscillations are slower in humans than in rodents: implications for models of spatial navigation and memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369.
- Jacobsen JS, Wu CC, Redwine JM, Comery TA, Arias R, Bowlby M, Martone R, Morrison JH, Pangalos MN, Reinhart PH, Bloom FE (2006) Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5161-5166.
- Jadhav SP, Kemere C, German PW, Frank LM (2012) Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory. *Science* 336:1454-1458.
- Jankowsky JL, Fadale DJ, Anderson J, Xu GM, Gonzales V, Jenkins NA, Copeland NG, Lee MK, Younkin LH, Wagner SL, Younkin SG, Borchelt DR (2004) Mutant presenilins specifically elevate the levels of the 42 residue beta-amyloid peptide in vivo: evidence for augmentation of a 42-specific gamma-secretase. *Human Molecular Genetics* 13:159-170.
- Janus C, Flores AY, Xu G, Borchelt DR (2015) Behavioral abnormalities in APPSwe/PS1dE9 mouse model of AD-like pathology: comparative analysis across multiple behavioral domains. *Neurobiology of Aging* 36:2519-2532.
- Jasper H, Penfield W (1949) Electrocorticograms in man: Effect of voluntary movement upon the electrical activity of the precentral gyrus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 183:163-174.
- Jelic V, Julin P, Shigeta M, Nordberg A, Lannfelt L, Winblad B, Wahlund L (1997) Apolipoprotein E4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 63:59-65.
- Jensen O, Mazaheri A (2010) Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition. *Front Hum Neurosci* 4 DO - 10.3389/fnhum.2010.00186 AN - PMC2990626.
- Jeong J (2004) EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 115:1490-1505.
- Ji D, Wilson MA (2007) Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci* 10:100-107.
- Jiang CH, Tsien JZ, Schultz PG, Hu Y (2001) The effects of aging on gene expression in the hypothalamus and cortex of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:1930-1934.
- Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE (2012) Brain Imaging in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2:a006213.
- Jokisch D, Jensen O (2007) Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *J Neurosci* 27:3244-3251.
- Jones MS, Barth DS (1999) Spatiotemporal organization of fast (>200 Hz) electrical oscillations in rat Vibrissa/Barrel cortex. *J Neurophysiol* 82:1599-1609.
- Jouvet M (1969) Biogenic amines and the states of sleep. *Science* 163:32-41.
- Ju Y-ES, Lucey BP, Holtzman DM (2014) Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol* 10:115-119.

- Jung KM, Sepers M, Henstridge CM, Lassalle O, Neuhofer D, Martin H, Ginger M, Frick A, DiPatrizio NV, Mackie K, Katona I, Piomelli D, Manzoni OJ (2012) Uncoupling of the endocannabinoid signalling complex in a mouse model of fragile X syndrome. *Nat Commun* 3:1080.
- Jutras MJ, Fries P, Buffalo EA (2009) Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci* 29:12521-12531.
- Kalani R, Judge S, Carter C, Pahor M, Leeuwenburgh C (2006) Effects of caloric restriction and exercise on age-related, chronic inflammation assessed by C-reactive protein and interleukin-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:211-217.
- Kaliman P, Parrizas M, Lalanza JF, Camins A, Escorihuela RM, Pallas M (2011) Neurophysiological and epigenetic effects of physical exercise on the aging process. *Ageing Res Rev* 10:475-486.
- Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, Rangaswamy M, Stimus AT, Begleiter H (2004) The role of brain oscillations as functional correlates of cognitive systems: a study of frontal inhibitory control in alcoholism. *Int J Psychophysiol* 51:155-180.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R (2003) APP processing and synaptic function. *Neuron* 37:925-937.
- Kamondi A, Acsady L, Wang XJ, Buzsaki G (1998) Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus* 8:244-261.
- Kandel A, Buzsáki G (1997) Cellular-Synaptic Generation of Sleep Spindles, Spike-and-Wave Discharges, and Evoked Thalamocortical Responses in the Neocortex of the Rat. *J Neurosci* 17:6783-6797.
- Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M (2009) Endocannabinoid-Mediated Control of Synaptic Transmission. *Physiological Reviews* 89:309-380.
- Karni A, Tanne D, Rubenstein BS, Askenasy JJ, Sagi D (1994) Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265:679-682.
- Kaufmann WE, Abrams MT, Chen W, Reiss AL (1999) Genotype, molecular phenotype, and cognitive phenotype: correlations in fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 83:286-295.
- Kazdoba TM, Leach PT, Silverman JL, Crawley JN (2014) Modeling fragile X syndrome in the Fmr1 knock-out mouse. *Intractable Rare Dis Res* 3:118-133.
- Kehrer C, Maziashvili N, Dugladze T, Gloveli T (2008) Altered Excitatory-Inhibitory Balance in the NMDA-Hypofunction Model of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci* 1 DO - 10.3389/neuro.02.006.2008 AN - PMC2525998:6.
- Kelly MA, Rubinstein M, Phillips TJ, Lessov CN, Burkhart-Kasch S, Zhang G, Bunzow JR, Fang Y, Gerhardt GA, Grandy DK, Low MJ (1998) Locomotor Activity in D2 Dopamine Receptor-Deficient Mice Is Determined by Gene Dosage, Genetic Background, and Developmental Adaptations. *J Neurosci* 18:3470-3479.
- Kendrick KM, Zhan Y, Fischer H, Nicol AU, Zhang X, Feng J (2011) Learning alters theta amplitude, theta-gamma coupling and neuronal synchronization in inferotemporal cortex. *BMC Neurosci* 12:55.

- Khachaturian ZS (1987) Hypothesis on the Regulation of Cytosol Calcium Concentration and the Aging Brain. *Neurobiology of Aging* 8:345-346.
- Kilgore M, Miller CA, Fass DM, Hennig KM, Haggarty SJ, Sweatt JD, Rumbaugh G (2010) Inhibitors of Class 1 Histone Deacetylases Reverse Contextual Memory Deficits in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology* 35:870-880.
- Kirova AM, Bays RB, Lagalwar S (2015) Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2015:748212.
- Klein WL (2006) Synaptic targeting by A-beta oligomers (ADDLS) as a basis for memory loss in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2:43-55.
- Knight RA, Verkhatsky A (2010) Neurodegenerative diseases: failures in brain connectivity? *Cell Death Differ* 17:1069-1070.
- Knowles RB, Wyart C, Buldyrev SV, Cruz L, Urbanc B, Hasselmo ME, Stanley HE, Hyman BT (1999) Plaque-induced neurite abnormalities: Implications for disruption of neural networks in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:5274-5279.
- Knyazev GG (2007) Motivation, emotion, and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 31:377-395.
- Knyazev GG, Slobodskoj-Plusnin JY, Bocharov AV (2009) Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience* 164:1588-1600.
- Kocsis B, Bragin A, Buzsáki G (1999) Interdependence of Multiple Theta Generators in the Hippocampus: a Partial Coherence Analysis. *J Neurosci* 19:6200-6212.
- Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, Jelic V (2005) Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 26:165-171.
- Koffie RM, Hyman BT, Spires-Jones TL (2011) Alzheimer's disease: synapses gone cold. *Mol Neurodegener* 6:63.
- Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000) Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:1867-1872.
- Korczyn AD (2012) Why have we failed to cure Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2:275-282.
- Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ (1986) Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:4044-4048.
- Kowalski JW, Gawel M, Pfeffer A, Barcikowska M (2001) The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J Clin Neurophysiol* 18:570-575.
- Krauthausen M, Kummer MP, Zimmermann J, Reyes-Irisarri E, Terwel D, Bulic B, Heneka MT, Müller M (2015) CXCR3 promotes plaque formation and behavioral deficits in an Alzheimer's disease model. *The Journal of Clinical Investigation* 125:365-378.
- Kronk R, Dahl R, Noll R (2009) Caregiver reports of sleep problems on a convenience sample of children with fragile X syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 114:383-392.

- Kronk R, Bishop EE, Raspa M, Bickel JO, Mandel DA, Bailey DB (2010) Prevalence, Nature, and Correlates of Sleep Problems Among Children with Fragile X Syndrome Based on a Large Scale Parent Survey. *Sleep* 33:679-687.
- Kucewicz MT, Tricklebank MD, Bogacz R, Jones MW (2011) Dysfunctional Prefrontal Cortical Network Activity and Interactions following Cannabinoid Receptor Activation. *J Neurosci* 31:15560-15568.
- Lachiewicz AM, Dawson DV, Spiridigliozzi GA (2000) Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am J Med Genet* 4:229-236.
- LaFerla FM, Oddo S (2005) Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction. *Trends Mol Med* 11:170-176.
- LaFerla FM, Green KN, Oddo S (2007) Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 8:499-509.
- Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE (2005) An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94:1904-1911.
- Lakatos P, Karmos G, Mehta AD, Ulbert I, Schroeder CE (2008) Entrainment of Neuronal Oscillations as a Mechanism of Attentional Selection. *Science* 320:110-113.
- Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, Weiner MW, Jagust WJ (2012) Amyloid Deposition, Hypometabolism, and Longitudinal Cognitive Decline. *Annals of neurology* 72:578-586.
- Landfield P, Pitler T (1984) Prolonged Ca^{2+} -dependent afterhyperpolarizations in hippocampal neurons of aged rats. *Science* 226:1089-1092.
- Landfield PW (1987) "Increased calcium-current" hypothesis of brain aging. *Neurobiology of Aging* 8:346-347.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine* 144:73-81.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP (2008) Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for alzheimer disease: A randomized trial. *JAMA* 300:1027-1037.
- Lauterborn JC, Rex CS, Kramar E, Chen LY, Pandeyarajan V, Lynch G, Gall CM (2007) Brain-derived neurotrophic factor rescues synaptic plasticity in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 27:10685-10694.
- Le Bon-Jego M, Yuste R (2007) Persistently Active, Pacemaker-Like Neurons in Neocortex. *Front Neurosci* 1 DO - 10.3389/neuro.01.1.1.009.2007 AN - PMC2518052

- LeCouter JE, Kablar B, Hardy WR, Ying C, Megeney LA, May LL, Rudnicki MA (1998) Strain-Dependent Myeloid Hyperplasia, Growth Deficiency, and Accelerated Cell Cycle in Mice Lacking the Rb-Related p107 Gene. *Molecular and Cellular Biology* 18:7455-7465.
- Lee D (2004) Behavioral context and coherent oscillations in the supplementary motor area. *J Neurosci* 24:4453-4459.
- Lee H, Brekelmans GJF, Roks G (2015) The EEG as a diagnostic tool in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 126:1735-1739.
- Lee HY, Ge WP, Huang W, He Y, Wang GX, Rowson-Baldwin A, Smith SJ, Jan YN, Jan LY (2011) Bidirectional regulation of dendritic voltage-gated potassium channels by the fragile X mental retardation protein. *Neuron* 72:630-642.
- Lee MG, Chrobak JJ, Sik A, Wiley RG, Buzsaki G (1994) Hippocampal theta activity following selective lesion of the septal cholinergic system. *Neuroscience* 62:1033-1047.
- Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ (2001) Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 24:1121-1159.
- Lega BC, Jacobs J, Kahana M (2012) Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus* 22:748-761.
- Lemieux M, Chen J-Y, Lonjers P, Bazhenov M, Timofeev I (2014) The Impact of Cortical Deafferentation on the Neocortical Slow Oscillation. *J Neurosci* 34:5689-5703.
- Lenz M, Tegenthoff M, Kohlhaas K, Stude P, Höffken O, Gatica Tossi MA, Kalisch T, Dinse HR (2012) Increased Excitability of Somatosensory Cortex in Aged Humans is Associated with Impaired Tactile Acuity. *J Neurosci* 32:1811-1816.
- Leonard AS, McNamara JO (2007) Does Epileptiform Activity Contribute to Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease? *Neuron* 55:677-678.
- Leung LS, Yim CY (1986) Intracellular records of theta rhythm in hippocampal CA1 cells of the rat. *Brain Res* 367:323-327.
- Levenga J, de Vrij FM, Oostra BA, Willemsen R (2010) Potential therapeutic interventions for fragile X syndrome. *Trends in molecular medicine* 16:516-527.
- Lewis LD, Weiner VS, Mukamel EA, Donoghue JA, Eskandar EN, Madsen JR, Anderson WS, Hochberg LR, Cash SS, Brown EN, Purdon PL (2012) Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E3377-E3386.
- Li H, Wang Z, Wang Q (2015) Application of APP/PS1 Transgenic Mouse Model for Alzheimer Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 5:201.
- Liao L, Park SK, Xu T, Vanderklis P, Yates JR, 3rd (2008) Quantitative proteomic analysis of primary neurons reveals diverse changes in synaptic protein content in *fmr1* knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:15281-15286.
- Lipsitz LA, Goldberger AL (1992) Loss of 'Complexity' and Aging: Potential Applications of Fractals and Chaos Theory to Senescence. *JAMA* 267:1806-1809.

- Lisman JE (1999) Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. *Neuron* 22:233-242.
- Lisman JE, Idiart MA (1995) Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 267:1512-1515.
- Lisman JE (2005) The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus* 15:913-922.
- Lizio R, Vecchio F, Frisoni GB, Ferri R, Rodriguez G, Babiloni C (2011) Electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011:927573.
- Llinas RR (1988) The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242:1654-1664.
- Llinas RR, Ribary U (1993) Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2078-2081.
- Locatelli T, Corsi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G (1998) EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 106:229-237.
- Lopantsev V, Both M, Draguhn A (2009) Rapid plasticity at inhibitory and excitatory synapses in the hippocampus induced by ictal epileptiform discharges. *Eur J Neurosci* 29:1153-1164.
- Lopes da Silva FH, van Lierop TH, Schrijer CF, van Leeuwen WS (1973a) Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35:627-639.
- Lopes da Silva FH, van Lierop TH, Schrijer CF, van Leeuwen WS (1973b) Essential differences between alpha rhythms and barbiturate spindles: spectra and thalamo-cortical coherences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 35:641-645.
- Lopes da Silva FH, Storm Van Leeuwen W (1977) The cortical source of the alpha rhythm. *Neurosci Lett* 6:237-241.
- Lopes da Silva FH, Vos JE, Mooibroek J, Van Rotterdam A (1980) Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 50:449-456.
- Lopes da Silva FH (1991) Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 79:81-93.
- Lopez-Ramos JC, Jurado-Parras MT, Sanfeliu C, Acuna-Castroviejo D, Delgado-Garcia JM (2012) Learning capabilities and CA1-prefrontal synaptic plasticity in a mice model of accelerated senescence. *Neurobiol Aging* 33:627 e613-626.
- Lorente de Nò R (1938) Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. *Journal of Neurophysiology* 1:207-244.
- Lorincz ML, Geall F, Bao Y, Crunelli V, Hughes SW (2009) ATP-dependent infra-slow (<0.1 Hz) oscillations in thalamic networks. *PLoS One* 4:e4447.

- Lorincz ML, Gunner D, Bao Y, Connelly WM, Isaac JT, Hughes SW, Crunelli V (2015) A distinct class of slow (~0.2-2 Hz) intrinsically bursting layer 5 pyramidal neurons determines UP/DOWN state dynamics in the neocortex. *J Neurosci* 35:5442-5458.
- Luczak A, Bartho P, Marguet SL, Buzsaki G, Harris KD (2007) Sequential structure of neocortical spontaneous activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:347-352.
- Mably AJ, Gereke BJ, Jones DT, Colgin LL (2017) Impairments in spatial representations and rhythmic coordination of place cells in the 3xTg mouse model of Alzheimer's disease. *Hippocampus* 27:378-392.
- MacLean JN, Watson BO, Aaron GB, Yuste R (2005) Internal dynamics determine the cortical response to thalamic stimulation. *Neuron* 48:811-823.
- Magill PJ, Bolam JP, Bevan MD (2000) Relationship of Activity in the Subthalamic Nucleus-Globus Pallidus Network to Cortical Electroencephalogram. *J Neurosci* 20:820-833.
- Manabe Y, Kosaka K (2017) Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. In: *Dementia with Lewy Bodies: Clinical and Biological Aspects* (Kosaka K, ed), pp 87-92. Tokyo: Springer Japan.
- Mancilla JG, Lewis TJ, Pinto DJ, Rinzel J, Connors BW (2007) Synchronization of electrically coupled pairs of inhibitory interneurons in neocortex. *J Neurosci* 27:2058-2073.
- Mandelkow EM, Stamer K, Vogel R, Thies E, Mandelkow E (2003) Clogging of axons by tau, inhibition of axonal traffic and starvation of synapses. *Neurobiol Aging* 24:1079-1085.
- Mander BA, Rao V, Lu B, Saletin JM, Lindquist JR, Ancoli-Israel S, Jagust W, Walker MP (2013) Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *J Neurosci* 33:16357-16364.
- Manich G, Mercader C, del Valle J, Duran-Vilaregut J, Camins A, Pallas M, Vilaplana J, Pelegri C (2011) Characterization of amyloid-beta granules in the hippocampus of SAMP8 mice. *J Alzheimers Dis* 25:535-546.
- Mann EO, Kohl MM, Paulsen O (2009) Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci* 29:7513-7518.
- Mann-Metzer P, Yarom Y (1999) Electrotonic coupling interacts with intrinsic properties to generate synchronized activity in cerebellar networks of inhibitory interneurons. *J Neurosci* 19:3298-3306.
- Maquet P (2001) The Role of Sleep in Learning and Memory. *Science* 294:1048-1052.
- Markesbery WR (1997) Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 23:134-147.
- Markram K, Markram H (2010) The Intense World Theory - A Unifying Theory of the Neurobiology of Autism. *Front Hum Neurosci* 4 DO - 10.3389/fnhum.2010.00224 AN - PMC3010743:224.
- Marques SC, Oliveira CR, Outeiro TF, Pereira CM (2010) Alzheimer's disease: the quest to understand complexity. *J Alzheimers Dis* 2:373-383.

- Marshall L, Helgadottir H, Molle M, Born J (2006) Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature* 444:610-613.
- Marsicano G, Lutz B (1999) Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *European Journal of Neuroscience* 11:4213-4225.
- Masquelier Te, Hugues E, Deco G, Thorpe SJ (2009) Oscillations, Phase-of-Firing Coding, and Spike Timing-Dependent Plasticity: An Efficient Learning Scheme. *J Neurosci* 29:13484-13493.
- Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G (2004) The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci* 24:6862-6870.
- Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H, Tononi G (2005) Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309:2228-2232.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:4245-4249.
- Mattia M, Del Giudice P (2002) Population dynamics of interacting spiking neurons. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 66:051917.
- Mattia M, Sanchez-Vives MV (2012) Exploring the spectrum of dynamical regimes and timescales in spontaneous cortical activity. *Cognitive Neurodynamics* 6:239-250.
- Mazzocco MM (2000) Advances in research on the fragile X syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 6:96-106.
- McCormick DA, Pape HC (1990) Properties of a hyperpolarization-activated cation current and its role in rhythmic oscillation in thalamic relay neurones. *The Journal of Physiology* 431:291-318.
- McCormick DA, Shu Y, Hasenstaub A, Sanchez-Vives M, Badoual M, Bal T (2003) Persistent Cortical Activity: Mechanisms of Generation and Effects on Neuronal Excitability. *Cerebral Cortex* 13:1219-1231.
- McKinney BC, Grossman AW, Elisseou NM, Greenough WT (2005) Dendritic spine abnormalities in the occipital cortex of C57BL/6 Fmr1 knockout mice. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 136B:98-102.
- McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R (2011) Fragile x syndrome. *Curr Genomics* 12:216-224.
- McNamara RK, Stumpo DJ, Morel LM, Lewis MH, Wakeland EK, Blackshear PJ, Lenox RH (1998) Effect of reduced myristoylated alanine-rich C kinase substrate expression on hippocampal mossy fiber development and spatial learning in mutant mice: Transgenic rescue and interactions with gene background. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:14517-14522.
- McNamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S (2010) REM and NREM Sleep Mentation. *Int Rev Neurobio* 92:69-86.
- McNaughton C, Moon J, Strawderman M, Maclean K, Evans J, Strupp B (2008) Evidence for social anxiety and impaired social cognition in a mouse model of fragile X syndrome. *Behav Neurosci* 2:293-300.

- Menicucci D, Piarulli A, Debarnot U, d'Ascanio P, Landi A, Gemignani A (2009) Functional Structure of Spontaneous Sleep Slow Oscillation Activity in Humans. *PLoS ONE* 4:e7601.
- Meredith RM, de Jong R, Mansvelde HD (2011) Functional rescue of excitatory synaptic transmission in the developing hippocampus in *Fmr1*-KO mouse. *Neurobiology of Disease* 41:104-110.
- Michalon A, Sidorov M, Ballard TM, Ozmen L, Spooren W, Wettstein JG, Jaeschke G, Bear MF, Lindemann L (2012) Chronic Pharmacological mGlu5 Inhibition Corrects Fragile X in Adult Mice. *Neuron* 74:49-56.
- Michalon A, Bruns A, Risterucci C, Honer M, Ballard TM, Ozmen L, Jaeschke G, Wettstein JG, von Kienlin M, Kunnecke B, Lindemann L (2014) Chronic Metabotropic Glutamate Receptor 5 Inhibition Corrects Local Alterations of Brain Activity and Improves Cognitive Performance in Fragile X Mice. *Biol Psychiatry* 3:189-197.
- Miller LJ, McIntosh DN, McGrath J, Shyu V, Lampe M, Taylor AK, Tassone F, Neitzel K, Stackhouse T, Hagerman RJ (1999) Electrodermal responses to sensory stimuli in individuals with fragile X syndrome: a preliminary report. *Am J Med Genet* 2:268-279.
- Mineur YS, Sluyter F, de Wit S, Oostra BA, Crusio WE (2002) Behavioral and neuroanatomical characterization of the *Fmr1* knockout mouse. *Hippocampus* 12:39-46.
- Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fulop L, Penke B, Zilberter Y, Harkany T, Pitkanen A, Tanila H (2009) Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci* 11:3453-3462.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1:85-94.
- Miyashiro KY, Beckel-Mitchener A, Purk TP, Becker KG, Barret T, Liu L, Carbonetto S, Weiler IJ, Greenough WT, Eberwine J (2003) RNA cargoes associating with FMRP reveal deficits in cellular functioning in *Fmr1* null mice. *Neuron* 37:417-431.
- Mochol G, Hermoso-Mendizabal A, Sakata S, Harris KD, de la Rocha J (2015) Stochastic transitions into silence cause noise correlations in cortical circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:3529-3534.
- Modarres MH, Kuzma NN, Kretzmer T, Pack AI, Lim MM (2017) EEG slow waves in traumatic brain injury: Convergent findings in mouse and man. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms* 1. pii: S2451994416300025.
- Mohajerani MH, Chan AW, Mohsenvand M, LeDue J, Liu R, McVea DA, Boyd JD, Wang YT, Reimers M, Murphy TH (2013) Spontaneous cortical activity alternates between motifs defined by regional axonal projections. *Nature Neurosci* 16:1426-1435.
- Molle M, Eschenko O, Gais S, Sara SJ, Born J (2009) The influence of learning on sleep slow oscillations and associated spindles and ripples in humans and rats. *Eur J Neurosci* 29:1071-1081.
- Montarolo F, Parolisi R, Hoxha E, Boda E, Tempia F (2013) Early Enriched Environment Exposure Protects Spatial Memory and Accelerates Amyloid Plaque Formation in APP(Swe)/PS1(L166P) Mice. *PLoS ONE* 8:e69381.

- Montgomery SM, Buzsáki G (2007) Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:14495-14500.
- Monto S, Palva S, Voipio J, Palva JM (2008) Very Slow EEG Fluctuations Predict the Dynamics of Stimulus Detection and Oscillation Amplitudes in Humans. *J Neurosci* 28:8268-8272.
- Morgan HM, Muthukumaraswamy SD, Hibbs CS, Shapiro KL, Bracewell RM, Singh KD, Linden DE (2011) Feature integration in visual working memory: parietal gamma activity is related to cognitive coordination. *J Neurophysiol* 106:3185-3194.
- Morley JE, Kumar VB, Bernardo AE, Farr SA, Uezu K, Tumosa N, Flood JF (2000) Beta-amyloid precursor polypeptide in SAMP8 mice affects learning and memory. *Peptides* 21:1761-1767.
- Morley JE (2002) The SAMP8 mouse: a model of Alzheimer disease? *Biogerontology* 3:57-60.
- Morley JE, Farr SA, Kumar VB, Armbrecht HJ (2012) The SAMP8 mouse: a model to develop therapeutic interventions for Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 18:1123-1130.
- Morrison JH (1986) The laminar and regional distribution of neocortical somatostatin and neuritic plaques: implications for Alzheimer's disease as a global neocortical disconnection syndrome. In: *Biological Substrates of Alzheimer's disease* (Scheibel A, Weschler E, eds), pp 115-131. New York: Academic.
- Morrison JH, Hof PR (1997) Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278:412-419.
- Morrison JH, Hof PR, Bouras C (1991) An Anatomic Substrate for Visual Disconnection in Alzheimer's Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 640:36-43.
- Morrison JH, Baxter MG (2012) The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *13*:240-250.
- Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 4:455-473.
- Moy SS, Nadler JJ, Young NB, Nonneman RJ, Grossman AW, Murphy DL, D'Ercole AJ, Crawley JN, Magnuson TR, Lauder JM (2009) Social approach in genetically engineered mouse lines relevant to autism. *Genes Brain Behav* 8:129-142.
- Mukovski M, Chauvette S, Timofeev I, Volgushev M (2007) Detection of active and silent states in neocortical neurons from the field potential signal during slow-wave sleep. *Cereb Cortex* 17:400-414.
- Murase T, Haramizu S, Ota N, Hase T (2009) Suppression of the aging-associated decline in physical performance by a combination of resveratrol intake and habitual exercise in senescence-accelerated mice. *Biogerontology* 10:423-434.
- Murthy VN, Fetz EE (1992) Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:5670-5674.
- Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Bernardina BD, Tassinari CA, De Sarro GB, Elia M (1999) Epilepsy and EEG Findings in Males with Fragile X Syndrome. *Epilepsia* 40:1092-1099.
- Nádasy Z, Hirase H, Czurkó A, Csicsvari J, Buzsáki G (1999) Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus. *J Neurosci* 19:9497-9507.

- Navarro A, Gomez C, Lopez-Cepero JM, Boveris A (2004) Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R505-511.
- Neske GT, Patrick SL, Connors BW (2015) Contributions of Diverse Excitatory and Inhibitory Neurons to Recurrent Network Activity in Cerebral Cortex. *J Neurosci* 35:1089-1105.
- Neske GT (2016) The Slow Oscillation in Cortical and Thalamic Networks: Mechanisms and Functions. *Front Neural Circuits* 9 DO - 10.3389/fncir.2015.00088 AN - PMC4712264.
- Nicholson RM, Kusne Y, Nowak LA, LaFerla FM, Reiman EM, Valla J (2010) Regional cerebral glucose uptake in the 3xTG model of Alzheimer's disease highlights common regional vulnerability across AD mouse models. *Brain Res* 1347:179-185.
- Nimmrich V, Grimm C, Draguhn A, Barghom S, Lehmeann H, Schoemaker H, Gross G, Ebert U, Bruehl C (2008) Amyloid β Oligomers ($A\beta_{1-42}$ Globulomer) Suppress Spontaneous Synaptic Activity by Inhibition of P/Q-Type Calcium Currents. *J Neurosci* 4:788-797.
- Nishida M, Walker MP (2007) Daytime naps, motor memory consolidation and regionally specific sleep spindles. *PLoS One* 2:e341.
- Nishikawa T, Takahashi JA, Fujibayashi Y, Fujisawa H, Zhu B, Nishimura Y, Ohnishi K, Higuchi K, Hashimoto N, Hosokawa M (1998) An early stage mechanism of the age-associated mitochondrial dysfunction in the brain of SAMP8 mice; an age-associated neurodegeneration animal model. *Neuroscience Letters* 254:69-72.
- Nunez A, Amzica F, Steriade M (1992) Voltage-dependent fast (20-40 Hz) oscillations in long-axonated neocortical neurons. *Neuroscience* 51:7-10.
- Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM (2003a) Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24:1063-1070.
- Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM (2003b) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 39:409-421.
- Oddo S, Caccamo A, Tran L, Lambert MP, Glabe CG, Klein WL, LaFerla FM (2006) Temporal profile of amyloid-beta (Abeta) oligomerization in an in vivo model of Alzheimer disease. A link between $A\beta$ and tau pathology. *J Biol Chem* 281:1599-1604.
- Oh SW, Harris JA, Ng L, Winslow B, Cain N, Mihalas S, Wang Q, Lau C, Kuan L, Henry AM, Mortrud MT, Ouellette B, Nguyen TN, Sorensen SA, Slaughterbeck CR, Wakeman W, Li Y, Feng D, Ho A, Nicholas E, Hirokawa KE, Bohn P, Joines KM, Peng H, Hawrylycz MJ, Phillips JW, Hohmann JG, Wohnoutka P, Gerfen CR, Koch C, Bernard A, Dang C, Jones AR, Zeng H (2014) A mesoscale connectome of the mouse brain. *Nature* 508:207-214.
- Ohta A, Akiguchi I, Seriu N, Ohnishi K, Yagi H, Higuchi K, Hosokawa M (2001) Deterioration in learning and memory of fear conditioning in response to context in aged SAMP8 mice. *Neurobiol Aging* 22:479-484.

- O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34:171-175.
- O'Keefe J, Recce ML (1993) Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3:317-330.
- Olkhanud PB, Mughal M, Ayukawa K, Malchinkhuu E, Bodogai M, Feldman N, Rothman S, Lee J, Chigurupati S, Okun E, Nagashima K, Mattson MP, Biragyn A (2012) DNA immunization with HBsAg-based particles expressing a B cell epitope of amyloid beta-peptide attenuates disease progression and prolongs survival in a mouse model of Alzheimer's disease. *Vaccine* 30:1650-1658.
- Olmos-Serrano JL, Paluszkiwicz SM, Martin BS, Kaufmann WE, Corbin JG, Huntsman MM (2010) Defective GABAergic neurotransmission and pharmacological rescue of neuronal hyperexcitability in the amygdala in a mouse model of Fragile X Syndrome. *J Neurosci* 30:9929-9938.
- Oostra BA, Hoogeveen AT (1997) Animal model for fragile X syndrome. *Ann Med* 29:563-567.
- Orejana L, Barros-Minones L, Jordan J, Puerta E, Aguirre N (2012) Sildenafil ameliorates cognitive deficits and tau pathology in a senescence-accelerated mouse model. *Neurobiol Aging* 33:625 e11-20.
- Pacey LKK, Heximer SP, Hampson DR (2009) Increased GABA_B Receptor-Mediated Signaling Reduces the Susceptibility of Fragile X Knockout Mice to Audiogenic Seizures. *Molecular Pharmacology* 76:18-24.
- Pallas M, Camins A, Smith MA, Perry G, Lee HG, Casadesus G (2008) From aging to Alzheimer's disease: unveiling "the switch" with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8). *J Alzheimers Dis* 15:615-624.
- Pallas M (2012) Senescence-Accelerated Mice P8: A Tool to Study Brain Aging and Alzheimer's Disease in a Mouse Model. *ISRN Cell Biology* 2012:12.
- Palmer K, Berger AK, Monastero R, Winblad B, Backman L, Fratiglioni L (2007) Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 68:1596-1602.
- Palop JJ, Chin J, Mucke L (2006) A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature* 443:768-773.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu GQ, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, Mucke L (2007) Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55:697-711.
- Palop JJ, Mucke L (2009) Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66:435-440.
- Palop JJ, Mucke L (2010a) Amyloid-B-Induced Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Synapses toward Neural Networks. *Nature Neurosci* 13:812-818.
- Palop JJ, Mucke L (2010b) Synaptic Depression and Aberrant Excitatory Network Activity in Alzheimer's Disease: Two Faces of the Same Coin? *NeuroMolecular Medicine* 12:48-55.
- Palop JJ, Mucke L (2016) Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 17:777-792.

- Paluszkiwicz SM, Martin BS, Huntsman MM (2011a) Fragile X Syndrome: The GABAergic System and Circuit Dysfunction. *Developmental Neuroscience* 33:349-364.
- Paluszkiwicz SM, Olmos-Serrano JL, Corbin JG, Huntsman MM (2011b) Impaired inhibitory control of cortical synchronization in fragile X syndrome. *J Neurophysiol* 106:2264-2272.
- Palva S, Palva JM (2007) New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences* 30:150-158.
- Papegaaij S, Wolfgang T, Hogenhout M, Baudry S, Tibor H (2014) Age-related decrease in motor cortical inhibition during standing under different sensory conditions. *Front Aging Neurosci* 6 DO - 10.3389/fnagi.2014.00126 AN - PMC4054792.
- Paradee W, Melikian HE, Rasmussen DL, Kenneson A, Conn PJ, Warren ST (1999) Fragile X mouse: strain effects of knockout phenotype and evidence suggesting deficient amygdala function. *Neuroscience* 94:185-192.
- Parga N, Abbott LF (2007) Network Model of Spontaneous Activity Exhibiting Synchronous Transitions Between Up and Down States. *Front Neurosci* 1 DO - 10.3389/neuro.01.1.1.004.2007 AN - PMC2570086.
- Pava MJ, den Hartog CR, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ, Woodward JJ (2014) Endocannabinoid Modulation of Cortical Up-States and NREM Sleep. *PLoS ONE* 2:e88672.
- Pavlidis C, Greenstein YJ, Grudman M, Winson J (1988) Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res* 439:383-387.
- Pavlov IP (1923) Address on "the identity of inhibition with hypnosis and sleep". *QJ Exp Physiol*:39-43.
- Paxinos G, Franklin K (2008) *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, 3 Edition: Academic Press.
- Pedemonte M, Pena JL, Velluti RA (1996) Firing of inferior colliculus auditory neurons is phase-locked to the hippocampus theta rhythm during paradoxical sleep and waking. *Exp Brain Res* 112:41-46.
- Peier AM, McIlwain KL, Kenneson A, Warren ST, Paylor R, Nelson DL (2000) (Over)correction of FMR1 deficiency with YAC transgenics: behavioral and physical features. *Hum Mol Genet* 9:1145-1159.
- Penagarikano O, Mulle JG, Warren ST (2007) The pathophysiology of fragile x syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:109-129.
- Penny W, Duzel E, Miller K, Ojemann J (2008) Testing for nested oscillation. *J Neurosci Methods* 174:50-61.
- Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M, Mitra PP, Andersen RA (2002) Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci* 5:805-811.
- Petersen CCH, Hahn TTG, Mehta M, Grinvald A, Sakmann B (2003) Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13638-13643.
- Petsche H, Stumpf C, Gogolak G (1962) The significance of the rabbit's septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus. I. The control of hippocampus arousal activity by the septum cells. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14:202-211.

- Peyrache A, Khamassi M, Benchenane K, Wiener SI, Battaglia FP (2009) Replay of rule-learning related neural patterns in the prefrontal cortex during sleep. *Nat Neurosci* 12:919-926.
- Pfurtscheller G (1981) Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 51:253-264.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C (1996) Event-related synchronization (ERS) in the alpha band-an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol* 24:39-46.
- Pinault D, Deschenes M (1992) Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 51:245-258.
- Pleger B, Wilimzig C, Nicolas V, Kalisch T, Ragert P, Tegenthoff M, Dinse HR (2016) A complementary role of intracortical inhibition in age-related tactile degradation and its remodelling in humans. *Sci Rep* 6:27388.
- Pogosyan A, Gaynor LD, Eusebio A, Brown P (2009) Boosting cortical activity at Beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr Biol* 19:1637-1641.
- Popescu AT, Popa D, Paré D (2009) Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning. *Nature Neurosci* 12:801-807.
- Power JM, Wu WW, Sametsky E, Oh MM, Disterhoft JF (2002) Age-Related Enhancement of the Slow Outward Calcium-Activated Potassium Current in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons In Vitro. *J Neurosci* 22:7234-7243.
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9:63-75 e62.
- Prvulovic D, Van de Ven V, Sack AT, Maurer K, Linden DEJ (2005) Functional activation imaging in aging and dementia. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 140:97-113.
- Putman P (2011) Resting state EEG delta-beta coherence in relation to anxiety, behavioral inhibition, and selective attentional processing of threatening stimuli. *Int J Psychophysiol* 80:63-68.
- Qin M, Zeidler Z, Moulton K, Krych L, Xia Z, Smith CB (2015) Endocannabinoid-mediated improvement on a test of aversive memory in a mouse model of fragile X syndrome. *Behavioural Brain Research* 291:164-171.
- Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* 362:329-344.
- Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Bourgeois B, Madsen JR, Lisman JE (2001) Gating of Human Theta Oscillations by a Working Memory Task. *J Neurosci* 21:3175-3183.
- Reig R, Gallego R, Nowak LG, Sanchez-Vives MV (2006) Impact of cortical network activity on short-term synaptic depression. *Cereb Cortex* 16:688-695.
- Reig R, Mattia M, Compte A, Belmonte C, Sanchez-Vives MV (2010) Temperature modulation of slow and fast cortical rhythms. *J Neurophysiol* 103:1253-1261.
- Reig R, Zerlaut Y, Vergara R, Destexhe A, Sanchez-Vives MV (2015) Gain modulation of synaptic inputs by network state in auditory cortex in vivo. *J Neurosci* 6:2689-702.

- Reinhold JA, Molloy CA, Manning-Courtney P (2005) Electroencephalogram Abnormalities in Children with Autism Spectrum Disorders. *J Neurosci Nurs* 3:136-8.
- Reynolds JH, Chelazzi L (2004) Attentional modulation of visual processing. *Annu Rev Neurosci* 27:611-647.
- Richman JS, Moorman JR (2000) Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278:H2039-2049.
- Rigas P, Castro-Alamancos MA (2007) Thalamocortical Up states: differential effects of intrinsic and extrinsic cortical inputs on persistent activity. *J Neurosci* 27:4261-4272.
- Rigas P, Adamos DA, Sigalas C, Tsakanikas P, Laskaris NA, Skaliora I (2015) Spontaneous Up states in vitro: a single-metric index of the functional maturation and regional differentiation of the cerebral cortex. *Front Neural Circuits* 9 DO - 10.3389/fncir.2015.00059 AN - PMC4603250:59.
- Rihs TA, Michel CM, Thut G (2009) A bias for posterior alpha-band power suppression versus enhancement during shifting versus maintenance of spatial attention. *Neuroimage* 44:190-199.
- Rocheffort NL, Garaschuk O, Milos R-I, Narushima M, Marandi N, Pichler B, Kovalchuk Y, Konnerth A (2009) Sparsification of neuronal activity in the visual cortex at eye-opening. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:15049-15054.
- Rodriguez G, Nobili F, Vitali P, Gianelli MV, Taddei G, Catsafados E, Mariani G (1999) 99mTc-HMPAO regional cerebral blood flow and quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: a correlative study. *J Nucl Med* 40:522-529.
- Roelfsema PR, Engel AK, Konig P, Singer W (1997) Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385:157-161.
- Rogers SJ, Wehner DE, Hagerman R (2001) The behavioral phenotype in fragile X: symptoms of autism in very young children with fragile X syndrome, idiopathic autism, and other developmental disorders. *J Dev Behav Pediatr* 22:409-417.
- Roopun AK, Lebeau FE, Rammell J, Cunningham MO, Traub RD, Whittington MA (2010) Cholinergic neuromodulation controls directed temporal communication in neocortex in vitro. *Front Neural Circuits* 4 DO - 10.3389/fncir.2010.00008 AN - PMC2856628.
- Rosanova M, Ulrich D (2005) Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci* 25:9398-9405.
- Rougeul A, Bouyer JJ, Dedet L, Debray O (1979) Fast somato-parietal rhythms during combined focal attention and immobility in baboon and squirrel monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 46:310-319.
- Roux F, Wibral M, Mohr HM, Singer W, Uhlhaas PJ (2012) Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J Neurosci* 32:12411-12420.
- Rubenstein JLR, Merzenich MM (2003) Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav* 2:255-267.

- Rubino D, Robbins KA, Hatsopoulos NG (2006) Propagating waves mediate information transfer in the motor cortex. *J Neurosci* 26:1549-1557.
- Rudelli RD, Brown WT, Wisniewski K, Jenkins EC, Laure-Kamionowska M, Connell F, Wisniewski HM (1985) Adult fragile X syndrome. Clinico-neuropathologic findings. *Acta Neuropathol* 67:289-295.
- Rudolph M, Pospischil M, Timofeev I, Destexhe A (2007) Inhibition Determines Membrane Potential Dynamics and Controls Action Potential Generation in Awake and Sleeping Cat Cortex. *J Neurosci* 27:5280-5290.
- Ruiz-Mejias M, Ciria-Suarez L, Mattia M, Sanchez-Vives MV (2011) Slow and fast rhythms generated in the cerebral cortex of the anesthetized mouse. *J Neurophysiol* 106:2910-2921.
- Ruiz-Mejias M, Martinez de Lagran M, Mattia M, Castano-Prat P, Perez-Mendez L, Ciria-Suarez L, Gener T, Sancristobal B, García-Ojalvo J, Gruart A, Delgado-García JM, Sanchez-Vives MV, Dierssen M (2016) Overexpression of Dyrk1A, a Down Syndrome Candidate, Decreases Excitability and Impairs Gamma Oscillations in the Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 36:3648-3659.
- Saalmann YB, Pigarev IN, Vidyasagar TR (2007) Neural mechanisms of visual attention: how top-down feedback highlights relevant locations. *Science* 316:1612-1615.
- Sabbagh JJ, Kinney JW, Cummings JL (2013) Alzheimer's disease biomarkers: correspondence between human studies and animal models. *Neurobiol Dis* 56:116-130.
- Sakata S, Harris KD (2009) Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. *Neuron* 64:404-418.
- Salazar RF, Dotson NM, Bressler SL, Gray CM (2012) Content-specific fronto-parietal synchronization during visual working memory. *Science* 338:1097-1100.
- Salenius S, Hari R (2003) Synchronous cortical oscillatory activity during motor action. *Curr Opin Neurobiol* 13:678-684.
- Salinas E, Sejnowski TJ (2001) Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2:539-550.
- Sanchez-Roige S, Lalanza JF, Alvarez-Lopez MJ, Cosin-Tomas M, Grinan-Ferre C, Pallas M, Kaliman P, Escorihuela RM (2014) Long-term wheel running changes on sensorimotor activity and skeletal muscle in male and female mice of accelerated senescence. *Age (Dordr)* 36:9697.
- Sanchez-Vives MV, McCormick DA (2000) Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat Neurosci* 3:1027-1034.
- Sanchez-Vives MV, Descalzo VF, Reig R, Figueroa NA, Compte A, Gallego R (2008) Rhythmic Spontaneous Activity in the Piriform Cortex. *Cerebral Cortex* 18:1179-1192.
- Sanchez-Vives MV, Mattia M, Compte A, Perez-Zabalza M, Winograd M, Descalzo VF, Reig R (2010) Inhibitory modulation of cortical up states. *J Neurophysiol* 104:1314-1324.

- Sanchez-Vives MV, Mattia M (2012) Modulating excitability in the cortical network: impact on emergent activity and traveling waves. *Non Linear Theory and its Applications*, in press. ONLINE ISSN: 2185-4106.
- Sanchez-Vives MV, Mattia M (2014) Slow wave activity as the default mode of the cerebral cortex. *Arch Ital Biol* 152:147-155.
- Sanchez-Vives MV, Massimini M, Mattia M (2017a) Shaping the default activity pattern of the cortical neuron. *Neuron* 5:993-1001.
- Sanchez-Vives MV, D'Andola M, Boada-Collado P, Giulioni M, Weinert JF (2017b) Electrical Modulation of Cerebral Cortex Activity: Mechanisms and Applications. In: *Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation II: Proceedings of the 3rd International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2016)*, October 18-21, 2016, Segovia, Spain (Ibañez J, Gonzalez-Vargas J, Azorin JM, Akay M, Pons JL, eds), pp 1409-1411. Cham: Springer International Publishing.
- Sancristobal B, Rebollo B, Boada P, Sanchez-Vives MV, Garcia-Ojalvo J (2016) Collective stochastic coherence in recurrent neuronal networks. *Nature Phys* 12:881-887.
- Sanes JN, Donoghue JP (1993) Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:4470-4474.
- Santos AR, Kanellopoulos AK, Bagni C (2014) Learning and behavioral deficits associated with the absence of the fragile X mental retardation protein: what a fly and mouse model can teach us. *Learning & Memory* 21:543-555.
- Savioz A, Leuba G, Vallet PG, Walzer C (2009) Contribution of neural networks to Alzheimer disease's progression. *Brain Res Bull* 80:309-314.
- Schabus M, Gruber G, Parapatics S, Sauter C, Klosch G, Anderer P, Klimesch W, Saletu B, Zeitlhofer J (2004) Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep* 27:1479-1485.
- Schauwecker PE, Steward O (1997) Genetic determinants of susceptibility to excitotoxic cell death: implications for gene targeting approaches. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:4103-4108.
- Schnitzler A, Gross J (2005) Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 6:285-296.
- Schroeder CE, Lakatos P (2009) Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends in Neurosciences* 32:9-18.
- Schutt J, Falley K, Richter D, Kreienkamp HJ, Kindler S (2009) Fragile X mental retardation protein regulates the levels of scaffold proteins and glutamate receptors in postsynaptic densities. *J Biol Chem* 284:25479-25487.
- Seager MA, Johnson LD, Chabot ES, Asaka Y, Berry SD (2002) Oscillatory brain states and learning: Impact of hippocampal theta-contingent training. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:1616-1620.
- Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape HC (2003) Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 301:846-850.

- Selkoe DJ (2002) Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure. *Science* 298:789-791.
- Selkoe DJ (2011) Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3.
- Selkoe DJ (2012) Preventing Alzheimer's disease. *Science* 337:1488-1492.
- Senkowski D, Schneider TR, Foxe JJ, Engel AK (2008) Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing. *Trends Neurosci* 31:401-409.
- Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT (2011) Neuropathological Alterations in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*: 1.
- Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL (2007) Natural Oligomers of the Alzheimer Amyloid- β Protein Induce Reversible Synapse Loss by Modulating an NMDA-Type Glutamate Receptor-Dependent Signaling Pathway. *J Neurosci* 11:2866-2875.
- Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ (2008) Amyloid beta-Protein Dimers Isolated Directly from Alzheimer Brains Impair Synaptic Plasticity and Memory. *Nat Med* 8:837-842.
- Shirvalkar PR, Rapp PR, Shapiro ML (2010) Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:7054-7059.
- Shu Y, Hasenstaub A, McCormick DA (2003) Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature* 423:288-293.
- Siapas AG, Lubenov EV, Wilson MA (2005) Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron* 46:141-151.
- Sibilia M, Wagner E (1995) Strain-dependent epithelial defects in mice lacking the EGF receptor. *Science* 269:234-238.
- Sidorov MS, Auerbach BD, Bear MF (2013) Fragile X mental retardation protein and synaptic plasticity. *Molecular Brain* 6:15.
- Siegel M, Donner TH, Oostenveld R, Fries P, Engel AK (2008) Neuronal synchronization along the dorsal visual pathway reflects the focus of spatial attention. *Neuron* 60:709-719.
- Siegel M, Warden MR, Miller EK (2009) Phase-dependent neuronal coding of objects in short-term memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:21341-21346.
- Siegel M, Donner TH, Engel AK (2012) Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat Rev Neurosci* 13:121-134.
- Sigalas C, Rigas P, Tsakanikas P, Skalioti I (2015) High-Affinity Nicotinic Receptors Modulate Spontaneous Cortical Up States in Vitro. *J Neurosci* 35:11196-11208.
- Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Piwocka GMaK (2010) The Promise of Slow Down Ageing May Come from Curcumin. *Curr Pharm Des* 7:884-892.
- Silbert LC, Nelson C, Holman S, Eaton R, Oken BS, Lou JS, Kaye JA (2006) Cortical excitability and age-related volumetric MRI changes. *Clinical Neurophysiology* 117:1029-1036.

- Silva LR, Amitai Y, Connors BW (1991) Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science* 251:432-435.
- Silverman D, Small G, Chang C, et al. (2001) Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 17:2120-2127.
- Singer W (1993) Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning. *Annu Rev Physiol* 55:349-374.
- Singer W, Gray CM (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18:555-586.
- Singer W (1999) Neuronal Synchrony: A Versatile Code for the Definition of Relations? *Neuron* 24:49-65.
- Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, Isomura Y, Zugaro M, Buzsáki G (2008) Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 60:683-697.
- Siskova Z, Justus D, Kaneko H, Friedrichs D, Henneberg N, Beutel T, Pitsch J, Schoch S, Becker A, von der Kammer H, Remy S (2014) Dendritic structural degeneration is functionally linked to cellular hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuron* 84:1023-1033.
- Skaggs WE, McNaughton BL, Wilson MA, Barnes CA (1996) Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 6:149-172.
- Skarnes WC, Auerbach BD, Alexandra LJ (1992) A gene trap approach in mouse embryonic stem cells: the lacZ reported is activated by splicing, reflects endogenous gene expression, and is mutagenic in mice. *Genes Dev* 6:903-918.
- Slawinska U, Kasicki S (1995) Theta-like rhythm in depth EEG activity of hypothalamic areas during spontaneous or electrically induced locomotion in the rat. *Brain Res* 678:117-126.
- Sleimen-Malkoun R, Temprado J-J, Hong SL (2014) Aging induced loss of complexity and dedifferentiation: consequences for coordination dynamics within and between brain, muscular and behavioral levels. *Front Aging Neurosci* 6 DO - 10.3389/fnagi.2014.00140 AN - PMC4073624:140.
- Sloan EP, Fenton GW, Kennedy NSJ, MacLennan (1995) Electroencephalography and single photon emission computed tomography in dementia: a comparative study. *Psychological Medicine* 3:631-638.
- Small DH, Mok SS, Bornstein JC (2001) Alzheimer's disease and A β toxicity: from top to bottom. *Nature Reviews Neuroscience* 2:595-598.
- Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P (2005) Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nature Neurosci* 8:1051-1058.
- Soininen H, Riekkinen PJ (1992) EEG in diagnostics and follow-up of Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 85:36-39.
- Somers D, Kopell N (1993) Rapid synchronization through fast threshold modulation. *Biol Cybern* 68:393-407.

- Spencer CM, Alekseyenko O, Serysheva E, Yuva-Paylor LA, Paylor R (2005) Altered anxiety-related and social behaviors in the Fmr1 knockout mouse model of fragile X syndrome. *Genes Brain Behav* 4:420-430.
- Spencer CM, Alekseyenko O, Hamilton SM, Thomas AM, Serysheva E, Yuva-Paylor LA, Paylor R (2011) Modifying Behavioral Phenotypes in Fmr1 KO Mice: Genetic Background Differences Reveal Autistic-Like Responses. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research* 4:40-56.
- Sperling RA, LaViolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, Pihlajamaki M, Marshall G, Hyman BT, Selkoe DJ, Hedden T, Buckner RL, Becker JA, Johnson KA (2009) Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63:178-188.
- Spires-Jones TL, Hyman BT (2014) The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron* 82:756-771.
- Staley KJ, Longacher M, Bains JS, Yee A (1998) Presynaptic modulation of CA3 network activity. *Nat Neurosci* 1:201-209.
- Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg HWB, Munck JC, Scheltens P, van Dijk BW (2002) Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *Journal of Clinical Neurophysiology* 6:562-574.
- Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, Montez T, Verbunt JPA, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P (2009) Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 132:213-224.
- Stefanics G, Hangya B, Hernádi I, Winkler I, Lakatos P, Ulbert I (2010) Phase Entrainment of Human Delta Oscillations Can Mediate the Effects of Expectation on Reaction Speed. *J Neurosci* 30:13578-13585.
- Steiner H, Capell A, Leimer U, Haass C (1999) Genes and mechanisms involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:266-270.
- Steriade M, Deschenes M (1984) The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res Rev* 8:1-63.
- Steriade M, Deschenes M, Domich L, Mulle C (1985) Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. *J Neurophysiol* 54:1473-1497.
- Steriade M, Domich L, Oakson G, Deschenes M (1987) The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. *J Neurophysiol* 57:260-273.
- Steriade M, Gloor P, Llinás RR, Lopes da Silva FH, Mesulam M-M (1990) Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 76:481-508.
- Steriade M, Nunez A, Amzica F (1993a) A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13:3252-3265.

- Steriade M, Nunez A, Amzica F (1993b) Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 13:3266-3283.
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ (1993c) Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262:679-685.
- Steriade M, Amzica F, Nunez A (1993d) Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3 Hz) oscillation in neocortical cells. *J Neurophysiol* 70:1385-1400.
- Steriade M, Contreras D, Curro Dossi R, Nunez A (1993e) The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13:3284-3299.
- Steriade M, Amzica F, Contreras D (1996a) Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 16:392-417.
- Steriade M, Contreras D, Amzica F, Timofeev I (1996b) Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* 16:2788-2808.
- Steriade M, Amzica F (1998) Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. *Sleep Res Online* 1:1-10.
- Steriade M (2000) Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101:243-276.
- Steriade M (2001) Impact of Network Activities on Neuronal Properties in Corticothalamic Systems. *J Neurophysiol* 86:1-39.
- Steriade M, Timofeev I, Grenier F (2001) Natural Waking and Sleep States: A View From Inside Neocortical Neurons. *J Neurophysiol* 85:1969-1985.
- Steriade M, Timofeev I (2003) Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 37:563-576.
- Steriade M (2006) Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137:1087-1106.
- Stern EA, Bacskai BJ, Hickey GA, Attenello FJ, Lombardo JA, Hyman BT (2004) Cortical synaptic integration in vivo is disrupted by amyloid-beta plaques. *J Neurosci* 24:4535-4540.
- Stewart M, Fox SE (1990) Do septal neurons pace the hippocampal theta rhythm? *Trends Neurosci* 13:163-168.
- Stroh A, Adelsberger H, Groh A, Rühlmann C, Fischer S, Schierloh A, Deisseroth K, Konnerth A (2013) Making Waves: Initiation and Propagation of Corticothalamic Ca²⁺ Waves In Vivo. *Neuron* 77:1136-1150.
- Sullivan K, Hatton D, Hammer J, Sideris J, Hooper S, Ornstein P, Bailey D (2006) ADHD symptoms in children with FXS. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140:2275-2288.
- Sureda FX, Gutierrez-Cuesta J, Romeu M, Mulero M, Canudas AM, Camins A, Mallol J, Pallas M (2006) Changes in oxidative stress parameters and neurodegeneration markers in the brain of the senescence-accelerated mice SAMP-8. *Exp Gerontol* 41:360-367.

- Sy M, Kitazawa M, LaFerla FM (2011) The 3xTg-AD Mouse Model: Reproducing and Modulating Plaque and Tangle Pathology. In: *Animal Models of Dementia* (Peter Paul De Deyn DVD, ed), pp 469-482: Springer.
- Tajes M, Gutierrez-Cuesta J, Folch J, Ferrer I, Caballero B, Smith MA, Casadesus G, Camins A, Pallas M (2008) Lithium treatment decreases activities of tau kinases in a murine model of senescence. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:612-623.
- Takeda T, Hosokawa M, Takeshita S, Irino M, Higuchi K, Matsushita T, Tomita Y, Yasuhira K, Hamamoto H, Shimizu K, Ishii M, Yamamuro T (1981) A new murine model of accelerated senescence. *Mechanisms of Ageing and Development* 17:183-194.
- Takeda T (1999) Senescence-accelerated mouse (SAM): a biogerontological resource in aging research. *Neurobiol Aging* 20:105-110.
- Takeda T (2009) Senescence-accelerated mouse (SAM) with special references to neurodegeneration models, SAMP8 and SAMP10 mice. *Neurochem Res* 34:639-659.
- Takemura M, Nakamura S, Akiguchi I, Ueno M, Oka N, Ishikawa S, Shimada A, Kimura J, Takeda T (1993) Beta/A4 proteinlike immunoreactive granular structures in the brain of senescence-accelerated mouse. *The American Journal of Pathology* 142:1887-1897.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J (1998) Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 18:4244-4254.
- Tamanini F, Willemsen R, van Unen L, Bontekoe C, Galjaard H, Oostra BA, Hoogeveen AT (1997) Differential expression of FMR1, FXR1 and FXR2 proteins in human brain and testis. *Hum Mol Genet* 8:1315-1322.
- Tamas G, Buhl EH, Lorincz A, Somogyi P (2000) Proximally targeted GABAergic synapses and gap junctions synchronize cortical interneurons. *Nat Neurosci* 4:366-371.
- Tampellini D, Capetillo-Zarate E, Dumont M, Huang Z, Yu F, Lin MT, Gouras GK (2010) Effects of synaptic modulation on beta-amyloid, synaptophysin, and memory performance in Alzheimer's disease transgenic mice. *J Neurosci* 30:14299-14304.
- Tassone F, Hagerman RJ, Taylor AK, Gane LW, Godfrey TE, Hagerman PJ (2000) Elevated levels of FMR1 mRNA in carrier males: a new mechanism of involvement in the fragile-X syndrome. *Am J Hum Genet* 66:6-15.
- Tawfik T, Hasehem S, Zaki M, El-Shazly N, Hegazy M, El-Meguid A, Hashem H (2009) Sleep Disorders in Fragile X Syndrome. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2:445-454.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R (1991) Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 30:572-580.
- Testa-Silva G, Loebel A, Giugliano M, de Kock CP, Mansvelter HD, Meredith RM (2012) Hyperconnectivity and Slow Synapses during Early Development of Medial Prefrontal Cortex in a Mouse Model for Mental Retardation and Autism. *Cerebral cortex* 22:1333-1342.

- Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58:1791-1800.
- Threadgill D, Dlugosz A, Hansen L, Tennenbaum T, Lichti U, Yee D, LaMantia C, Mourton T, Herrup K, Harris R, et al. (1995) Targeted disruption of mouse EGF receptor: effect of genetic background on mutant phenotype. *Science* 269:230-234.
- Tiesinga P, Sejnowski TJ (2009) Cortical Enlightenment: Are Attentional Gamma Oscillations Driven by ING or PING? *Neuron* 63:727-732.
- Tiitinen H, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R (1993) Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364:59-60.
- Timofeev I, Steriade M (1996) Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J Neurophysiol* 76:4152-4168.
- Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Sejnowski TJ, Steriade M (2000) Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb Cortex* 10:1185-1199.
- Timofeev I, Chauvette S (2011) Thalamocortical oscillations: local control of EEG slow waves. *Curr Top Med Chem* 11:2457-2471.
- Timofeev I, Bazhenov M, Seigneur J, Sejnowski TJ (2012) Neuronal synchronization and thalamocortical rhythms in sleep, wake and epilepsy. In: *asper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [internet] (Noebels JL, Avoli M, M.A. R, eds): National center for biotechnology information.
- Tononi G, Cirelli C (2014) Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron* 81:12-34.
- Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H (2009) Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:20942-20947.
- Tóth K, Freund TF, Miles R (1997) Disinhibition of rat hippocampal pyramidal cells by GABAergic afferents from the septum. *The Journal of Physiology* 500:463-474.
- Traub RD, Jefferys JG, Whittington MA (1997) Simulation of gamma rhythms in networks of interneurons and pyramidal cells. *J Comput Neurosci* 4:141-150.
- Traub RD, Schmitz D, Jefferys JG, Draguhn A (1999) High-frequency population oscillations are predicted to occur in hippocampal pyramidal neuronal networks interconnected by axoaxonal gap junctions. *Neuroscience* 92:407-426.
- Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, LeBeau FE, Bibbig A, Boyd S, Cross H, Baldeweg T (2001) A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 42:153-170.
- Tsolaki A, Kazis D, Kompatsiaris I, Kosmidou V, Tsolaki M (2014) Electroencephalogram and Alzheimer's Disease: Clinical and Research Approaches. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2014:10.
- Uhlhaas PJ, Singer W (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52:155-168.

- van Dam D, D'Hooge R, Hauben E, Reyniers E, Gantois I, Bakker CE, Oostra BA, Kooy RF, De Deyn PP (2000) Spatial learning, contextual fear conditioning and conditioned emotional response in *Fmr1* knockout mice. *Behavioural Brain Research* 117:127-136.
- van Wijk BC, Daffertshofer A, Roach N, Praamstra P (2009) A role of beta oscillatory synchrony in biasing response competition? *Cereb Cortex* 19:1294-1302.
- van Wijk BC, Beek PJ, Daffertshofer A (2012) Neural synchrony within the motor system: what have we learned so far? *Frontiers in Human Neuroscience* 6 DO - 10.3389/fnhum.2012.00252 AN - PMC3432872:252.
- van Wingerden M, Vinck M, Lankelma JV, Pennartz CM (2010) Learning-associated gamma-band phase-locking of action-outcome selective neurons in orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 30:10025-10038.
- van Wingerden M, van der Meij R, Kalenscher T, Maris E, Pennartz CMA (2014) Phase-Amplitude Coupling in Rat Orbitofrontal Cortex Discriminates between Correct and Incorrect Decisions during Associative Learning. *J Neurosci* 34:493-505.
- Vanderwolf CH (1969) Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 26:407-418.
- Vanhatalo S, Palva JM, Holmes MD, Miller JW, Voipio J, Kaila K (2004) Infralow oscillations modulate excitability and interictal epileptic activity in the human cortex during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5053-5057.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229-239.
- Varma N, Carlson GC, Ledent C, Alger BE (2001) Metabotropic Glutamate Receptors Drive the Endocannabinoid System in Hippocampus. *J Neurosci* 24:RC188.
- Végh MJ, Heldring CIM, Kamphuis W, Hijazi S, Timmerman AJ, Li KW, van Nierop P, Mansvelter HD, Hol EM, Smit AB, van Kesteren RE (2014) Reducing hippocampal extracellular matrix reverses early memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications* 2:76.
- Venkitaramani DV, Chin J, Netzer WJ, Gouras GK, Lesne S, Malinow R, Lombroso PJ (2007) Beta-Amyloid Modulation of Synaptic Transmission and Plasticity. *J Neurosci* 27:11832-11837.
- Vergheze PB, Castellano JM, Holtzman DM (2011) Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* 10:241-252.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Reiner O, Richards S, Victoria MF, Zhang FP, et al. (1991) Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 65:905-914.
- Verret L, Mann EO, Hang GB, Barth AM, Cobos I, Ho K, Devidze N, Masliah E, Kreitzer AC, Mody I, Mucke L, Palop JJ (2012) Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149:708-721.

- Vinck M, Womelsdorf T, Buffalo EA, Desimone R, Fries P (2013) Attentional Modulation of Cell-Class-Specific Gamma-Band Synchronization in Awake Monkey Area V4. *Neuron* 80:1077-1089.
- Vogel W, Broverman DM, Klaiber EL (1968) EEG and mental abilities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24:166-175.
- Volgushev M, Chauvette S, Mukovski M, Timofeev I (2006) Precise long-range synchronization of activity and silence in neocortical neurons during slow-wave oscillations [corrected]. *J Neurosci* 21:5665-5672.
- Volianskis A, Kostner R, Molgaard M, Hass S, Jensen MS (2010) Episodic memory deficits are not related to altered glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the CA1 hippocampus of the APP^{swe}/PS1^{dE9}-deleted transgenic mice model of beta-amyloidosis. *Neurobiology of Aging* 31:1173-1187.
- von Krosigk M, Bal T, McCormick DA (1993) Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science* 261:361-364.
- von Stein A, Sarnthein J (2000) Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 38:301-313.
- von Stein A, Chiang C, Konig P (2000) Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:14748-14753.
- Vossel KA, Tartaglia MC, Nygaard HB, Zeman AZ, Miller BL (2017) Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *Lancet Neurol* 16:311-322.
- Vyazovskiy VV, Borbely AA, Tobler I (2002) Interhemispheric Sleep EEG Asymmetry in the Rat is Enhanced by Sleep Deprivation. *J Neurophysiol* 88:2280-2286.
- Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, Nir Y, Cirelli C, Tononi G (2011) Local sleep in awake rats. *Nature* 7344:443-447.
- Vyazovskiy VV, Harris KD (2013) Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci* 14:443-451.
- Wada Y, Nanbu Y, Koshino Y, Yamaguchi N, Hashimoto T (1998) Reduced Interhemispheric EEG Coherence in Alzheimer Disease: Analysis During Rest and Photic Stimulation. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 12:175-181.
- Walker MP, Ballard CG, Ayre GA, Wesnes K, Cummings JL, McKeith IG, O'Brien J (2000a) The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale: Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *The British Journal of Psychiatry* 177:252-256.
- Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, Ballard CG (2000b) Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology* 54:1616-1625.
- Walker MP, Stickgold R (2004) Sleep-Dependent Learning and Memory Consolidation. *Neuron* 44:121-133.

- Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416:535-539.
- Wang C, Ulbert I, Schomer DL, Marinkovic K, Halgren E (2005) Responses of Human Anterior Cingulate Cortex Microdomains to Error Detection, Conflict Monitoring, Stimulus-Response Mapping, Familiarity, and Orienting. *J Neurosci* 25:604-613.
- Wang XJ (2002) Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J Neurophysiol* 87:889-900.
- Wang XJ (2010) Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev* 90:1195-1268.
- Wesson DW, Nixon RA, Levy E, Wilson DA (2011) Mechanisms of Neural and Behavioral Dysfunction in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology* 43:163-179.
- Wester JC, Contreras D (2012) Columnar interactions determine horizontal propagation of recurrent network activity in neocortex. *J Neurosci* 32:5454-5471.
- Wester JC, Contreras D (2013) Differential Modulation of Spontaneous and Evoked Thalamocortical Network Activity by Acetylcholine Level In Vitro. *J Neurosci* 33:17951-17966.
- Westmark CJ, Chuang S-C, Hays SA, Filon MJ, Ray BC, Westmark PR, Gibson JR, Huber KM, Wong RKS (2016) APP Causes Hyperexcitability in Fragile X Mice. *Front Mol Neurosci* 9 DO - 10.3389/fnmol.2016.00147 AN - PMC5156834:147.
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373:612-615.
- Whittington MA, Traub RD, Kopell N, Ermentrout B, Buhl EH (2000) Inhibition-based rhythms: experimental and mathematical observations on network dynamics. *Int J Psychophysiol* 38:315-336.
- Whittington MA, Cunningham MO, LeBeau FE, Racca C, Traub RD (2011) Multiple origins of the cortical gamma rhythm. *Dev Neurobiol* 71:92-106.
- Wilson CJ, Groves PM (1981) Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 220:67-80.
- Wilson CJ, Kawaguchi Y (1996) The origins of two-state spontaneous membrane potential fluctuations of neostriatal spiny neurons. *J Neurosci* 16:2397-2410.
- Wilson HR, Cowan JD (1972) Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons. *Biophysical Journal* 12:1-24.
- Wilson MA, McNaughton BL (1994) Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265:676-679.
- Winson J (1972) Interspecies differences in the occurrence of theta. *Behav Biol* 7:479-487.
- Winson J (1978) Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 201:160-163.

- Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, Goodlin-Jones BL (2009) The Efficacy of Melatonin for Sleep Problems in Children with Autism, Fragile X Syndrome, or Autism and Fragile X Syndrome. *JCSM* 5:145-150.
- Womelsdorf T, Schoffelen J-M, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P (2007) Modulation of Neuronal Interactions Through Neuronal Synchronization. *Science* 316:1609-1612.
- Womelsdorf T, Johnston K, Vinck M, Everling S (2010) Theta-activity in anterior cingulate cortex predicts task rules and their adjustments following errors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:5248-5253.
- Wong TP, Campbell PM, Ribeiro-da-Silva A, Cuello AC (1998) Synaptic numbers across cortical laminae and cognitive performance of the rat during ageing. *Neuroscience* 84:403-412.
- Wu J, Huang X, Shang C (2008) Propagating Waves of Activity in the Neocortex: What They Are, What They Do. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 14:487-502.
- Wyss-Coray T, Mucke L (2002) Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron* 35:419-432.
- Wyss-Coray T (2006) Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nature Medicine* 12:1005-1015.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Ilyff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M (2013) Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science* 342:373-377.
- Yagi H, Irino M, Matsushita T, Katoh S, Umezawa M, Tsuboyama T, Hosokawa M, Akiguchi I, Tokunaga R, Takeda T (1989) Spontaneous spongy degeneration of the brain stem in SAM-P/8 mice, a newly developed memory-deficient strain. *J Neuropathol Exp Neurol* 48:577-590.
- Yamamoto K, Tanei Z, Hashimoto T, Wakabayashi T, Okuno H, Naka Y, Yizhar O, Fenno LE, Fukayama M, Bitto H, Cirrito JR, Holtzman DM, Deisseroth K, Iwatsubo T (2015) Chronic optogenetic activation augments abeta pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Cell Rep* 11:859-865.
- Yan QJ, Rammal M, Tranfaglia M, Bauchwitz RP (2005) Suppression of two major Fragile X Syndrome mouse model phenotypes by the mGluR5 antagonist MPEP. *Neuropharmacology* 49:1053-1066.
- Yang S, Zhang H, Qiao H, Liu Z, Zhou W, Zhang Y (2004) Deterioration in synaptic plasticity of cultured hippocampal neurons of senescence-accelerated mouse prone8. *International Congress Series The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): An Animal Model of Senescence Proceedings of the 2nd International Conference on Senescence: The SAM Model* 1260:325-328.
- Yesavage JA, Brooks JO, 3rd, Taylor J, Tinklenberg J (1993) Development of aphasia, apraxia, and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 150:742-747.
- Ylinen A, Soltesz I, Bragin A, Penttonen M, Sik A, Buzsaki G (1995) Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus* 5:78-90.

- Yuan R, Tsaih S-W, Petkova SB, de Evsikova CM, Xing S, Marion MA, Bogue MA, Mills KD, Peters LL, Bult CJ, Rosen CJ, Sundberg JP, Harrison DE, Churchill GA, Paigen B (2009) Aging in inbred strains of mice: study design and interim report on median lifespans and circulating IGF1 levels. *Aging cell* 8:277-287.
- Zappasodi F, Marzetti L, Olejarczyk E, Tecchio F, Pizzella V (2015) Age-Related Changes in Electroencephalographic Signal Complexity. *PLoS ONE* 10:e0141995.
- Zhang J, Hou L, Klann E, Nelson DL (2009) Altered Hippocampal Synaptic Plasticity in the Fmr1 Gene Family Knockout Mouse Models. *J Neurophysiol* 101:2572-2580.
- Zhang L, Alger BE (2010) Enhanced Endocannabinoid Signaling Elevates Neuronal Excitability in Fragile X Syndrome. *J Neurosci* 30:5724-5729.
- Zhang Y, Chen Y, Bressler SL, Ding M (2008) Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience* 156:238-246.
- Zhao QF, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Xu W, Li JQ, Wang J, Lai TJ, Yu JT (2016) The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 190:264-271.
- Zheng C, Colgin LL (2015) Beta and gamma rhythms go with the flow. *Neuron* 85:236-237.
- Zucker RS, Regehr WG (2002) Short-term synaptic plasticity. *Annu Rev Physiol* 64:355-405.
- Zurolo E, Iyer AM, Spliet WGM, Van Rijen PC, Troost D, Gorter JA, Aronica E (2010) CB1 and CB2 cannabinoid receptor expression during development and in epileptogenic developmental pathologies. *Neuroscience* 170:28-41.