



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**La estimación de redes de conectividad cerebral
mediante señal fMRI para la caracterización del
envejecimiento sano y patológico
(deterioro cognitivo leve)**

Laia Farràs Permanyer



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Secció de Psicologia Quantitativa

Departament de Psicologia Social i Psicologia Quantitativa

Facultat de Psicologia, Universitat de Barcelona

Programa de Doctorado en Psicología Clínica y de la Salud

TESIS DOCTORAL

**LA ESTIMACIÓN DE REDES DE CONECTIVIDAD
CEREBRAL MEDIANTE SEÑAL f MRI PARA LA
CARACTERIZACIÓN DEL ENVEJECIMIENTO SANO Y
PATOLÓGICO (DETERIORO COGNITIVO LEVE)**

Laia Farràs Permanyer

DIRECTOR: Dr. Joan Guàrdia Olmos

Barcelona, 2018

AGRADECIMIENTOS

Aquesta tesi doctoral no hauria estat possible sense l'ajuda i el suport de tantes persones que són al meu voltant. Cadascuna de vosaltres ha aportat un granet de sorra que queda palès en aquesta tesi i que no puc oblidar-me d'agrair.

En primer lloc, vull agrair al meu director de tesi, el Dr. Joan Guàrdia, el fet que avui ens trobem en aquesta situació. Si ell no m'hagués engrescat a col·laborar en diferents projectes de recerca durant la llicenciatura, no hauria acabat acceptant l'opció de fer una tesi doctoral. Al mateix temps, també vull agrair a la Dra. Maribel Però que, malgrat no ha estat directora de la tesi, m'ha donat suport sempre que ho he necessitat, resolent tots els dubtes que tenia. Moltes gràcies, Joan i Maribel.

La meva feina i el meu dia a dia no haurien estat el mateix sense les meves companyes i companys d'equip, de grup de recerca, de projectes, de despatx. Gràcies per la vostra ajuda, pel vostre suport, per ensenyar-me tantes coses. No us imagineu com ha estat d'important que hi fóssiu. Aquesta tesi és el resultat d'un treball en equip, d'un equip molt valuós i multidisciplinari, que comença a Barcelona i arriba fins a Mèxic. Moltes gràcies, companys que ara sou amics.

També vull agrair als diferents col·legues que he tingut a la facultat des que vaig començar la beca de col·laboració amb departaments fins al dia d'avui. Catedràtics, professors titulars, agregats, lectors, professors associats, becaris predoctorals i post-doctorals... companys: tots m'heu fet sentir que el meu lloc de feina era també casa meva. I no només del meu departament, sinó d'altres departaments, facultats i universitats. Moltes gràcies a totes i tots.

A les feines fora de l'àmbit universitari o acadèmic també he pogut sentir-me molt acompanyada per part de tots els professionals que m'han envoltat i m'han donat forces per seguir. Moltes gràcies a tothom.

Vull seguir agraint el suport que he rebut per part dels companys i companyes que he tingut a les etapes formatives més recents: des del màster de professors novells, fins al màster de clínica i salut. Aquí he pogut compartir experiències, a més de començar projectes importants, però sobretot he pogut fer amigues i amics molt especials. Gràcies per la vostra ajuda.

A la llicenciatura en Psicologia vaig conèixer moltes persones que van seguir un camí més o menys similar al meu, però n'hi ha quatre que m'han fet costat fins a dia d'avui i han estat molt importants per a mi. No sabeu com us n'estic, d'agraïda.

Heu estat força gent que al llarg del temps heu compartit amb mi les meves aficions, lligades a la música i la dansa, i especialment a la percussió. M'heu permès desconnectar i m'heu acompanyat en el meu creixement personal. Moltes gràcies a totes.

No puc oblidar-me dels meus amics i amigues de l'escola i del barri: tots hem pres camins força diferents però mai hem deixat de recolzar-nos. I jo us he sentit propers durant aquest temps. Moltes gràcies, amigues i amics.

Per últim, he de fer menció especial a la meva família i l'Alberto, que sempre hi han estat quan els he necessitat. Per haver patit la tesi des de casa, que no és poc, i haver-me guiat i recolzat en aquest camí i en tots els altres. Moltíssimes gràcies pel suport incondicional.

Un pensament per als que hi éreu i ja no hi sou. No m'acompanyeu físicament, però seguïu amb mi. Moltes gràcies.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Resumen | 5 |
| Abstract | 9 |
| Glosario de abreviaturas utilizadas en el texto | 13 |
| Capítulo 1. Introducción | 19 |
| - El estudio de la señal cerebral a través de <i>f</i> MRI | 21 |
| o Cómo se obtienen los datos de señal <i>f</i> MRI | 22 |
| o Análisis estadístico e interpretación de los datos <i>f</i> MRI ... | 30 |
| - El envejecimiento de la población | 41 |
| o Envejecimiento cognitivamente sano | 43 |
| ▪ El papel de la reserva cognitiva | 45 |
| o Envejecimiento con deterioro | 47 |
| - El diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve | 49 |
| o Criterios diagnósticos | 50 |
| o Tipos de MCI | 51 |
| o Características | 54 |
| o Cambio de nomenclatura en el DSM-V | 56 |
| - Estudios previos con datos <i>f</i> MRI en envejecimiento | 58 |

| | |
|---|-----------|
| Capítulo 2. Justificación del estudio | 63 |
| | |
| Capítulo 3. Objetivos | 67 |
| - Objetivo general | 69 |
| - Objetivos específicos | 69 |
| | |
| Capítulo 4. Metodología | 71 |
| | |
| Capítulo 5. Resultados | 77 |
| - Estudio 1: Mild cognitive impairment and <i>f</i> MRI studies of brain functional connectivity: the state of the art | 79 |
| o Materials and methods | 79 |
| ▪ Article search | 79 |
| ▪ Article assessment | 80 |
| ▪ Sample characterization | 93 |
| o Results | 95 |
| ▪ Connectivity estimation model and data Analysis | 100 |
| ▪ Clinical results | 104 |
| - Estudio 2: Age-related decrease in resting-state functional connectivity in older groups | 106 |
| o Materials and methods | 107 |
| ▪ Participants | 107 |
| ▪ Instruments | 108 |
| ▪ Statistical Analysis | 113 |
| o Results | 117 |
| ▪ Neuropsychological Results | 117 |

| | |
|--|------------|
| ▪ Functional connectivity | 118 |
| - Estudio 3: Estimation of brain functional connectivity in mild cognitive impairment patients | 129 |
| o Materials and methods | 129 |
| ▪ Participants | 129 |
| ▪ Instruments | 131 |
| ▪ Statistical Analysis | 134 |
| o Results | 137 |
| ▪ Sociodemographic and neuropsychological characteristics | 137 |
| ▪ Functional connectivity | 138 |
| | |
| Capítulo 6. Discusión y conclusiones | 147 |
| - Aproximaciones para la estimación de la conectividad funcional y principales resultados previos en el estudio del deterioro cognitivo leve | 150 |
| - Declive de la conectividad funcional relativo al envejecimiento | 156 |
| - Cambios en la conectividad funcional de personas con MCI | 161 |
| - Comentarios finales | 166 |
| - Puntos fuertes y limitaciones | 168 |
| - Futuras líneas de investigación | 173 |
| - Conclusiones | 176 |
| | |
| Referencias | 179 |

Anexos 207

- Anexo 1. Hoja de consentimiento informado para los participantes del Estudio 3

RESUMEN

Los datos obtenidos a partir de señal *fMRI* son cada vez más utilizados en diferentes disciplinas, entre las cuales se encuentra la psicología. El hecho de tratarse de una herramienta no invasiva que proporciona información de las características del cerebro y su actividad hacen de estas imágenes un complemento muy valioso tanto en la práctica profesional como en la investigación de diferentes ámbitos científicos. Sin embargo, su análisis resulta ciertamente más complejo de lo que podría parecer. La elección de las técnicas empleadas puede variar notablemente entre estudios y acaban dependiendo de los recursos de cada equipo, y pueden ir desde el uso de correlaciones hasta la aplicación de modelos de ecuaciones estructurales, entre otros. Así pues, utilizar esta herramienta requiere de equipos multidisciplinares que puedan hacer frente a todo lo que supone el análisis de este tipo de información.

Los estudios con señal *fMRI* pueden realizarse en un amplio abanico de poblaciones diferentes, desde participantes sanos hasta participantes con diferentes patologías, tanto físicas como psicológicas. Una de estas poblaciones es la que engloba la tercera edad: participantes mayores que pueden sufrir algún tipo de deterioro de diferente gravedad, mientras que otros se encuentran cognitivamente preservados. Entre los participantes con deterioro cognitivo encontramos una categoría diagnóstica de interés creciente: el deterioro cognitivo leve. Las personas con este diagnóstico realizan sus actividades de la vida diaria casi con total independencia, aunque empiezan a presentar un deterioro relativamente reconocible. La mayoría de estas personas sufren de deterioro en la memoria, aunque en algunos casos también se ven afectadas otras capacidades como el lenguaje. Se suele definir como un paso entre el envejecimiento normal y la

demencia, aunque algunas de estas personas mantienen el diagnóstico durante muchos años y no llegan a aumentar su deterioro. Así pues, la investigación en esta temática es cada vez más necesaria para entender tanto las características de esta patología como su diferenciación de la población sana del mismo rango de edad.

La presente tesis doctoral tiene como objetivo estudiar la conectividad cerebral a través de *f*MRI en personas con deterioro cognitivo leve, así como personas con las capacidades cognitivas preservadas. Para ello será necesario identificar las técnicas de análisis más utilizadas para estos datos en la actualidad, estudiar la conectividad funcional en envejecimiento sano y también en envejecimiento con deterioro, procurando proporcionar herramientas que solventen las problemáticas estadísticas más habituales en este ámbito. A su vez, todas estas aproximaciones se harán desde un paradigma lo más comprensible posible para todo tipo de profesionales, puesto que en los ámbitos más aplicados acostumbra a ser un tema de difícil comprensión.

Se han desarrollado tres estudios para alcanzar los objetivos propuestos. El Estudio 1 consta de una revisión bibliográfica de la literatura científica acerca del estudio del deterioro cognitivo leve a través de *f*MRI. El Estudio 2 se centra en la descripción de la conectividad funcional en envejecimiento sano para discernir sus principales características de patrones de conectividad, así como sus diferencias entre grupos de edades. Finalmente, el Estudio 3 compara los patrones de conectividad de 10 personas diagnosticadas de MCI con 10 participantes sanos apareados en sexo, edad y grado de escolaridad.

En relación directa con los objetivos de la presente tesis, así como con los resultados obtenidos en los tres estudios llevados a cabo, se han podido extraer tres conclusiones principales. En primer lugar, quedó

verificada la amplia variedad de aproximaciones estadísticas que se emplean actualmente para el estudio de la patología MCI a través de datos *f*MRI. Los objetivos de las investigaciones consultadas seguían líneas comunes o similares, aunque los resultados clínicos a los que se llegaba necesitan, en general, de más estudios para profundizar en la temática y poder generalizar los resultados obtenidos. Se ha constatado la necesidad de incluir los detalles relacionados con los análisis de conectividad funcional, puesto que en numerosos casos se ha echado de menos valiosa información para que puedan ser reproducidos o replicados. En segundo lugar, se ha verificado la existencia de cambios en los patrones de conectividad funcional en envejecimiento sano. El número e intensidad de conexiones entre regiones disminuía de forma progresiva a medida que aumentaba la edad de los participantes, teniendo en cuenta que se trabajaba con los participantes clasificados en grupos de edad, mostrando el declive más agudo en los participantes entre 75 y 79 años. Sin embargo, los participantes a partir de 80 años mostraron un pico más elevado en este sentido, probablemente relacionado con mecanismos de compensación. Por último, el estudio de las diferencias en patrones de conectividad cerebral de los pacientes con MCI respecto a controles sanos permitió subrayar la existencia de dichas diversidades, aunque en muchos casos fueran relativamente sutiles. El aumento de la conectividad funcional que experimentan algunas regiones de los pacientes MCI quedó constatado, a la vez que la disminución de la conectividad en otras. La clasificación de las regiones cerebrales en clústeres permite ver diferencias en función del grupo, especialmente en relación a las regiones de la DMN anterior.

Por todo lo expuesto, será importante profundizar en el estudio de los patrones de conectividad tanto en envejecimiento sano como patológico. Por un lado, es importante estudiar los grupos de edad entre 75

y 79 años de participantes sanos, así como a partir de 80 años, para entender los mecanismos que producen las diferencias tan abruptas entre ellos. Por otro lado, se deberán investigar la distribución de las regiones de la DMN anterior en pacientes MCI a partir del análisis de clústeres para confirmar su posible uso como biomarcador y facilitar así el diagnóstico de dicha patología.

Palabras clave: *f*MRI, revisión, envejecimiento sano, edad, MCI, conectividad funcional.

ABSTRACT

Nowadays, *f*MRI data is often used in many disciplines, among which we can find Psychology. The fact that it supposes a non-invasive tool that provides information about brain characteristics and activity makes it an optimum complement in applied professions and research in many scientific fields. Nevertheless, its statistical analysis could be more complex of what it could seem. The election of the statistical approach could be very different comparing different studies and are often related with the group resources. These approaches could be related with correlations as well as with structural equation models, for example. Then, the use of this tool require multidisciplinary teams of researchers that could face all the requirements related with this type of information.

*f*MRI studies could be applied in a wide variety of populations, from healthy participants to people diagnosed by different pathologies, both physical and psychological. One of those populations is the elderly: old age participants that have more probabilities to develop any impairment of different gravity, while others are full cognitive preserved. Among the participants with cognitive impairment, we find a diagnostic category of increasing interest: mild cognitive impairment (MCI). People with this diagnostic can deal with daily activities with almost total independence, although they start to present some impairment that could be recognizable. Most of them suffer of memory impairment, even though they could have affectation in other abilities as language. It is usually defined as an intermediate step between normal aging and dementia, in spite of some of the people maintain this diagnostic during many years and never progress in more impairment. Therefore, research in this topic is everyday more necessary, taking into account the increasing of life expectancy, to

understand the characteristics of this pathology as well as its differences with healthy population in the same age.

The present doctoral thesis aims to study brain connectivity patterns with *fMRI* in people diagnosed of mild cognitive impairment just as well as healthy elderly individuals. To get this objective it will be necessary to identify the currently most popular analysis techniques for this type of data, as well as to study functional connectivity in healthy aging and impaired aging, trying to provide tools to resolve the most common statistical issues in this area. At the same time, all this approaches will be done from a comprehensive paradigm for all type of professionals, because in the most applied fields is often difficult to understand this topic.

Three studies were developed to raise the proposed objectives. The Study 1 consisted of a bibliographic review of the scientific literature about the study of mild cognitive impairment through *fMRI*. The Study 2 was focused in the study of functional connectivity in healthy aging to discern the differences between age groups and to know the principal characteristics of connectivity patterns. Finally, the Study 3 compared connectivity patterns of 10 mild cognitive impairment patients to 10 healthy aging participants matched for sex, age and education level.

According to the objectives of our research, and directly to the results obtained, three main conclusions could be extracted. In the first place, it is confirmed that many statistical approaches are used to study MCI pathology with *fMRI* data. The objectives of the consulted publications were similar, although the clinical results needed, in general, more studies to obtain deep information in the topic and to generalize the results. The need to include all details related to functional connectivity analysis was verified, because in numerous articles there was a lack of information that

permit reproduce or replicate the study. In the second place, the existence of changes in functional connectivity patterns in healthy aging was validated. The number and intensity of connections between regions shows a progressive diminution with age, showing the most noticeable decline in participants between 75 and 79 years old. However, participants with 80 or more show more connectivity, probably related with compensatory mechanisms. Lastly, the study of the differences in connectivity patterns between MCI patients and healthy controls permitted to emphasize the existence of differences, even though in some cases were subtle. Some brain regions showed an increase of connectivity, while others showed a decrease, in MCI patients in comparison to healthy controls. The classification provided by the cluster analysis allows to confirm the differences between groups, especially in the anterior DMN regions.

With all of this, it is important to delve into the study of functional connectivity patterns as much in healthy and pathological aging. On one hand, it is important to study age groups from 75 to 79 years old and after 80, to understand the mechanisms that produce so many differences between them. On the other hand, the distribution of the anterior DMN regions in cluster analysis should be more investigated to confirm its possible use as a biomarker to facilitate the MCI diagnostic.

Keywords: fMRI, review, aging, healthy aging, MCI, functional connectivity.

Glosario de abreviaturas utilizadas en el texto

GLOSARIO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

Abreviaturas en inglés

AAL: *Automatic Anatomical Labeling*

AD: *Alzheimer Disease*

ALFF: *Amplitude of low frequency fluctuations*

APA: *American Psychological Association*

BNT: *Boston Naming Test*

BOLD: *Blood Oxygenation Level Dependent*

BUSCHKE: *Buschke and Grober Free and Cued Selective Reminding Test*

CR: *Cognitive Reserve*

DF: *degree of freedom*

DMN: *Default Mode Network*

FC: *functional connectivity*

FD: *Framewise Displacement*

FOV: *field of view*

fMRI: *functional Magnetic Resonance Imaging*

FWHM: *Full width at half maximum*

ICA: *Independent Component Analysis*

JFD: *Jenkinson's Framewise Displacement*

MCI: *Mild Cognitive Impairment*

MTL: *medial temporal lobe*

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

NART: *National Adult Reading Test*

PC: *partial correlation*

PCA: *Principal Component Analysis*

PET: *Positron Emission Tomography*

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*

ROI: *Region of Interest*

rs-fMRI: *resting state functional Magnetic Resonance Imaging*

RSN: *resting state network*

TE: *echo time*

Abreviaturas en castellano

DA: Demencia tipo Alzheimer

DSM: manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales

EEG: Electroencefalograma

Md: mediana

SM: red sensoriomotriz en reposo

TR: tiempo de repetición

SPCD: síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

V: red de procesamiento visual en reposo

WAIS-Voc: subtest de vocabulario de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*

Capítulo 1. Introducción

INTRODUCCIÓN

El estudio del cerebro a partir de señal obtenida a través de imágenes de resonancia magnética funcional (de ahora en adelante, *fMRI - functional Magnetic Resonance Imaging-*) ha sido cada vez más aplicado en las últimas décadas en diferentes disciplinas como la medicina, la neurología y/o la psicología. El cerebro puede considerarse una red integrativa compleja en la que continuamente se procesa y transporta información entre regiones relacionadas funcional y estructuralmente: las redes cerebrales. Entender cómo funcionan estas redes y cómo cambian con la aparición o el desarrollo de una enfermedad o un traumatismo supone un aspecto clave para la prevención, la detección precoz y la confirmación de los efectos de intervenciones de diferente tipo. Además, supone una herramienta fundamental de complemento diagnóstico para la reducción de falsos positivos o negativos, y supone una importante fuente de información acerca de la integración y organización de las diferentes regiones. Por ello, numerosos expertos consideran que la resonancia magnética funcional se debe utilizar para complementar la información obtenida a través de otras pruebas (baterías de test neuropsicológicos, analíticas de todo tipo, etc.) para así poder corroborar la presencia de un diagnóstico concreto o discernir algunos detalles del mismo que con el resto de herramientas disponibles no se consiguen vislumbrar.

El estudio de la señal cerebral a través de *fMRI*

Bajo el concepto de investigar la señal cerebral a través de *fMRI* queremos decir, principalmente, que el interés de la investigación se centra

en estudiar la conectividad funcional cerebral. Dicha conectividad funcional es fundamentalmente un concepto estadístico, que estudia las relaciones entre redes neuronales espacialmente remotas que muestran cierta interrelación a nivel de dependencia temporal (Aertsen, Gerstein, Habib, & Palm, 1989; de la Iglesia-Vayá et al., 2011; Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1993). A partir de los mismos datos, en función del tipo de análisis aplicados, se podría estudiar también la conectividad efectiva, la cual tiene como objetivo discernir la influencia directa que tiene una región cerebral en la actividad que se registra en otras áreas cerebrales (Friston, 1994).

Cómo se obtienen los datos de señal *fMRI*

El funcionamiento del resonador se basa en la detección de variaciones de activación y actividad cerebral. Los cambios en la señal producidos por la actividad neuronal se miden a través de las respuestas hemodinámicas del cerebro. Esta respuesta se caracteriza por un pequeño declive inicial, debido al consumo local de energía, seguido de un aumento de la señal hasta llegar al pico máximo. A continuación, la respuesta decae hasta límites inferiores al nivel basal, y finalmente vuelve al nivel de actividad inicial. Un ejemplo de respuesta hemodinámica se encuentra en la Figura 1.

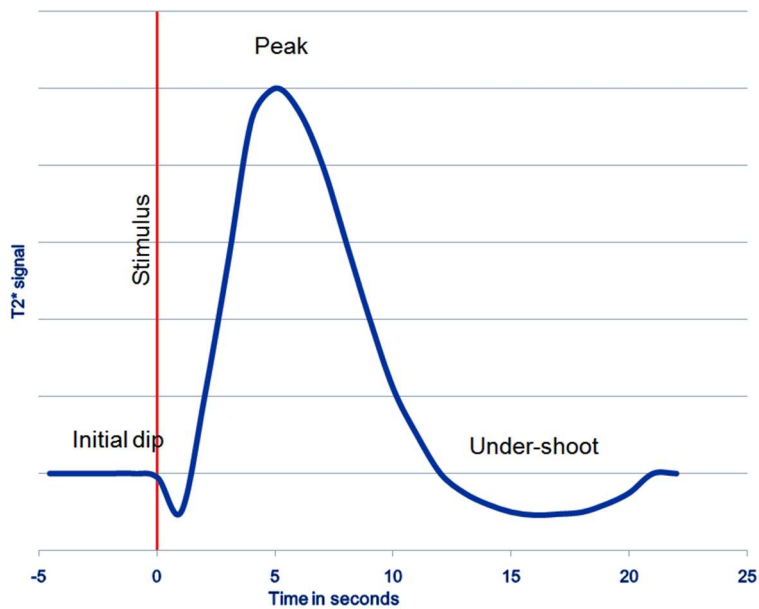


Figura 1. Ejemplo de respuesta hemodinámica en señal cerebral (extraída con permiso de M. Notter de <http://miykael.github.io/nipype-beginner-s-guide/neuroimaging.html>)

La herramienta más utilizada para el estudio de datos obtenidos a partir de *fMRI* es la de señal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). A partir de esta técnica se detectan los cambios de oxígeno en el cerebro que produce el aumento del flujo sanguíneo en una región concreta, puesto que también suponen cambios en las propiedades magnéticas. Así pues, el resonador no mide directamente la actividad neuronal o metabólica, sino que consigue medir los cambios magnéticos debidos a los cambios metabólicos neurales que se producen del aumento del riego sanguíneo local como resultado de una mayor participación cerebral en un proceso cognitivo o en estado de reposo (Binder & Price, 2006). Por este motivo se considera una técnica indirecta no invasiva.

Los datos que obtendremos finalmente estarán formados por cortes cerebrales de las imágenes de cada participante, los cuales deberán

transformarse en volúmenes cerebrales para su análisis. Se deberán eliminar los volúmenes que correspondan a la preparación de la tarea, o a las instrucciones previas, por ejemplo, para evitar interferencias de datos que no resultan relevantes. Una vez eliminadas estas imágenes, se deberá comprobar que las restantes tengan la misma orientación del campo magnético, de forma que deberán reorientarse todas las imágenes.

Posteriormente a la realización de los pasos previos se deberá empezar con el preprocesado de las imágenes. Esta parte puede variar ligeramente en función del software que se utilice, entre los cuales destacan SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>) o FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>). Aun así, la esencia del preprocesado de las imágenes es la misma, y se puede resumir en las siguientes fases:

- Realineación: corrección del movimiento leve, de forma que todas las imágenes estén alineadas antes de empezar los análisis. Se corrige movimiento de los ejes X, Y, Z (Figura 2). Si el movimiento es excesivo, será recomendable descartar el participante para el estudio.

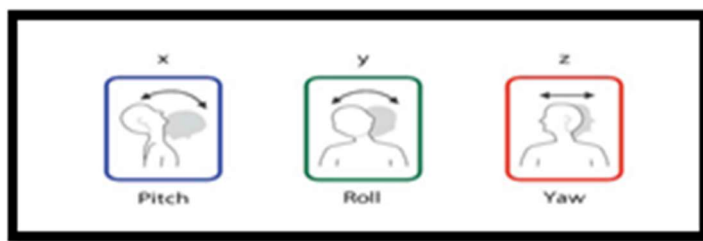


Figura 2. Ejemplo de movimiento en los ejes X, Y, Z.

- Segmentación: la segmentación de las imágenes facilita los procesos posteriores, principalmente la normalización, puesto que permite

identificar y extraer los diferentes tejidos de cada volumen (materia gris y materia blanca). Para hacerlo, se seleccionará una imagen que haya sido reorientada pero no alineada.

- Normalización: consiste en ajustar la posición, orientación y tamaño de cada cerebro individual con un cerebro de referencia o *template*. La normalización se realiza mediante la búsqueda de relación de los puntos equivalentes del cerebro con una gran variabilidad anatómica a un espacio anatómico común. Para hacerlo es necesario conocer la orientación de las imágenes en función del resonador (es decir, si la región anterior de la imagen corresponde a la parte superior o inferior del cerebro).
- Suavizado: filtrado del ruido o las interferencias de las imágenes para facilitar la localización exacta de las regiones que se activan. Habitualmente se utiliza un filtro de entre el doble y el triple de la medida del vóxel. Entendemos por vóxel cada unidad cúbica que compone la matriz tridimensional obtenida de las imágenes *fMRI*.

Cada uno de los pasos descritos es de vital importancia para el posterior análisis de los datos obtenidos en resonancia magnética funcional. Si nos centramos en el último paso, el suavizado, cabe destacar que la elección del tipo de filtro aplicado puede suponer variaciones importantes en los resultados finales y, por lo tanto, debe de elegirse con razones justificadas para cada estudio. Algunos estudios que comparan los efectos de la aplicación de diferentes tamaños de suavizado podrían ser el metaanálisis de Sacchet y Knutson (2013), o el estudio realizado por el grupo de investigación que se publicó en el año 2015 (Farràs-Permanyer, Guàrdia-Olmos, & Però-Cebollero, 2015a).

El uso de técnicas de suavizado no es exclusivo del ámbito de la neuroimagen, puesto que podemos encontrar ejemplos de su uso en el ámbito de la estadística como, por ejemplo, en el análisis de series temporales. La concepción del suavizado de una serie estadística nace del concepto clásico de que en una serie temporal de tamaño suficiente como para que queden recogidos los diferentes patrones a lo largo del tiempo. En esencia, la expresión de partida es la siguiente:

$$Y_i = f(t),$$

de forma que la concepción del suavizado se da en una serie estocástica (Y_i) a la que se le supone una dependencia temporal o, por lo menos, una intervención significativa del valor t en la forma específica de la serie temporal. Así pues, la anterior expresión se puede ampliar del siguiente modo:

$$Y_i = f(t; X_i)$$

donde t recogería el efecto del tiempo de registro, y X_i el vector o matriz hessiana (según el número de variables independientes o de la consideración de la ortogonalidad de los contrastes) de los coeficientes establecidos para analizar el impacto de las variables independientes en la variación de la señal cerebral, en este caso de la señal BOLD, definida como Y_i .

En la mayoría de los estudios relacionados con la temática del análisis del suavizado, la significación es una derivada del Modelo Lineal Masivo (Friston, 2012), y que da lugar a una estructura de significación hecha a partir de los modelos de cada vóxel considerado. En el caso de mantenerse estrictamente de este modo, la estructura cerebral obtenida finalmente podría resultar poco realista. Para evitar dicho contratiempo, el suavizado debe proponer una estructura más asumible en el estudio de la

activación cerebral. La base estadística del suavizado es relativamente simple, debido a que proviene de la idea clásica de las *moving average*, descritas extensamente por Said y Dickey (1984). De hecho, la mayoría de los suavizados tienen como punto de partida expresiones sencillas a partir de medias o medianas. Fundamentalmente, en el caso de una ventana de dos valores, las dos opciones mencionadas serían las siguientes:

$$\text{Medias} \quad 1/2 (X_i + X_{i+1})$$

$$\text{Medianas} \quad Md (X_i; X_{i+1})$$

Así pues, el tamaño del suavizado implicará considerar más valores en cada expresión, de modo que inicialmente se deberá seleccionar dicho tamaño, así como el estadístico de referencia (media o mediana). Este punto de partida permite poder diferenciar los suavizados de paso alto o paso bajo en función del efecto más o menos agresivo del suavizado, de forma que cada señal requiera filtros más o menos duros en función de las propiedades estadísticas de la distribución de la señal. Por ejemplo, según Wang, Ding, & Dai (2012), los datos obtenidos a través de Electroencefalograma (de ahora en adelante, EEG) requieren filtros más agresivos que los datos obtenidos a través de señal fMRI.

Para terminar, cabe destacar que en los últimos años han aparecido sistemas de filtro mucho más sofisticados y complejos que una operación de tendencia central, incorporando así la importancia de la desviación estándar de la serie. De este modo, una serie con mucha variabilidad requiere de un filtrado diferente a una serie con poca variabilidad y, por lo tanto, con mucha estabilidad. A partir de esta idea podemos clasificar los filtros existentes en las siguientes categorías (S. M. Smith & Nichols, 2009): filtros uniformes de medias, filtros basados en medianas, filtros gaussianos y filtros de Kuwahara. La Figura 3 nos permite diferenciar a simple vista la

variación de los resultados en función del tipo de filtro que se aplica a los datos.

Una vez realizado el preprocesado de las imágenes, será importante comprobar que el movimiento de los participantes no ha sido elevado, de modo que los datos obtenidos se puedan analizar sin riesgo de errores graves de localización de las activaciones. Es frecuente calcular el *Framewise Displacement* (de ahora en adelante, FD) y el *Jenkinson's Framewise Displacement* (de ahora en adelante, JFD) (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012) en este momento del preprocesado. El cálculo de estos dos estadísticos relativos al movimiento durante la sesión de *fMRI* permite descartar aquellos individuos que han tenido un movimiento absoluto demasiado sustancial. El criterio que se utiliza habitualmente es el de comprobar que el movimiento no ha sido superior a la mitad del tamaño del vóxel, que puede variar en función del resonador. Es decir, si disponemos de imágenes cuyos vóxeles tienen dimensiones de 3 x 3 x 3 mm, el movimiento absoluto no deberá superar los 1.5 mm en toda la sesión de resonancia o en la secuencia de análisis que sea de interés.

Una vez llevado a cabo el preprocesado y comprobado que el movimiento no es excesivo, se podrá proseguir con el análisis estadístico de los datos en sí mismo.



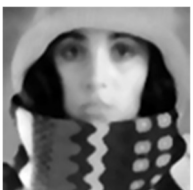
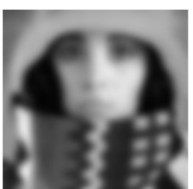

| Filtro (Ventana de 5x5 vóxels) | Imagen resultado del filtrado |
|--------------------------------|---|
| Imagen original |  |
| Uniforme de medias |  |
| Uniforme de medianas |  |
| Suavizado gaussiano (de 2.5) |  |
| Kuwahara |  |

Figura 3. Efecto de los diversos tipos de filtro en una imagen bidimensional (Wang et al., 2012).

Análisis estadístico e interpretación de los datos *f*MRI

Para plantear el análisis de datos *f*MRI es importante tener en cuenta el paradigma elegido en cada caso. Podemos dividir los paradigmas actuales en dos grandes grupos: estudios de tarea y estudios de reposo.

Los estudios con paradigma de tarea implican la participación activa de la persona que está en el resonador. Las tareas pueden ser muy variadas, desde pruebas de memoria hasta el procesamiento de las emociones o la detección de errores ortográficos concretos (por ejemplo, Haller et al., 2014; Lenzi et al., 2011; Zarabozo-Hurtado, González-Garrido, Guàrdia-Olmos, Gómez-Velázquez, & Peró-Cebollero, 2014). Ante la presentación y resolución de tareas, los investigadores pretenden estudiar el funcionamiento de ciertas regiones cerebrales o la implicación de redes neuronales particulares para resolver dichas tareas concretas. Estas tareas permiten, además, encontrar una posible relación entre la correcta o incorrecta resolución de la tarea con las regiones cerebrales activas, por ejemplo, en patologías que cursan con afectación en el funcionamiento cerebral.

El diseño de paradigmas de tarea puede presentarse en dos planteamientos, principalmente. El primero es el diseño de bloques, que supone la alternancia entre un bloque de reposo y un bloque de tarea de la misma duración, de forma que se intercalan distintos bloques de tarea y reposo. Este tipo de diseños tienen como objetivo comparar la activación basal en reposo con la activación producida en la tarea, de forma que quedan controladas las diferencias individuales en relación a la activación de base, en reposo, de cada individuo. El otro diseño es comúnmente conocido como *event related*, e implica la presentación aleatoria de estímulos para estudiar la activación cerebral espontánea en relación a ese

estímulo. Con este tipo de diseño se controlan los posibles efectos de aprendizaje que puede suponer la presentación constante de una misma tarea.

Así pues, el uso de tareas para estudiar la conectividad funcional presenta ventajas e inconvenientes en función del tipo de diseño. La elección de una u otra forma de aplicación dependerá de los objetivos principales de cada investigación, valorando los pros y contras que supone cada opción por parte del equipo investigador.

Por otro lado, los estudios con paradigma de reposo o *resting state* implican que los participantes no realizan ningún tipo de acción o actividad consciente durante la resonancia, sino que deben mantenerse sin moverse dentro del resonador, sin dormirse y sin pensar en nada en particular. En algunas ocasiones se pide que se mantengan con los ojos cerrados mientras que en otras se pide que se mantengan con los ojos abiertos y fijados en una imagen vacía de contenido, que les pueda facilitar no dormirse durante los minutos en que transcurre la resonancia. En cualquier caso, este tipo de estudios pretende investigar cuales son las regiones que se activan en reposo, libres del ruido que puede provocar la activación debida a la tarea, entendiendo el ruido como la señal cerebral residual que no se puede eliminar en los análisis de tarea y que puede provocar interferencias en la interpretación de los resultados. Los investigadores del equipo de Biswal fueron los primeros en demostrar que las regiones del córtex motor primario no estaban inactivas durante el reposo de los participantes, sino que mostraban una alta correlación entre sus series temporales de señal BOLD (Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995). La Figura 4 muestra una adaptación esquemática el estudio apenas mencionado.

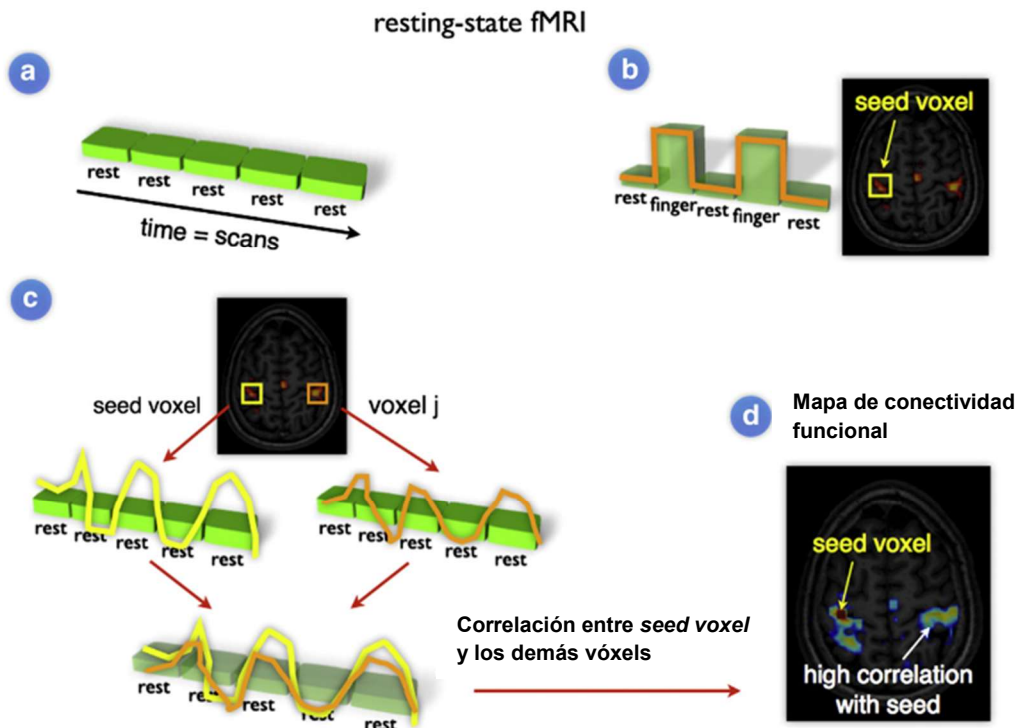


Figura 4. Los estudios de *resting-state fMRI* se centran en medir correlaciones de activación espontánea entre regiones cerebrales (adaptada de Van Den Heuvel & Pol, 2010).

Así pues, la figura anterior nos muestra como en los experimentos en estado de reposo se registra la secuencia de forma continua (a). Los paradigmas de tarea se pueden utilizar para seleccionar una región semilla *-seed-* en particular (b). Para examinar el nivel de conectividad funcional entre el vóxel-semilla *i* y la región cerebral *j*, la serie temporal de *resting state* del vóxel-semilla se correlaciona con la serie temporal de la región *j* (c). Una alta correlación entre series temporales de los vóxeles *i* y *j* reflejará un alto nivel de conectividad funcional entre estas regiones. Además, para estudiar la conectividad funcional de las regiones seleccionadas, la serie temporal del vóxel-semilla *i* puede estar correlacionada con la serie

temporal de otros vóxeles del cerebro, obteniendo como resultado una malla de conectividad funcional que refleje las regiones que muestran altos niveles de conectividad con la región semilla seleccionada (d).

A partir de los estudios en paradigma de reposo se investiga la actividad de las redes de conectividad en estado de reposo (de ahora en adelante, RSN -*resting state network*-), que componen el conjunto de redes que se activan cuando los participantes no realizan ninguna acción en particular y que pueden suponer estructuras cerebrales diferentes. En general, un gran número de estudios basados en neuroimagen consideran que las fluctuaciones corticales y subcorticales de señal BOLD en *resting state* están originadas, por lo menos de forma parcial, a partir de la actividad neuronal espontánea, y que las correlaciones en series temporales de datos *fMRI* en regiones estructuralmente separadas reflejan el nivel de desarrollo de conectividad funcional entre regiones (Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004). Estas afirmaciones hacen que las oscilaciones espontáneas de la señal *fMRI* en reposo supongan medidas robustas para examinar las conexiones funcionales entre regiones cerebrales a una escala cerebral global (Van Den Heuvel & Pol, 2010).

Así pues, los experimentos de *resting state fMRI* se centran en la creación de mapas de canales de comunicación funcional entre regiones cerebrales midiendo el nivel de correlaciones entre series temporales de *fMRI* (Van Den Heuvel & Pol, 2010). Actualmente se han caracterizado numerosas RSNs, como la red visual primaria y secundaria, la red sensoriomotriz, la red auditiva o la red del control ejecutivo (Rocca et al., 2012). Entre las RSNs más conocidas y estudiadas cabe destacar la *default mode network* (de ahora en adelante, DMN), un conjunto de distintas regiones que presentan poca activación durante la mayoría de tareas pero destacada actividad durante el reposo (Raichle et al., 2001). Las regiones

principales que forman la DMN son el córtex medial frontal posterior, el córtex cingulado posterior, el lóbulo parietal inferior y el hipocampo. Algunas de las RSNs mencionadas aparecen localizadas en la Figura 5.

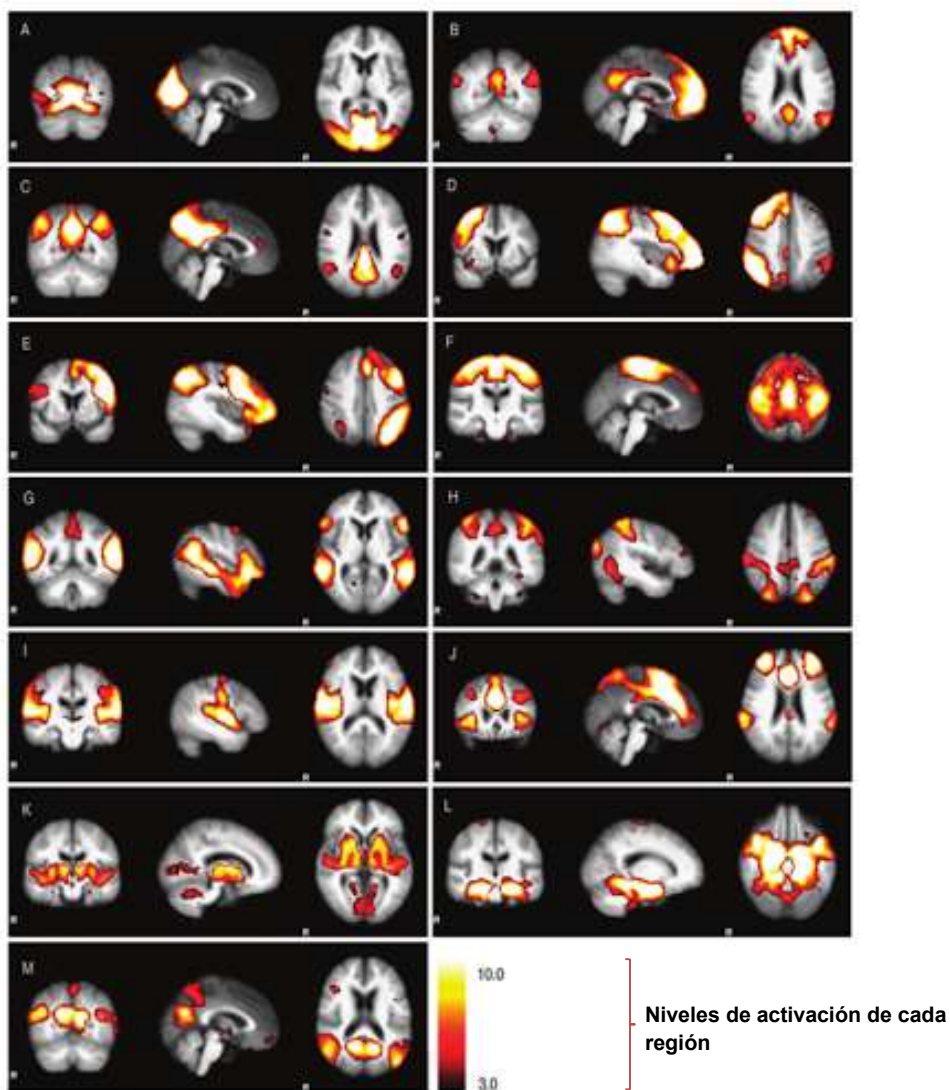


Figura 5. RSNs potencialmente relevantes en plano coronal, sagital y axial (adaptada de Damoiseaux et al., 2008). Entre ellas, destacan: A) procesamiento visual; B), C) DMN; D), E) memoria de trabajo; F)

funcionamiento motriz; *I*) procesamiento auditivo; *J*) funcionamiento ejecutivo; *K*) *L*) *M*) regiones funcionales potencialmente relevantes

Los cambios en la actividad de la DMN han sido detectados en poblaciones con la presencia de distintas patologías, como el Parkinson (Prodoehl, Burciu, & Vaillancourt, 2014) u otros trastornos como la depresión mayor (Ye et al., 2015). Pero también se han encontrado variaciones en la DMN en personas adultas cognitivamente preservadas, así como en otras RSNs (Damoiseaux, 2017; Huang et al., 2015; Onoda, Ishihara, & Yamaguchi, 2012). Los hallazgos más destacados en relación a los cambios de la DMN en estas poblaciones se explicarán con más detalle y en diferentes ejemplos en los apartados posteriores dedicados exclusivamente a este punto de interés.

Para poder entender los detalles relacionados con el análisis de este tipo de datos debemos tener en cuenta que no se trata de un análisis sencillo. La gran cantidad de datos que supone la resonancia de un único individuo ya hace evidente la necesidad de abordajes específicos para grandes cantidades de datos, principalmente si tenemos en cuenta que, en la mayoría de los casos, los resultados no se presentan de un único individuo sino de un grupo más o menos numeroso.

Existe un amplio acuerdo en considerar que, aunque muchos estudios se centran en la activación durante la tarea, cada vez más investigaciones en *fMRI* se ciñen al estudio de la actividad puntual de una o más regiones concretas del cerebro (Deshpande & Hu, 2012; Rowe, 2010), ya sea para evidenciar las activaciones que se generan ante una determinada tarea y establecer así algunos correlatos estructurales, conductuales (si se dispone de este tipo de medida) (Hasse, Wang, Green, & Murphy, 2013), o bien estableciendo una serie de hipótesis o

expectativas teóricas previas que se someten a verificación empírica y que hacen referencia a un circuito de conexiones previamente señaladas (Schlösser, Wagner, & Sauer, 2006). Aun así, seguimos estando lejos de saber, actualmente, cuál es el mejor mecanismo estadístico para tratar este tipo de datos y, de la misma manera, el grado de coherencia que hay entre los resultados actuales y la verdadera estructura y funcionamiento del cerebro ante una tarea o ante el reposo.

Las limitaciones que se pueden encontrar en el estudio de la conectividad funcional siguen siendo un reto para los estadísticos, y ya han sido detectadas por diferentes autores. Por ejemplo, la comunicación de Però, Guàrdia, Gudayol y Benítez (2012) nos muestra un ejemplo de estas limitaciones, que se mencionan a continuación:

- La actividad neuronal debe ser considerada independiente entre ensayo y ensayo, lo cual resulta claramente discutible en paradigmas de *fMRI*.
- Los modelos estadísticos no incorporan la complejidad del fenómeno; es decir, suponen una simplificación evidente de la funcionalidad neurobiológica.
- Para hablar de conectividad global se acostumbra a tener en cuenta la suma de conectividad parcial.
- Se asume conectividad parcial y redes parciales, como si el cerebro no estuviera conectado a nivel global y sólo lo hiciera de forma parcial, dando por supuesto que el resto de zonas no presentan activación.

- Se dan por supuestas, por defecto, condiciones lineales donde probablemente se deberían utilizar modelos no lineales, o, por lo menos, linealizables.
- La señal y los cambios electroquímicos no son muy rápidos, pero el registro de la actividad neuronal es relativamente lento en comparación.

Por este motivo, son diferentes los planteamientos que usan los equipos de investigación a la hora de analizar los datos que obtienen del resonador. Las opciones son muy variadas, pero podemos destacar algunas de las que, a priori, parecen ser las más utilizadas, descritas por de la Iglesia-Vayá et al. (2011).

El Análisis de Componentes Principales (de ahora en adelante, PCA -*Principal Component Analysis*-) tiene como objetivo desglosar una matriz en diferentes componentes para así reducir su dimensionalidad. Entendemos por matriz una tabla de dos dimensiones con números en filas y columnas. Este análisis se puede utilizar tanto para un único participante, a través de una secuencia temporal de *fMRI*, como para varios sujetos si se promedian los componentes, tales como los cambios en el valor medio de la señal BOLD. El objetivo de este tipo de análisis reside en obtener el eje de máxima variación. Se considera el primer componente, en el cual la variación espacial de la señal se representa mediante una imagen llamada “imagen propia” y la variación temporal a lo largo de un conjunto de sujetos se representa con un vector asociado, llamado “vector propio”. Los siguientes ejes de la varianza, en orden decreciente, se recogen en los subsiguientes componentes. Así pues, este método supone una transformación de los datos a un nuevo sistema de coordenadas definido

por los ejes de mayor varianza de los datos. Es importante señalar que el análisis está dirigido por los datos y no parte de una hipótesis previa, como sucede con el modelo lineal general. El vector de cada componente muestra cómo la actividad de la red varía a través del tiempo, dependiendo de las condiciones experimentales, el sujeto o el grupo.

El Análisis de Componentes Independientes (de ahora en adelante, ICA -*Independent Component Analysis*-) se puede aplicar mediante un modelo estadístico de variables latentes, es decir, que no se pueden observar directamente. Por este motivo, se considerará que se observan k combinaciones lineales de k fuentes independientes. Cada variable observada, igual que cada componente, es una variable aleatoria. Esta técnica resulta especialmente apropiada a la hora de obtener las redes de conectividad que ya se han descrito o que se pueden predefinir, como en el caso particular de la DMN.

Las correlaciones también son ampliamente utilizadas para el análisis de la conectividad funcional. Podemos encontrar la aplicación del coeficiente de correlación de Pearson o el de Spearman, así como la correlación parcial. También se utiliza la correlación basada en el vóxel semilla, que requiere de la selección a priori de un vóxel o grupo de vóxels, de donde se extraen las series temporales. En esta técnica se utilizan los datos obtenidos como un regresor en un análisis de correlación lineal a fin de calcular en todo el cerebro los mapas de conectividad funcional entre vóxels (comparándolos dos a dos) que covarían con la región seleccionada, la región semilla.

Además de los métodos mencionados podemos encontrar muchas otras aproximaciones, como aquellas relacionadas con el Meta-análisis, los Modelos de Ecuaciones Estructurales o los *Dynamic Causal Model*, entre otros. No obstante, estas técnicas son más propias de las investigaciones

más teóricas, dedicadas frecuentemente al estudio de la señal $fMRI$ en sí misma. Es cierto que se pueden encontrar en algunos estudios aplicados, pero este tipo de investigaciones con poblaciones o grupos para estudiar sus características clínicas y neuropsicológicas tienden a decantarse por los análisis expuestos en los párrafos anteriores, en la mayoría de los casos.

Después de detallar las principales opciones relativas al análisis estadístico de este tipo de datos en los últimos años, se puede detectar fácilmente que no se trata de un campo de estudio sencillo. La realidad en el ámbito aplicado es que los profesionales de la medicina, psicología u otras disciplinas que utilizan esta herramienta (tanto en investigación como en su práctica profesional) realizan el análisis de la forma más automática posible, sin dar excesiva importancia a los análisis concretos. En cambio, los investigadores que intentan adentrarse un poco más en este asunto acostumbran a encontrarse con una gran barrera: la formación que tienen es insuficiente para entender y aplicar según qué tipos de análisis, o incluso para seleccionar cuál sería el más adecuado. Por este motivo, cada vez es más necesaria la formación de equipos multidisciplinares para abordar esta temática, en la que ya no sólo participan profesionales de estos ámbitos más aplicados en salud (como la psicología o la medicina) sino también ingenieros, físicos o expertos en programación informática.

Una vez remarcada dicha realidad, se debe reconocer que el primer contacto con este tipo de información acostumbra a ser duro. Se trata de una tipología de datos y análisis que dificulta realmente su abordaje, y el lenguaje que se utiliza es, en general, de todo menos intuitivo. Sería ideal encontrar la forma para acercar esta información y análisis a un público menos técnico, por así decirlo, pero sin perder la seriedad y precisión que requiere el tratamiento de los datos.

Por último, tal y como se ha comentado, los estudios que utilizan *f*MRI como técnica o herramienta en sus investigaciones pueden tratar poblaciones muy variadas. Cada vez con más frecuencia se está utilizando esta aproximación para estudiar el funcionamiento cerebral en personas de edad avanzada, tanto aquellas que padecen algunas enfermedades neurodegenerativas o que presentan algún diagnóstico concreto como aquellas con un envejecimiento cognitivamente sano.

El envejecimiento de la población

La población mundial ha sufrido un envejecimiento notable en las últimas décadas. El aumento de la media de edad de los habitantes de la gran mayoría de países y ciudades ha sido especialmente pronunciado en los países desarrollados, en los que la esperanza de vida es cada vez más elevada. Concretamente, en España la esperanza de vida en 2015 fue de 82,8 años (80,1 en hombres, 85,5 en mujeres), una de las esperanzas de vida más altas del mundo, por debajo solamente de Japón, Suiza y Singapur. En cambio, en el año 2000 la esperanza de vida era de 79 años en España (75,6 en hombres, 82,5 en mujeres), una diferencia global de 3 años (y de 5 en el caso de los hombres). Los datos relativos a la esperanza de vida en el Estado Español se pueden consultar en el gráfico de la Figura 6.

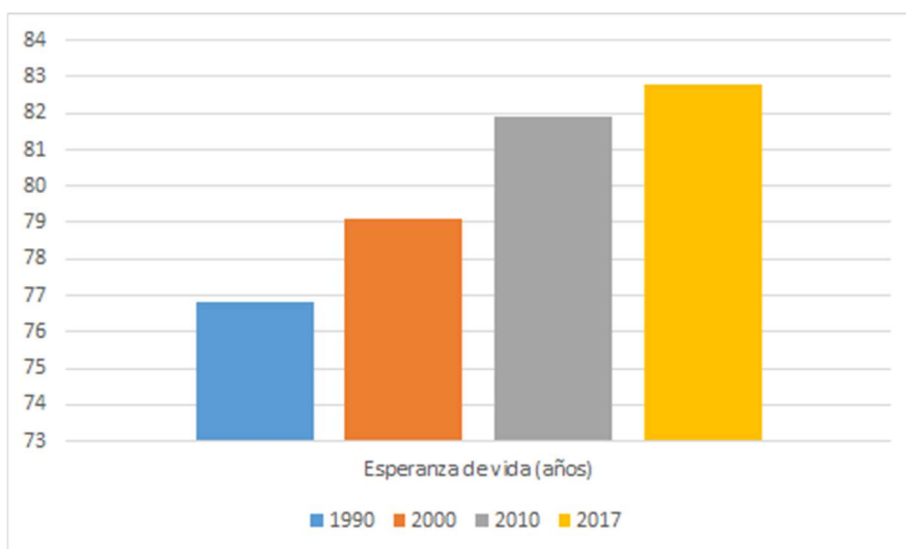


Figura 6. Evolución de la esperanza de vida en España desde el año 1990

Este envejecimiento ha producido y seguirá produciendo un impacto notable en diferentes ámbitos de la sociedad, como el económico (más inversiones para ayudas a la dependencia, aumento del número de años que se cobra una pensión de jubilación, etc.), el social (creación de más residencias para ancianos, necesidad de más trabajadores especializados en esta población, etc.), el familiar (la figura del/a abuelo/a que requiere de ayuda en casa o que presta ayuda en el cuidado de la familia, por ejemplo), o el sanitario (más fármacos para enfermedades que eran mortales pero ya son crónicas, más ingresos hospitalarios en edades avanzadas, etc.).

Pero además de estos ámbitos generales, los cambios a nivel personal en edades avanzadas son, asimismo, destacables.

A nivel físico, los cambios más habituales son los problemas de movilidad debidos a la pérdida de fuerza muscular y a la atrofia de huesos y articulaciones (Brooks & Faulkner, 1994); además, los problemas de motricidad fina, así como las alteraciones de la visión, son frecuentes en la tercera edad (APA, 2017).

También los cambios en la personalidad no pasan desapercibidos a partir de cierta edad. Según la American Psychological Association (2017), los rasgos de personalidad se mantienen relativamente estables con el paso del tiempo, pero podemos encontrar algunos cambios de forma no extraña a partir de cierta edad: más tendencia a la depresión (APA, 2017; Kessler et al., 2010); pérdida de memoria a corto plazo y disminución de la capacidad de aprender nuevas habilidades o conocimientos (APA, 2017); mayor probabilidad de padecer trastornos como la ansiedad o la esquizofrenia (APA, 2017), a grandes rasgos. Y es que no debemos olvidar los cambios que padece uno de los órganos de nuestro organismo: el cerebro. Los cambios que sufre el cerebro a medida que pasan los años son

notablemente destacados: pérdida de volumen de algunas regiones cerebrales, aumento ventricular, aumento de los surcos, así como pérdida de masa de sustancia blanca y sustancia gris (Fjell & Walhovd, 2011).

Así pues, el envejecimiento puede ir acompañado de la aparición de distintas patologías, tanto físicas como psicológicas, asociadas a la edad. Aun así, la mejora de la calidad de vida de las personas también está muy presente en esta etapa, en la que cada vez se puede vivir en condiciones más óptimas. Pero es importante tener en cuenta que, aunque no haya presencia de ninguna patología, las personas sufren una serie de cambios en su funcionamiento respecto unos cuantos años atrás. El estudio de estos cambios supone un campo de trabajo de interés cada vez más creciente.

Envejecimiento cognitivamente sano

Como comentábamos, el envejecimiento sano¹ es cada vez más frecuente entre la población de los países desarrollados. Los avances médicos han permitido mejorar la calidad de vida de las personas de edad avanzada con la aparición de fármacos con menos efectos secundarios o con mayor eficacia para cierto tipo de patologías. También la aparición de nuevas aproximaciones terapéuticas de todo tipo, más ayudas sociales para las personas más necesitadas, y más conciencia generalizada de la importancia del apoyo en personas con edad avanzada ha cambiado el paradigma de la realidad de esta población.

Si nos centramos en los aspectos psicológicos, el envejecimiento sano supondría mantener las capacidades cognitivas preservadas y no desarrollar ninguna psicopatología o trastorno, así como la ausencia de

¹ Término utilizado preferentemente por la OMS (2012) así como en la gran mayoría de literatura científica en inglés (*healthy aging*). De ahora en adelante se usará únicamente esta expresión para hacer referencia a dicho concepto.

cualquier enfermedad de tipo neurodegenerativo. Pero, aunque las personas se encuentren totalmente sanas y cumplan las características comentadas, debemos seguir teniendo en cuenta un elemento clave: el cerebro va cambiando. Aunque pueda no parecerlo por la ausencia de nuevas conductas o el mantenimiento de una vida relativamente normal y autónoma, a medida que pasan los años algunas capacidades cognitivas van menguando, y esto puede ser debido a los cambios cerebrales que se comentaban anteriormente.

Por ejemplo, algunos estudios han mostrado un aumento en el número de conexiones inter-*network* y una disminución de las intra-*network* que están relacionadas con la edad (Geerligts, Renken, Saliassi, Maurits, & Lorist, 2015; Huang et al., 2015). Este aumento de las conexiones en redes neuronales que ocurre en envejecimiento sano se describe frecuentemente como un mecanismo de compensación para explicar la sobreactivación de conectividad (Seidler et al., 2010), pero también es común en algunas patologías neurológicas. Otros estudios investigan el deterioro de diferentes redes de conectividad, como la sensoriomotriz o la visual, independientemente de los cambios que pueda haber en la materia gris del cerebro (Onoda et al., 2012). Otras regiones, como el córtex frontoinsular, muestran decrecimiento en la conectividad funcional en envejecimiento sano en relación a adultos jóvenes sanos (He et al., 2013).

Recientemente, Siman-Tov et al. (2017) compararon conectividad funcional en diferentes grupos de edad (jóvenes, mediana edad y tercera edad) y encontraron que el declive en la conectividad funcional ya empezaba a resultar evidente en la mediana edad, sugiriendo que los cambios neurales relacionados con el paso de los años podrían empezar en una edad adulta temprana.

En una revisión bibliográfica exhaustiva por parte de Jessica S. Damoiseaux (2017) podemos encontrar los principales hallazgos observados hasta el momento en relación con los cambios en la conectividad relacionados con la edad, tanto estructurales como funcionales. Los cambios, especialmente los funcionales, parecen afectar particularmente la DMN, de manera que los adultos de edad más avanzada tendrían menos conectividad entre redes. Además, el aumento de la conectividad relacionado con la edad parece indicar deterioro cognitivo, ya sea presente o en un futuro cercano. Los resultados a partir de datos de todo el cerebro, y no centrados en regiones específicas, sugieren que aquellas áreas implicadas en la DMN tienen un papel central en la conectividad global. También se observa una menor segregación funcional en edades avanzadas. En resumen, la autora concluye que se puede reafirmar la existencia de cambios en los patrones de conectividad funcional en relación a la edad.

El papel de la reserva cognitiva

La reserva cognitiva (de ahora en adelante, CR *-cognitive reserve-*) hace referencia a la supuesta capacidad del cerebro adulto de hacer frente a determinadas patologías para minimizar su aparición o sintomatología (Stern, 2002). El constructo de la CR se propuso después de observar que no siempre había una relación directa entre la severidad del daño cerebral y la manifestación clínica a nivel de sintomatología.

Para poner un ejemplo reciente en relación a este concepto, un estudio con participantes que presentaban neuropatología relativa al AD y/o daño vascular cerebral fueron capaces de resolver correctamente las pruebas neuropsicológicas de un nivel considerablemente elevado. Por

este motivo, parece ser que la reserva cognitiva haría como de “resistencia” ante la expresión clínica de neuropatología subyacente (Snowdon, 2003).

Esta temática se puede abordar desde dos puntos de vista: el estructural y el funcional. Con relación a la CR a nivel estructural o anatómico podemos encontrar el modelo de la *brain reserve capacity*, centrado en cómo el volumen de ciertas regiones o el número de sinapsis neuronales estaría relacionado con la presencia de ciertas neuropatologías, y como la reserva cognitiva alargaría el proceso preclínico de los trastornos de modo que se retrasaría la aparición de sintomatología de los mismos. Por ejemplo, el estudio de Arenaza-Urquijo et al. (2011) encontró evidencias de asociación entre la integridad del tracto de materia blanca cerebral y las diferentes medidas de CR (incluyendo medidas de ocupación, educación, red social, ocio y ejercicio físico, tanto en participantes sanos como con alguna patología). Por otro lado, a nivel funcional, se habla de la capacidad de efectividad cerebral para hacer frente a las patologías. El cerebro actuaría así de un modo más dinámico para hacer frente a la pérdida funcional de algunas regiones, activando así otras para llegar a realizar correctamente las mismas tareas. Solé-Padullés et al. (2009) encontraron relación entre una CR alta y actividad cerebral reducida durante procesamiento cognitivo en envejecimiento sano, lo cual sugería un uso más efectivo de las redes cerebrales. Estos resultados no se dieron en participantes diagnosticados de algún trastorno neurodegenerativo, entre los cuales se encontró un aumento de la actividad cerebral, probablemente relacionado con mecanismos de compensación (Solé-Padullés et al., 2009). Así pues, la modulación que ejercería una CR alta en algunas regiones cerebrales particulares variaría en función de si los participantes mayores se encuentran cognitivamente preservados o no (Bosch et al., 2010). De este modo, se puede afirmar que las

reorganizaciones cerebrales ante particulares retos cognitivos, así como en la desactivación podrían estar facilitadas por la CR.

La reserva cognitiva varía en función de cada individuo, puesto que está relacionada con determinados factores: nivel de educación/años de escolaridad, actividades mentales y cognitivas estimulantes o que supongan un reto, presencia de una red social/de apoyo y cociente intelectual premórbido (Valenzuela & Sachdev, 2006).

En resumen, la CR estaría presente en diferente medida en todos los adultos. En aquellos que tienen las capacidades cognitivas preservadas, la CR alta podría estar enmascarando una futura patología, o podría hacer que nunca se llegara a desarrollar. En cambio, en aquellos cognitivamente no preservados podría haber dejado de tener efectividad tiempo atrás, o simplemente haber tenido una presencia mínima debido a una baja CR en relación a los factores que la conforman. En cualquier caso, el grupo de individuos cognitivamente no preservados supone un objeto de estudio totalmente diferente y, por lo tanto, debe definirse como tal.

Envejecimiento con deterioro

En contraposición con el paso anterior, y como se comentaba inicialmente, la presencia de alguna patología o enfermedad neurodegenerativa puede resultar en un envejecimiento sin las capacidades cognitivas preservadas.

En esta línea, debemos destacar el trastorno neurodegenerativo que actualmente es más común: la demencia tipo Alzheimer (de ahora en adelante, *AD -Alzheimer Disease*). Este trastorno, de inicio lento y desarrollo progresivo, afecta gravemente a la persona que lo padece en las actividades de la vida diaria. La sintomatología de esta enfermedad implica

principalmente la pérdida de memoria, pero también otras funciones cognitivas como el lenguaje y la atención. Además, suele cursar con trastornos del estado del ánimo, principalmente distimia o depresión mayor, así como trastornos de ansiedad como los ataques de pánico, la ansiedad generalizada, etc.

Aunque la AD es el tipo de demencia más frecuente, existen otras patologías propias del envejecimiento cognitivamente no preservado como la demencia de cuerpos de Levy, la demencia cortical, la demencia subcortical o la demencia por microinfartos, entre otras. Las características de estas demencias varían sustancialmente, pero comparten la afectación de diferentes funciones cognitivas que impiden el funcionamiento normal de la persona que las padece, suponen un empeoramiento progresivo de la misma y, actualmente, no disponen de una cura o tratamiento para detenerse o revertirse.

Aun así, cabe destacar que en los últimos años numerosos equipos de investigación han trabajado en este ámbito consiguiendo importantes resultados. La detección de las demencias es cada vez más precoz, pudiendo detectarse incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos visibles, gracias a investigaciones como aquellas centradas en el papel de las placas beta-amiloides y la proteína TAU en el líquido cefalorraquídeo o la sustancia gris cerebral; también la posibilidad de detectar los microinfartos en resonancia magnética funcional, así como otro tipo de lesiones han permitido mejorar los diagnósticos en los últimos años. Además, las baterías de test neuropsicológicos permiten obtener puntuaciones cada vez más precisas en relación al deterioro de los individuos a los que se les administra, lo cual permite adaptar el tratamiento a las capacidades preservadas y afectadas en función de cada persona.

Estas enfermedades no acostumbran a aparecer de forma abrupta sino progresiva. En algunas ocasiones se pueden confundir las pérdidas de memoria típicas de la edad avanzada con las que lo son debido a alguna problemática. Por este motivo, a principios de los años 90 se consideró necesario apostar por un diagnóstico de deterioro que se encontrara en un término medio entre una demencia y el envejecimiento sano con pérdidas puntuales de memoria: el Deterioro Cognitivo Leve.

El diagnóstico de Deterioro Cognitivo Leve

El Deterioro Cognitivo Leve (de ahora en adelante, MCI - *Mild Cognitive Impairment*-), es una patología que puede afectar a personas a partir de 50 años aproximadamente y que supone la pérdida leve de una o más capacidades cognitivas en los individuos diagnosticados de la misma. Aun así, las personas con este diagnóstico pueden llevar una vida normal e independiente total o casi totalmente, puesto que las actividades de la vida diaria están preservadas.

Se trata de un diagnóstico introducido en la literatura por Reisberg y Ferris, (1988), que más adelante fue propuesto formalmente por Flicker, Ferris, y Reisberg, (1991) y para el cual Ronald Petersen propuso los criterios diagnósticos más concretos en el año 1999.

La introducción de esta categoría diagnóstica fue, sin lugar a dudas, un avance importante en el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad avanzada y a las enfermedades neurodegenerativas. Originalmente, los primeros signos de deterioro cognitivo en la población mayor se denominaban “deterioro de memoria asociado a la edad” o “deterioro cognitivo sin demencia” (González Palau, Buonanotte, & Cáceres, 2015). La

aparición de su definición precisa y la propuesta de criterios diagnósticos hicieron aumentar notablemente el interés de los investigadores por esta patología, que ha ido creciendo en número de publicaciones en los últimos años.

Si bien no todos los sujetos con MCI desarrollan posteriormente una demencia, estudios recientes reportan altos índices de cómo puede suponer un estado transicional entre el envejecimiento normal y la demencia. Por este motivo, muchos profesionales lo consideran de vital importancia para aplicar intervenciones tempranas en estos pacientes, siendo una población con altas probabilidades de padecer enfermedades degenerativas.

A continuación, se detallan aquellos aspectos más importantes relativos al diagnóstico de MCI.

Criterios diagnósticos

Existen diferentes propuestas de criterios diagnósticos para el MCI, pero los más aceptados y seguidos tanto en el ámbito de la investigación como en la práctica clínica habitual son los propuestos por Petersen et al. (1999), y que se detallan seguidamente:

- Presencia de quejas subjetivas de memoria.
- Funcionamiento intelectual general preservado, comprobado a partir de test de vocabulario.
- Empobrecimiento de la memoria a partir de test cognitivos.
- Capacidad de llevar a cabo con normalidad las actividades de la vida diaria.
- Ausencia de demencia.

Posteriormente, estos criterios fueron adaptados por el *Stockholm consensus group* (Winblad et al., 2004) y han sido los más utilizados hasta la actualidad, también conocidos como los criterios MCI-R:

- Presencia de quejas relativas a algún dominio cognitivo por parte de la misma persona y/o por parte de un familiar.
- Cambios en el funcionamiento habitual.
- Declive significativo del funcionamiento cognitivo.
- Funcionamiento general preservado en las actividades de la vida diaria, aunque con alguna dificultad concreta que podría aumentar.
- Ausencia de demencia.

La definición de un cambio significativo en el rendimiento en pruebas cognitivas para el diagnóstico de MCI resulta un problema en todos los estudios. En la mayoría de los casos se utiliza como referencia 1.5 desviaciones típicas (*dt*) para definir el declive cognitivo, tanto en investigación como en la práctica clínica. Esto supone la obtención de una buena concordancia con el juicio realizado por expertos del ámbito clínico, basado en la entrevista estandarizada para clasificar a los individuos como posibles casos MCI.

Tipos de MCI

Los individuos con diagnóstico de MCI se pueden subclasificar en función de la presencia o no de un déficit de memoria (Winblad et al., 2004). Si la persona presenta un declive significativo en la memoria, se clasificará dentro de la categoría de MCI amnésico, mientras que, si la capacidad memorística se encuentra preservada, será clasificado como MCI no amnésico. Además de esta clasificación, se deberá evaluar si el individuo presenta dificultades o deterioro significativo en más de un dominio

cognitivo. Si fuera el caso, podría tratarse de un diagnóstico de MCI multidominio, mientras que, si solamente hay una capacidad afectada, se tratará de un caso MCI unidominio. La Figura 7 detalla la clasificación de los subtipos de MCI en función de la presencia de déficits significativos de memoria y de la afectación de uno o más dominios cognitivos.

Este esquema supone, además de una clasificación útil para los profesionales, una pista del tipo de deterioro que podría presentar en etapas posteriores. Cada uno de los subtipos de MCI propuestos podría evolucionar con mayor frecuencia en diferentes tipos de demencias (González Palau et al., 2015). Así, el MCI no amnésico podría suponer un estadio prodrómico de demencias no Alzheimer, como el deterioro frontotemporal, la demencia vascular o la demencia de cuerpos de Lewy. Por el contrario, el MCI amnésico podría evolucionar de forma más frecuente a la AD (Fischer et al., 2007). La Figura 8 muestra de forma gráfica la evolución del deterioro hasta la aparición del diagnóstico de DA.

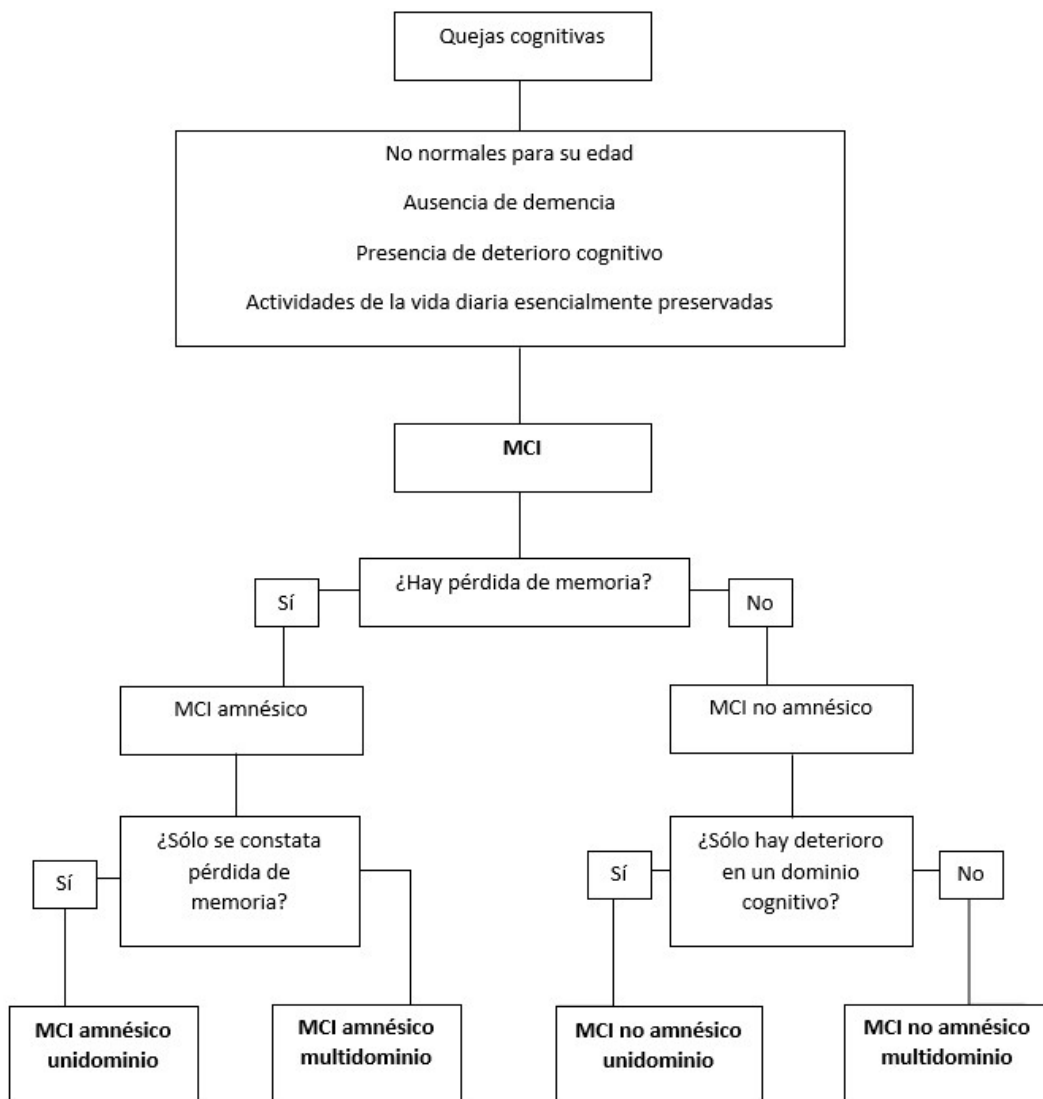


Figura 7. Clasificación del diagnóstico de MCI (adaptada de Winblad et al., 2004)

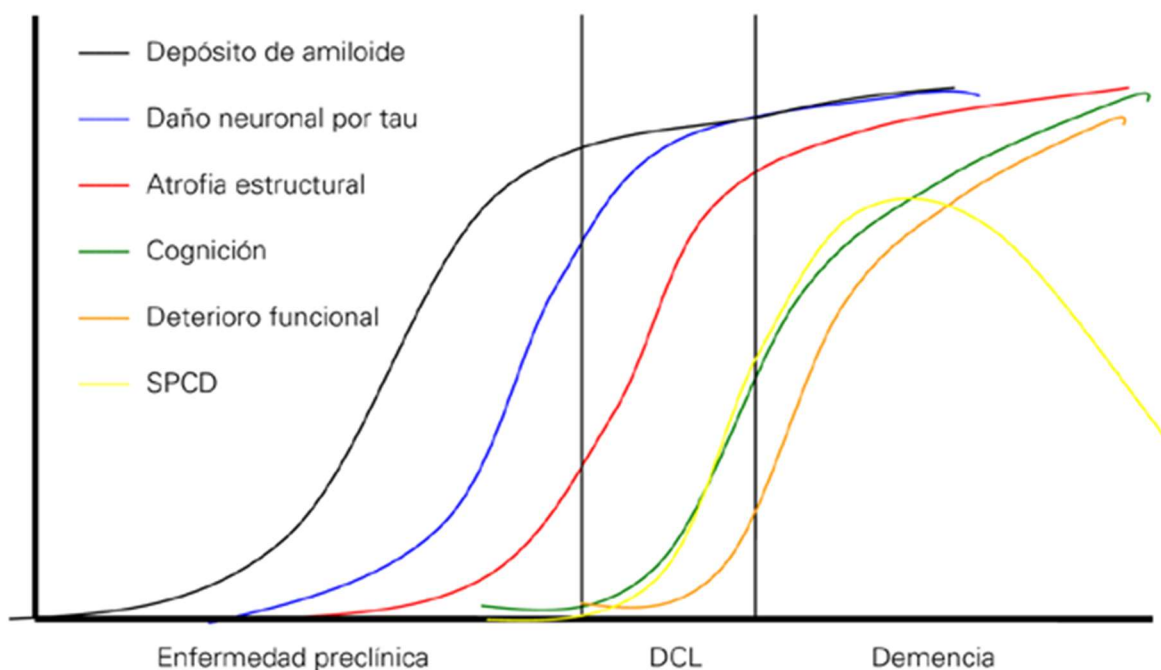


Figura 8. Sucesión de parámetros biológicos y clínicos en la enfermedad de Alzheimer. SPCD: síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (extraída de López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015)

Algunos estudios concluyen que el subtipo de MCI con mayor deterioro cognitivo sería el de MCI amnésico multidominio (Brambati et al., 2009; Facal, Juncos-Rabadán, Pereiro, & Lojo-Seoane, 2014), los cuales evolucionarán en menor proporción a un estado cognitivo sin deterioro.

Características

Este diagnóstico supone un reto más difícil de lo que pudiera parecer inicialmente. Los pacientes con MCI forman un grupo remarcablemente heterogéneo en relación a la sintomatología que presentan (Celone et al., 2006), tal y como se ha visto en la clasificación según los subtipos de MCI. Además, los diferentes niveles de deterioro

dentro de la misma categoría diagnóstica hacen que los individuos que se encuentran en estadios iniciales del trastorno presenten claramente diferencias en las pruebas diagnósticas y las características con relación a aquellas personas que se encuentran en un punto más avanzado de la enfermedad (Machulda et al., 2003).

Resulta importante destacar que las personas que son diagnosticadas de MCI tienen más posibilidades de acabar desarrollando AD u otra demencia (Han et al., 2011; Machulda et al., 2003) que aquellas que no presentan estas alteraciones. Pero no todas las personas con este diagnóstico cursan esta evolución de aumento de deterioro, sino que muchas se mantienen sin cambios (MCI persistente) o incluso pueden mejorar sus síntomas (recuperación) (Kryscio, Schmitt, Salazar, Mendiondo, & Markesbery, 2006; Libon et al., 2010).

El papel que juega la CR en los diferentes tipos de MCI es un aspecto cada vez más estudiado, puesto que puede mostrar variaciones en capacidades como la memoria de trabajo de los pacientes, así como en los resultados cognitivos generales (Facal et al., 2014). Además de influir en la manifestación de los síntomas del deterioro cognitivo, la CR podría también influir en su progresión a demencia (Lojo-Seoane, Facal, & Juncos-Rabadán, 2012).

Esta patología se diagnostica frecuentemente con pruebas neuropsicológicas, que facilitan su detección, pero se debe aplicar una notable cantidad de pruebas para confirmarlo. Se complementa con entrevistas clínicas por parte de expertos y se debe corroborar con familiares o personas cercanas (tutores, cuidadores, etc.). Además, el planteamiento de estudios longitudinales de esta patología supone un reto de difícil asunción por la elevada cantidad de participantes que abandonan antes de su finalización, que en algunos estudios puede superar el 20% de

abandonos (Facal, Juncos-Rabadán, Guàrdia-Olmos, Pereiro, & Lojo-Seoane, 2016).

Recientemente han aumentado de forma considerable los estudios centrados en esta patología para entender mejor su aparición, así como la posible progresión de la misma a una demencia o AD. Entre las diferentes herramientas utilizadas para ello, cada vez más estudios con *fMRI*.

Cambio de nomenclatura en el DSM-V

El manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (de ahora en adelante, DSM) que elabora la Asociación Americana de Psiquiatría propuso un cambio en la denominación del MCI en su última edición, la número 5, cambiando también algunos de los aspectos en relación al diagnóstico. De este modo, se añade la categoría de “Trastorno Neurocognitivo Menor” (*Mild Neurocognitive Disorder*) en relación a la propuesta de Petersen para contemplar un estadio patológico predemencia. El diagnóstico de AD también cambia, convirtiéndose en “Trastorno Neurocognitivo Mayor” y rompiendo así la vinculación con el término *demencia* (sin mente) como trastorno mental, para remarcar el componente de organicidad de los procesos neurocognitivos (López-Pousa & Lombardía Fernández, 2014). Esta nueva clasificación también consolida el criterio de continuidad o de progresión del deterioro cognitivo, al aumentarse la gravedad e intensidad de las manifestaciones clínicas.

Así pues, el aspecto que diferencia el trastorno neurocognitivo mayor del menor es, además de la gravedad y la intensidad de su sintomatología, la capacidad de la persona para efectuar las actividades básicas de la vida diaria. Si éstas quedan afectadas, ya se considera un trastorno neurocognitivo mayor.

La diferencia principal entre el clásico concepto de MCI y el término de trastorno neurocognitivo menor correspondiente al DSM-5 es que este último engloba el deterioro producido por cualquier etiología y rango de edad, tales como un traumatismo craneoencefálico o el deterioro asociado a cuadros epilépticos (López-Álvarez & Agüera-Ortiz, 2015).

Cabe mencionar que, aunque los cambios de denominación y criterios propuestos en el DSM-5 son de extrema importancia y deben ser tenidos en consideración, en el presente trabajo se utilizará la denominación clásica de MCI. Esta decisión no es más que la intención de mantener la nomenclatura más presente en la literatura científica alrededor de esta temática, de modo que se ha considerado prioritario utilizar el término más común, aunque no sea el más reciente.

Estudios previos con datos *f*MRI en envejecimiento

Como se ha comentado, aunque el análisis de datos *f*MRI se ha abordado en muchas ocasiones desde un enfoque marcadamente teórico, cada vez se utiliza más para estudiar el funcionamiento cerebral en distintas poblaciones. Podemos encontrar este tipo de estudios, por ejemplo, en población con AD u otros trastornos como la depresión o la esquizofrenia (por ejemplo, Binnewijzend et al., 2012; Li et al., 2012; Li et al., 2002; Rombouts, Barkhof, Goekoop, Stam, & Scheltens, 2005; Zhou et al., 2008).

En relación a los individuos con envejecimiento cognitivamente preservado o con MCI, la información obtenida a través de *f*MRI está suponiendo un avance significativo en el conocimiento de la patología, en el caso del MCI, y en el entendimiento del funcionamiento y las características del cerebro a medida que aumenta la edad de la población, en el caso de envejecimiento sano.

En los estudios realizados hasta el momento en población cognitivamente sana podemos encontrar diversos planteamientos, así como resultados obtenidos. Numerosos equipos de investigación han comparado la conectividad entre adultos jóvenes y tercera edad en RSNs y han encontrado notables cambios. Por ejemplo, algunas investigaciones encontraron un incremento de la conectividad entre regiones y una disminución de la conectividad dentro de la misma región, probablemente ligada al deterioro cognitivo relativo a la edad (Geerligts et al., 2015; Huang et al., 2015). Este incremento en el número de conexiones en RSNs que ocurre en adultos sanos se puede deber a un fenómeno descrito como

mecanismo de compensación, de forma que explica este aumento en adultos sanos (Seidler et al., 2010) pero también ante la presencia de algunas patologías (Vemuri, Jones, & Jack Jr., 2012). Otro estudio explica que la edad afecta no solo a la DMN, como es habitual encontrar, sino a otras regiones de RSN como la sensoriomotriz (SM) o la visual (V), y que esta afectación parece no estar directamente relacionada con los cambios que se producen en la materia gris cerebral (Onoda et al., 2012). Tal y como se ha comentado, otras regiones, como el córtex frontoinsular derecho, muestran un decrecimiento en la conectividad funcional en la DMN de adultos sanos en comparación con jóvenes (He et al., 2013). Recientemente, tal y como ya se ha mencionado, Siman-Tov et al. (2017) compararon la conectividad funcional en diferentes grupos de edad (jóvenes, mediana edad y tercera edad) y encontraron un declive en la conectividad ya presente en el grupo de mediana edad, lo cual sugiere que los cambios neurales relativos a la edad podrían empezar en la edad adulta temprana.

En la revisión bibliográfica de Jessica S. Damoiseaux (2017) que se ha explicado anteriormente encontramos resultados en la misma línea, y se concluye la existencia de cambios en la actividad funcional relativos a la edad sin presencia de ninguna patología. Estos cambios van ligados al número de conexiones entre regiones y redes, así como dentro de una misma red. El decrecimiento del número de conexiones relativo a la edad parece ser uno de los factores comunes encontrados, pero también lo es el aumento de las conexiones en algunas regiones y redes concretas.

Si dejamos de lado las investigaciones en población cognitivamente preservada, algunos grupos de investigación se han centrado en intentar entender y definir mejor el diagnóstico de MCI, intentando encontrar biomarcadores para una óptima diferenciación entre individuos cognitivamente sanos y aquellos con MCI (Faraco, Puente, Brown, Terry, &

Stephen Miller, 2013; Miller et al., 2008). Otros se han centrado en intentar definir qué casos de MCI acabarán convirtiéndose en AD u otro tipo de demencia (Kochan et al., 2010; Sala-Llonch et al., 2010). Muchos de estos artículos han utilizado datos *fMRI* para obtener la información decisiva a la hora de abordar los objetivos de los mencionados estudios.

Concretamente, en el caso del estudio de MCI a partir de un abordaje de imágenes *fMRI*, debemos destacar la importancia relativa al hallazgo de mecanismos de compensación dependiendo de la región cerebral. Este mecanismo implica un aumento de la actividad en regiones cerebrales particulares en individuos con MCI en comparación con adultos sanos, entendiendo que este aumento de la actividad permitiría compensar los déficits de otras áreas (Bai et al., 2008; Gold, Jiang, Jicha, & Smith, 2010; Krishnan, Slavin, & Tran, 2006; Sperling, 2007). Un aumento de la actividad en el hipocampo cuando el participante está resolviendo una tarea de memoria podría considerarse un detector precoz de AD u otra demencia, como ejemplo concreto de un mecanismo de compensación ya descrito y explicado (Dickerson et al., 2005; Mueller, Keeser, Reiser, & Teipel, 2012). También el córtex cingulado posterior aparece como indicador clave de presencia de deterioro cognitivo leve, especialmente en personas con el diagnóstico de tipo amnésico, puesto que esta región muestra un decremento significativo a nivel de conectividad funcional (Lau, Leung, Lee, & Law, 2017).

El rol del hipocampo, así como el de las regiones de la DMN, es particularmente relevante en patologías con implicaciones memorísticas, pero hacen falta más estudios para determinar más firmemente cuáles de los individuos con MCI podrían desarrollar AD en un futuro y cuáles no.

Capítulo 2. Justificación del estudio

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aunque es indiscutible la proliferación de estudios que utilizan *fMRI* en población con diagnóstico de deterioro cognitivo leve o con envejecimiento cognitivamente preservado, los resultados obtenidos hasta el momento requieren de la profundización y la ampliación de numerosos aspectos:

- El diagnóstico de MCI sigue suponiendo un reto para los profesionales de este ámbito. Aunque las baterías de pruebas neuropsicológicas han permitido la clasificación de los individuos cada vez con más precisión, la realidad de los psicólogos y neurólogos requiere de más profundización e investigaciones en esta línea. ¿Cómo podemos saber qué individuos permanecerán con este diagnóstico durante años, o si presentarán sintomatología de demencia tipo Alzheimer con más o menos rapidez? ¿Por qué algunos individuos con este diagnóstico, en sesiones de seguimiento, pueden volver a puntuaciones de envejecimiento sano? ¿Cómo podemos detectar bien las diferencias que presentan respecto a aquellas personas que tienen una pérdida de memoria normal para su edad?
- Las características del funcionamiento cerebral de personas que presentan un envejecimiento cognitivamente preservado han sido

estudiadas, pero requieren de más profundidad. ¿Existen diferencias en este funcionamiento en relación a la edad? Si existen, ¿cuáles son estas diferencias?

- El análisis de los datos *fMRI* sigue suponiendo un reto para todos los profesionales que trabajan con ellos. ¿Estamos analizando los datos de forma correcta? ¿Cuál es el método más utilizado? ¿Es el más óptimo? ¿Podríamos complementar las aproximaciones estadísticas actuales con alguna información que nos permitiera una mayor comprensión de los datos?
- Los profesionales de la psicología, en particular, pueden estar relativamente familiarizados con las imágenes *fMRI* pero la formación actual se aleja notablemente de aquellos requerimientos más técnicos que supone el uso de este tipo de datos. Por lo tanto, ¿los profesionales de la psicología más aplicada entienden los resultados que supone el uso de esta técnica? Entonces, ¿supone una herramienta comprensible?

Todas estas cuestiones nos llevan al planteamiento de una serie de objetivos concretos para intentar solventar, en la medida de lo posible, algunos de estos aspectos que están en el momento actual sin resolver.

Capítulo 3. Objetivos

OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo fundamental de la presente tesis doctoral es el de estudiar las propiedades de los actuales modelos estadísticos para el estudio de la conectividad cerebral en paradigmas *fMRI* en poblaciones con envejecimiento cognitivamente preservado, así como en población con diagnóstico de MCI y, por lo tanto, sin la totalidad de las capacidades cognitivas preservadas. Dicho estudio implicará establecer sus limitaciones y propiedades estadísticas, y aportar alguna propuesta en este ámbito para superar alguna de las limitaciones detectadas, que se han descrito hasta el momento actual.

Objetivos específicos

A partir del objetivo general, se han desglosado los siguientes objetivos específicos:

- 1) Identificar las técnicas de análisis de conectividad funcional más utilizadas en la actualidad, concretamente para el estudio del funcionamiento cerebral en deterioro cognitivo leve, así como los hallazgos más destacados en los estudios con esta población diana.
- 2) Estudiar las redes de conectividad funcional cerebral en envejecimiento con las capacidades cognitivas preservadas para

identificar la existencia de cambios en función de la edad de los individuos y así poder comprender las implicaciones que tendrían estos cambios.

- 3) Identificar las áreas cerebrales y redes de conectividad implicadas en el deterioro cognitivo leve, así como su comparación con redes de conectividad en adultos sanos, de la forma más detallada posible, para entender mejor las características de este diagnóstico y sus principales diferencias con la población cognitivamente preservada.
- 4) Dadas las características de la presente tesis, es inevitable incorporar de forma específica un objetivo estrictamente metodológico y estadístico. En este caso se trata de proponer nuevos algoritmos de estimación de conectividad funcional basados en el estudio de distancias y agrupaciones (clústeres) evidenciados a partir de modelos lineales. Este objetivo se enmarca en la necesidad de resumir estructuras de conectividad complejas de forma sencilla y breve como se plantea el último objetivo.
- 5) Ofrecer un heurístico de aplicación comprensible para investigadores de un ámbito más aplicado, que supere las dificultades propias del uso de algoritmos sofisticados.

Capítulo 4. Metodología

METODOLOGÍA

La presente tesis doctoral está conformada por tres estudios. La metodología propuesta para el abordaje de los objetivos especificados en el apartado anterior es diferente en función de cada uno de los estudios que la componen. Por este motivo, a continuación se explicará brevemente el método aplicado en cada estudio, mientras que los detalles referentes a este apartado se encontrarán en la sección de Resultados en el momento en que se presenten los diferentes estudios de forma específica.

En el Estudio 1 se realizó una revisión bibliográfica de los artículos científicos que utilizaban datos *fMRI* para estudiar la conectividad funcional en personas con diagnóstico de MCI. Este estudio se planteó para tratar de resolver el objetivo específico 1 y así conocer el estado del arte de esta temática, en especial en relación a los resultados obtenidos por los diferentes artículos y las técnicas analíticas utilizadas para el tratamiento estadístico de esta tipología de datos. Concretamente, se hizo una búsqueda de artículos a partir de las palabras clave *MCI* y *fMRI* o *functional connectivity*, con el requisito que debían contener la información básica relativa al análisis de la conectividad funcional realizado, eligiéndose 79 publicaciones entre el año 2002 y 2014 para formar parte de la selección final. Posteriormente, se realizó un vaciado de la información más relevante de cada uno de ellos: objetivos del estudio, tipo de tarea que debían realizar los participantes, regiones cerebrales implicadas, uso de análisis de ROIs, modelo de análisis de conectividad utilizado, y técnicas de análisis de datos utilizadas. Además, se resumieron los principales resultados clínicos de las mencionadas publicaciones. El artículo elaborado a partir de los resultados de la revisión bibliográfica fue publicado en la revista *Frontiers in Psychology* en 2015.

El Estudio 2 se centró en la descripción de la conectividad cerebral general en población a partir de 50 años y con las capacidades cognitivas preservadas; es decir, en una población con envejecimiento sano. 114 participantes provenientes de 3 protocolos de investigación fueron incluidos en la muestra final. En la investigación se diferenciaron las características de la conectividad de los participantes clasificados en grupos de edad, diferenciando un total de 6 grupos: menos de 60 años, entre 60 y 64, entre 65 y 79, entre 70 y 74, entre 75 y 79, y mayores de 80 años. De este modo, el objetivo fue estudiar las posibles diferencias en la densidad e intensidad de las conexiones entre grupos de edades diferentes. Para ello se utilizaron las imágenes obtenidas a partir de los datos fMRI de los participantes en estado de reposo. En el análisis de la conectividad funcional se optó por la aplicación de análisis de correlaciones parciales, así como de *pooled correlations*, estas últimas con el objetivo de poder utilizar todas las imágenes de los participantes aunque en algunos casos el número de volúmenes fuera diferente, en función del protocolo, evitando la aparición de algún sesgo debido a esta diferencia. Además, se decidió estudiar con más profundidad las características de las RSNs, con un especial interés en la DMN, a partir del análisis de la densidad de conexiones entre regiones y de las características de segregación funcional de las mismas. Para este último objetivo, se propuso un análisis a partir de triángulos, en los que las aristas de cada triángulo eran los coeficientes de correlación (eliminando aquellos inferiores a .6), de modo que se pudieran obtener áreas a partir de las relaciones de tríadas de regiones, y los vértices eran las ROIs. Dicho estudio pretende resolver el objetivo específico 2 y ayudar a plantear el estudio siguiente para así tratar de resolver el objetivo específico 3. El artículo resultante del Estudio 2 fue aceptado para su publicación en la revista *Neural Regeneration Research* en 2018.

En el Estudio 3 las investigaciones se centraron en la caracterización de la conectividad cerebral comparando 10 participantes diagnosticados de MCI con 10 participantes de una edad similar, mismo sexo y nivel de estudios similares, pero con las capacidades cognitivas preservadas. Para ello, se obtuvieron las imágenes a partir de *fMRI* de los participantes en estado de reposo. En primer lugar, se compararon los resultados de las pruebas neuropsicológicas utilizadas para la evaluación de los mismos a partir de pruebas no paramétricas. A continuación, se realizó el análisis de la conectividad funcional a partir de la elaboración de una matriz a partir de coeficientes de correlación de Pearson entre las 90 ROIs con la media de activación de los participantes de cada grupo, comparando las dos matrices obtenidas (una para cada grupo). Posteriormente se propuso un análisis de clústeres jerárquico de distancias euclídeas para clasificar las ROIs de cada grupo y determinar la existencia de diferencias entre grupos, así como la similitud con las RSNs más destacadas en estas clasificaciones. Por último, se realizó un estudio de la segregación funcional de la DMN siguiendo la propuesta del estudio 2: a partir de triángulos formados por los coeficientes de correlación de Pearson superiores a .6, diferenciando las áreas obtenidas para cada grupo. De este modo se pretendió resolver el objetivo específico 3, estudiando en profundidad las características que distinguen a los individuos en función de la presencia o ausencia del diagnóstico de MCI. Actualmente se está terminando de confeccionar el artículo que incluirá los resultados del Estudio 3 para ser enviado para su revisión y posterior publicación lo antes posible.

Los Estudios 2 y 3 han tratado de abordar el objetivo específico 4, procurando así proponer aquellos análisis y agrupaciones que se han considerado más óptimos, especialmente teniendo en cuenta los hallazgos encontrados en la revisión bibliográfica que supuso el Estudio 1.

Los 3 estudios fueron redactados siguiendo las directrices del objetivo específico 5, así como la presente tesis doctoral. Se ha procurado en todo momento acercar aquellos profesionales de ámbitos más aplicados de la psicología y la neurociencia, entre otros, al ámbito del estudio de la conectividad cerebral, intentando evitar las barreras que supone el uso de técnicas más sofisticadas que la formación de la mayoría de estos profesionales. Este objetivo se ha llevado a cabo sin perder el punto de vista de rigurosidad científica en los análisis realizados, por este motivo se ha optado por el uso de un vocabulario técnico sin excesos de tecnicismos para evitar que los lectores más noveles pierdan el hilo en la lectura de los diferentes apartados de la presente tesis doctoral.

Capítulo 5. Resultados

RESULTADOS

Estudio 1:

Mild cognitive impairment and *f*MRI studies of brain functional connectivity: the state of the art

The aim of this paper was to facilitate an in-depth analysis of the mechanisms for statistical modeling used to estimate connectivity in MCI. We will also extract some considerations on the use of some modeling techniques or others in order to assess their advantages and disadvantages.

Additionally, we will try to analyze whether this type of study has provided some evidence on the possibility that connectivity networks in *f*MRI allow us to further know the role of specific clinical variables in the course of MCI.

Materials and Methods

Article search

The databases used to conduct the article search were PsycINFO and Web of Science. In order to be included in the present study, the articles were required to comply with the following criteria: a) be original works whose goal was to study functional connectivity through *f*MRI in persons with MCI and b) had to explain the type of analysis of functional brain

connectivity applied, as well as the results obtained from it. For these reasons, the key words used to conduct the search were the following in combination with MCI (*mild cognitive impairment* or *MCI*): *fMRI* (*functional MRI, functional magnetic resonance imaging* or *functional imaging*) and Functional Connectivity using the Boolean operator AND. After a preliminary search with the aforementioned key words, we located 81 articles, two of which were discarded because they did not include a detailed analysis of the sample's functional brain connectivity. Therefore, all the selected articles contain connectivity models and statistical analysis information. Meta-analyses and reviews with those keywords were selected, but their information appear only in the descriptive sections of this document to avoid repeating information in the other sections. Thus, 79 articles were included in the present paper which contained more than one type of approach to the analysis of functional brain connectivity. For consistency, the search was replicated by two independent researchers. They obtained 100% agreement on the selected articles.

Article assessment

For each paper selected, we analyzed specific sections in relation to the study of MCI with *fMRI*. Only the information given in the articles was assessed (no author was contacted to obtain further information). The necessary elements to comprehend the followed procedure in each case were selected for the functional connectivity analysis. For each paper, we assessed the goal of the research, the type of task the participants were required to do (including resting state and all types of tasks), the brain areas involved, the use of regions of interest (ROI) analysis, the connectivity estimation model used, and the data analysis techniques applied. In the results section, we summarized the main results for each

section. Those results can be seen in detail for each study included in Table 1.

Table 1.

Detailed results of selected articles in the survey.

| Year | Authors | Connectivity Estimation Model/ Statistical Analysis | Survey/conclusions |
|------|-------------------------|--|---|
| 2002 | Li <i>et al.</i> | COSLOF index. Two-sample <i>t</i> -test. | Low COSLOF index may reflect dysfunctions in functional synchrony in MCI and AD. COSLOF index can make out AD, MCI and controls. Possible biomarker for decline. |
| 2003 | Machulda <i>et al.</i> | Correlations. ROC curve analysis. | More activation in codification areas by adults with preserved cognition than MCI. Absence of statistical differences between MCI and AD. |
| 2004 | Dickerson <i>et al.</i> | Boxcar function. Image contrasts. | More impaired hippocampus participants activate a bigger parahippocampal area than less impaired. |
| 2004 | Greicius <i>et al.</i> | ICA. Best-fit component. Two-sample <i>t</i> -test. | ↓DMN, hippocampus DMN connectivity changes could be a biomarker for cognitive impairment. |
| 2004 | Johnson <i>et al.</i> | GLM. Temporal autocorrelation with Regression Algorithm. REA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | ↓Temporal lobe (R). Importance of Hippocampus activity in <i>f</i> MRI MCI. |

| | | | |
|------|--------------------------|---|---|
| 2005 | Dickerson <i>et al.</i> | Boxcar functions. ANOVA. Partial Correlations. Pearson Coefficient Correlations. | ↑Hippocampus Increased hippocampus activation in associative memory tasks could be a biomarker for future MCI or AD. |
| 2005 | Rombouts <i>et al.</i> | MEA. Regression estimation parameters. | ↓DMN, Frontal Anterior. Initial phase of DMN activation/deactivation seems to be a possible biomarker. |
| 2006 | Bokde <i>et al.</i> | Lineal Correlation Coefficient. Fisher's Z transformation. | The presence of Alzheimer's neuropathology in MCI affects functional connectivity from right fusiform gyrus to visual areas and medial frontal areas. Compensatory processes in parietal lobe. |
| 2006 | Celone <i>et al.</i> | ICA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | ↑Hippocampus, neocortical areas. ↓Parietal and Medial areas, DMN. Nonlinear trajectory in AD prodromal course. |
| 2006 | Johnson <i>et al.</i> | High-pass filtering (128). Temporal autocorrelations. REA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | ↓Temporal Inferior lobe. Efficiency decrease in learning temporal ventral system. |
| 2006 | Krishnan <i>et al.</i> | GLM. Two-sample <i>t</i> -test. REA. Correlations. | ↓Frontal lobe, MTL. More extended activation, possible compensatory mechanism. |
| 2007 | Hämäläinen <i>et al.</i> | One-sample & Two-sample <i>t</i> -test. Correlation. SVC at detected peak coordinates. | Compensatory mechanisms in MCI. ↑Cuneus, sulcus intra-parietal and intra-occipital. ↓Cingulate. |

| | | | |
|------|-----------------------|--|---|
| 2007 | Kircher <i>et al.</i> | High-pass filtering (1/128) GLM. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | ↑MTL anterior, Hippocampus. MCI patients need more sources to solve the task. |
| 2007 | Sperling | Review. | Hippocampus and Prefrontal cortex are critical for successful memory. MCI have a phase of increased connectivity, compensatory mechanisms. |
| 2007 | Teipel <i>et al.</i> | FEA. GLM. Pearson Coefficient Correlation. | Functional connectivity divergence between ventral and dorsal visual systems in MCI and AD, related with neuronal density. |
| 2007 | Vannini <i>et al.</i> | <i>t</i> contrasts. Boxcar function. Orthogonal predictors. | MCI converters to AD have functional connectivity alterations but not performance alterations. ↑Parietal lobe |
| 2007 | Wang <i>et al.</i> | Correlations. Fisher's Z transformation. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. Seed-reference correlations. | ↓Connectivity between frontal and parietal. ↑Connectivity between prefrontal and other areas. Disconnections between anterior and posterior brain areas, but increased connectivity inside lobes. |
| 2008 | Bai <i>et al.</i> | Kendall's concordance coefficient (<i>W</i>) | MCI compensation mechanisms in limbic system. ↑Inferior Parietal lobe (R), Fusiformgyrus (R), Putamen. |
| 2008 | Bokde <i>et al.</i> | GLM. MEA. Random Field Theory correction. One-sample <i>t</i> -test. | ↑Frontal lobe. Heterogeneity of MCI. |

| | | | |
|------|--------------------------|---|---|
| 2008 | Dickerson <i>et al.</i> | Review. | Varied results. Heterogeneity in MCI connectivity patterns. <i>f</i> MRI seems optimum for diagnostic, symptoms severity and memory abilities. |
| 2008 | Kaufmann <i>et al.</i> | FEM. REA. | Inhibitory control deficit. Compensatory mechanisms. |
| 2008 | Miller <i>et al.</i> | REA. | Hippocampus <i>f</i> MRI images could be a biomarker for cognitive decline. Hyper-activation as a compensatory mechanism. |
| 2008 | Trivedi <i>et al.</i> | FDR in multiple comparisons. | ↑ Frontal Inferior cortex (L) ↓ Parahippocampal gyrus, Frontal Medial cortex. |
| 2008 | Zhou <i>et al.</i> | ICA. | ↓ Cingulate Posterior cortex, Hippocampus. Directly related with cognitive impairment. |
| 2009 | Clément <i>et al.</i> | Overlap Ratios. Jaccard coefficients. | Less activation in 2nd session than 1st. No MCI repercussion in <i>f</i> MRI reliability, but more secure in group analysis than individual. |
| 2009 | Jauhiainen <i>et al.</i> | Mann-Whitney Coefficient (<i>U</i>). Spearman Correlation. | Entorhinal cortex seems better than Hippocampus for clinical classification (MCI/AD). |
| 2009 | Machulda <i>et al.</i> | One Sample <i>t</i> -test. | ↓ Activation in aMCI and naMCI than cognitive preserved. No statistical significant differences between aMCI and naMCI, but aMCI seems to have less activation on multimodal association cortical areas. |
| 2009 | Mandzia <i>et al.</i> | Two-sample <i>t</i> -test. Correlation. | ↓ Prefrontal Inferior Complex relationship between activation in impaired areas and task performance. Difficulties because of MCI heterogeneity. |

| | | | |
|------|-----------------------------|---|---|
| 2009 | Pihlajamäki <i>et al.</i> | High-pass filtering (140.0). Temporal series with autocorrelation correction. | ↓ Posteromedial lobe. Deactivation pattern progressively impairing while the memory impairment goes on. APOE e4 carriers are more impaired than non-carriers. |
| 2009 | Poettrich <i>et al.</i> | ANOVA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. GLM. | Alteration in neural mechanisms of long term memory retrieval, episodic, semantic and autobiographical. |
| 2009 | Solé-Padullés <i>et al.</i> | ANOVA. X^2 Partial Correlations. Two-sample <i>t</i> -test. GLM. | Inverse effect between Cognitive Reserve and functional connectivity in MCI and AD. Adults with preserved cognition: high CR, high efficiency (less activation). MCI and AD: low CR, low efficiency (more activation) |
| 2009 | Woodard <i>et al.</i> | AUC. SEA. ANOVA. | ↑ Parietal Posterior lobe, Temporal Lobe. Association name task seems to be an optimum task for cognitive decline as a biomarker. |
| 2010 | Agosta <i>et al.</i> | Regression. <i>t</i> -test. ANCOVA. SVC. | Decreased hippocampal volume seems to be compensated by cortex increased connectivity. Functional correlates of AD and MCI in MTL and DMN. |
| 2010 | Frings <i>et al.</i> | GLM. REA. ANCOVA and ANOVA. <i>t</i> contrasts. SVC for multiple comparisons. | Precuneus and Cingulate Posterior cortex connectivity showed alterations. Finding alterations in those areas seemed a good predictor for future decline. |
| 2010 | Gold <i>et al.</i> | Deconvolution Analysis. GLM. One-sample <i>t</i> -test. | Neocortical alterations. ↓ Fusiform Medial gyrus, MTL |

| | | | |
|------|---------------------------|--|---|
| 2010 | Kochan <i>et al.</i> | GLM. One-sample <i>t</i> -test. REA. ANOVA. <i>d'</i> Performance measure. | Activation differences between low and high MCI load. ↓ Precuneus, Anterior cortex (low) ↓ Precuneus, Cingulate Posterior and Medial (high) |
| 2010 | Qi <i>et al.</i> | ICA. PCA. Fisher's Z transformation. | ↑ Frontal Superior gyrus, Prefrontal Medial cortex, Parietal Inferior lobe, Medial Temporal gyrus. ↓ Cingulate Posterior cortex, Parietal Inferior lobe. |
| 2010 | Sala-Llonch <i>et al.</i> | Tensorial ICA. Dimensionality vectors. Pearson Coefficient Correlation. Gaussian/gamma Mixture Model. | Two visual Networks were identified. MCI presented visual connectivity changes, especially in dorsal way, with compensatory mechanisms. |
| 2010 | Yassa <i>et al.</i> | Behavioral vectors. Deconvolution Analysis. GLM. ANOVA. | ↑ Hippocampus (CA3 region). CA3 hippocampus region seemed to be the base of neural deficits in episodic memory tasks of amnesic MCI. Changes in CA3 activation patterns as a possible biomarker for future decline. |
| 2011 | Bai <i>et al.</i> | Correlation. Fisher's Z transformation. | Changes in hippocampus subregional networks could be an early indicator for disfunction. |
| 2011 | de Rover <i>et al.</i> | Two-sample <i>t</i> -test. SVC. FDR in multiple comparisons. REA. | ↑↓ Hippocampus. Confirmed importance of MTL in visuospatial tasks. |

| | | | |
|------|-------------------------------|---|--|
| 2011 | Hampstead <i>et al.</i> | REA. GLM. Correlation-purged GCA. Monte Carlo simulation. | Frontal Medial, Parietal, Occipital cortex changes after training. ↑Connectivity in the whole brain, in general. |
| 2011 | Han <i>et al.</i> | ALFF & fALFF. | DMN shows significant differences in LFO in MCI. |
| 2011 | Lenzi <i>et al.</i> | <i>t</i> contrasts. | MCI in early stages develop compensatory mechanisms. Absence of those mechanisms in advanced MCI. |
| 2011 | Petrella <i>et al.</i> | ICA. GOF. | ↑GOF mean in MCI converters (Cingulate Posterior, Precuneus, Parietal inferior lobe). |
| 2011 | Protzner <i>et al.</i> | ICA. PLSA. | More brain regions than usual must be activated to solve the task. |
| 2011 | Wang <i>et al.</i> | Correlations. Fisher's Z transformation. One-sample & two- sample <i>t</i> -test. REA. Monte Carlo correction. | Hippocampus-cortex connectivity system is altered in MCI. Hippocampus connectivity shows differences 3 years after, illustrating the impairment process and evolution. |
| 2012 | Baglio <i>et al.</i> | One Sample <i>t</i> -test. ANOVA. Multiple regression. | ↓Temporal areas connectivity. Compensatory mechanism in frontal regions could supplement the decay of part of neural circuit. |
| 2012 | Binnewijzend <i>et al.</i> | ICA. Laplace approximation. Dual regression approach between subjects. | ↓DMN, Parietal Lateral cortex. MCI is between AD and controls in the results. |

| | | | |
|------|-----------------------|--|--|
| 2012 | Clément <i>et al.</i> | REA. ANCOVA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | Hyper-activation in most impaired areas as a compensatory mechanism. |
| 2012 | Han <i>et al.</i> | Fisher's Z transformation. FDR in multiples comparisons. Partial correlations. | Correlation between episodic memory and processing speed. ↓ Frontal Orbital and Central (R), Putamen (L), Caudate (R), Temporal Superior (L), Cingulate Posterior (R). ↑ Fusiform (L), Frontal Inferior (R), Pre-central (L). |
| 2012 | Jin <i>et al.</i> | Spatial ICA. MDL dimensionality estimation. PCA. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. | ↓ Parietal Posterior cortex, MTL, Prefrontal Lateral cortex, Medial Temporal gyrus. ↑ Parietal Inferior lobe, Prefrontal Medial cortex, Cingulate Medial cortex. fMRI resting state as an important biomarker for cognitive impairment. |
| 2012 | Liu <i>et al.</i> | SWA. Node Analysis. | Topological abnormalities in MCI and AD connectivity patterns in all brain networks. |
| 2012 | Mueller <i>et al.</i> | Review. | MCI: alterations in brain activity during visual processing and working memory. ↑ Temporal Medial lobe, Hippocampus. ↓ Temporal Medial lobe, Cingulate Posterior cortex, Parietal lobe. Increased activation in Hippocampus seemed a predictor of cognitive decline. Hippocampus volume could be a predictor for MCI converters to AD. |
| 2012 | Staffen <i>et al.</i> | Contrast images between conditions. One-sample & Two-sample <i>t</i> -test. Fisher's Z transformation. Correlation. | ↓ Temporal lobe, Temporal gyrus, Temporal superior sulcus, Cuneus (L), Cingulate Anterior cortex, Frontal gyrus. |

| | | | |
|------|----------------------------|--|--|
| 2012 | Wang <i>et al.</i> | GLM. Correlations. Fisher's Z transformation. One-sample & two-sample <i>t</i> -test. Monte Carlo simulation. | Cingulate Posterior cortex alterations are present in MCI. Alterations in connectivity between Cingulate Posterior cortex and other regions of DMN. |
| 2012 | Wee <i>et al.</i> | Deformation fields estimation. Frequency-band division. Pearson Coefficient Correlation. One-sample <i>t</i> -test. | fMRI and DTI techniques provide valuable information. Both techniques are complementary. |
| 2012 | Zhang <i>et al.</i> | Regional Homogeneity. ANOVA. Two-sample <i>t</i> -test. | ↓DMN DMN, especially Cingulate Posterior cortex, has an important role in memoristic network. |
| 2013 | Alichniewicz <i>et al.</i> | Two samples <i>t</i> -test. Boxcar functions. Regression GLM. ANOVA. | ↓Inhibition functions of anti-saccadic movements. The alteration of anti-saccadic movements might reflect early AD. |
| 2013 | Browndyke <i>et al.</i> | Meta-analysis. | Variations in applied paradigms make it difficult to extract inferences from the results of the review. ↓Parahippocampal gyrus, Entorhinal volume. Abnormal connectivity pattern in DMN. ↑Prefrontal lobe |
| 2013 | Clément <i>et al.</i> | GLM. REA. ANOVA. | MCI high cognition: more activation (compensatory mechanism). MCI low cognition: less activation. |

| | | | |
|------|----------------------|---|---|
| 2013 | Faraco <i>et al.</i> | FEM contrasts. MEA. Markov Chain Monte Carlo sampling. | Important role of Lateral Temporal lobe in MCI detection. Possible biomarker of MCI. |
| 2013 | Graewe <i>et al.</i> | d' Performance measure. GLM. ANOVA. LDA. REA. | Aberrant pattern activation in Fusiform face area and Occipital face area. Possible biomarkers for cognitive decline. |
| 2013 | Hahn <i>et al.</i> | ICA. PCA. Fisher's Z transformation. One-sample t -test. ANOVA. | Intrinsic brain networks are impaired in MCI and AD. Structural connectivity is reduced in MCI. They convert to AD in 3 years. |
| 2013 | Parra <i>et al.</i> | Standard GLM. High-pass filtering. Serial Correlation with autoregression. REA. Two-sample t -test. ANOVA. SVC. | Absence of improved performance in emotional memory task in MCI and AD. ↑MTL, Frontal lobe |
| 2013 | Smith <i>et al.</i> | Deconvolution Analysis. GLM. AUC calculation. | Exercise intervention seems to increase the capacities of MCI patients and adults with preserved cognition capacities. More efficiency in neural networks. |
| 2013 | Wang <i>et al.</i> | ICA. GLM. ANCOVA and ANOVA. χ^2 | DMN involved in episodic memory processing. DMN alterations as a possible biomarker for MCI converters to AD. |

| | | | |
|------|-----------------------|---|---|
| 2013 | Yao <i>et al.</i> | Pearson Correlation Coefficient. Fisher's Z transformation. Two-sample <i>t</i> -test | ↓DMN, Amygdala. |
| 2013 | Zamboni <i>et al.</i> | GLM. | Prefrontal medial cortex and Temporal anterior lobe seem to be related with self-awareness, especially in AD. |
| 2013 | Zhou <i>et al.</i> | Gaussian Random Field Theory. Spearman & Pearson Correlation Coefficient. | ↓DMN Significant correlation between <i>f</i> MRI data and <i>f</i> ALFF. MCI compensation mechanisms. Vascular, functional and pathological measures: optimum to predict AD conversion. |
| 2014 | Dunn <i>et al.</i> | Pearson Correlation Coefficient. Fisher's Z transformation. Bivariate Regression. Two-sample <i>t</i> -test. Dunn & Clark Statistic (Z_i) | Disconnection between hippocampus and cingulate posterior cortex in amnesic MCI. Non amnesic MCI can integrate DMN information. |
| 2014 | Haller <i>et al.</i> | Tensorial ICA. GLM. ANOVA. FEM. | Posterior displacement of working-memory brain activation patterns after caffeine administration. Compensatory mechanism to counterbalance a frontal lobe disfunction. |
| 2014 | Liang <i>et al.</i> | Correlation-purged GCA. | Connectivity alterations independently from grey matter atrophy. ↓Hippocampus (R), Fronto-Parietal Control Network. ↑Hippocampus (L), Frontal (R). |
| 2014 | Puente <i>et al.</i> | Two-sample <i>t</i> -test. ANCOVA. | ↑Orbitofrontal cortex, Parietal Posterior cortex. |

| | | | |
|------|---------------------|--|--|
| 2014 | Wee <i>et al.</i> | Pearson Correlation Coefficient. Sparse regression with and without group constraint via l_1 -norm regularization. | A novel approach to infer functional connectivity networks is proposed. New approach seems capable in construction functional connectivity network that yields improved classification compared with Pearson Correlation Coefficient. |
| 2014 | Yao <i>et al.</i> | Pearson Correlation Coefficient. Fisher's Z transformation. One sample & Paired <i>t</i> -test. Monte Carlo Simulation. | ↓ Amygdala connectivity Changes in Amygdala connectivity could be a potential marker of preclinical MCI. |
| 2014 | Zanto <i>et al.</i> | <i>t</i> -test. Test-retest analysis. ANOVA. Intraclass correlation coefficient. | ↑ Reliability in cortex activations ↓ Reliability in subcortical regions activation A delayed recognition task with minimum 30 trials per condition would produce better reliability in regions susceptible to change in MCI. |
| 2014 | Zhou <i>et al.</i> | ANOVA and ANCOVA X^2 ALFF. | Changes in ALFF in diabetes patients in Frontal lobe, Temporal lobe, Hippocampus, Amygdala and Precuneus during resting-state. Less pronounced alterations in MCI without Diabetes. |
| 2014 | Zhu <i>et al.</i> | DICCCOL. <i>t</i> contrasts. Correlation-based feature selection. | Connectome signatures showed high accuracy in MCI and control classification and differentiation. Connectome scale seemed a possible biomarker. |

FDR: False Discovery Rate; **GCA:** Granger Causality Analysis; **MEA:** Mixed Effects Analysis; **ICA:** Independent Component Analysis; **GOF:** Goodness of fit; **SVC:** Small Volume Correction; **GLM:** General Lineal Model; **REA:** Random Effects Analysis; **SWA:** Small World Analysis; **ALFF:** Amplitude of Low Frequency Fluctuations; **fALFF:** fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations; **MDL:** Minimum Description Length; **AUC:** Area Under the Curve; **FEM:** Fixed Effects Model; **LDA:** Linear Discriminant Analysis; **PLSA:** Partial Least Squares Analysis; **SEA:** Spatial Extent Analysis; **COSLOF:** Cross-correlation coefficients of spontaneous low frequency; **DICCCOL:** Dense Individualized and Common Connectivity-based Cortical Landmarks; **PCA:** Principal Component Analysis.

Sample characterization

Numerous journals have published articles analyzing the functional brain connectivity of MCI patients. *Neurobiology of Aging*, *Journal of Alzheimer's Disease*, *NeuroImage* and *Human Brain Mapping* are the journals with the highest number of studies published included in the present paper.

Table 2 summarizes the journals from articles were taken for analysis.

Journals such as the *American Journal of Neuroradiology*, *Frontiers in Psychology*, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, or *European Journal of Radiology* have published one article included in the present paper. All journals with one paper selected are included in the *Others* category.

The articles selected were published between 2002 and 2014, although most of them were published between 2007 and 2013. No articles were found before 2002 with the selected keywords. The exact number of articles by year of publication appears in Figure 9.

Table 2.*Summary of Journals in the survey.*

| Journal Title | Number of articles |
|---|---------------------------|
| Neurobiology of Aging | 8 |
| Journal of Alzheimer's Disease | 8 |
| Human Brain Mapping | 7 |
| NeuroImage | 7 |
| Neuropsychologia | 4 |
| Neurology | 3 |
| Dementia and Geriatric Cognitive Disorders | 3 |
| Psychiatry Research | 3 |
| Brain | 3 |
| Cortex: a journal devoted to the study of the nervous system and behavior | 3 |
| Alzheimer's and Dementia: the Journal of the Alzheimer Association | 2 |
| Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry | 2 |
| Journal of the International Neuropsychological Society | 2 |
| PloS One | 2 |
| Radiology | 2 |
| Other | 20 |

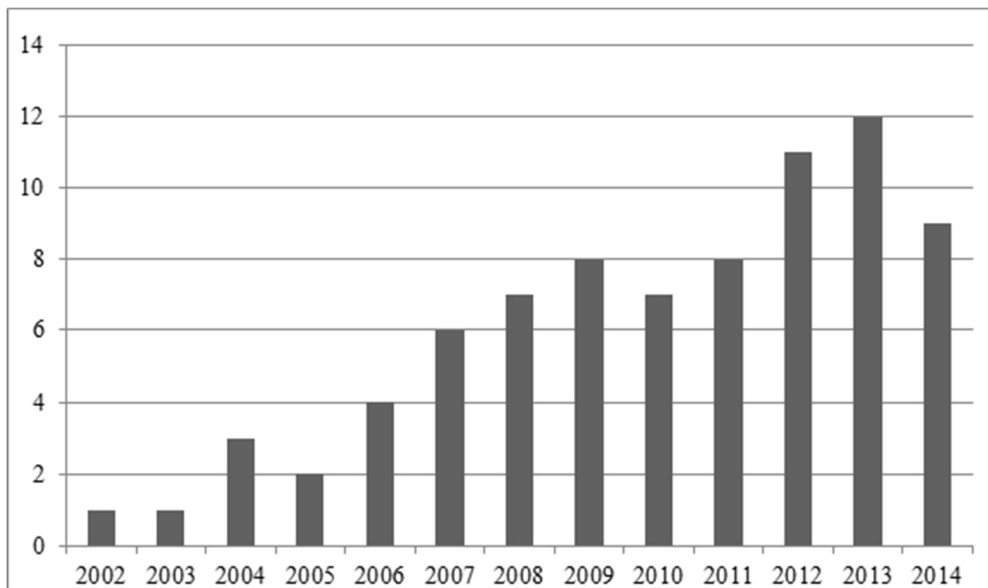


Figure 9. Summary of publication years in the survey

Results

The goal of the majority of the papers included was to compare the functional brain connectivity of MCI patients to the functional brain connectivity of Alzheimer’s patients or that of adults with no cognitive deterioration. Accordingly, the different studies set forth different types of tasks –detailed in the following section – in order to study the different connectivity patterns in one or several brain regions – which will also be explained below. In some cases, these regions were defined previously in the aims, and in others, they were mentioned afterwards according to the results obtained.

In some cases, the researchers intended to study the properties of *f*MRI imaging in relation to its reliability or the reproducibility of the data. Other studies compared *f*MRI to other types of brain connectivity data, such as PET imaging (Positron Emission Tomography). Lastly, the goal of some

authors was to find or suggest possible biomarkers for the detection of MCI in the early stages of the disorder, which would entail a remarkable breakthrough in treatments and therapeutic interventions for these patients. It is important to note that some studies covered more than one of the goals discussed above, such as the study of brain functioning and, at the same time, presented the possibility of finding biomarkers for the early detection of AD. Table 3 summarizes the main goals defined in the selected papers.

The tasks chosen by the research teams to study the functional connectivity of MCI patients varied. Many studies opted for memory tasks, mainly semantic or episodic memory, although in some cases, they also used working memory, associative memory, or even emotional memory. Most of the studies with memory tasks presented experiments with different phases in which the data obtained in the information codification phase was distinguished from the data obtained in the recovery phase. In some cases, information fixation phases were also present, as well as neutral or basal phases. This situation reflects the need to evaluate this type of patient in memory domains related to this pathology. It is important to keep in mind that MCI diagnoses always involve the presence of subjective complaints of memory mistakes and, therefore, the generation of cognitive tasks and paradigms is strongly related to common components of memory models.

Table 3.

Summary of research goals, use of ROI analysis, brain regions and statistical analysis in the survey.

| | | Number of articles |
|-------------------------------|--|---------------------------|
| Investigation goals | Compare brain activity between MCI and Alzheimer's and/or elderly with preserved cognition | 64 |
| | Properties and characteristics of fMRI/ Comparison with other types of signals | 9 |
| | Find biomarkers for early MCI detection | 7 |
| | Others | 3 |
| Tasks and cognitive paradigms | Resting state | 25 |
| | Face-encoding task | 6 |
| | Face-name match task | 5 |
| Brain region | Hippocampus and hippocampal gyrus | 36 |
| | Inferior parietal lobe and cortex | 33 |
| | Parahippocampus and parahippocampal gyrus | 27 |
| | Posterior cingulate cortex and gyrus cingulate | 23 |
| | Precuneus | 23 |
| | Prefrontal cortex | 17 |
| | Fusiform | 17 |
| Use of ROIs Analysis | Hypothesis driven | 27 |
| | Data driven | 19 |
| | Absence of ROIs analysis | 29 |

| | | |
|---|--|----|
| Hippocampus as a ROI | Hypothesis driven | 17 |
| | Data driven | 5 |
| Connectivity model/Statistical Analysis | Classic parametric strategies | 63 |
| | General lineal model approximations | 22 |
| | Dimensionality study models | 12 |
| | Specific techniques of Model's fitting | 24 |

Note: In *Tasks and cognitive paradigms*, only the most frequent paradigms are included. In *Connectivity model/Statistical Analysis*, When more than one type of statistical analysis within the same group was used in one paper, the frequency was 1 for this category. In cases in which different categories of analyses were used, the frequency was 1 for each category used.

However, most of the authors decided to apply a resting state paradigm in their studies. As it was explained previously, resting state allows investigating spontaneous activity, and permitting to minimize the noise of the images obtained.

Other types of tasks included problem solving, empathy tasks, sound differentiation, and visual-spatial attention tests. Most of these tasks were visual, although we could find some listening or verbal tasks. We also found papers that combined different types of tasks, or in which more than one task was conducted. More specifically, the resting state was the task most frequently asked of participants, followed by face encoding and face-name matching tasks. The frequencies of such tasks can be seen in Table 3.

The brain regions in which functional connectivity was studied varied. Some researchers suggested studying the whole encephalon, while others preferred to focus research on some specific areas.

The studies frequently focused on the brain regions of the Medial Temporal Lobe (MTL), because MCI patients often present alterations in

this connectivity network. Within this lobe, the hippocampus and the regions adjacent to it appeared in almost every paper analyzed. According to the mentioned presence of disease at the DMN in these patients, we found many papers remarking the changes in connectivity patterns in different areas within the DMN network.

Table 3 shows the brain areas that appeared most frequently in the papers analyzed, disregarding review or meta-analysis articles, which were excluded in this table because most of the articles in those reviews and meta-analysis were included in our review and we sought to avoid repeated information.

The analysis of the Regions of Interest (ROIs) appears frequently in the papers selected. The most frequently selected ROI is the hippocampus, although often we can also find other regions of the Medial Temporal Lobe (MTL), as well as those areas included within the DMN, such as the ventro or dorsomedial prefrontal cortex, the retrosplenial and posterior cingulated cortexes, the inferior parietal lobe, and the hippocampus (including the entorhinal and parahippocampal cortexes) (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008).

Table 3 shows the number of articles that opted for the analysis of ROIs defined prior to the data collection (Hypothesis Driven); it also shows those that conducted it after an early analysis based on the detection of activated areas (Data Driven). Additionally, it shows those that did not use this type of approach. Review or meta-analysis articles were disregarded. It can be seen that most of the authors chose to conduct the analysis of ROIs, especially the analysis of regions defined prior to the data collection (Hypothesis Driven). However, the Data Driven choice was also made by many research teams. Nevertheless, this description does not contribute to

the choice of the statistical model. Due to the diversity in statistical resources employed, it was difficult to identify comparable results.

Connectivity estimation model and data analysis

As mentioned early in this paper, the authors made numerous proposals to analyze *fMRI*, and they used a wide variety of models to estimate functional connectivity. In order to organize the different types of analyses and approaches, we decided to put forward a descriptive classification of the different types of models and to do so in four large groups: i) Classic parametric strategies; ii) Approaches based on the general linear model; iii) Studies based on models pertaining to the study of dimensionality; and finally iv) techniques based on fitting specific models. This classification was generated with the unique proposal of arranging the different approaches and techniques used through a significantly recognizable group. Then, we tried to facilitate the ordering of statistical models that were often used in this field.

The classic parametric strategies were the most used by researchers in this field. Within this group, the authors chose a large number of different analyses, among which we found, for example, correlations, partial and semi-partial correlations, Kendall's coefficient of concordance, *t* tests, ANOVA and ANCOVA, the Random Effects Model, the Mixed Effects Model, Dunn and Clarck's Z_j statistic, serial correlations and Fisher's transformation of scores into *z* values. The benefit of these approaches lies in the facility to recognize and replicate them in most cases. The negative aspects reside in the difficulty to accomplish the statistical assumptions of every technique, especially the population normality of the distributions analyzed and the homoscedasticity assumption. In addition, when these techniques are employed in the generation of descriptive models (with

limited possibility of inference) the objective remains far from what is required, which is nothing but a complex connectivity model. In addition, it is unusual to find these approaches in independence and self-correlation registers, which further hinders an optimal statistical approach.

We also found approaches to the general linear model with different analyses such as regressions and the discriminating analysis. Along these lines we found different choices from the simplest models (regression models with Ordinary Least Squares estimations (OLS)) to more complex ones based on Structural Equation Models or, occasionally, Path Analysis Models. Regarding the previous paragraph, data on the viability of linear and non-linear (frequently linearized) models is usually unavailable as regards model assumptions or the conditions of application. Most of these models are located within the domain of parametric statistical models, which leads to the same situation we described above. We noticed a scant description of assumptions and adopted modifications to ensure a correct parameter-estimation technique. Likewise, there are no acceptable approaches to the residuals generated by the models studied eventually. Neither are there assessments of the residuals' or the structural errors' independence from one another or between the signal values. To sum up, it seems inarguable that the authors should provide technical data on model fitting. This information would allow us to know in detail to what extent we find more descriptive models than the ones the authors intended to fit. One simple example will serve to illustrate this detail: it is unusual to report the value of the determination coefficient in uniequational and also multiequational models.

Of course, we can find the studies of dimensionality. As we mentioned before, these are widely applied in this field, and many researchers conducted the ICA. However, like in the situations described

above, no special tradition exists to offer variability results in dimensionality reduction, either by ICA, as previously mentioned, or by PCA. In both cases, the selection of maximum explained variance vectors entails a process based on the normalization of the vectors representing the voxels' original values with regard to the ROI defined. Usually, there is no mention of the conditions of sphericity of the voxels selected or of the values that characterize the statistical viability of each ROI. The fact that ROI size is a determining factor to obtain a good solution (either in ICA or PCA) is unimportant. In smaller ROIs the conditions of unidimensionality are easier to obtain than in other techniques. Regarding these considerations, only seldom can we obtain values of explained variance in selected voxels. It could be irrelevant if variance values assumed by ROIs were high, as it usually happens but not always, and these cases go unnoticed because they are not reported.

Lastly, many authors chose for the analysis to conduct a model fit, which was mostly used to fit the data prior to the analysis. In this category, we found numerous examples, such as the Small World Analysis, the Gaussian Random field theory, ROC curves, behavioral vectors, the deconvolution analysis, the segmentation of brain regions, ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations) and fALFF (fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations) analyses, the spatial extent analysis, the estimation of deformation fields, the analysis of Regional Homogeneity (ReHo), the Granger Causality Analysis, the analysis of functional synchrony and DICCOLs, the Dynamic Causal Model, and the Structural Equation Model. As we mentioned above, part of these approaches show the advantages and disadvantages of common linear models. Nevertheless, in our opinion, those are the most reasonable approaches to the study of connectivity, at least so far. The advantages are

related to a fundamental issue, which is the fact that those techniques are devoted to the complexity of multiequational structures with a dynamic substratum. It is obvious that they are probably very far away from a feasible representational model, but they still imply a representational model that favors the networks and the comprehension of the structures. However, these techniques still need statistical complexity and, without some previous information, they are very difficult to replicate. For example, it is usual to omit information related to the estimation techniques and their defining values. Convergence criteria are not cited, neither are the values of initial solutions (if there are any) or the conditions of parametrization and reparametrization of estimations. Also, nothing is said about whether the authors opted for full or partial estimations, or whether they opted for colinearity robust estimations (like two-steps techniques) or for techniques based on parameter ponderation (like Weight Least Square). Finally, in this type of approach, the authors usually offer the final results in a simplified way completed with any kind of graph showing the activated areas in the brain, but usually no information is included about parameter intensity and what it means for the connectivity network.

It should be noted that it is common to use more than one analysis in a publication. Accordingly, many authors choose more than one test for each study. Specifically, in 32 papers, the researchers applied analytic techniques pertaining to different categories from the classification above.

Table 3 shows the frequencies of the main analyses and connectivity models proposed by the authors according to the classification used previously. The study of these papers about connectivity and MCI showed an obvious effect that confirms the scarcity of replicable works in an exact way, regarding the statistical models used. This situation, as mentioned above, is not exclusive of this domain but needs to be considered as an

important problem to solve. In the following section we offer more details about this situation and some viable recommendations to solve it.

Clinical Results

In this section, we intend to emphasize how the articles selected did not tackle, in general, the clinical aspects of the pathology. Only few works noticed the relationship between the estimated connectivity network and the intra- and between-groups effects; in the former case, in order to distinguish networks of specific population groups (for example, control versus clinical group) and, in the latter case, for longitudinal course studies (for example, estimated networks in repeated measures paradigms). The results presented in these papers focus occasionally on secondary aspects such as those showing the effects of different degrees of severity (Miller et al., 2008) or those regarding the earliest stages of the pathology, when subjective and memory complaints are reported and, therefore, these are very subtle cognitive mistakes (Machulda et al., 2009).

It is true that, in some articles, we can find clinical implications of connectivity estimation. One example is the verification of the existence of compensatory mechanisms in different brain areas. This means that we can find some increased activity in particular regions of MCI patients as compared to normal adults to compensate the deficits in other areas (Bai et al., 2008). Another example is that increased activation in the hippocampus to solve memory tasks seems to predict early detection of Alzheimer's Disease (AD) (Dickerson et al., 2005; Mueller et al., 2012). However, in most of the publications we found the importance of the hippocampus regions on different aspects because it is one of the regions most involved in MCI pathology. Accordingly, changes in hippocampus

activity are present in most MCI patients (Greicius et al., 2004; Sterling C Johnson et al., 2004; Miller et al., 2008; Z. Wang et al., 2011), converters and non-converters to AD, which make it difficult to conclude that changes in hippocampus activity could predict AD.

Therefore, we have seen that there is some clinical information in the articles included herein, but, in general, there is a scarcity of reported information on clinical consequences in the estimation of cognitive networks in MCI.

Estudio 2:

Age-related decrease in resting-state functional connectivity in older groups

Although age is markedly related to changes in functional and anatomical connectivity, more studies are needed to expand upon the characteristics of brain functional connectivity in healthy older adults since some results from different investigations are still inconsistent. Most show decreased functional connectivity, but in other cases, increased connectivity was observed (especially between-networks functional connectivity) (Damoiseaux et al., 2008; Damoiseaux, 2017; Geerligs et al., 2015; Huang et al., 2015; Onoda et al., 2012). Additionally, Hirsiger et al. (2016) found no association between functional connectivity strength and age. These differences could be caused by the study characteristics and the approach chosen by the authors (such as cross-sectional versus longitudinal or whole-brain versus specific brain systems), therefore more research is needed to address these issues. Moreover, to the best of our knowledge, a comparison of brain connectivity amongst different age groups only in older adult populations has rarely been approached in the existing literature.

The main hypothesis in our work states that age affects the degree of cognitive decline differently, so we intend to compare connectivity patterns and characteristics in different age groups from middle to advanced age. Therefore, we contemplated two different objectives. First, we intended to analyze the whole-brain functional connectivity of each age

group using a pooled correlation analysis. Second, we studied the network characteristics of the DMN through functional segregation.

Materials and Methods

Participants

The data used in this study included resting-state sequences from 114 healthy individuals with ages ranging between 48 and 89 years (mean age: 68.93, $sd= 7.97$, 50% females) from three different studies conducted at the Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona.

The exclusion criteria included illiteracy or an inability to understand the protocol or undergo neuropsychological tests mentioned in the next section, prior cerebrovascular accident, any relevant psychiatric illness, advanced cognitive deterioration, dementia or other neurodegenerative diseases (e.g., Parkinson's disease), any chronic illness expected to shorten survival, and any MRI-related incompatibility (the presence of metallic objects within the body, pacemaker or claustrophobia).

Written informed consent was obtained from each participant prior to taking part in the study in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the institutional ethics committee. Details of ethics committee agreement and affiliation are included in the section *MR Image Acquisition* where protocols are specified.

Although the original sample included 122 participants, in the present study, individuals with severe movement artifacts or incomplete

resting state-fMRI time series were excluded from the analysis. More specifically, three individuals were discarded because their absolute root mean square movement was above half a voxel (Power et al., 2012) and five participants had incomplete fMRI recordings. Therefore, the remaining sample of 114 participants was analyzed.

The participants were split into 6 age groups (< 60, 60 to 64, 65 to 69, 70 to 74, 75 to 79, and ≥ 80) in order to compare functional connectivity states relative to a healthy aging process (with the following group sizes: $n_1 = 12$; $n_2 = 21$; $n_3 = 29$; $n_4 = 22$; $n_5 = 21$ and $n_6 = 9$). There were only two participants younger than 55 years old in the first group, and only four participants older than 85 years old. These ranges were selected to detect slight differences in relatively short aging intervals, and we considered that including these participants would not produce a noticeable impact in the results.

Instruments

With regard to the neuropsychological assessment, normal cognitive functioning according to age standardized norms was determined through a neuropsychological evaluation, including the administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Boston Naming Test (BNT), the National Adult Reading Test (NART), and the Vocabulary scale in the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-Voc). Participants from two out of the three protocols were also evaluated with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and the rest of the individuals were evaluated with the Grober and Buschke Test (BUSCHKE). These tests were used as an exclusion/inclusion criteria to confirm that participants did not have any cognitive decline in terms of behavioral performance. Therefore, the performance are similar among all

participants, because all of them must fit the classification criteria about absence of cognitive impairment. Consequently, the tests' results have not been used as explanatory variables in any further statistical analysis.

The MMSE is a 30-item screening tool designed to evaluate orientations to time and place, immediate and delayed recall, attention and calculation, and language and visual construction (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992).

Language ability and verbal IQ were assessed with the Boston Naming Test (BNT) (Goodglass, Kaplan, & Weintraub, 1983), the Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition and the National Adult Reading Test (NART) (Nelson, 1982). The WAIS-Voc and the NART can also reflect information about premorbid IQ (Lezak, Howieson, & Loring, 2004), which is considered essential in healthy and cognitively impaired older adults (Parra et al., 2013; Solé-Padullés et al., 2009).

Verbal memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Rey, 1964) or the Grober and Buschke Free and Cued Selective Reminding Test (Grober & Buschke, 1987) depending on the protocol. These tests evaluate memory-related functions such as short-term auditory-verbal memory, the retention of information, and differences between free recall and delayed recall.

Level of education was also registered in every participant with the following categories: primary school (less than 8 years of education), secondary school (between 8 and 15 years of education) and university level (more than 15 years of education). Every age group of the proposed classification has participants from every level of education.

MR Image Acquisition

All subjects were scanned with a Siemens Magnetom Trio Tim syngo 3-T system at the Centre de Diagnòstic per la Imatge of Barcelona's Hospital Clínic. A high-resolution T2 and T1-weighted structural image was obtained for each subject with a magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) 3-dimensional protocol (repetition time [TR] = 2300 ms, echo time [TE] = 2.98 ms, 240 slices, slice thickness = 1 mm and field of view [FOV] = 256 mm). A resting-state $fMRI$ dataset was acquired with the subjects instructed to lay down with their eyes closed. The length of this acquisition was different depending on the sample:

- Protocol 1: n=32 participants, TR=2000 ms, TE=16 ms, slice thickness=3 mm, interslice gap=25%, FOV=220 mm, total: 5 minutes. Ethics committee from *Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona*, approval number: PSI2012-38257.
- Protocol 2: n=59 participants, TR=2000 ms, TE=16 ms, slice thickness=3 mm, interslice gap=25%, FOV=220 mm, total: 10 minutes. Ethics committee from Barcelona's *Hospital Clínic*, approval number: 2009-5306.
- Protocol 3: n=23 participants, TR=2000 ms, TE=19 ms, slice thickness=3 mm, interslice gap=25%, FOV=220 mm, total: 5 minutes. Ethics committee from Barcelona's *Hospital Clínic*, approval number: 2011-6604.

It is easy to see that protocols 1 and 3 recorded 150 dynamic points while protocol 2 recorded a total of 300 dynamics. This difference between protocols complicates the statistical processing of the data but there are two viable ways to remediate this setback. The first one consists in truncating the temporal registry of protocol 2 and only using the first 150

points so that all the input data has the same dynamics. The other solution to the aforementioned problem is to introduce a statistical weight to all the dynamic points and then globally average all the data (Hunter & Schmidt, 2004). By doing this weighting, despite the protocol 2 has more dynamic points they will have the same impact as the ones from protocols 1 and 3 on the overall count. In the present study we implemented the latter solution and the data was treated so all the dynamic points had the same statistical weight in the overall sum (see Statistical Analysis) so no impact was expected to the functional connectivity as this studies involves only a resting state analysis and no other time dependant task was performed. Also a difference in the echo time (TE) on protocol 3 is reported but it is so slight that no further effect was seen on the sample data between protocols.

The structural images of every participant were revised to identify any possible abnormality before including it into the statistical analysis. No structural abnormalities or alterations were found in any participant.

Image preprocessing

The structural image data were analyzed using a FSL (FMRIB Software Library v5.0) preprocessing pipeline adapted under authorization from Diez et al. (2015), with its parameters adjusted to fit our experimental data. T1 images were reoriented to match the same axes as the templates and a resampled AC-PC aligned image with 6 degrees of freedom (DOF) was created. Then, all non-brain tissue was removed to obtain an anatomic brain mask that would be used to parcel and segment the T1 data images. The final step involved registering our structural data images to the normalized space using the Montreal Neurological Institute reference brain (Ashburner & Friston, 1999).

For the purpose of obtaining the functional connectivity (FC) matrices, the *f*MRI images were preprocessed using FSL as follows. First, a slice time correction based on the TR of the image acquisition was carried out to obtain thirty contiguous slices in the AC-PC plane. The input images were reoriented to match the template axes and motion correction was computed to coregister all of the volumes with the central one so that all of the voxels of the different volumes belonged to the same brain point. Then, all non-brain tissue was removed and, to get a better signal to noise ratio, the volumes were smoothed with a 6-mm FWHM isotropic Gaussian kernel. Also, intensity correction and band pass filtering between 0.01 and 0.08 Hz were applied to the data. The resulting functional data images were registered and normalized to the standard MNI space. Finally, the white matter and the cerebrospinal fluid effects were removed so that no other interference was added to the *f*MRI signal.

To determine whether the subjects were able to stay still during the session, an extra step was added at the pipeline in which motion statistics such as DVARS, Framewise Displacement and the Jenkinson's Framewise Displacement (Power et al., 2012) were calculated. This step allows for the computation of the movement of the subject during the MRI acquisition and permits discarding of the data if there has been substantial displacement.

Regions of interest

The regions of interest (ROI) were defined by the Automatic Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). This atlas contains 90 cortical and subcortical areas, 45 on each hemisphere, that are alternatively interspersed (i.e., starting with the Left Precentral, the Right Precentral, the Left Frontal_sup, the Right Frontal_sup, etc.). To acquire the full signal of a given ROI, it is necessary to compute an average over the

entire time-series of all of the voxels of a given brain area following the AAL atlas (available by request).

Statistical Analysis

Functional Connectivity

One of the most recurrent analyses in functional connectivity is the correlation coefficient matrices computed from the fluctuations of the Blood oxygen level-dependent (BOLD) signal. Two methods were used to obtain the functional connectivity: the partial correlation (PC) and the pooled correlation.

Partial Correlation

The PC is a matrix of $N \times N$ dimensions, where $N = 90$ is the number of ROIs that we intend to study and each element of the matrix represents the correlation coefficient between two given ROIs. Moreover, the truly important feature of this particular method is the fact that the partial correlation does not consider the contribution by the common neighbors to the correlation coefficient between any two ROIs.

The partial correlation can be computed from a standard correlation matrix defined as positive and invertible and it is given by:

$$PC_{ij} = -\frac{p_{ij}}{\sqrt{p_{ii}p_{jj}}} \quad (1)$$

where $p \equiv C^{-1}$ is the inverse of the correlation matrix. Additionally, the partial correlation matrix is symmetrical, so that $PC_{ij} = PC_{ji}$ and the main diagonal values, i.e., the autocorrelation coefficients, are the unity.

The partial correlation for all of the participants was computed using the *partialcorr* function implemented in MATLAB (8.0, The MathWorks Inc., Natick, MA).

Pooled Correlation Matrix

Since the purpose of the study is to compare the connectivity patterns and the characteristics between different age groups and the fact that two different total time acquisitions were recorded through the subjects, it was necessary to introduce a weighting factor to the correlation matrix that contemplated the length of each individual's session. The pooled correlation averages the simple Pearson correlation coefficients of the subjects within any of the aforementioned age groups over all of their time-points. The pooled correlation matrix has an $N \times N$ dimension, where $N = 90$ represents the same ROIs as the ones evaluated in the partial correlation.

In the context of the meta-analysis, the pooled correlation matrix is given by (Hunter & Schmidt, 2004):

$$\bar{r}_{ij} = \frac{\sum_{k=1}^g n^{(k)} r_{ij}^{(k)}}{\sum_{k=1}^g n^{(k)}} \quad (2)$$

where n represents the time-points, r is the correlation coefficient between ROIs i, j and g is the number of subjects in this particular case.

To compute the pooled correlation matrix from the subjects within a given age group, their simple correlation matrices must be homogeneous. This can be tested by computing the Q -test (Cheung & Chan, 2005), which assesses the uniformity of the variances among the correlation coefficients within an age group. The Q statistic follows a χ^2 distribution with $N(N-1)/2$ degrees of freedom and is expressed as:

$$Q = \sum_{i,j=1}^N S_{r_{ij}}^2 = \sum_{i,j=1}^N \left(\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^g (r_{ij}^{(k)} - \bar{r})^2 \right) \quad (3)$$

where N is the total number of ROIs under study and \bar{r} is the mean of the correlation coefficients of each i, j pair of ROIs across the individuals of a given age group given by the letter g . Moreover, the variance matrix was upper-triangularized, and the main diagonal was not taken into account.

The hypothesis of homogeneity is rejected when any of the probability values obtained by testing individual correlation coefficients of the matrix are smaller than a significance level corrected for multiple comparisons, i.e., Bonferroni (Cheung & Chan, 2005). This condition is given by:

$$\min(p_{ij}) < \frac{\alpha}{\frac{p(p-1)}{2}} \quad \text{for } i \neq j \quad (4)$$

where p_{ij} represents the p-value of the ROIs i and j , α is the significance level (.05) and p represents the number of comparisons to be done.

Density of Connections within the RSN regions

For each group, structures of synchronous activation were detected in the pooled correlation analysis. This subset of ROIs comprising DMN regions, visual areas, and sensorimotor areas was further analyzed through networks analysis, using pooled correlation coefficient as network links. Coefficient values greater than .2 were drawn to illustrate graph density, while a threshold of $r \geq .5$ was used to highlight links with higher intensity of functional connectivity.

Network Characteristics of the DMN: functional segregation

The functional segregation assumes that brain regions have the ability to develop specialized processing tasks by themselves and then

integrate all of the information into more complex processing stages (Friston, 2011). This is possible because these brain regions are interconnected, forming groups and clusters in the already known functional networks. A simple measure of segregation is the clustering coefficient, which can be calculated by computing the fraction of triangles around a given node of the network. These triangles, or 3-cycles, represent the nearest functional neighbors of a ROI that are functional neighbors of each other (Rubinov & Sporns, 2010).

Since we have no anatomical information from tractography on the subjects under study, we cannot know whether their brain areas are strongly connected, but the pooled correlation matrices can be used to infer the intensity of the ROIs' signal correlation. Moreover, if we imagine the correlation coefficients between two brain regions as the definition of the edges of the 3-cycles, we can compute the areas of these triangles between neighboring ROIs. The areas of the cycles can be calculated using Heron's expression, which is:

$$A = \sqrt{s(s - a)(s - b)(s - c)} \quad (5)$$

where a , b and c are the side lengths of the triangle and s is the semiperimeter, which is:

$$s = \frac{a + b + c}{2} \quad (6)$$

A threshold was applied to the 3-cycles to obtain only those areas whose sides were above .6 to get the most representative figure.

Results

Neuropsychological Results

Table 4.

Statistical description of neuropsychological measures between age groups (Mean and Standard Deviation) and significance of Q statistic

| Group | Size | BNT | NART | WAIS-Voc | Q | p-value (Q) |
|-------------|------|-----------------|-----------------|------------------|---------|-------------|
| < 60 | 12 | 55.50 (5.22) | 25.17 (3.81) | 40.22 (12.7) | 186.076 | ≈1 |
| 60 to 64 | 21 | 54.81 (2.94) | 24.86 (3.45) | 45.05 (11.29) | 164.121 | ≈1 |
| 65 to 69 | 29 | 55.59 (3.14) | 26.68 (3.02) | 45.86 (10.71) | 186.428 | ≈1 |
| 70 to 74 | 22 | 54.50 (3.90) | 25.33 (3.62) | 41.86 (9.06) | 193.353 | ≈1 |
| 75 to 79 | 21 | 54.24 (3.79) | 24.76 (5.02) | 40.70 (7.12) | 151.876 | ≈1 |
| ≥ 80 | 9 | 48.33 (3.12) | 22.22 (5.54) | 41.00 (9.81) | 169.995 | ≈1 |

BNT: Boston Naming Test; NART: National Adult Reading Test.

All the individuals in our sample had scores higher than 24 in the Mini-Mental State Examination. In addition, no statistically significant differences were observed between the groups as determined by a one-way ANOVA in either the National Adult Reading Test ($F(5, 106) = 1.893, p = .102$) or in the WAIS-Voc ($F(5, 101) = 1.092, p = .369$). Statistically lower

scores in the BNT were detected in the oldest group compared to all of the others ($F(5, 107) = 3.556, p = .005$, Tukey's HSD adjusted $p < .001$) (Table 4).

Functional Connectivity

Partial Correlation

After deleting the autocorrelations and the anticorrelations, no pattern was detected through the PC analysis in any of the groups (it can be seen by request). Furthermore, the range and median values for each age group were calculated: < 60 years old, $r = [.0026, .6792]$, $Md = .1522$; from 60 to 64, $r = [.0100, .5840]$, $Md = .1388$; from 65 to 69, $r = [.0198, .6201]$, $Md = .1428$; from 70 to 74, $r = [.0118, .5760]$, $Md = .1368$; from 75 to 79, $r = [.0113, .5725]$, $Md = .1530$; 80 or more, $r = [.0003, .6767]$, $Md = .1463$. Thereby, the correlation between the majority of the regions was proven weak and non-significant, except for some sparse spikes along the matrix's main diagonal.

Pooled Correlation Matrices

As for the homogeneity hypothesis of the correlation coefficients, all p-values associated with the Q statistic were approximately one (Table 4), which implies that the values of each variance matrix were equivalent. However, given the number of sum terms in the calculation of the Q statistic ($df = 4005$) may be considered as a more descriptive than inferential approach to estimation of correlation homogeneity. Altogether, the Q statistic took small values for each age group, which indicates that the variances were small and leads us to conclude that the correlation coefficients were homogeneous.

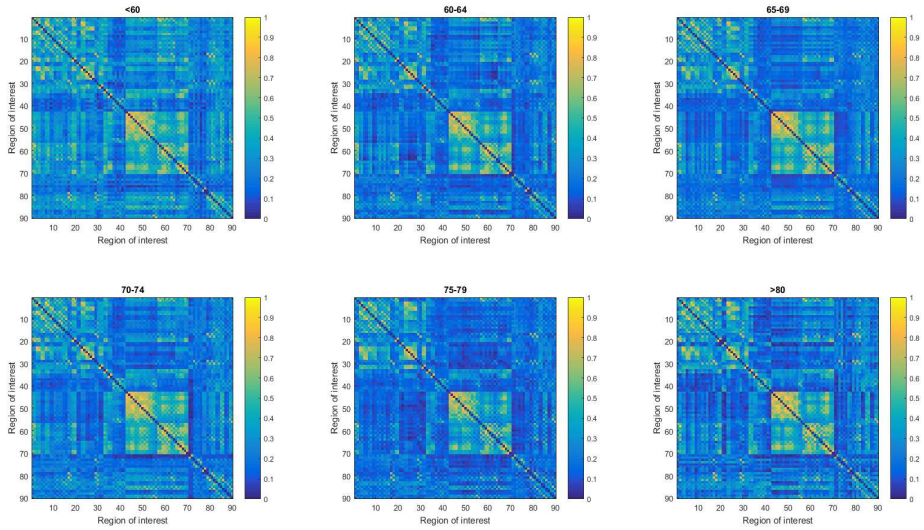


Figure 10. Intensity of pooled positive correlations between AAL brain areas for each age group.

Additionally, Figure 10 shows the intensity of the pooled positive correlations between AAL brain areas for each age group, where two main structures of synchronous activation can be detected in all groups. Namely, these structures comprise areas from 1 to 30 on the one hand and from 43 to 70 on the other, which include several DMN regions. Table 5 shows a detailed classification of the ROIs examined and the RSN they belong to.

The analysis of the pooled correlation across the six age groups reveals a decreasing pattern in the functional connectivity of the brain areas associated with aging. More specifically, this decrease is accentuated in individuals aged between 65 and 79 years. Interestingly, compared to this age group, the group of individuals over 80 years old showed slightly higher correlation values between brain areas.

Figure 11 shows the decreasing pattern described above in relation to the number of statistically significant correlations in every age group. This pattern is maintained in different threshold values, from $p = .05$ to $p = .00001$.

Table 5.

ROIs extracted from the AAL atlas and the RSN they belong to.

| DMN | | DMNa | | DMNv | | SM | | Visual | |
|-----|----------------|------|---------------------|------|-------------------|----|----------------------|--------|-----------------|
| R | Region Name | R | Region Name | R | Region Name | R | Region Name | R | Region Name |
| 59 | Parietal_Sup_L | 29 | Insula_L | 35 | Cingulum_Post_L | 1 | Precentral_L | 43 | Calcarine_L |
| 60 | Parietal_Sup_R | 30 | Insula_R | 36 | Cingulum_Post_R | 2 | Precentral_R | 44 | Calcarine_R |
| 61 | Parietal_Inf_L | 31 | Cingulum_Ant_L | 37 | Hippocampus_L | 7 | Frontal_Mid_L | 45 | Cuneus_L |
| 62 | Parietal_Inf_R | 32 | Cingulum_Ant_R | 38 | Hippocampus_R | 8 | Frontal_Mid_R | 46 | Cuneus_R |
| 85 | Temporal_Mid_L | 87 | Temporal_Pole_Mid_L | 39 | ParaHippocampal_L | 19 | Supp_Motor_Area_L | 47 | Lingual_L |
| 86 | Temporal_Mid_R | 88 | Temporal_Pole_Mid_R | 40 | ParaHippocampal_R | 20 | Supp_Motor_Area_R | 48 | Lingual_R |
| | | | | 55 | Fusiform_L | 57 | Postcentral_L | 49 | Occipital_Sup_L |
| | | | | 56 | Fusiform_R | 58 | Postcentral_R | 50 | Occipital_Sup_R |
| | | | | 65 | Angular_L | 63 | SupraMarginal_L | 51 | Occipital_Mid_L |
| | | | | 66 | Angular_R | 64 | SupraMarginal_R | 52 | Occipital_Mid_R |
| | | | | 67 | Precuneus_L | 69 | Paracentral_Lobule_L | 52 | Occipital_Inf_L |
| | | | | 68 | Precuneus_R | 70 | Paracentral_Lobule_R | 54 | Occipital_Inf_R |

DMN: Default Mode Network; DMNa: anterior Default Mode Network; DMNv: ventral Default Mode Network; SM: Sensorimotor. R: ROI, region of interest.

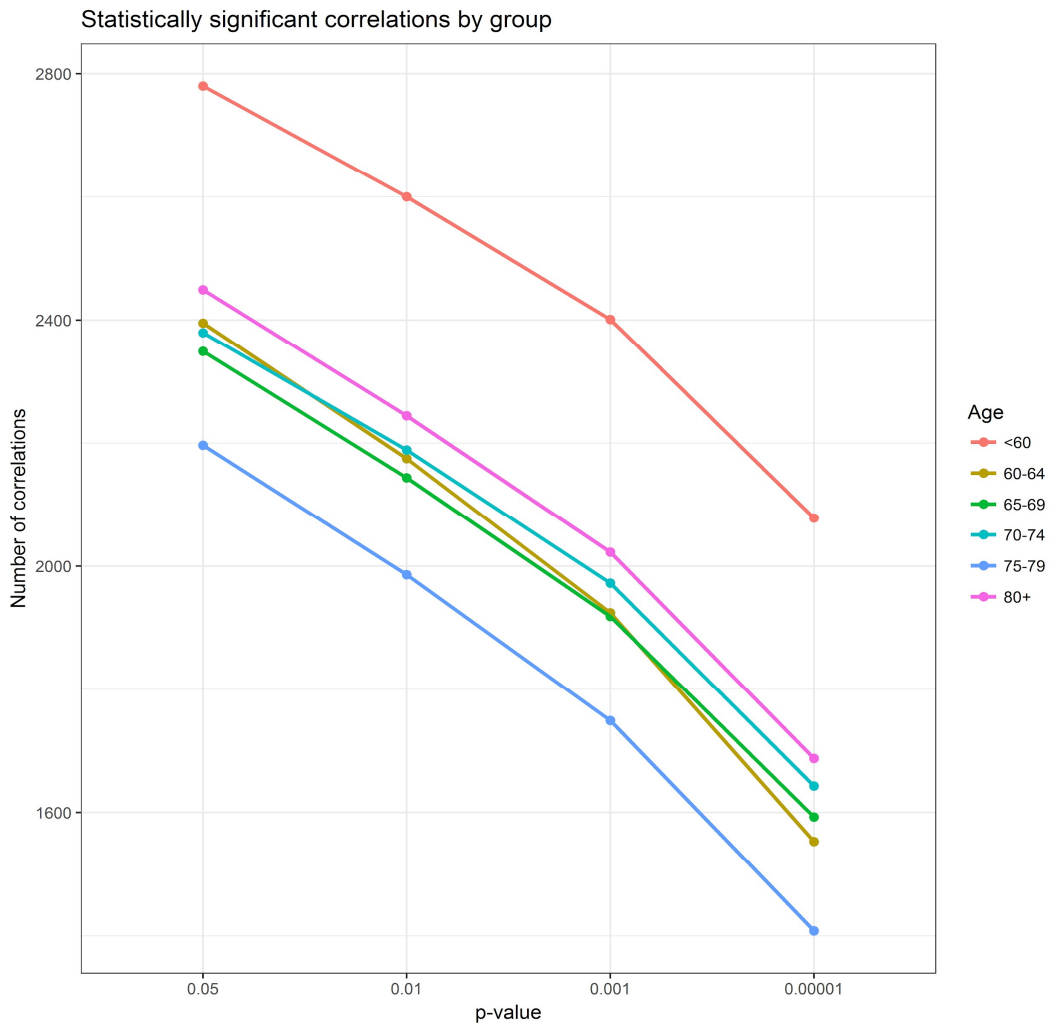


Figure 11. Statistically significant correlations by group and threshold.

Density of connections within the RSN regions

To further analyze the density of the functional connectivity networks across age groups, we studied the structures that arose in the whole-brain analysis, including the DMN areas and other sensorimotor

(SM) and visual (V) regions involved in the resting state (Table 5). The distinction between ventral DMN (DMN_v) and the anterior DMN (DMN_a) was determined by previous work with healthy older adults by Huang et al. (2015). The non-ventral or the non-anterior DMN regions were also considered and included in the DMN group classification. Fusiform gyrus was included in DMN_v group although it is not a region of this network, because its activation in the participants of the study was relevant. The anatomical proximity with DMN_v was the chosen criteria to include it in this group. Graph plots were built through the *qgraph* package for R (Epskamp, Cramer, Waldorp, Schmittmann, & Borsboom, 2012).

Figure 12 shows a network representation of the functional connectivity in each age group, where nodes are RSN brain regions and links are Pearson correlations between ROIs. Only correlations higher than .2 were drawn, and correlations equal or higher than .5 were drawn in thicker lines. The first group of individuals, up to 60 years old, showed the highest density of functional connectivity compared to the other groups, especially in the visual and sensorimotor regions. Links between the visual region and the DMN_v and between the sensorimotor region and the DMN showed high intensity in most cases. We also found high intensity in the regions of the DMN between them.

Participants between 60 and 64 years old and between 65 and 69 years old showed similar connectivity patterns related to the density and the intensity of the connections. A slight density decrease was observed in all regions, particularly in the sensorimotor region, the DMN_v and the DMN_a. Less intensity was also found in the connections of these structures, except in the visual system, which has a very similar pattern of density and intensity in those groups.

Individuals between 70 and 74 years exhibited less intensity in their resting-state networks relative to the previous groups but not prominently in the density of the functional connections.

The group of older adult participants, between 75 and 79 years old, showed the most significant changes in the density of the links and in the intensity, as Figure 12 shows. A remarkable reduction was observed in both cases and this group seemed to be the most affected relative to the loss of connectivity intensity and density compared to all of the other groups, including the oldest group.

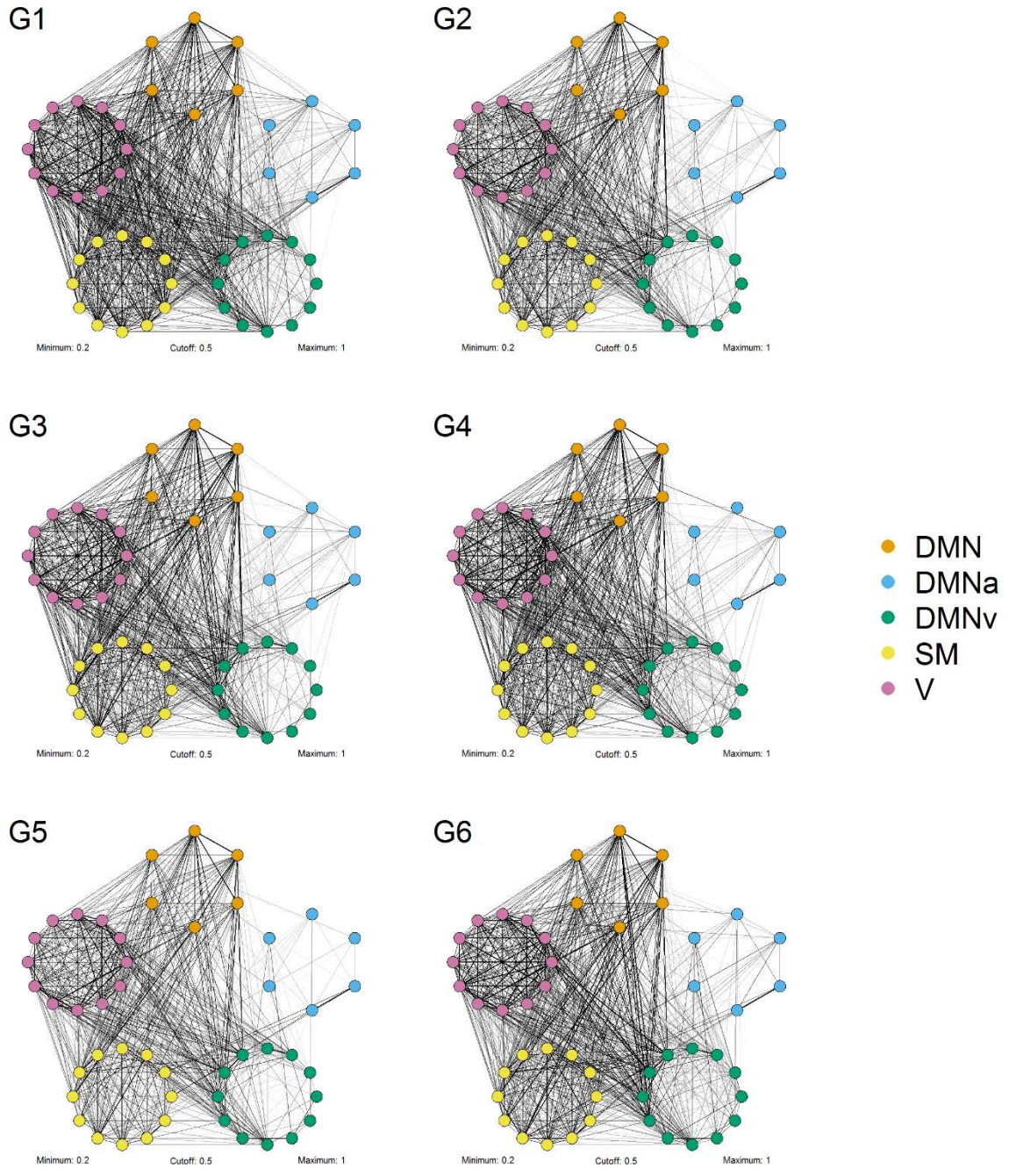


Figure 12. Density of functional connectivity in age groups (Pearson correlation $r_{xy} > .2$, linewidth threshold: $r_{xy} \geq .5$).

In the oldest group, individuals over 80 years old, we found more functional connectivity in relation to previous groups. The DMNv showed a density in its connections similar to that of the 60- to 64-year-old age group and an increase in the sensorimotor areas and the DMN regions relative to the previous groups. However, no regions reached the connectivity intensity and density shown by the younger group, which included participants up to 60 years old.

Network Characteristics of the DMN: functional segregation

The 3-cycle regions whose edges, i.e. correlation coefficients, were over the .6 threshold were plotted (see Figure 13) to obtain their frequency distribution and to highlight any difference among the groups. Kruskal-Wallis sum rank test highlight differences in distribution among the age groups ($\chi^2 = 38.97$, $df = 5$, $p < .001$). At first glance, all groups showed the same tendency in their area distributions, i.e., more triangles of small areas and fewer cycles with larger surfaces. The number of triangles was not homogeneous across all groups ($\chi^2 = 147.39$, $df = 5$, $p < 0.001$), with the group of individuals between 75 and 79 years old exhibiting a remarkable decrease in the overall counts, with evidence to be further discussed. It is important to notice that the older group presents fewer cycles of small areas but more cycles of medium and large areas.

Table 6.*Statistical estimators of the triangles between ROIs for each age group.*

| Group | N | Mean | SD | Median | Min | Max | Skewness |
|-------------|-----------|------|------|--------|------|------|----------|
| | Triangles | | | | | | |
| < 60 | 393 | 0.19 | 0.03 | 0.18 | 0.16 | 0.29 | 1.21 |
| 60 to 64 | 376 | 0.19 | 0.03 | 0.18 | 0.16 | 0.30 | 1.18 |
| 65 to 69 | 489 | 0.19 | 0.03 | 0.19 | 0.16 | 0.31 | 1.99 |
| 70 to 74 | 493 | 0.19 | 0.03 | 0.19 | 0.16 | 0.31 | 1.02 |
| 75 to 79 | 205 | 0.19 | 0.03 | 0.18 | 0.16 | 0.28 | 1.24 |
| ≥ 80 | 466 | 0.20 | 0.03 | 0.19 | 0.16 | 0.33 | 0.65 |

Furthermore, in order to obtain a more precise description of the functional connectivity in each age group, we examined the statistical estimators of the triangles between the ROIs (Table 6). Although the main descriptors remain invariant across the groups, two parameters present variability: the number of triangles and the skewness.

The first value confirms what we have already stated: there is a non-negligible density variation of functional connectivity in the DMN regions.

On the other hand, it is easy to observe that groups three and six show an increase and a decrease, respectively, in their distribution asymmetry.

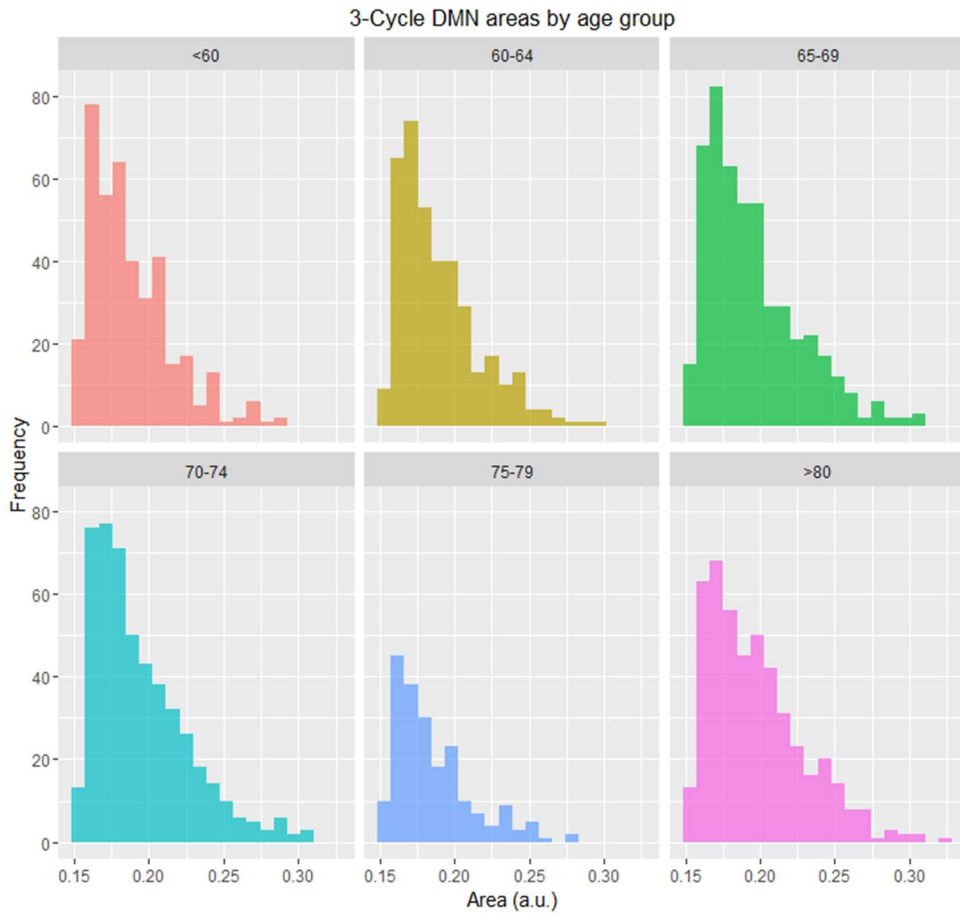


Figure 13. 3-Cycle DMN Areas by age group.

Estudio 3:

Estimation of brain functional connectivity in Mild Cognitive Impairment patients

The objective of the present study is to characterize MCI individuals and healthy individuals with its brain functional connectivity patterns. We hypothesize that their brain connectivity characteristics will be different in concordance to previous literature. In particular, we expect that functional connectivity between resting state networks will change in the different groups, with a different number of connections and a different relationship between networks.

Materials and Methods

Participants

The patient group was composed of 10 individuals diagnosed of MCI, recruited from specialized psychological clinics with the collaboration of the Laboratorio Clínico, Centro Integral de Diagnóstico Médico of Guadalajara's Grupo Río Center (Jalisco, México), Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara (Jalisco, México) and Universitat de Barcelona (Barcelona, Spain). All patients met Petersen criteria (Petersen et al., 2001) that included subjective memory complaints, objective memory impairments, normal general cognitive function, and intact (or almost intact) activities of daily living. Then, a matched-up

control group of 10 participants was recruited during the patient recruitment, with individuals that were determined as healthy old. Every participant in the control group was selected to be matched up with one of the MCI group in sex, age groups (less than 65, from 66 to 80, more than 80) and level of education (less than 6 years, from 6 to 12 years, more than 12 years).

Although the sample could include 27 participants, in the present study, individuals with severe movement artifacts or incomplete resting state fMRI time series were excluded from the analysis. More specifically, three individuals from the control group and four from the MCI group were discarded because their absolute root mean square movement was above half a voxel (Power et al., 2012). Therefore, the remaining sample of 20 participants (10 control, 10 MCI) was analyzed.

The exclusion criteria included illiteracy or an inability to understand the protocol or undergo neuropsychological tests, any relevant psychiatric illness, advanced cognitive deterioration, dementia or other neurodegenerative diseases (other than MCI), prior cerebrovascular accident, abuse of alcohol or other substances, and any MRI-related incompatibility (the presence of metallic objects within the body, pacemaker or claustrophobia). Inclusion criteria were especially exhaustive, as it is described and detailed in the Material section.

Written informed consent was obtained from every individual prior to taking part in the study (see *Anexo 1*), according with the Declaration of Helsinki and by the institutional ethics committee. Moreover, this procedure was approved by the Ethical Committee of the University of Barcelona.

Instruments

In relation to the neuropsychological assessment of the participants in this study, MCI diagnostic or normal cognitive function was evaluated to include every individual in MCI or control group. This neuropsychological evaluation was very exhaustive and included the administration of the Mini-Mental State Examination (MMSE), the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ), the Geriatric Depression Rate (GDR), The Pfeffer Activity Questionnaire (PAQ), the Clinical Dementia Rate (CDR), the Boston Naming Test (BNT) and the NEUROPSI (Attention and Memory).

Neuropsychological assessment was divided in two stages that were done in two sessions separated in time. The first stage was the Screening phase and included MMSE, PRMQ, and PAQ when there was a familiar of the participant in that moment. If the individuals evaluated in the screening were able to participate in the study after this phase, they went through the Neuropsychological evaluation phase. This stage included, following this order, CDR from an informer (a familiar or close person that lived with the participant), PAQ if it was not applied during the screening, BNT, NEUROPSI (Attention and Memory) and GDR. Also during this assessment, the evaluator asked for other possible exclusion reasons, which were described above, and a complete medical and psychological history were asked during the process. They also compliment a brief questionnaire to determine MRI-related incompatibility (claustrophobia, the presence of metallic issues in the body or other circumstances).

The MMSE is a 30-item screening tool to evaluate orientations to place and time, immediate and delayed recall, attention and calculation, and language and visual construction (Folstein et al., 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992). MMSE is used in most of the studies related with memory,

cognitive skills, impairment and aging. The Spanish version proposed and validated by Blesa et al. (2001) was used, taking into account the adjusted values proposed by Villaseñor-Cabrera, Guàrdia-Olmos, Jiménez-Maldonado, Rizo-Curiel, y Peró-Cebollero (2010) in their study of the MMSE in Mexican population. The internal reliability of the scale was more than acceptable, with an intraclass correlation coefficient of $r= 0.88$ ($p < .001$), while the correlation coefficient in cross-validation was $r= 0.92$.

The PRMQ is a sixteen items questionnaire concerning memory slips in everyday life (Smith, Della Salla, Logie, & Maylor, 2000), such as prospective and retrospective memory failures. The Spanish version of this questionnaire was adapted with Mexican population, obtaining a good internal consistency coefficient ($\alpha= .89$) and adequate test-retest reliability of the total scales and the two subscales ($r= .81$, $r= .78$ and $r= .80$, respectively) (González-Ramírez & Mendoza-González, 2011). To assess memory but also attention we used these subscales of NEUROPSI, a brief neuropsychological test battery with different norms depending on age and educational level (Ostrosky-Solís, Ardila, & Rosselli, 1999). Test-retest reliability values were acceptable for the total NEUROPSI score ($r= .89$), with values between .79 and 1 in all the subscales.

CDR (Morris, 1993) and PAQ (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) are important to confirm a good functioning in daily activities of elderly population, with information provided by a close familiar or person that lives with the participant. CDR is available in many languages, with reliability of 83% among investigators in a multicenter study (Morris, 1997), while PAQ presented a high interrater reliability among neurologists ($r= .97$). The absence of depression was determined by the GDS (Brink et al., 1982), a common scale used in this population with an internal consistency reliability of $\alpha= .82$ (Fernández-San Martín et al.,

2002). Finally, language ability and verbal IQ were assessed with the Boston Naming Test (BNT) (Goodglass et al., 1983) that has an adequate construct validity in Spanish-speaking populations (Fernández & Fulbright, 2015).

MR Image Acquisition

All participants were scanned with a Philips Ingenia 3.0-T system at the Laboratorio Clínico, Centro Integral de Diagnóstico Médico of Guadalajara's Grupo Río Center (Jalisco, México). A T1 weighted Turbo Field Echo (TFE) structural image was obtained for each subject with a 3-dimensional protocol (repetition time [TR] = 2.8 ms, echo time [TE] = 6.3 ms, 170 slices, and field of view [FOV] = 240 x 240 x 170). The plane acquisition was sagittal. For the functional images, a T2* weighted (BOLD) was obtained (TR = 2 ms, TE = 30 ms, FOV = 230 x 230 x 160, voxel size = 2.4 x 2.4 x 4 mm, 29 slices). The plane acquisition was transverse.

Image preprocessing

The structural image data were analyzed using a FSL (FMRIB Software Library v5.0) preprocessing pipeline adapted under authorization from (Diez et al., 2015), with its parameters adjusted to fit our experimental data, including a motion correction procedure to solve the undesired head's movements in the *f*MRI sessions. T1 images were reoriented to match the same axes as the templates and a resampled AC-PC aligned image with 6 degrees of freedom (DOF) was created. All non-brain tissue was removed to obtain an anatomic brain mask that would be used to parcel and segment the T1 data images. The final step involved registering our structural data images to the normalized space using the Montreal Neurological Institute reference brain based on the Talairach and Tournoux coordinate system (Ashburner & Friston, 1999).

Regions of Interest

The Automatic Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) were used to define the regions of interest (ROIs). This atlas contains 45 cortical and subcortical areas on each hemisphere (90 in total), that are alternatively interspersed (available by request). To acquire the full signal of a given ROI, it is necessary to compute an average over the entire time-series of all of the voxels of a given brain area following the AAL atlas.

In relation to the objective of the study of the brain connectivity patterns in MCI and healthy population, we identified three of the principal RSNs: visual system, sensorimotor system and DMN. DMN regions were divided in anterior, ventral and posterior subnetworks based on the classification proposed by Huang et al. (2015). Anterior DMN subnetwork includes the anterior cingulate, paracingulate gyrus, insular cortex, frontal and temporal pole. Ventral DMN subnetwork includes the precuneus and middle cingulate, hippocampus and parahippocampal gyrus. Posterior DMN subnetwork includes the posterior cingulate and precuneus, lateral parietal and middle temporal gyrus.

Statistical Analysis

To describe the participants of MCI and control group, median and interquartile rank (*IQR*) were obtained for the scores in every neuropsychological test. A Mann-Whitney U test was performed to compare these variables between the two groups trying to determine the groups' homogeneity. The non-parametric Mann-Whitney test was chosen because it suitability with small samples as in the present study.

Functional connectivity

To compare connectivity structures between ROIs between groups (MCI and healthy), a Pearson correlation matrix was obtained for each group. We used the Pearson correlation coefficient for the subjects of the two groups over all of their time-points. Then, the correlation matrix has a dimension of 90 x 90, representing all the ROIs of the atlas.

In order to show the functional connectivity patterns between MCI patients and control participants, we proposed a cluster analysis to classify all the ROIs of the atlas for the two groups. Cluster analysis is often used in the study of connectivity models (Shakil, Magnuson, Keilholz, & Lee, 2014). A hierarchical clustering analysis was applied to build two models based on distance connectivity. Euclidean distance was chosen for this analysis. Dendrograms for the two groups were proposed to optimize the visualization of these results.

To validate the optimal number of clusters we calculated Dunn's index (Dunn, 1974). This technique consists in verify that cluster's groups are compact and well separated. For every cluster partition, where X_i represents the last cluster of every partition. Dunn's index (DI) is mathematically defined as follows:

$$DI = \frac{\min_{1 \leq i \leq nc} \left\{ \min_{1 \leq j \leq nc, i \neq j} \{dist(X_i, X_j)\} \right\}}{\max_{1 \leq k \leq nc} \{diam(X_k)\}} \quad (7)$$

Where nc = number of clusters, $dist(X_i, X_j)$ = distance between two clusters, and $diam(X_k)$ = maximum distance between the elements of a k cluster.

Finally, we proposed the study of functional segregation in the DMN. To study the functional segregation, it is assumed that brain regions can

develop specialized tasks by themselves, integrating all the information into more complex processing phases (Friston, 2011). The interconnection of brain regions makes this possible, because these regions form groups and clusters in the already known functional networks. One way to measure this segregation is the clustering coefficient, which can be calculated by computing the fraction of triangles around a given node of the network. These triangles can also be called 3-cycles and represent the nearest functional neighbors of a ROI that are functional neighbors of each other (Rubinov & Sporns, 2010).

Correlation matrices used in the present study can also be used to infer the intensity of the ROIs' signal correlation, taking into account that anatomical information from tractography is not available on the participants under study. Furthermore, imagining the correlation coefficients between two brain regions as the definition of the edges of the 3-cycles, the areas of these triangles can be computed between neighboring ROIs. The areas of the triangles can be calculated through Heron's expression, which is:

$$A = \sqrt{s(s - a)(s - b)(s - c)} \quad (8)$$

where a , b and c are the side lengths of the triangle and s is the semiperimeter, which is:

$$s = \frac{a + b + c}{2} \quad (9)$$

A threshold was applied to the 3-cycles to obtain only those areas whose sides were above .6 to get the most representative figure.

To perform the different analysis that composed the present study, we used IBM SPSS Statistics 23, Matlab and R software.

Results

Sociodemographic and neuropsychological characteristics

The analyses of the study included 7 men and 3 women in every group. In the control group, mean age was 56.1 years ($sd= 10$) and 14.3 years of education ($sd= 4.164$). In the MCI group, mean age was 61.7 years ($sd= 7.424$) and 13 years of education ($sd= 5.537$). Median score and interquartile rank (*IQR*) in every neuropsychological test are provided in Table 7.

Mann-Whitney-Wilcoxon *U* test were performed in order to determine if there exist statistically significant differences between groups in these variables. Scores in daily normal activities (PAQ), geriatric depression (GDS), memory and attention (NEUROPSI, PRMQ) showed statistically significant differences between control and MCI participants. These results are consistent with expected results, because MCI participants use to have lower scores in cognitive tests in comparison to healthy controls. Language (BNT) and general functioning (MMSE) had no differences between groups.

Even though statistically significant differences in geriatric depression scores were found, not a single participant could be classified as depressed in both groups. This is important because a depression diagnostic could have an influence in the performance of the participants, and also in *fMRI* images.

Table 7.*Characteristics of the MCI and Control samples*

| Groups/ variables | PAQ | BNT | GDS | MMSE | NEUROPSI | PRMQ |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | Median (IRQ) | Median (IRQ) | Median (IRQ) | Median (IRQ) | Median (IRQ) | Median (IRQ) |
| Control | 0 (0) | 58 (2) | 1 (4) | 27,5 (3) | 111 (10) | 26,5 (6) |
| MCI | 1 (2) | 57 (8) | 5,5 (4) | 27,5 (3) | 95,5 (10) | 39,5 (16) |
| Mann - Whitney- Wilxocon U test (p- value) | 23.5 (.018)* | 65 (.251) | 10 (.0022)** | 58 (.537) | 85.5 (.0072)** | 13 (.0048)** |

PAQ: Pfeffer Activity Questionnaire; BNT: Boston Naming Test; GDS: Geriatric Depression Scale; PRMQ: Prospective and Retrospective Memory Questionnaire. $p < .05$ (*) and $p < .01$ (**) are considered statistically significant

Functional connectivity

Correlation matrices for the two groups in the study were very similar. Anticorrelations were deleted to interpret only positive correlations between ROIs, and they were very scarce. Figure 14 shows the intensity of the correlations between AAL brain areas for control and MCI group. Many structures can be detected in the two matrices, but with different intensities between them, which will be detailed afterwards. The analysis of this matrices could not be visually done, because of the similarity of the two matrices. For that reason, we extracted which correlations were different between the two matrices, and we selected only the differences that were beyond .2. Figure 15 shows the two matrices only with positive differences and negative differences in the correlations between the two groups.

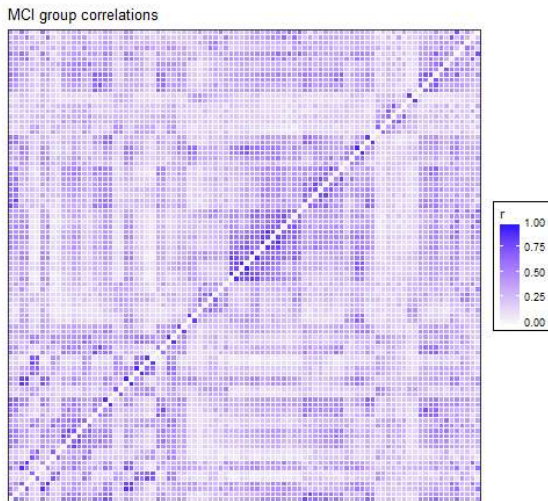
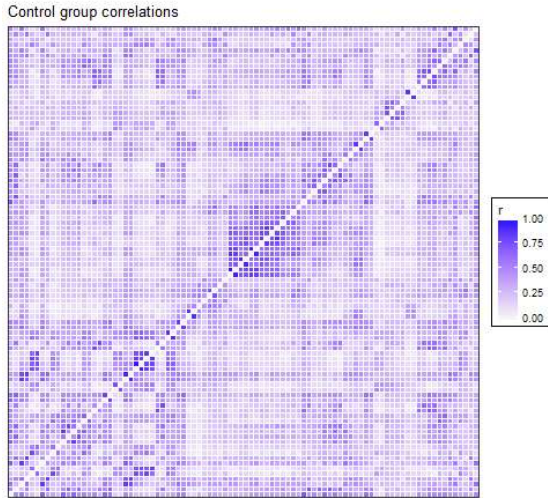


Figure 14. Correlation matrix for control group and MCI group

Structures that showed more intensity in correlation coefficients, as can be verified in Figure 14, were related principally with DMN, visual system and sensorimotor system. These regions are usually activated in resting state paradigms, as the present study.

There were exactly 51 positive differences and 69 negative differences between the two correlation matrices. The negative differences principally involved right supramarginal gyrus, left and right superior parietal regions, middle and inferior occipital areas and, especially, left and right temporal regions. The positive differences were more varied and involved many different regions, among which stand out left and right inferior temporal and superior pole, left amygdala, right frontal regions and left and right hippocampus and parahippocampal gyrus. In Figure 15 is represented this matrix with differences in correlations between groups, most of them between a coefficient of .2 and .3 (no coefficient was greater than .4).

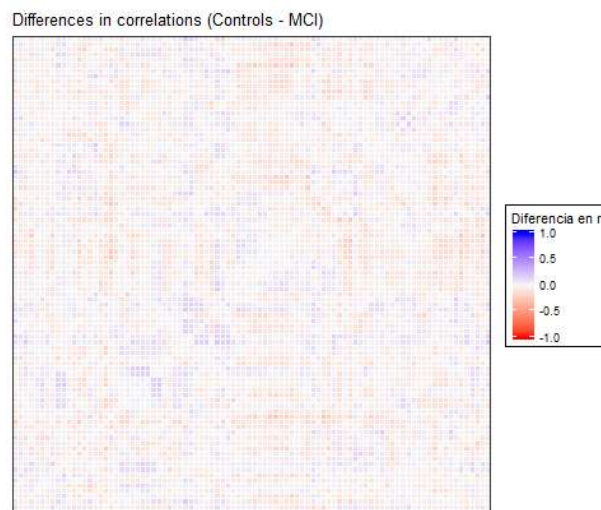


Figure 15. Differences in correlation coefficients between control and MCI groups

Cluster analysis provided a classification of the 90 ROIs depending on the relation and similarity of the regions. Figure 16 shows the

dendrograms obtained from this analysis based on hierarchical clustering in Euclidian distance. The correspondence of every number with each brain ROI is available under request.

To analyze connectivity structures between ROIs and between groups (MCI and healthy), we used Pearson correlation matrix. Each Pearson correlation coefficient is an estimation of the standardized covariance of each subject for the two groups over all of the time-points registered. Then, the correlation matrix has a dimension of 90 x 90, representing all the ROIs of the atlas.

Generally, to transform a correlation estimation into a distance parameter (Euclidean in any cases) it is assumed that the value of the correlation coefficient accomplishes the distance condition [$0 \leq dCor_n(X,Y) \leq 1$] or the analogous expression [$0 \leq dCor(X,Y) \leq 1$] which solves the issue of the negative values. Obviously, [$dCor(X,Y) = 0$] indicates the independence of the values. So, if [$dCor(X,Y) = 1$] suppose that spaces defined by X and Y (in our case, for every pair of ROIs) that are essentially equal. So that, it is feasible to identify which [$Y = A + bCX$] for every A vector, b scalar and C orthogonal distances matrix. This distance matrix was used as the motor of the distance estimator in order to generate de different clustering results.

We obtained 5 regions' cluster for every dendrogram, but the distribution of the regions in the different clusters had some differences comparing the two dendrograms. In the control group, DMN regions were divided in different clusters of the blue, purple, yellow and red representation. The blue cluster was composed basically of ventral and posterior DMN regions (left and right precuneus or left and right middle

temporal gyrus, for example) and regions in the yellow cluster were principally anterior DMN ROIs (left and right anterior cingulum, for example). In the MCI dendrogram, blue, purple, green and red clusters contained DMN regions. Anterior, ventral and posterior DMN regions were divided in different clusters, in contrast to the first dendrogram. Sensorimotor network in the control group were assembled in the purple cluster, except some regions that were classified in the yellow cluster. In the MCI group, most of the regions were in the green group and only a few in the red and clusters. Finally, visual processing system had mainly the same distribution in both dendrograms (painted in green in the control group and painted in yellow in the MCI).

Therefore, visual network did not show differences between groups, but the other RSNs seemed to be the networks with more differences. Particularly, anterior DMN was the subnetwork with most significant differences considering that was assembled in a unique cluster in the control group but divided in different clusters in MCI group. Also, the other regions that conformed DMN (ventral and posterior) changed its classification, becoming more dispersed in the MCI dendrogram.

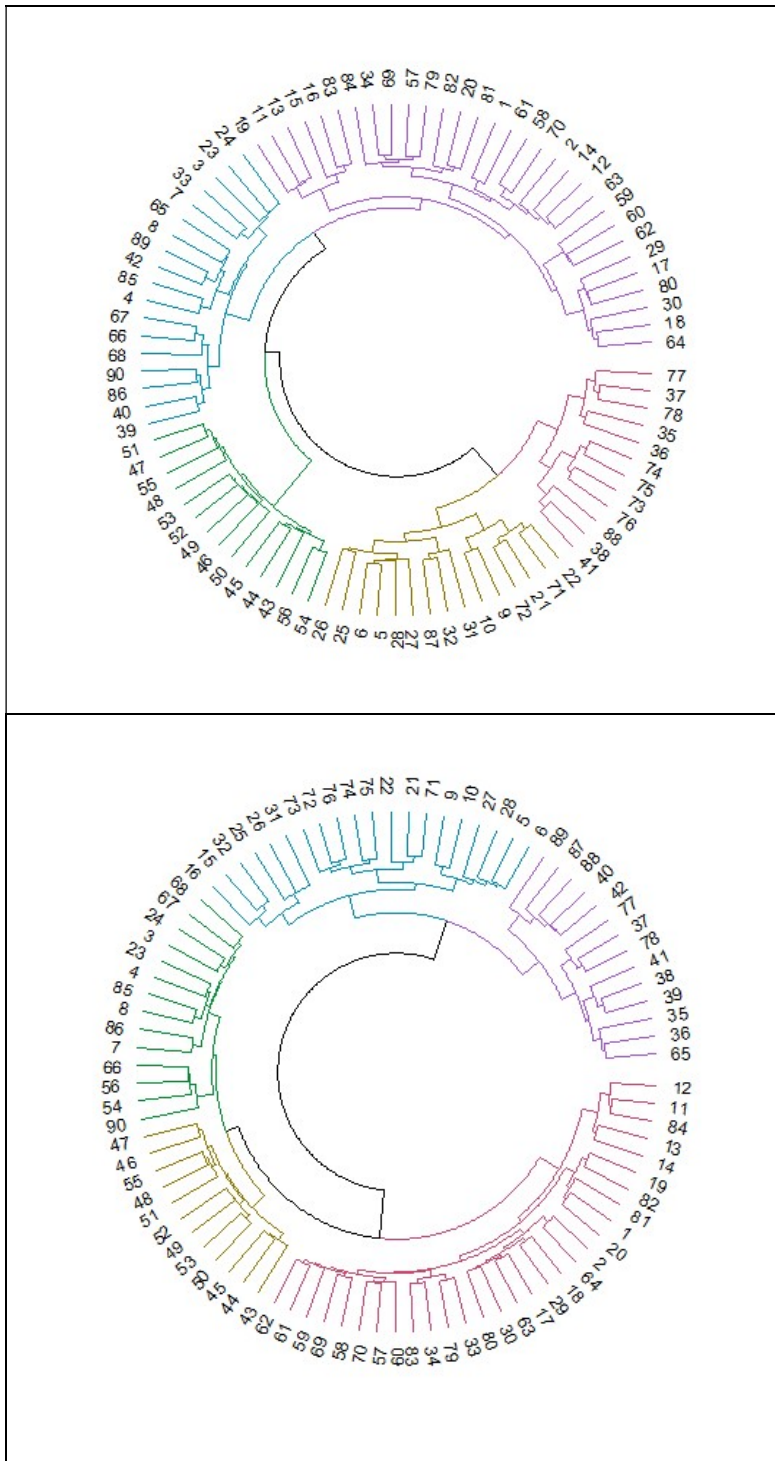


Figure 16. Cluster analysis for control (first dendrogram) and MCI (second dendrogram) participants

The regions of the triangles, whose edges are represented by correlation coefficients, were plotted to obtain their frequency distribution and to highlight any difference between the two groups. In a visually inspection, the two groups showed a similar tendency in their area distributions, with more triangles of small areas and fewer triangles with larger areas (see Figure 17). The χ^2 test for given probabilities showed that number of triangles was homogeneous in the two groups ($\chi^2 = 0.8055$, $df = 1$, $p = .369$). Then, it was needed a study taking into account the differences in the frequency of the triangles' area.

Specifically, the distribution of the larger surfaces was almost the same, but we can find some differences in the distribution of the small areas that needed a deeper inspection. The control group showed a relatively constant number of triangles between the areas .15 and .2, the most frequent areas. The frequencies in these areas oscillated from 25 to 40, where we found a peak in the .16 area of 50 triangles. The MCI group also showed a peak in the .16 and .17 areas, but it was particularly noticeable in comparison to control group, with around 70 triangles, while the rest of the frequencies oscillates from 20 to 35 (see Figure 17). However, a Mann-Whitney U test was applied in order to find if there were significant differences between the two distributions of areas, and no statistically significant differences were found ($U = 96982.5$, $p = .176$).

Therefore, as it was described in previous results and has to be further discussed, there were differences in functional connectivity and segregation between the two groups, even though these differences were subtle but relatively noticeable in the details of the different analysis.

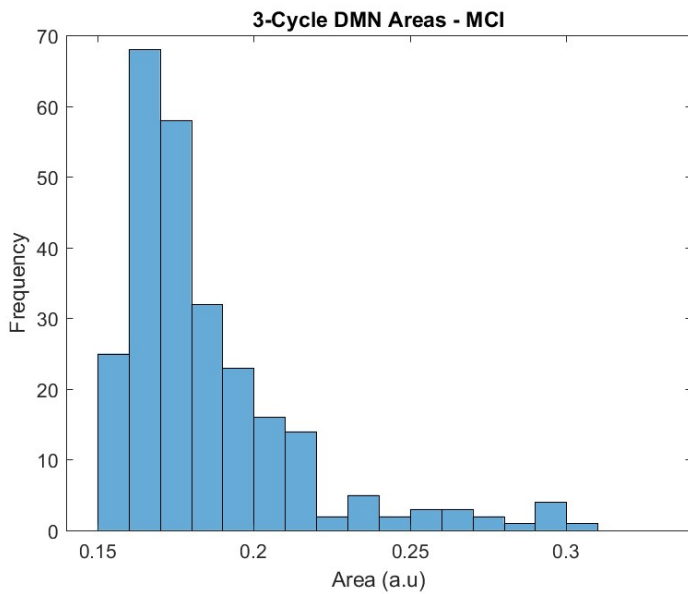
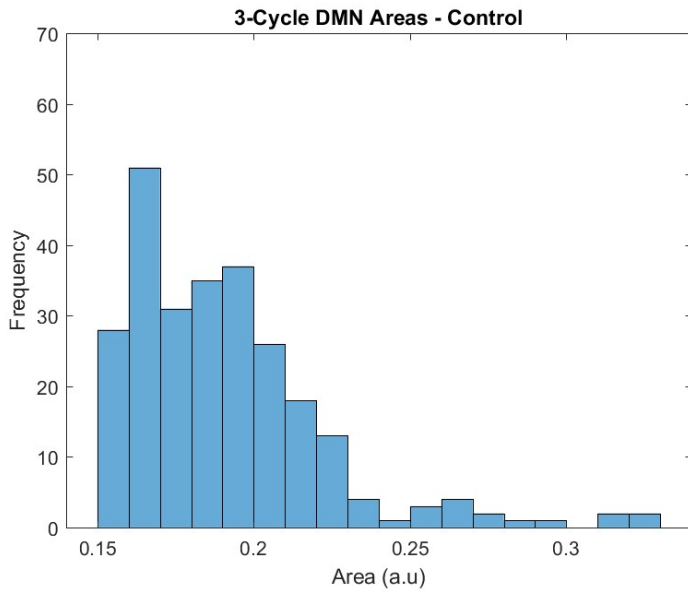


Figure 17. Frequencies of the 3-cycle areas in the control and MCI group

Capítulo 6. Discusión y conclusiones

DISCUSIÓN

La presente tesis pretende estudiar la conectividad funcional a partir de datos *f*MRI en personas con deterioro cognitivo leve. Asimismo, también se estudia la conectividad funcional en envejecimiento cognitivamente preservado con el objetivo de entender mejor las características de estos participantes. Para abordar correctamente esta temática, se ha considerado conveniente realizar una revisión bibliográfica, de modo que se puedan definir los principales resultados obtenidos hasta el momento y las aproximaciones estadísticas más habituales para este tipo de datos. Asimismo, también se han realizado dos estudios con las dos poblaciones mencionadas para responder a los objetivos planteados.

A continuación, se discutirán los principales resultados de cada estudio, para así enmarcar finalmente una discusión general que permita abordar todos los detalles tratados hasta el momento y elaborar las conclusiones principales al respecto. También en los apartados finales se incluirán los puntos fuertes y las limitaciones detectadas en cada uno de los estudios, así como las futuras líneas de investigación para profundizar en los hallazgos más notables que se han detectado hasta el momento.

Aproximaciones para la estimación de la conectividad funcional y principales resultados previos en el estudio del deterioro cognitivo leve

Una vez analizadas las diferentes publicaciones incluidas en la revisión bibliográfica podemos extraer diversa información relevante. Muchos de los artículos tenían como objetivo comparar la conectividad funcional en pacientes MCI con pacientes diagnosticados de AD y/o con adultos de la misma franja de edad pero con las capacidades cognitivas preservadas. Numerosos autores optaron por utilizar un paradigma de tarea en el planteamiento de la investigación, con tareas de memoria episódica o semántica en la mayoría de los casos. Sin embargo, se ha podido observar como cada vez es más frecuente la elección del *resting state* en los estudios con *fMRI*, puesto que permiten reducir interferencias en los datos que se obtienen. Parece razonable asumir que los estudios a partir de la DMN implican sistemas experimentales más simples y con menos variables de confusión que en algunos paradigmas complejos de tarea en los que los correlatos de activación no son claros.

La región cerebral que se activa con más frecuencia de forma significativa en la estimación de redes de conectividad cerebral de los artículos analizados es el hipocampo. Aun así, en los diseños de *resting state* aparecen de forma notable otras regiones del lóbulo temporal medial así como regiones de la DMN, por ejemplo el lóbulo parietal inferior o el giro parahipocampal. Estas regiones son las más frecuentes también en los análisis de ROIs, tanto si son predefinidas antes del análisis de conectividad funcional como a posteriori.

Sin duda alguna, se ha podido constatar una amplia variedad en los modelos de estimación estadística de la conectividad cerebral funcional que eligen los diferentes equipos de investigación, así como las técnicas de análisis de datos utilizadas en relación a los modelos generales. Muchos autores eligieron estrategias paramétricas clásicas, realizando sus estimaciones a partir de correlaciones de Pearson, así como correlaciones parciales y semi-parciales, para aislar los efectos de la forma más eficiente posible. Parece evidente que este procedimiento pretende reducir los efectos negativos de la colinealidad. No obstante, en esta categoría, también se encontraron otros análisis de forma frecuente. Ciertamente, el uso de pruebas paramétricas es habitual para contrastar diferentes tipos de datos (por ejemplo, resultados de test o de tareas) entre grupos y efectos. Este efecto podría estar causado por la necesidad de comparar las diferentes muestras de los estudios, puesto que previamente se ha llevado a cabo el análisis de la conectividad funcional. De este modo, el uso de la prueba *t* de Student o el test ANOVA, incluidos en esta primera categoría, es frecuente en este tipo de artículos, aunque no sean técnicas específicas para la estimación de conectividad funcional. Así pues, se debe tener en cuenta que estas técnicas podrían no mostrar completamente las diferencias en la estructura y la intensidad de las redes de conectividad cerebral.

Los resultados obtenidos en las diferentes publicaciones fueron variados, lo cual es consistente con los objetivos predeterminados por parte de los autores. Aun así, se pueden encontrar elementos comunes en relación a la conectividad cerebral en los pacientes MCI. En primer lugar, resultó común constatar una reducción de la conectividad en muchas de las regiones cerebrales estudiadas, como el hipocampo o el córtex parietal posterior. Asimismo, también se encontró un incremento de la activación cerebral en regiones del lóbulo temporal medial durante la ejecución de

tareas, o en regiones de la DMN en reposo. Los autores concluyen que, en el caso del incremento de la conectividad, se trata de mecanismos de compensación; es decir, para poder solventar las tareas correctamente, los pacientes MCI requieren más actividad e implicación por parte de las regiones cerebrales correspondientes que los pacientes sin deterioro cognitivo. Por lo tanto, los participantes parecían compensar la reducción de la conectividad de algunas regiones implicando otras, o aumentando la actividad entre ellas. Otros autores distinguieron pacientes MCI de tipo amnésico de aquellos de tipo no amnésico, y concluyeron que estos últimos realizaban mejor las tareas y tenían patrones de conectividad funcional más preservados en general. Finalmente, muchos artículos proponían posibles biomarcadores para detectar un deterioro progresivo en el futuro o una conversión a demencia. Los biomarcadores más frecuentes encontrados en estos artículos fueron los cambios en la DMN y los patrones de conectividad del hipocampo, así como en el lóbulo temporal lateral y el córtex cingulado posterior. Las imágenes obtenidas a partir de *fMRI* resultaron óptimas para permitir el reconocimiento visual de las conclusiones y resultados obtenidos.

Teniendo en cuenta la información explicada, que ha sido obtenida a partir de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica, se ha podido verificar que el estudio de la conectividad funcional en pacientes MCI no resulta una tarea sencilla, tal y como ya explica Carp (2012) en estudios *fMRI* en general. Las publicaciones consultadas mostraron una notable variabilidad en relación al modelo de conectividad elegido. Este hecho podría reflejar la dificultad inherente a la hora de elegir un método idóneo para analizar la conectividad cerebral. A partir de las diferencias destacadas entre técnicas, resulta difícil realizar la elección más acertada. De hecho, en muchos casos, no aparece ninguna justificación teórica para

respaldar dicha elección. Esta situación dificulta la elección de métodos de estimación de conectividad cerebral por parte de otros equipos, ya que se encuentran métodos muy diferentes y faltan muchos detalles estadísticos al respecto.

En el momento de realizar el estudio, no se encontraron otros artículos de las mismas características, de modo que el presente trabajo podría suponer un resumen que provee de una idea global acerca del estado de los análisis estadísticos aplicados en estudios de conectividad funcional. A partir de esta revisión cabe resaltar algunos aspectos:

- El uso de modelos estadísticos dispares frena la comparación de resultados de forma acumulativa e integrativa. De hecho, varios artículos no justifican su elección ni establecen de forma clara qué asunciones se han hecho para cada modelo contrastado, o si simplemente han sido olvidados sus requisitos. La imposibilidad de comparar algunos resultados hace difícil la realización de estimaciones supraestructurales de redes regulares de conectividad.
- Del mismo modo, la complejidad inherente a este tipo de análisis supone una dificultad notable en la replicación de procedimientos estadísticos. No sólo las fases del preprocesado pueden ser opacas, sino también algunos algoritmos utilizados son explicados parcialmente. Excepto en los casos basados en estimaciones a partir de correlaciones, es realmente complejo replicar estrictamente algunas de las aproximaciones estadísticas propuestas.

- En el caso de las redes estimadas en los artículos bajo consideración, la situación es exactamente la misma y resulta complicado saber con certeza qué regiones concretas se seleccionan en cada caso.
- Además, esto implica que cada modelo estadístico estudie la concepción de conectividad de una forma diferente. A pesar de las implicaciones estadísticas, basta decir que las estimaciones basadas en pruebas paramétricas simples no tienen por qué suponer el mismo resultado que las pruebas basadas en modelos Bayesianos complejos. Este ejemplo no es extraño en estudios de la presente temática.
- La clasificación propuesta de las diferentes pruebas estadísticas es una muestra de esta disparidad y falta de especificidad que se ha mencionado. Solamente debe entenderse como un intento de descripción general que nos permite identificar las áreas principales de interés estadístico en este ámbito.
- También resulta evidente que, en el caso de los pacientes con MCI, los resultados dependen del fenómeno en sí mismo. El uso de unas técnicas estadísticas u otras puede tener cierta influencia en los resultados obtenidos, por lo tanto, es importante estar alerta de la fragilidad relativa del sistema.

Este estudio pretende ser un documento que permita proveer una idea acerca de la complejidad que supone la replicación de artículos que tratan la conectividad funcional, en el caso específico de población con MCI. Consideramos que es importante proveer de herramientas a los

profesionales para que puedan entender mejor las características de los pacientes con MCI y los elementos en los que focalizar el diagnóstico y el tratamiento para cada persona. Este cometido resultaría muy complicado si cada artículo utilizara una técnica de análisis diferente, de modo que la comunidad científica debería ser consciente de ello a la hora de plantear la aproximación estadística para la investigación.

En relación a los detalles más clínicos de esta patología, los datos que han proveído los artículos disponibles son de extrema importancia, pero todavía resultan insuficientes para entender bien el MCI. En escasas ocasiones aparece el papel de la CR en la aparición de esta patología, o cómo los individuos pueden mostrar patrones específicos de conectividad en estos casos. También hay una falta de información acerca del uso de las redes de conectividad para predecir severidad y riesgo del diagnóstico. Ciertamente, algunos artículos proveen posibles biomarcadores para detectar qué pacientes con MCI tienen más posibilidades de terminar con un diagnóstico de AD, pero estos marcadores siguen lejos de ser detectores reales de un futuro AD. Evidentemente, este campo de investigación es muy complejo y se encuentra actualmente en estadios primarios de conocimiento, cosa que es insuficiente para resolver muchas de las cuestiones que se plantean al respecto. No obstante, este estudio permite mostrar cómo el problema empieza antes del estudio de los efectos a nivel clínico, justo en el planteamiento de modelos dispersos que pueden causar dificultades en esta materia. En consecuencia, algunas de estas investigaciones aún no pueden ser utilizadas propiamente como categorizadores válidos de MCI.

En relación a la diferencia de información que reportan los artículos, podría ser de ayuda disponer de una guía para establecer qué información debe ser reportada en cada estudio que implique datos *fMRI* para facilitar

su comprensión y réplica del mismo. Seguir la guía propuesta por Poldrack et al. (2008) y mencionada por Carp (2012) podría facilitar la unificación de información de los artículos. De este modo sería posible encontrar fácilmente la misma información en cada documento y podría clarificar el uso de cada técnica estadística. Además, facilitaría la elaboración de futuros metaanálisis acerca de esta temática.

Declive de la conectividad funcional relativo al envejecimiento

Los objetivos del segundo estudio eran, en primer lugar, analizar la conectividad funcional del cerebro al completo en participantes sanos divididos en diferentes grupos de edad a través del análisis de correlación *pooled*. En segundo lugar, se pretendía estudiar las características de las redes relacionadas con la DMN a partir de indicadores de segregación funcional.

En relación al primer objetivo, el análisis de correlación *pooled* proporcionó evidencias de un decremento de la conectividad funcional relacionado con la edad. Específicamente, los grupos de participantes entre los 65 y los 79 años mostraron este decrecimiento de forma más marcada que los participantes de los grupos anteriores. No obstante, el grupo de mayores de 80 años mostró un incremento de la conectividad funcional más parecido a los grupos más jóvenes de participantes. Los resultados de los análisis de correlaciones parciales no mostraron patrones en ningún grupo.

Respecto al segundo objetivo, se pueden discutir diferentes resultados. En el estudio de la densidad de conexiones en la DMN se

observó un declive progresivo en la densidad relativo a la edad, excepto en los participantes de 80 años o más, que mostraron más densidad de conectividad funcional en sus RSNs. El estudio de la segregación funcional a través de triángulos mostró un número similar de triángulos en los diferentes grupos excepto en el caso de los participantes entre 75 y 79 años, los cuales manifestaron una reducción abrupta del número de triángulos. Además del número concreto de triángulos, sus distribuciones son realmente parecidas a excepción del grupo con los participantes de 80 años o más, que mostró una distribución con menos simetría que el resto de distribuciones de triángulos.

Estos hallazgos confirman los resultados observados en estudios previos. El incremento de la conectividad entre redes ya había sido identificado (Fjell et al., 2016; Geerligts et al., 2015; Huang et al., 2015) pero no en un grupo de edad particular, los participantes de más de 80 años de edad. Este hecho se podría explicar como un mecanismo de compensación o una reacción compensatoria, encontrada previamente en adultos sanos, así como en MCI y en estadios iniciales de AD.

Hasta los 79 años, los resultados del estudio mostraron que cada grupo sufrió un declive progresivo pero marcado, particularmente en la conectividad dentro de cada red. Estos resultados son consistentes con la literatura previa que describe una disrupción en las RSNs relacionada con la edad (Andrews-Hanna et al., 2007; He et al., 2013; Ng, Lo, Lim, Chee, & Zhou, 2016; Onoda et al., 2012) y son parcialmente consistentes con otros estudios previos (Huang et al., 2015; Siman-Tov et al., 2017; Tomasi & Volkow, 2012). Específicamente, Huang et al. (2015) encontraron una disminución en la conectividad funcional de la DMN ventral y de las redes sensoriomotrices y visuales. Nuestros resultados muestran un decrecimiento marcado en la DMN ventral pero no en los sistemas

sensoriomotores y visuales. Especialmente en el sistema visual se han encontrado patrones de conectividad funcional muy similares a lo largo de los diferentes grupos de edad, y un sutil decrecimiento en el caso de la red sensoriomotriz, particularmente en individuos entre 60 y 69 años. También se ha encontrado un ligero incremento en la conectividad funcional del sistema sensoriomotor y de la DMN a partir de los 80 años, lo cual es consistente con los resultados de Geerligns et al. (2015). Además, Siman-Tov et al. (2017) encontraron reducciones significativas en edad tempranas en la conectividad entre la DMN, el sistema visual y otras redes de reposo. Estos autores también encontraron un incremento de la conectividad entre regiones específicas de diferentes redes que involucran algunas regiones de la DMN. Estos resultados son potencialmente similares a los obtenidos en el presente trabajo, en relación a un marcado decremento de la conectividad que aparece de forma temprana, pero con un incremento específico de la misma en algunas regiones concretas. No se ha encontrado el declive descrito en la red visual, pero se ha encontrado este declive en otras redes descritas. Por este motivo, los resultados del presente estudio no concuerdan con los de Hirsiger et al. (2016), evidenciando una asociación entre la conectividad funcional y la edad. Finalmente, en términos de segregación funcional, nuestros resultados son altamente consistentes con los de Chan, Park, Savalia, Petersen, y Wig, (2014), mostrando un decrecimiento de la segregación en diferentes sistemas cerebrales relacionados con la edad.

La presente investigación provee de nuevos detalles del efecto de la edad en la estimación de la conectividad funcional. La edad se ha utilizado habitualmente como una variable continua en correlaciones o modelos de regresión en investigaciones previas, de modo que el uso de grupos de edad es nuevo en este ámbito. Estudiar las alteraciones en la conectividad

relacionadas con la edad a partir de una clasificación de grupos de diferentes edades también contribuye al esclarecimiento de qué edad muestra un declive funcional más notable y cuando empezarían a aparecer los mecanismos de compensación para contrarrestar esta disfunción. De este modo, los resultados mostraron una progresiva disminución de la conectividad funcional en relación con el número de conexiones y su intensidad hasta los 74 años. Entre los 75 y los 79 apareció el declive más marcado, con una importante reducción de conectividad entre redes, así como dentro de la misma red, y una menor intensidad en las conexiones restantes. Finalmente, de 80 años en adelante, se observó más conectividad que en los grupos previos de la muestra. Así pues, parecen ocurrir cambios notables en el número de conexiones relacionados con la edad.

La presencia de un aumento en la conectividad funcional en los participantes de más de 80 años está posiblemente relacionada con los mecanismos de compensación ya descritos, pero también se podría explicar por el alto grado de resiliencia de estos participantes. Debemos tener en cuenta que todos han mostrado competencias correctas en la resolución de pruebas neuropsicológicas y que han sobrepasado la esperanza de vida relativa a su país, de modo que otra explicación plausible podría ser la supervivencia. Específicamente, los participantes de 80 años o más con las capacidades cognitivas preservadas podrían mostrar una mejor conectividad funcional, tal y como se muestra en los resultados del estudio. Para abordar esta temática de forma precisa son necesarias más investigaciones específicas en esta población para clarificar las diferencias observadas en conectividad funcional.

El estudio de la conectividad funcional y, específicamente, la visualización de resultados supone un reto considerable. Estudiar el funcionamiento cerebral completo implica trabajar con una gran cantidad

de datos y las técnicas de análisis deben ser elegidas con cautela. En consecuencia, se decidió utilizar un atlas de 90 ROIs para simplificar esta información y estudiar las regiones cerebrales más importantes relacionadas con las redes de conectividad en reposo.

Las matrices de correlación se utilizan con frecuencia en las investigaciones relacionadas con la conectividad funcional, y los mapas de densidad son cada vez más utilizados por el hecho de añadir claridad a la hora de identificar las redes de conectividad y su intensidad (Farràs-Permanyer, Guàrdia-Olmos, & Però-Cebollero, 2015b). Por este motivo, a partir del uso de triángulos, se ha podido complementar la información obtenida en los primeros análisis. Esta aproximación permite obtener más detalles de las características de conectividad funcional de los participantes, y consiguen complementar los resultados añadiendo precisión, específicamente en la DMN.

Tal y como se ha explicado antes, el uso de grupos de edades es relativamente nuevo en esta temática. Los estudios anteriores habitualmente distinguen entre participantes jóvenes y mayores, o comparan jóvenes, mediana edad y adultos mayores, como en el artículo de Siman-Tov et al. (2017), pero no se ha encontrado ninguna investigación previa en la que se estudie una única población, adultos mayores, dividiendo los participantes en grupos de edad. El criterio para la clasificación de los grupos en intervalos de 5 años fue elegido por diferentes razones. Una razón fue la intención de definir los grupos con un número similar de participantes en cada caso, procurando que fueran lo más homogéneos posible. Otro motivo está relacionado con el objetivo de encontrar diferencias entre grupos: se debía establecer un criterio que permitiera la aparición de estas diferencias y que no fuera demasiado reducido (por ejemplo, de 2 o 3 años) pero tampoco demasiado amplio (de

8 o 10 años). No se espera encontrar grandes diferencias entre grupos que se lleven 2-3 años de edad, y las diferencias que se podrían encontrar en grupos que se llevaran 10 años podrían ser muy marcadas. Por estos motivos, y sin ejemplos previos de una clasificación de este tipo, se eligió la distinción de 5 años entre grupos.

Cambios en la conectividad funcional de personas con MCI

El Estudio 3 tenía como objetivo investigar las características en la conectividad funcional de personas con diagnóstico de MCI en comparación con personas sanas del mismo rango de edad, nivel de estudios y sexo, para encontrar aquellas distinciones más significativas entre ellas. Los resultados podrían ayudar a entender las características de esta patología, así como facilitar su diagnóstico y enfocar las intervenciones para reforzar aquellas capacidades potencialmente más deterioradas.

Los resultados proporcionados por las matrices de correlación mostraron cómo los patrones de actividad *resting* de los participantes, tanto de los MCI como los del grupo control, eran similares a aquello esperado para estas poblaciones y características. Las regiones con más intensidad en su actividad fueron las relativas a las áreas que implica la DMN, así como otras RSN típicas como son la visual y la sensoriomotriz. Aunque las estructuras de activación fueron las mismas en los dos grupos, en el grupo control resaltaban ligeramente a nivel de activación aquellas áreas de la DMN pertenecientes al cuadrado principal de la matriz de correlaciones, mientras que en el caso de los MCI otras regiones se vieron más activadas.

Para estudiar la agrupación de las 90 ROIs en función del grupo, se propuso un análisis de clustering de 5 clústeres que variaron significativamente en función del grupo. La agrupación visual a partir de dendrogramas suele ser de ayuda para estudiar estas diferencias, aunque en el caso de disponer de 90 ROIs se hace más difícil este análisis, por la gran cantidad de regiones que se ven implicadas. Aun así, analizando al detalle los clústeres obtenidos en cada caso, quedó constancia que el grupo control presentaba clústeres más parecidos a las agrupaciones naturales de las diferentes RSNs que en los MCI, cuyos clústeres contenían regiones de todas las RSNs. Excepcionalmente, el sistema visual se veía poco alterado en los dos grupos, conformándose como una RSNs que parece no verse afectada por las diferencias entre las personas con MCI y aquellas sin este diagnóstico.

Particularmente, las regiones anteriores de la DMN fueron aquellas que más diferencias mostraron, por el hecho de agruparse prácticamente en un único clúster en el grupo control mientras que se encontraban claramente repartidas entre casi todos los clústeres del grupo MCI.

Por último, el análisis de segregación funcional a partir de triángulos complementó la información ya obtenida en las aproximaciones anteriores. Las distribuciones fueron, a simple vista, relativamente parecidas, pero a partir de una inspección más detallada se pudo percibir cómo en el grupo control había menos dispersión entre las diferentes áreas, con unas frecuencias similares tanto en la parte baja como alta de la distribución, y con una progresión relativamente uniforme. En cambio, el grupo MCI presentó más concentración de triángulos en algunas áreas concretas, principalmente de .16 y .17, y una progresión un tanto más abrupta.

Los hallazgos obtenidos concuerdan en su mayoría con la literatura previa acerca de esta temática. La matriz de diferencias en los coeficientes de correlación permitió corroborar que, efectivamente, existían valores de correlación diferentes entre los dos grupos, en algunos casos de signo positivo y de signo negativo en otros, en una proporción relativamente parecida. Una vez filtradas aquellas correlaciones de valores inferiores a $\pm .2$, se constató que la mayoría de los valores restantes se encontraban entre el $.2$ y el $.3$ (en ambos signos), con ninguna correlación superior a $.4$. Así pues, los análisis constataron que las diferencias en las correlaciones fueron de una intensidad media-baja, de modo que seguían sugiriendo unas diferencias sutiles entre ambas poblaciones.

Las regiones que implicaban estas diferencias presentaban ligeras variaciones en función de si las diferencias eran positivas o negativas. Concretamente, las diferencias positivas fueron encontradas en regiones implicadas en la integración sensorial, funciones cognitivas básicas, córtex motor primario y córtex somato-sensorial primario en relación con el sistema visual, el córtex somato-sensorial primario y la DMN. Por otro lado, las diferencias negativas se hallaron en regiones implicadas en el procesamiento del lenguaje, el sistema visual y la DMN en relación con el sistema visual, el córtex auditivo primario y la DMN. La detección de estas regiones era esperable en un contexto de *resting state*, pero las diferencias positivas y negativas entre ambas poblaciones permiten entender mejor el funcionamiento de las diferentes redes en función del colectivo.

Estos resultados pueden sugerir diferentes lecturas. Por un lado, el decrecimiento en la conectividad funcional en regiones particulares de los pacientes con MCI ha sido descrito en múltiples artículos (Baglio et al., 2012; Gold et al., 2010; Staffen et al., 2012; Trivedi et al., 2008; Y. Zhou et al., 2008). Por otro lado, también el incremento de activación, entendido

como mecanismo de compensación, se ha encontrado anteriormente en estos participantes (Bai et al., 2008; Gold et al., 2010; Krishnan et al., 2006; Sperling, 2007).

Así pues, parte de los resultados encontrados en el presente estudio concuerdan con la literatura previa de esta temática. Concretamente, Binnewijzend et al. (2012) hallaron un decrecimiento de la conectividad en la DMN de los participantes MCI respecto a los controles, aunque el grupo que presentó un decrecimiento más marcado en esta red fue el de los participantes diagnosticados de AD. En esta misma dirección apuntaron los resultados de Zhou et al. (2013), encontrando una reducción significativa de la conectividad funcional de la DMN de los participantes con MCI respecto a los del grupo control. Más recientemente, Cai et al. (2017) afirmaron una reducción de la conectividad entre la DMN y las redes visual y sensoriomotriz.

En el estudio de segregación funcional a partir de triángulos, los participantes del grupo control mostraron unas distribuciones más uniformes y con una progresión descendente constante, mientras que en el caso de los participantes con MCI había una concentración más marcada en la parte baja de la distribución, donde se encuentran las áreas pequeñas de los triángulos. Este tipo de cambios en la segregación funcional y la relación entre diferentes redes podría asemejarse a los resultados expuestos por Chand, Wu, Hajjar, y Qiu (2017), que encontraron cambios en la modulación de la *dorsal salience network* respecto a la DMN en pacientes MCI respecto a adultos jóvenes. Los cambios descritos en la distribución de triángulos podrían ser debidos a la necesidad de los participantes con MCI de hacer frente a las demandas de funcionamiento cerebral con normalidad, para lo cual se verían obligados a contar con más triángulos en determinadas regiones para poder cumplir con este cometido. El grupo

control mostró un número de triángulos totales más elevado, pero no una concentración tan marcada en ninguna de las áreas. Se requerirá de más estudios en esta línea para entender con más profundidad y detalle las posibles explicaciones derivadas de los resultados.

Teniendo en cuenta ambos resultados, en relación a las matrices de conectividad y a la distribución de los triángulos en ambos grupos, Zhang et al. (2017) estudiaron la conectividad funcional cortical en pacientes con MCI amnésico. Por un lado, los resultados revelaron un decrecimiento de la conectividad local en la DMN, así como más conectividad en la red sensoriomotriz. Por otro lado, se detectaron patrones de conectividad alterados a nivel remoto (no local) en la conectividad de la DMN, en sentido decreciente, así como en las redes sensoriomotriz y atencional, en sentido creciente.

Los resultados que no han sido encontrados en la literatura previa hacen referencia a la información proporcionada por el *cluster analysis*. La aparición de cambios en la distribución de los clústeres podía ser esperable teniendo en cuenta las diferencias en los patrones de conectividad funcional entre las dos poblaciones que ya han sido descritas. Sin embargo, las diferencias específicas en la clasificación de las regiones de la DMN anterior no se habían constatado hasta el momento. Generalmente, la DMN se estudia en su totalidad, si bien se pueden encontrar artículos en los que se estudia la relación de áreas concretas de la DMN respecto a otras regiones o ROIs. A pesar de ello, el hecho de estudiar de forma diferenciada la DMN anterior, ventral y posterior, a partir de la división propuesta en la investigación de Huang et al. (2015), permite una aproximación a un nivel más molecular. Por consiguiente, la aparición de más estudios en esta línea podría esclarecer el papel de la DMN anterior en relación a la conectividad

funcional de los pacientes MCI respecto a los adultos sanos de su misma edad y características.

El uso de triángulos para estudiar las relaciones a nivel de conectividad entre las regiones cerebrales sigue siendo relativamente nuevo en este ámbito. Ciertamente, el estudio de la actividad entre regiones está ampliamente investigado desde diferentes aproximaciones. No obstante, el uso específico de esta técnica a partir de las áreas de triángulos no se había detectado hasta el momento en esta población, ni para comparar dos poblaciones diferentes como en el caso de la presente investigación.

Comentarios finales

Una vez discutidos los resultados de cada estudio resulta necesario tratar aquellos temas más relevantes que tienen en común.

En primer lugar, a partir de los resultados obtenidos y discutidos, es necesario establecer algunas recomendaciones a la hora de plantear el estudio el diagnóstico de MCI tanto en general como en el caso particular de la estimación de los modelos de conectividad a partir de paradigmas *fMRI*. Es de vital importancia i) adoptar técnicas basadas en estadísticos estimables fácilmente, como los coeficientes de correlación, ii) identificar y describir todas las fases del análisis estadístico e identificar las herramientas utilizadas en cada caso, iii) proveer instrucciones para el análisis en un anexo, para poder ser utilizados en otras bases de datos o para permitir su replicación, iv) establecer claramente los mecanismos de corrección y sus valores en el caso de correcciones clásicas, como en la corrección de Bonferroni u otras más elaboradas, como el *False Discovery Rate* (FDR), v) facilitar el cumplimiento de las asunciones de cada modelo

estadístico, vi) generar trabajos con tamaño muestral suficiente para poder utilizar los modelos estadísticos compatibles con herramientas estadísticas de predicción, y vii) ofrecer de forma clara las modificaciones aplicadas a cada técnica de estimación estadística.

Estos aspectos se deberían tener en cuenta de cara a futuras publicaciones relacionadas con la conectividad funcional en pacientes MCI, así como en otro tipo de pacientes y poblaciones. De este modo, se podría conseguir una mayor homogeneidad en la presentación de los resultados en el estudio de la conectividad funcional. Este hecho facilitaría las comparaciones entre estudios y los resultados serían más fácilmente generalizables.

Por otro lado, se ha demostrado que las características de la conectividad cerebral están relacionadas con la edad. Los grupos de edad mostraron diferencias en el número de regiones activadas durante el reposo, así como diferencias en la conectividad intra-redes y entre-redes relacionadas con el número y la intensidad de las conexiones. Se ha mostrado un decrecimiento progresivo en la conectividad funcional que es particularmente marcado en el grupo de personas entre 75 y 79 años, con un pico de incremento de la misma a partir de los 80 años. Estos resultados confirman los obtenidos en estudios previos que encontraron una disminución de la conectividad así como la existencia de mecanismos de compensación en adultos mayores (Andrews-Hanna et al., 2007; Damoiseaux, 2017; Geerligts et al., 2015; Huang et al., 2015; Ng et al., 2016; Onoda et al., 2012; Siman-Tov et al., 2017). Todos los estimadores utilizados mostraron el mismo patrón descrito. Finalmente, el estudio supone una expansión en la comprensión del funcionamiento de la conectividad cerebral en varios grupos de población mayor, pero son necesarios más estudios para tener más detalles de estas características.

Por último, se ha corroborado la existencia de cambios en los patrones de conectividad funcional en personas con diagnóstico de MCI respecto a la población sana de las mismas características (edad, sexo y nivel de estudios). Estos cambios confirman mayoritariamente los resultados descritos en la literatura previa, en relación a una afectación de la DMN (Binnewijzend et al., 2012; Zhou et al., 2013), tanto a nivel de disminución de la conectividad como del aumento de la misma en función de las regiones (Cai et al., 2017; Gold et al., 2010), así como cambios en el tipo de relaciones entre regiones (Chand et al., 2017; Zhang et al., 2017). Finalmente, se ha detectado una diferencia en la clasificación de las redes de conectividad a partir del análisis de clústeres que afecta particularmente las regiones anteriores de la DMN, de modo que se aprecia más dispersión en su clasificación en el grupo MCI respecto al grupo control. Se requerirá estudiar más en profundidad las características de las zonas relativas a la DMN anterior para entender las diferencias halladas, así como interpretar si podría tratarse de un posible biomarcador para una confirmación diagnóstica de MCI.

Puntos fuertes y limitaciones

Es importante tener en cuenta algunos puntos destacados de los estudios que conforman esta tesis doctoral. Para empezar, el hecho de contar con una revisión bibliográfica sistemática permite tener una idea clara de los principales hallazgos en el presente tema, así como de las técnicas de análisis más utilizadas. Ello supone una ventaja a la hora de plantear los estudios posteriores, tanto a nivel de objetivos como en relación a la elección de las técnicas más idóneas en función de aquello que han presentado los grupos anteriores.

Disponer de un cuadro resumen de toda la bibliografía consultada supuso una contribución destacada tanto para los trabajos que se han planteado dentro de la tesis doctoral como para la comunidad científica, que dispone de una guía rápida de los artículos publicados hasta finales del 2014 para su uso posterior.

Fijando la atención en los análisis planteados en los estudios 2 y 3, el uso de diferentes técnicas de análisis dentro de cada estudio refuerza todos los resultados y conclusiones obtenidas, de modo que incrementa la consistencia de los resultados, lo cual resulta en un punto fuerte destacable. Particularmente, en el caso del análisis a partir del uso de triángulos, las áreas de 3 nodos permiten la confirmación de la información que proporcionan las matrices de correlación y proveen de una información importante relacionadas con las características de la conectividad de la muestra.

En relación con la muestra, cabe destacar que en el estudio 2 se contó con un amplio número de participantes sanos de edad avanzada. El hecho de disponer de un número elevado de participantes ha permitido la clasificación de los mismos en diferentes grupos de edad en un amplio rango, lo cual ha facilitado el planteamiento de los análisis. Habitualmente, los participantes de edad avanzada presentan síntomas de diferentes patologías, tanto físicas como mentales, que les impiden formar parte de la muestra de un estudio como el presente en *fMRI*. Por estas razones, la evaluación neuropsicológica incluyó varias escalas para aumentar su exhaustividad e incluir así solamente participantes sanos en la muestra.

La principal limitación del primer estudio es la elección de una revisión bibliográfica en lugar de un metaanálisis. Los metaanálisis ofrecen la posibilidad de comparar directamente los resultados entre estudios y

permiten establecer generalizaciones, mientras que las revisiones bibliográficas permiten una comparación mucho más superficial de los diferentes resultados e informaciones disponibles. Sin embargo, finalmente se optó por la elaboración de una revisión bibliográfica a partir de la información obtenida de los artículos que conformarían el estudio. La falta de detalles de los análisis aplicados (como los tamaños del efecto o los detalles de algunos modelos estadísticos seleccionados) así como la multiplicidad de técnicas estadísticas presentes en los diferentes manuscritos suponían una importante dificultad a la hora de elaborar un metaanálisis.

La clasificación de los análisis en el primer estudio puede ser un arma de doble filo. Esta distinción permite hacerse una idea, a grandes rasgos, de cuáles son las técnicas más utilizadas en este tipo de estudios y con esta población determinada, lo cual supone un ahorro de tiempo y recursos en el futuro de quien plantee un estudio de estas características. No obstante, en esta clasificación se incluyen tanto los análisis estadísticos como los análisis de conectividad, lo cual podría suponer alguna confusión en algunos casos. Este hecho no se detectó durante la elaboración del manuscrito, en el cuál se creyó que quedaba claramente distinguida esta categoría, pero que con una lectura posterior se podría llegar a confundir. Esperamos que esta posible confusión se de en muy pocas ocasiones.

Los criterios de inclusión y exclusión de las muestras de los dos estudios, especialmente en el estudio 3, suponen un punto fuerte que es importante destacar. Respecto al estudio 3, los criterios fueron tan estrictos que resultó más difícil de lo esperado encontrar participantes que encajaran en los dos grupos, control y MCI, pero a su vez suponía una garantía de que los participantes estaban perfectamente clasificados y diagnosticados. Esta garantía es un punto fuerte del estudio, teniendo en

cuenta la dificultad que supone el diagnóstico del deterioro cognitivo leve. El hecho de contar con profesionales de la neuropsicología clínica y de administrar una larga batería de pruebas de diferentes dominios cognitivos permitían asegurar que aquellos participantes con MCI estaban perfectamente diagnosticados, y que aquellos participantes del grupo control no tenían ninguna alteración neuropsicológica.

También se pueden detectar algunas limitaciones en el segundo y tercer estudio. Por un lado, el límite aplicado para seleccionar los triángulos en el análisis de segregación fue seleccionado para remarcar las regiones más destacadas a partir de un valor de correlación de Pearson a partir de 0.6, para así evitar aquellas conexiones que tenían menos intensidad. No obstante, es necesario indagar más en esta temática para optimizar la selección de este límite. Por otro lado, es importante recordar que el estadístico Q utilizado para comprobar la homogeneidad de las varianzas del segundo estudio tiene un poder estadístico limitado. Aun así, es más importante remarcar que no se usó con el propósito de realizar un test de hipótesis sino para cuantificar las varianzas de los coeficientes de correlación de cada grupo.

En estos mismos trabajos, se pueden encontrar limitaciones al margen del análisis estadístico aplicado. En primer lugar, los estudios con paradigma de reposo en *fMRI* pueden incluir variables de confusión relacionadas con la actividad corporal autónoma (como, por ejemplo, las pulsaciones del corazón o el ritmo respiratorio) (Birn, Diamond, Smith, & Bandettini, 2006). Es importante tener en cuenta que se trata de una medida indirecta de la actividad cerebral, que puede incluir imprecisiones, pero que a la vez provee de información muy valiosa del funcionamiento cerebral. En segundo lugar, los participantes del estudio 2 provienen de tres protocolos diferentes que utilizaron prácticamente los mismos

cuestionarios para la evaluación neuropsicológica. Solamente en el caso de la evaluación de la memoria se utilizaron 2 cuestionarios diferentes en, los llamados RAVLT y BUSCHKE. Aunque los resultados podrían variar ligeramente, estos cuestionarios fueron utilizados como criterios de inclusión para corroborar que los participantes no tenían alteraciones en esta función cognitiva. Por lo tanto, su uso es aceptado en estas circunstancias, y no se tuvieron en cuenta para los análisis posteriores. Por último, el tamaño de la muestra del estudio 2 no es homogéneo a lo largo de los grupos a estudiar. Específicamente, los grupos de participantes menores de 60 años o a partir de 80 años incluyen menos participantes que el resto de grupos, que sí tienen tamaños similares.

El bajo número de participantes del tercer estudio es una clara limitación de la presente tesis. Se tardaron prácticamente 2 años en conseguir 27 participantes que cumplieran con todos los requisitos de los criterios de inclusión y exclusión, lo cual fue el doble de tiempo que se estimaba durante la preparación del protocolo. Además, el hecho de que 7 de los participantes tuvieran que ser descartados por movimiento excesivo durante la resonancia, dificultó todavía más el planteamiento del estudio.

Otra limitación ligada al tercer estudio, así como a su muestra, fue la imposibilidad de dividir a los participantes en los diferentes subtipos de MCI. Se constató que los participantes no presentaban alteraciones a nivel de lenguaje en ningún caso, mientras que sí presentaron alteraciones en la memoria y, en algunos casos, en la atención. Así pues, se trata de pacientes de MCI de tipo amnésico en su totalidad, y en algunos casos con déficits atencionales destacados. No obstante, se decidió no tener en cuenta dichas características particulares y realizar los análisis con todo el grupo para evitar una fragmentación excesiva de la muestra que dificultara los análisis posteriores.

Futuras líneas de investigación

Los resultados de la presente tesis doctoral contribuyen a la mejora de la comprensión de los cambios que produce el envejecimiento en la conectividad cerebral funcional, tanto cuando las personas están cognitivamente sanas como con la presencia de deterioro cognitivo leve. Sin embargo, sigue siendo necesaria una mayor investigación en esta temática para agrandar el número de evidencias empíricas que permitan sumar conocimientos respecto algunos aspectos concretos.

Los resultados acerca de las características de la conectividad en personas a partir de 80 años merecen un estudio particular. El aumento de la conectividad encontrado en el estudio 2 para este grupo poblacional podría ser explicado por diferentes causas, tanto por los mecanismos de compensación ya descritos como por una explicación ligada a la supervivencia. El aumento de estudios para tratar esta temática permitiría una mejor comprensión de este fenómeno, así como la posibilidad de ver si este patrón sigue manteniéndose en edades más avanzadas (por ejemplo, en individuos a partir de 90 años de edad). En cualquier caso, son necesarias más investigaciones para terminar de comprender por qué aumenta la conectividad funcional a partir de los 80 años, tanto en intensidad como en número de conexiones.

Este objetivo iría ligado, al mismo tiempo, con la posibilidad de estudiar en profundidad las personas entre 75 y 79 años. El marcado declive de esta población en los participantes del estudio 2 hace necesaria la profundización de la investigación en esta población para corroborar que no se trate de una característica aislada sino de un patrón generalizado en esta franja de edad. El contraste entre este grupo de edad y las personas a

partir de 80 años es, sin duda, un campo que merece más atención en el futuro.

En los estudios que conforman la presente tesis doctoral se aborda la investigación de la conectividad funcional desde un punto de vista estático. Esta aproximación es ampliamente compartida por muchos autores en esta temática, tal y como se pudo constatar en la revisión bibliográfica del primer estudio. Sin embargo, cada vez es más frecuente el estudio de la conectividad funcional a través de un planteamiento dinámico. Los *Dynamic Causal Modeling* propuestos por Friston, Harisson, y Penny (2003) son un ejemplo de este tipo de aproximaciones, que han evolucionado ampliamente a lo largo de los últimos años. Inicialmente suponían una técnica de uso básicamente teórico para el estudio de la señal cerebral pero cada vez se está aplicando más para entender los detalles de conectividad funcional de ciertas poblaciones. Por este motivo, su uso en envejecimiento permitiría esclarecer ciertos detalles de la conectividad funcional de las personas en edades avanzadas, tanto cognitivamente sanas como con presencia de deterioro.

Otra línea de investigación implicaría el uso de paradigmas de tarea para estudiar las características de la conectividad funcional. Este tipo de paradigmas presentan ventajas e inconvenientes, pero permiten relacionar el rendimiento en ciertas tareas con la actividad de algunas regiones cerebrales particulares. Esto contribuiría a ampliar el conocimiento en este ámbito con la posibilidad de relacionar los resultados de las tareas concretas con variaciones en la actividad funcional, así como cambios en las regiones implicadas. Las puntuaciones en las pruebas neuropsicológicas se relacionan en muchas ocasiones con el rendimiento posterior en ciertas tareas, de modo que también se podrían relacionar con los resultados obtenidos en los datos *fMRI*.

Por último, es altamente importante aumentar el número de participantes con MCI y control del último estudio. La posibilidad de contar con un número más elevado de participantes podría permitir la obtención de resultados más generalizables por el hecho de tener una población más representativa. El hecho de poder contar solamente con 10 personas con MCI ha imposibilitado la opción de clasificar los participantes en función de subtipos de MCI, lo cual habría permitido estudiar en profundidad sus características. Además, un aumento en la muestra podría suponer el estudio del MCI en función del nivel de deterioro desde un punto de vista más continuo, teniendo en cuenta que no todos los participantes tienen porqué encontrarse exactamente en el mismo estadio del trastorno.

Ciertamente, la obtención de muestra para el tercer estudio ha resultado más complicada que aquello que se había previsto. Este hecho concuerda con la literatura anterior, teniendo en cuenta la dificultad que supone encontrar participantes en estudios *fMRI* por las características implícitas de los mismos, así como la dificultad para diagnosticar personas con MCI que, en muchas ocasiones, no son conscientes de la posibilidad de tener ningún diagnóstico de deterioro. No obstante, continuar con la localización de participantes sin un límite temporal permitiría ampliar el tercer estudio y corroborar los resultados obtenidos, a la vez que podría implicar la posibilidad de indagar más profundamente en esta temática.

Conclusiones

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo, así como los objetivos que enmarcan la presente tesis doctoral, las conclusiones finales a las cuales se ha podido llegar son las siguientes:

1. La revisión de la bibliografía ha permitido disponer de la información más relevante de las publicaciones científicas acerca del estudio del MCI a través de datos *fMRI*. No obstante, también ha supuesto constatar que varias de las publicaciones no proporcionan la información suficiente como para poder replicar los estudios que se han llevado a cabo, principalmente a nivel de análisis de la conectividad funcional. Al mismo tiempo, se echa en falta explicaciones acerca del porqué de la elección de cada método estadístico, así como las asunciones que se han tomado o las comprobaciones de bondad de ajuste, por poner un ejemplo.
2. Los artículos seleccionados tenían como objetivo la diferenciación del MCI respecto a adultos sanos, así como a pacientes diagnosticados de AD, y en algunos casos la intención clara de encontrar biomarcadores que permitan diferenciar los MCI conversores a AD o demencia respecto a los no conversores. Entre las regiones cerebrales que más frecuentemente aparecen en las publicaciones se encuentra el hipocampo, el giro parahipocampal, y las regiones que forman parte de la DMN.
3. La técnica de análisis de la conectividad funcional más utilizada fue la correlación en sus distintas modalidades, seguida del uso de técnicas de contraste ampliamente conocidas para diferenciar los

grupos que conformaban las muestras (como, por ejemplo, la prueba *t* de Student). La elección de técnicas más sofisticadas como los *Structural Equation Models* o *Dynamic Causal Models* se encuentra muy presente en los estudios más teóricos, centrados en la técnica, pero empiezan a aparecer con cada vez más frecuencia en estudios de diferentes poblaciones.

4. Se confirma la existencia de cambios en los patrones de conectividad cerebral relacionados con la edad en población con envejecimiento cognitivamente preservado. Concretamente, parece existir un declive progresivo en el número de conexiones, así como en la intensidad de las mismas que se ve particularmente acentuado entre los 75 y los 79 años. Los participantes mayores de 80 años presentaron un cambio de patrón, mostrando un aumento de las conexiones e intensidades. Las diferentes aproximaciones de análisis utilizadas apuntan a los mismos resultados.
5. El aumento de la conectividad encontrado en mayores de 80 años se podría explicar por mecanismos de compensación del propio cerebro, así como por la teoría de supervivencia: las personas que consiguen llegar a una edad particularmente avanzada de forma cognitivamente sana tendrían las capacidades cognitivas totalmente preservadas, así como un funcionamiento y conectividad muy óptimos.
6. Se ha constatado la existencia de cambios en los patrones de conectividad funcional entre las personas con MCI y personas apareadas sanas. Mientras que el sistema visual parece verse preservado en ambos grupos, manteniéndose estable en los

diferentes análisis, se han encontrado cambios en la DMN y la red sensoriomotriz. Concretamente, las matrices de correlaciones mostraron que algunas regiones estaban más activas en los participantes con MCI, mientras que en otras sufrían un descenso en este grupo.

7. El análisis a través de clústeres indicó clasificaciones en las que se mezclaban la mayoría de las regiones que componen las redes señaladas, pero esta clasificación resultaba mucho más dispersa en el grupo con MCI. Particularmente, las áreas que componen la DMN anterior fueron las que sufrieron más diferencias. Por último, el análisis de segregación a través de triángulos mostró patrones diferenciados de concentración de triángulos en función de las áreas de los mismos.
8. Se propone estudiar más detalladamente las características de la DMN anterior para discernir su posible uso como biomarcador en el diagnóstico de MCI y su diferenciación de adultos sanos, de modo que facilitaría el diagnóstico del mismo.
9. Futuras investigaciones a partir del estudio de la conectividad dinámica pueden aportar más información de las características de este diagnóstico, así como mejorar la comprensión de la enfermedad para ayudar a desarrollar intervenciones tempranas ante los primeros rastros de la patología.

Referencias

REFERENCIAS

- Aertsen, A. M., Gerstein, G. L., Habib, M. K., & Palm, G. (1989). Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity.” *Journal of Neurophysiology*, *61*(5), 900–917.
- Agosta, F., Rocca, M. A., Pagani, E., Absinta, M., Magnani, G., Marcone, A., ... Filippi, M. (2010). Sensorimotor network rewiring in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Human Brain Mapping*, *31*(4), 515–525. <https://doi.org/10.1002/hbm.20883>
- Alichniewicz, K. K., Brunner, F., Klünemann, H. H., & Greenlee, M. W. (2013). Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Psychology*, *4*(JUL), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00467>
- American Psychological Association (2017). OLDER ADULTS’ HEALTH AND AGE-RELATED CHANGES: Reality Versus Myth. Retrieved December 12, 2017, from <http://www.apa.org/pi/aging/resources/guides/older.aspx>
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bosch, B., Sala-Llonch, R., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Fernández-Espejo, D., ... Bartrés-Faz, D. (2011). Specific Anatomic Associations Between White Matter Integrity and Cognitive Reserve in Normal and Cognitively Impaired Elders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(1), 33–42.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, *7*(4), 254–266.

- Baglio, F., Castelli, I., Alberoni, M., Blasi, V., Griffanti, L., Falini, A., ... Marchetti, A. (2012). Theory of mind in amnesic mild cognitive impairment: An fMRI study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(1), 25–37. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111256>
- Bai, F., Xie, C., Watson, D. R., Shi, Y., Yuan, Y., Wang, Y., ... Zhang, Z. (2011). Aberrant hippocampal subregion networks associated with the classifications of aMCI subjects: A longitudinal Resting-State study. *PLoS ONE*, 6(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029288>
- Bai, F., Zhang, Z., Yu, H., Shi, Y., Yuan, Y., Zhu, W., ... Qian, Y. (2008). Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroscience Letters*, 438(1), 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.021>
- Binder, J. R., & Price, C. J. (2006). Functional neuroimaging of language. In R. Cabeza & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition, Second Edition*. (MIT Press, pp. 187–251). Massachusetts.
- Binnewijzend, M. a a, Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., ... Barkhof, F. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2018–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.003>
- Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *NeuroImage*, 31(4), 1536–1548. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34, 537–541.
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... Crespo, M. C. (2001). Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00055-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00055-0)

- Bokde, a. L. W., Lopez-Bayo, P., Meindl, T., Pechler, S., Born, C., Faltraco, F., ... Hampel, H. (2006). Functional connectivity of the fusiform gyrus during a face-matching task in subjects with mild cognitive impairment. *Brain*, *129*(5), 1113–1124. <https://doi.org/10.1093/brain/awl051>
- Bokde, A. L. W., Lopez-Bayo, P., Born, C., Dong, W., Meindl, T., Leinsinger, G., ... Hampel, H. (2008). Functional abnormalities of the visual processing system in subjects with mild cognitive impairment: an fMRI study. *Psychiatry Research*, *163*(3), 248–259. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.08.013>
- Bosch, B., Bartrés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E. M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., ... Molinuevo, J. L. (2010). Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, *46*(4), 451–461. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.006>
- Brambati, S. M., Belleville, S., Kergoat, M.-J., Chayer, C., Gauthier, S., & Joubert, S. (2009). Single and Multiple Domain Amnesic MCI: two sides of the same coin? *Dementia and Geriatric*, *28*(6), 1–29. <https://doi.org/10.1159/000255240>
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P., Adey, M. B., & Rose, T. L. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Clinical Gerontologist*, *1*, 37–44.
- Brooks, S., & Faulkner, J. A. (1994). Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *26*(4), 432–439.
- Browndyke, J. N., Giovanello, K., Petrella, J., Hayden, K., Chiba-Falek, O., Tucker, K. a, ... Welsh-Bohmer, K. a. (2013). Phenotypic regional functional imaging patterns during memory encoding in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *9*(3), 284–294. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.12.006>

- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Cai, S., Chong, T., Peng, Y., Shen, W., Li, J., von Deneen, K. M., & Huang, L. (2017). Altered functional brain networks in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(3), 619–631. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9539-0>
- Carp, J. (2012). The secret lives of experiments: Methods reporting in the fMRI literature. *NeuroImage*, *63*, 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.07.004>
- Celone, K. a, Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., ... Sperling, R. a. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *26*(40), 10222–10231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006>
- Chan, M. Y., Park, D. C., Savalia, N. K., Petersen, S. E., & Wig, G. S. (2014). Decreased segregation of brain systems across the healthy adult lifespan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(46), E4997–E5006. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415122111>
- Chand, G., Wu, J., Hajjar, I., & Qiu, D. (2017). Interactions of the salience network and its subsystems with the default-mode and the central-executive networks in normal aging and mild cognitive impairment. *Brain Connectivity*, *7*(7), brain.2017.0509. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>
- Cheung, M. W.-L., & Chan, W. (2005). Meta-analytic structural equation modeling: a two-stage approach. *Psychological Methods*, *10*(1), 40–64. <http://doi.org/10.1037/1082-989X.10.1.40>
- Clément, F., & Belleville, S. (2009). Test-retest reliability of fMRI verbal episodic memory paradigms in healthy older adults and in persons with mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, *30*(12), 4033–4047. <https://doi.org/10.1002/hbm.20827>

- Clément, F., & Belleville, S. (2012). Effect of disease severity on neural compensation of item and associative recognition in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29, 109–123. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-110426>
- Clément, F., Gauthier, S., & Belleville, S. (2013). Executive functions in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(5), 1268–1279. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.06.004>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of Aging on Functional and Structural Brain Connectivity. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- de la Iglesia-Vayá, M., Molina-Mateo, J., Escarti-Fabra, M. J., Martí-Bonmatí, L., Robles, M., Meneu, T., ... Sanjuán, J. (2011). Técnicas de análisis de posproceso en resonancia magnetica para el estudio de la conectividad cerebral. *Radiología*, 53(3), 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2010.11.007>
- de Rover, M., Pironti, V. a, McCabe, J. a, Acosta-Cabronero, J., Arana, F. S., Morein-Zamir, S., ... Sahakian, B. J. (2011). Hippocampal dysfunction in patients with mild cognitive impairment: a functional neuroimaging study of a visuospatial paired associates learning task. *Neuropsychologia*, 49(7), 2060–2070. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.037>
- Deshpande, G., & Hu, X. (2012). Investigating Effective Brain Connectivity from fMRI Data: Past Findings and Current Issues with Reference to Granger Causality Analysis. *Brain Connectivity*, 2(5), 235–245. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0091>

- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., ... Sperling, R. a. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *56*(1), 27–35. <https://doi.org/10.1002/ana.20163>
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., ... Sperling, R. a. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, *65*(3), 404–411. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000171450.97464.49>
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. a. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1624–1635. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.030>
- Diez, I., Bonifazi, P., Escudero, I., Mateos, B., Muñoz, M. A., Stramaglia, S., & Cortes, J. M. (2015). A novel brain partition highlights the modular skeleton shared by structure and function. *Scientific Reports*, *5*(1), 10532. <https://doi.org/10.1038/srep10532>
- Dunn, C. J., Duffy, S. L., Hickie, I. B., Lagopoulos, J., Lewis, S. J. G., Naismith, S. L., & Shine, J. M. (2014). Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnesic mild cognitive impairment. *NeuroImage. Clinical*, *4*, 473–480. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.02.010>
- Dunn, J. C. (1974). Well-Separated Clusters and Optimal Fuzzy Partitions. *Journal of Cybernetics*, *4*(1), 95–104. <https://doi.org/10.1080/01969727408546059>
- Epskamp, S., Cramer, A. O. J., Waldorp, L. J., Schmittmann, V. D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network Visualizations of Relationships in Psychometric Data. *Journal of Statistical Software*, *48*(4), 1–18. <http://doi.org/10.18637/jss.v048.i04>

- Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Guardia-Olmos, J., Pereiro, A. X., & Lojo-Seoane, C. (2016). Characterizing magnitude and selectivity of attrition in a study of mild cognitive impairment. *Journal of Nutrition, Health and Aging, 20*(7), 722–728. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0635-4>
- Facal, D., Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A. X., & Lojo-Seoane, C. (2014). Working memory span in mild cognitive impairment. Influence of processing speed and cognitive reserve. *International Psychogeriatrics, 26*(4), 615–625. <https://doi.org/10.1017/S1041610213002391>
- Faraco, C. C., Puente, A. N., Brown, C., Terry, D. P., & Stephen Miller, L. (2013). Lateral temporal hyper-activation as a novel biomarker of mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 51*(11), 2281–2293. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.023>
- Farràs-Permanyer, L., Guàrdia-Olmos, J., & Però-Cebollero, M. (2015a). Efecto del tamaño kernel en el suavizado de señal BOLD en paradigmas funcionales (RMf). *Escritos de Psicología / Psychological Writings, 8*(1), 21–29. <https://doi.org/10.5231/psy.writ.2015.1212>
- Farràs-Permanyer, L., Guàrdia-Olmos, J., & Però-Cebollero, M. (2015b). Mild cognitive impairment and fMRI studies of brain functional connectivity: the state of the art. *Frontiers in Psychology, 6*(August), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01095>
- Fernández-San Martín, M. I., Andrade, C., Molina, J., Muñoz, P. E., Carretero, B., Rodríguez, M., & Silva, A. (2002). Validation of the Spanish version of the geriatric depression scale (GDS) in primary care. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(3), 279–287. <https://doi.org/10.1002/gps.588>
- Fernández, A. L., & Fulbright, R. L. (2015). Construct and Concurrent Validity of the Spanish Adaptation of the Boston Naming Test. *Applied Neuropsychology: Adult, 22*(5), 355–362. <https://doi.org/10.1080/23279095.2014.939178>
- Fischer, P., Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Hoenigschnabl, S., & Gelpi, E. (2007). Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology, 68*, 288–291.

- Fjell, A. M., Sneve, M. H., Storsve, A. B., Grydeland, H., Yendiki, A., & Walhovd, K. B. (2016). Brain Events Underlying Episodic Memory Changes in Aging: A Longitudinal Investigation of Structural and Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, 26(3), 1272–1286. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv102>
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2011). Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3). <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187>
- Flicker, C., Ferris, S. H., & Reisberg, B. (1991). Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006–1009.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini - mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022 - 3956\(75\)90026 - 6](https://doi.org/10.1016/0022 - 3956(75)90026 - 6)
- Frings, L., Dressel, K., Abel, S., Saur, D., Kümmerer, D., Mader, I., ... Hüll, M. (2010). Reduced precuneus deactivation during object naming in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer’s disease, and frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30(4), 334–343. <https://doi.org/10.1159/000320991>
- Friston, K. J. (1994). Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56–78.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/http://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. J. (2012). Ten ironic rules for non-statistical reviewers. *NeuroImage*, 61, 1300–1310. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.018>
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. J. (1993). Functional Connectivity: The Principal-Component Analysis of Large (PET) Data Sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13, 5–14.

- Friston, K. J., Harisson, L., & Penny, W. (2003). Dynamic Causal Modelling. *NeuroImage*, *19*(4), 1273–1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Gold, B. T., Jiang, Y., Jicha, G. a, & Smith, C. D. (2010). Functional response in ventral temporal cortex differentiates mild cognitive impairment from normal aging. *Human Brain Mapping*, *31*(8), 1249–1259. <https://doi.org/10.1002/hbm.20932>
- González-Ramírez, M. T., & Mendoza-González, M. E. (2011). Spanish version of the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ-S). *The Spanish Journal of Psychology*, *14*(1), 385–391. https://doi.org/10.5209/rev_SJOP.2011.v14.n1.35
- González Palau, F., Buonanotte, F., & Cáceres, M. M. (2015). Del deterioro cognitivo leve al trastorno neurocognitivo menor: avances en torno al constructo. *Neurología Argentina*, *7*(1), 51–58.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia.
- Graewe, B., Lemos, R., Ferreira, C., Santana, I., Farivar, R., De Weerd, P., & Castelo-Branco, M. (2013). Impaired processing of 3D motion-defined faces in mild cognitive impairment and healthy aging: An fMRI study. *Cerebral Cortex*, *23*(10), 2489–2499. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs246>
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(13), 4637–4642. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308627101>

- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36. <http://doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Hahn, K., Myers, N., Prigarin, S., Rodenacker, K., Kurz, A., Förstl, H., ... Sorg, C. (2013). Selectively and progressively disrupted structural connectivity of functional brain networks in Alzheimer's disease - revealed by a novel framework to analyze edge distributions of networks detecting disruptions with strong statistical evidence. *NeuroImage*, 81, 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.011>
- Haller, S., Montandon, M.-L., Rodriguez, C., Moser, D., Toma, S., Hofmeister, J., ... Giannakopoulos, P. (2014). Acute Caffeine Administration Effect on Brain Activation Patterns in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 41, 101–112. <https://doi.org/10.3233/JAD-132360>
- Hämäläinen, A., Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Niskanen, E., Tervo, S., ... Soininen, H. (2007). Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 28(12), 1889–1903. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.08.008>
- Hampstead, B. M., Stringer, A. Y., Stilla, R. F., Deshpande, G., Hu, X., Moore, A. B., & Sathian, K. (2011). Activation and effective connectivity changes following explicit-memory training for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(3), 210–222. <https://doi.org/10.1177/1545968310382424>
- Han, S. D., Arfanakis, K., Fleischman, D. a, Leurgans, S. E., Tuminello, E. R., Edmonds, E. C., & Bennett, D. a. (2012). Functional connectivity variations in mild cognitive impairment: associations with cognitive function. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 18(1), 39–48. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001299>

- Han, Y., Wang, J., Zhao, Z., Min, B., Lu, J., Li, K., ... Jia, J. (2011). Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *NeuroImage*, 55(1), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.059>
- Hasse, L., Wang, M., Green, E., & Murphy, C. (2013). Functional connectivity during recognition memory in individuals genetically at risk for Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 34(3), 530–542. <https://doi.org/10.1002/hbm.21451>
- He, X., Qin, W., Liu, Y., Zhang, X., Duan, Y., Song, J., ... Yu, C. (2013). Age-related decrease in functional connectivity of the right fronto-insular cortex with the central executive and default-mode networks in adults from young to middle age. *Neuroscience Letters*, 544, 74–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.044>
- Hirsiger, S., Koppelmans, V., Mérillat, S., Liem, F., Erdeniz, B., Seidler, R. D., & Jäncke, L. (2016). Structural and functional connectivity in healthy aging: Associations for cognition and motor behavior. *Human Brain Mapping*, 37(3), 855–867. <https://doi.org/10.1002/hbm.23067>
- Huang, C. C., Hsieh, W. J., Lee, P. L., Peng, L. N., Liu, L. K., Lee, W. J., ... Lin, C. P. (2015). Age-Related Changes in Resting-State Networks of A Large Sample Size of Healthy Elderly. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 21(10), 817–825. <https://doi.org/10.1111/cns.12396>
- Hunter, J. E., & Schmidt, F. L. (2004). *Methods of meta-analysis - Correcting error and bias in research findings* (SAGE). Thousand Oas, California.
- Jauhiainen, A. M., Pihlajamäki, M., Tervo, S., Niskanen, E., Tanila, H., Hänninen, T., ... Soininen, H. (2009). Discriminating accuracy of medial temporal lobe volumetry and fMRI in mild cognitive impairment. *Hippocampus*, 19(2), 166–175. <https://doi.org/10.1002/hipo.20494>
- Jin, M., Pelak, V. S., & Cordes, D. (2012). Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 30(1), 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.07.007>

- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Susskind-Wilder, L., Connor, D. J., Sabbagh, M. N., & Caselli, R. J. (2004). Hippocampal adaptation to face repetition in healthy elderly and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *42*(7), 980–989. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.11.015>
- Johnson, S. C., Schmitz, T. W., Moritz, C. H., Meyerand, M. E., Rowley, H. a, Alexander, a L., ... Alexander, G. E. (2006). Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *27*(11), 1604–1612. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.017>
- Kaufmann, L., Ischebeck, A., Weiss, E., Koppelstaetter, F., Siedentopf, C., Vogel, S. E., ... Wood, G. (2008). An fMRI study of the numerical Stroop task in individuals with and without minimal cognitive impairment. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *44*(9), 1248–1255. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.11.009>
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N. A., & Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, *40*, 225–237.
- Kircher, T. T., Weis, S., Freymann, K., Erb, M., Jessen, F., Grodd, W., ... Leube, D. T. (2007). Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *78*(8), 812–818. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.104877>
- Kochan, N. a, Breakspear, M., Slavin, M. J., Valenzuela, M., McCraw, S., Brodaty, H., & Sachdev, P. S. (2010). Functional alterations in brain activation and deactivation in mild cognitive impairment in response to a graded working memory challenge. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(6), 553–568. <https://doi.org/10.1159/000322112>
- Krishnan, S., Slavin, M. J., & Tran, T. T. (2006). Mild Cognitive Impairment : Evaluation with 4-T Functional MR Purpose : Methods : Results : Conclusion : *Radiology*, *240*(1), 177–186.

- Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Salazar, J. C., Mendiondo, M. S., & Markesbery, W. R. (2006). Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, *66*, 828–832.
- Lau, W. K. W., Leung, M.-K., Lee, T. M. C., & Law, A. C. K. (2017). Resting-state abnormalities in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *6*, e790. <https://doi.org/doi:10.1038/tp.2016.55>
- Lenzi, D., Serra, L., Perri, R., Pantano, P., Lenzi, G. L., Paulesu, E., ... Macaluso, E. (2011). Single domain amnesic MCI: a multiple cognitive domains fMRI investigation. *Neurobiology of Aging*, *32*(9), 1542–1557. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.09.006>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Oxford Uni). New York.
- Li, B., Liu, L., Friston, K. J., Shen, H., Wang, L., Zeng, L., & Hu, D. (2012). A Treatment-Resistant Default Mode Subnetwork in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *74*(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.007>
- Li, S.-J., Li, Z., Wu, G., Zhang, M.-J., Franczak, M., & Antuono, P. G. (2002). Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology*, *225*(1), 253–259. <https://doi.org/10.1148/radiol.2251011301>
- Liang, P., Li, Z., Deshpande, G., Wang, Z., Hu, X., & Li, K. (2014). Altered causal connectivity of resting state brain networks in amnesic MCI. *PloS One*, *9*(3), e88476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088476>
- Libon, D. J., Xie, S. X., Eppig, J., Wicas, G., Lamar, M., Lippa, C., ... Wambach, D. M. (2010). The heterogeneity of mild cognitive impairment: a neuropsychological analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(1), 84–93. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990993>

- Liu, Z., Zhang, Y., Yan, H., Bai, L., Dai, R., Wei, W., ... Tian, J. (2012). Altered topological patterns of brain networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Psychiatry Research*, 202(2), 118–125. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.03.002>
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., & Juncos-Rabadán, O. (2012). ¿Previene la actividad intelectual el deterioro cognitivo? Relaciones entre reserva cognitiva y deterioro cognitivo ligero. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 47(6), 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.02.006>
- López-Álvarez, J., & Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3–14.
- López-Pousa, S., & Lombardía Fernández, C. (2014). ¿Demencia o trastorno neurocognitivo Mayor? *Alzheimer: Realidades e Investigación en Demencia*, 56, 3–6.
- Machulda, M. M., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., ... Jack, C. R. (2009). Functional magnetic resonance imaging changes in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment during encoding and recognition tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15(3), 372–382. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090523>
- Machulda, M. M., Ward, H. a., Borowski, B., Gunter, J. L., Cha, R. H., O'Brien, P. C., ... Jack, C. R. (2003). Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 61(4), 500–506. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000079052.01016.78>
- Mandzia, J. L., McAndrews, M. P., Grady, C. L., Graham, S. J., & Black, S. E. (2009). Neural correlates of incidental memory in mild cognitive impairment: an fMRI study. *Neurobiology of Aging*, 30(5), 717–730. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.024>

- Miller, S. L., Fenstermacher, E., Bates, J., Blacker, D., Sperling, R. a, & Dickerson, B. C. (2008). Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(6), 630–635. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124149>
- Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): Current vision and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412–2412.
- Morris, J. C. (1997). Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics*, 9(Suppl 1), 173–178.
- Mueller, S., Keeser, D., Reiser, M. F., & Teipel, S. (2012). Functional and Structural MR Imaging in Neuropsychiatric Disorders, Part 1 : Imaging Techniques and Their Application in Mild. *American Journal of NeuroRadiology*, 1845–1850.
- Nelson, H. E. (1982). The National Adult Reading Test (NART): Test Manual. *Windsor, UK: NFER-Nelson*, 124(3), 0–25.
- Ng, K. K., Lo, J. C., Lim, J. K. W., Chee, M. W. L., & Zhou, J. (2016). Reduced functional segregation between the default mode network and the executive control network in healthy older adults: A longitudinal study. *NeuroImage*, 133, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.029>
- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased Functional Connectivity by Aging Is Associated with Cognitive Decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186–2198. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00269
- Organización Mundial de la Salud (2012). LA BUENA SALUD AÑADE VIDA A LOS AÑOS. Información general para el Día Mundial de la Salud 2012. Retrieved October 3, 2018, from http://www.who.int/world_health_day/2012

- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(5), 413–433. <https://doi.org/10.1017/S1355617799555045>
- Parra, M. a, Pattan, V., Wong, D., Beaglehole, A., Lonie, J., Wan, H. I., ... Lawrie, S. M. (2013). Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: an fMRI study. *BMC Psychiatry*, 13(1), 76. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-76>
- Peró, M., Guàrdia, J., Gudayol, E., & Benítez, S. (2012). Complexity, Connectivity, Dynamic Causal Modelling and Structural Equation Models as opener's networks on fMRI experiments. Communication at 5th International Nonlinear Science Conference (Barcelona, March 15th-17th 2012).
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303–309.
- Petrella, J. R., Sheldon, F. C., Prince, S. E., Calhoun, V. D., & Doraiswamy, P. M. (2011). Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology*, 76(6), 511–517. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820af94e>
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323–329. <https://doi.org/10.1093/geronj/37.3.323>
- Pihlajamäki, M., & Sperling, R. a. (2009). Functional MRI assessment of task-induced deactivation of the default mode network in Alzheimer's disease and at-risk older individuals. *Behavioural Neurology*, 21(1), 77–91. <https://doi.org/10.3233/BEN-2009-0231>

- Poettrich, K., Weiss, P. H., Werner, A., Lux, S., Donix, M., Gerber, J., ... Holthoff, V. a. (2009). Altered neural network supporting declarative long-term memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *30*(2), 284–298. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.027>
- Poldrack, R. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N., Worsley, K. J., Brett, M., & Nichols, T. E. (2008). Guidelines for reporting an fMRI study. *NeuroImage*, *40*, 409–414. <https://doi.org/doi:10.1016/j.neuroimage.2007.11.048>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, *59*(3), 2142–2154. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Prodoehl, J., Burciu, R. G., & Vaillancourt, D. E. (2014). Resting state functional magnetic resonance imaging in Parkinson’s disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *14*(6), 448. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0448-6>
- Protzner, A. B., Mandzia, J. L., Black, S. E., & McAndrews, M. P. (2011). Network interactions explain effective encoding in the context of medial temporal damage in MCI. *Human Brain Mapping*, *32*(8), 1277–1289. <https://doi.org/10.1002/hbm.21107>
- Puente, A. N., Faraco, C., Terry, D. P., Brown, C., & Miller, L. S. (2014). Minimal functional brain differences between older adults with and without mild cognitive impairment during the stroop. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *21*(3), 346–369. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.824065>
- Qi, Z., Wu, X., Wang, Z., Zhang, N., Dong, H., Yao, L., & Li, K. (2010). Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *NeuroImage*, *50*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.025>
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, *98*(2), 676–682.

- Reisberg, B., & Ferris, S. H. (1988). Brief Cognitive Rating Scale (BCRS). *Psychopharmacol Bull*, 24, 629–636.
- Rey, A. (1964). *Clinical tests in psychology* (Presses Un). Paris.
- Rocca, M. a, Valsasina, P., Martinelli, V., Misci, P., Falini, A., Comi, G., & Filippi, M. (2012). Large-scale neuronal network dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*, 79(14), 1449–1457. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826d5f10>
- Rombouts, S. a R. B., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 26(4), 231–239. <https://doi.org/10.1002/hbm.20160>
- Rowe, J. B. (2010). Conversion disorder: understanding the pathogenic links between emotion and motor systems in the brain. *Brain*, 133(5), 1295–1297. <https://doi.org/10.1093/brain/awq096>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Sacchet, M. D., & Knutson, B. (2013). Spatial smoothing systematically biases the localization of reward-related brain activity. *NeuroImage*, 66, 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.056>
- Said, S. E., & Dickey, D. A. (1984). Testing for unit roots in autoregressive-moving average models of unknown order. *Biometrika*, 71, 599–607. <http://dx.doi.org/10.1093/biomet/71.3.599>
- Sala-Llonch, R., Bosch, B., Arenaza-Urquijo, E. M., Rami, L., Bargalló, N., Junqué, C., ... Bartrés-Faz, D. (2010). Greater default-mode network abnormalities compared to high order visual processing systems in amnesic mild cognitive impairment: an integrated multi-modal MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(2), 523–539. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101038>

- Schlösser, R. G. M., Wagner, G., & Sauer, H. (2006). Assessing the working memory network: Studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling. *Neuroscience*, *139*(1), 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.037>
- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., ... Lipps, D. B. (2010). Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(5), 721–733. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.005>
- Shakil, S., Magnuson, M. E., Keilholz, S. D., & Lee, C. H. (2014). Cluster-based analysis for characterizing dynamic functional connectivity. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014*, 982–985. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6943757>
- Siman-Tov, T., Bosak, N., Sprecher, E., Paz, R., Eran, A., Aharon-Peretz, J., & Kahn, I. (2017). Early Age- Related Functional Connectivity Decline in High-Order Cognitive Networks. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(January), 330. <http://doi.org/10.3389/FNAGI.2016.00330>
- Smith, J. C., Nielson, K. a, Antuono, P., Lyons, J.-A., Hanson, R. J., Butts, A. M., ... Verber, M. D. (2013). Semantic memory functional MRI and cognitive function after exercise intervention in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *37*(1), 197–215. <https://doi.org/10.3233/JAD-130467>
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-Free Cluster Enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localization in cluster inference. *NeuroImage*, *44*(1), 123–131.
- Smith, G. V., Della Salla, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. M. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, *8*, 311–321.
- Snowdon, D. A. (2003). Healthy Aging and Dementia: Findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, *139*(5), 450–454.

- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., ... Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *30*(7), 1114–1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>
- Sperling, R. (2007). Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1097*, 146–155. <https://doi.org/10.1196/annals.1379.009>
- Staffen, W., Ladurner, G., Höller, Y., Bergmann, J., Aichhorn, M., Golaszewski, S., & Kronbichler, M. (2012). Brain activation disturbance for target detection in patients with mild cognitive impairment: an fMRI study. *Neurobiology of Aging*, *33*(5), 1002.e1-16. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.002>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448–460. [https://doi.org/10.1017.S1355617701020240](https://doi.org/10.1017/S1355617701020240)
- Teipel, S. J., Bokde, A. L. W., Born, C., Meindl, T., Reiser, M., Möller, H.-J., & Hampel, H. (2007). Morphological substrate of face matching in healthy ageing and mild cognitive impairment: a combined MRI-fMRI study. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 7), 1745–1758. <https://doi.org/10.1093/brain/awm117>
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Aging and functional brain networks. *Molecular Psychiatry*, *17*(5), 549–558. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.81>
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>

- Trivedi, M. a, Murphy, C. M., Goetz, C., Shah, R. C., Gabrieli, J. D. E., Whitfield-Gabrieli, S., ... Stebbins, G. T. (2008). fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(2), 123–137. <https://doi.org/10.1159/000148190>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, 15(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. . (2006). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 1065–1073. <https://doi.org/doi:10.1017/S003329170600774>
- Van Den Heuvel, M. P., & Pol, H. (2010). Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Vannini, P., Almkvist, O., Dierks, T., Lehmann, C., & Wahlund, L.-O. (2007). Reduced neuronal efficacy in progressive mild cognitive impairment: a prospective fMRI study on visuospatial processing. *Psychiatry Research*, 156(1), 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.02.003>
- Vemuri, P., Jones, D. T., & Jack Jr., C. R. (2012). Resting state functional MRI in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/alzrt100>
- Villaseñor-Cabrera, T., Guàrdia-Olmos, J., Jiménez-Maldonado, M., Rizo-Curiel, G., & Peró-Cebollero, M. (2010). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in the Mexican population. *Quality and Quantity*, 44(6), 1105–1112. <https://doi.org/10.1007/s11135-009-9263-6>

- Wang, K., Liang, M., Wang, L., Tian, L., Zhang, X., Li, K., & Jiang, T. (2007). Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Human Brain Mapping, 28*(10), 967–978. <https://doi.org/10.1002/hbm.20324>
- Wang, W., Ding, F., & Dai, J. (2012). Maximum likelihood least squares identification for systems with autoregressive moving average noise. *Applied Mathematical Modeling, 36*, 1842–1853.
- Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDonald, B. C., Magee, T. R., Farlow, M. R., ... Saykin, A. J. (2013). Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease, 35*(4), 751–760. <https://doi.org/10.3233/JAD-130080>
- Wang, Z., Liang, P., Jia, X., Jin, G., Song, H., Han, Y., ... Li, K. (2012). The baseline and longitudinal changes of PCC connectivity in mild cognitive impairment: a combined structure and resting-state fMRI study. *PloS One, 7*(5), e36838. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036838>
- Wang, Z., Liang, P., Jia, X., Qi, Z., Yu, L., Yang, Y., ... Li, K. (2011). Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *Journal of the Neurological Sciences, 309*(1–2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.017>
- Wee, C.-Y., Yap, P.-T., Zhang, D., Denny, K., Browndyke, J. N., Potter, G. G., ... Shen, D. (2012). Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks. *NeuroImage, 59*(3), 2045–2056. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.015>
- Wee, C. Y., Yap, P. T., Zhang, D., Wang, L., & Shen, D. (2014). Group-constrained sparse fMRI connectivity modeling for mild cognitive impairment identification. *Brain Structure and Function, 219*(2), 641–656. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0524-8>

- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., ... Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment – Beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240–246. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. a, Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., ... Rao, S. M. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain: A Journal of Neurology*, 132(Pt 8), 2068–2078. <https://doi.org/10.1093/brain/awp157>
- Yao, H., Liu, Y., Zhou, B., Zhang, Z., An, N., Wang, P., ... Jiang, T. (2013). Decreased functional connectivity of the amygdala in Alzheimer's disease revealed by resting-state fMRI. *European Journal of Radiology*, 82(9), 1531–1538. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.03.019>
- Yao, H., Zhou, B., Zhang, Z., Wang, P., Guo, Y., Shang, Y., ... Liu, Y. (2014). Longitudinal alteration of amygdalar functional connectivity in mild cognitive impairment subjects revealed by resting-state FMRI. *Brain Connectivity*, 4(5), 361–370. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0223>
- Yassa, M. a, Stark, S. M., Bakker, A., Albert, M. S., Gallagher, M., & Stark, C. E. L. (2010). High-resolution structural and functional MRI of hippocampal CA3 and dentate gyrus in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment. *NeuroImage*, 51(3), 1242–1252. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.040>
- Ye, M., Yang, T., Qing, P., Lei, X., Qiu, J., & Kiu, G. (2015). Changes of Functional Brain Networks in Major Depressive Disorder: A Graph Theoretical Analysis of Resting- State fMRI. *PLoS ONE*, 10(9), e0133775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133775>
- Zamboni, G., Drazich, E., McCulloch, E., Filippini, N., Mackay, C. E., Jenkinson, M., ... Wilcock, G. K. (2013). Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 49(3), 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.04.011>

- Zanto, T. P., Pa, J., & Gazzaley, A. (2014). Reliability measures of functional magnetic resonance imaging in a longitudinal evaluation of mild cognitive impairment. *NeuroImage*, *84*, 443–452. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.063>
- Zarabozo-Hurtado, D., González-Garrido, A. A., Guàrdia-Olmos, J., Gómez-Velázquez, F. R., & Perú-Cebollero, M. (2014). Neuroimage study on low orthographic competence group. *Anuario de Psicología*, *44*(3), 267–282.
- Zhang, Y.-W., Zhao, Z.-L., Qi, Z., Hu, Y., Wang, Y.-S., Sheng, C., ... Zuo, X.-N. (2017). Local-to-remote cortical connectivity in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, *56*, 138–149.
- Zhang, Z., Liu, Y., Jiang, T., Zhou, B., An, N., Dai, H., ... Zhang, X. (2012). Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *NeuroImage*, *59*(2), 1429–1440. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.049>
- Zhou, X., Zhang, J., Chen, Y., Ma, T., Wang, Y., Wang, J., & Zhang, Z. (2014). Aggravated cognitive and brain functional impairment in mild cognitive impairment patients with type 2 diabetes: a resting-state functional MRI study. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, *41*(3), 925–935. <https://doi.org/10.3233/JAD-132354>
- Zhou, Y., Dougherty, J. H., Hubner, K. F., Bai, B., Cannon, R. L., & Hutson, R. K. (2008). Abnormal connectivity in the posterior cingulate and hippocampus in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *4*(4), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2008.04.006>
- Zhou, Y., Yu, F., & Duong, T. Q. (2013). White matter lesion load is associated with resting state functional MRI activity and amyloid pet but not FDG in mild cognitive impairment and early alzheimer's disease patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI*, *00*, 1–8. <https://doi.org/10.1002/jmri.24550>

Zhu, D., Li, K., Terry, D. P., Puente, a N., Wang, L., Shen, D., ... Liu, T. (2014). Connectome-scale assessments of structural and functional connectivity in MCI. *Human Brain Mapping*, 35(7), 2911–2923. <https://doi.org/10.1002/hbm.22373>

Anexos

Anexo 1. Hoja de consentimiento informado para los participantes del Estudio 3



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ de
20__

Por este medio acepto participar en la investigación denominada “Estudio de la conectividad cerebral en personas con quejas de memoria”. El objetivo general es analizar la conectividad cerebral en personas de más de 50 años, algunas de ellas con quejas de memoria y otras no, para ver así las diferencias en ambos casos y ver su desempeño en tareas de memoria de trabajo.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en asistir a dos sesiones. La primera de ellas será para realizar una evaluación neuropsicológica. En la segunda sesión se realizarán estudios de Resonancia Magnética funcional mientras realizo distintas tareas relacionadas con mi desempeño en memoria.

También se me ha explicado que no corro peligro alguno, que no se me administrará ningún tipo de medicamento, y que no se realizará ningún procedimiento que ponga en riesgo mi salud física o emocional. En caso de requerirlo, el Dr. Andrés González Garrido se compromete a responder todas las dudas que surgieran sobre el procedimiento mencionado.

Consiento de manera voluntaria mi participación siempre y cuando pueda desistir de la misma en cualquier momento, y se mantengan en estricta confidencialidad mi nombre y cualquier información que proporcione. Este consentimiento no libera a los investigadores o a las instituciones de su responsabilidad ética conmigo.

Nombre y firma del participante

