



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Benxamín
Varela López

Tesis doctoral

DE LA COMPENSACIÓN AL
DETERIORO: CONECTIVIDAD
FUNCIONAL CEREBRAL EN EL
CONTINUUM DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER Y MODULACIÓN DE
LA RESERVA COGNITIVA EN EL
ENVEJECIMIENTO SALUDABLE

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica

TESIS DOCTORAL

**DE LA COMPENSACIÓN AL DETERIORO:
CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL
EN EL CONTINUUM DE LA ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER Y MODULACIÓN DE LA
RESERVA COGNITIVA EN EL
ENVEJECIMIENTO SALUDABLE**

Autor

Benxamín Varela López

Directores: Santiago Galdo Álvarez y Fernando Díaz Fernández

Tutor/a: Santiago Galdo Álvarez

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA / LUGO

AGRADECIMIENTOS

Hace más de una década llegué a Santiago de Compostela, esa ciudad que, sin darme cuenta, se fue transformando en mi segunda casa. Aunque mi corazón siempre estará en Perillo, Santiago se convirtió en una realidad paralela en mi vida dejando una profunda huella en mi ser.

Durante estos años, he crecido más de lo que imaginaba, tanto a nivel profesional como personal. Por supuesto decir que, este viaje no habría sido posible sin mis padres y hermanos, quienes han sido mi empuje y refugio en cada paso. A ellos se suma mi escolta social, una red de amistades espectacular que tejí entre las calles de perillo y la residencia universitaria.

Desde el inicio de mis estudios, siempre supe que quería escribir una Tesis Doctoral, y que mi rama era la Psicobiología. Este enfoque me ofrecía algo único a mi parecer: la posibilidad de entender los aspectos de la *psique* y la conducta humana desde un enfoque reduccionista, sí, pero operable y tangible ¿Un reflejo de mi cobardía? Seguramente.

Tras finalizar mis estudios de grado y máster, llegó el momento de enfrentar el desafío. Fue entonces cuando apareció Santi, el profesor de lustrosa e indómita melena metalera que ya había captado mi atención en primero de carrera, durante las prácticas de Fundamentos Biológicos de la Conducta, su habilidad como docente me dejó improntado. Años después, tuviste la generosidad de aceptarme como doctorando, confiando en mí pese a que apenas nos conocíamos. Santi, tu papel en esta tesis ha sido decisivo. Has sido mucho más que un tutor: siempre atento a mis miedos y dudas, con una paciencia inagotable, has respetado mis ritmos, incluso cuando iban en contra de cualquier calendario académico, y la verdad... también nos lo hemos sabido pasar bien. Gracias Santi, ya no eres mi tutor pero si mi amigo.

A mis compañeras, gracias. Miguel y Sara, no solo sois compañeros de trabajo, sois algo más. Miguel, contigo aprendí mucho más que de neuroimagen. Y Sara, desde aquel curso de Python me convertí en tu 'hooligan', tu fan incondicional. Estoy seguro de que os espera un futuro brillante, y me siento afortunado de haber compartido esta etapa con vosotros. Susana, Rocío, Kenia y Samantha, las "madres superiores": sois un pilar fundamental, no solo por vuestro desempeño en los proyectos en los que participáis, sino también por ser un faro para quienes os seguimos en el mundo académico, que, aunque fascinante, puede resultar abrumador. Alba, no puedo dejar de mencionar el congreso de Barcelona. Entre risas y aprendizajes, hasta me enseñaste a hacer Taichí. Aunque esta etapa llegue a su fin, prometo seguir enriqueciendo vuestro vocabulario con el dialecto *perillense*.

No puedo olvidar a los profesores Montserrat, Mónica y Fernando, quienes con su guía y experiencia me han ayudado a superar esta etapa. Gracias por vuestra paciencia y confianza, en especial a Fernando, codirector de la presente Tesis Doctoral.

A todos vosotros, gracias. Esta tesis no habría sido posible sin vuestro apoyo, y no estoy hablando bulto. Lo que aquí acaba no es solo un trabajo académico, sino un reflejo del camino que hemos recorrido juntos.

"—*Quisiera que siempre fuera así* —dijo él.
—*Siempre es sólo un momento* —respondió ella."

Michael Ende, *La historia interminable*.

Índice

Resumen.....	8
Resumo.....	10
Abstract	12
Glosario de abreviaturas.....	14
Sección I. Introducción	17
Capítulo 1. La transición demográfica y sus consecuencias.....	17
Capítulo 2. Definición y Bases de la enfermedad de Alzheimer.....	19
2.1. Bases neuropatológicas	19
2.1.1. La hipótesis de la cascada amiloide	20
2.1.2. Otras hipótesis etiopatogénicas de la EA.....	21
2.2. Factores genéticos	23
Capítulo 3. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Historia y Criterios Actuales	25
Capítulo 4. La EA como Continuo: Progresión y Diagnóstico	30
4.1. Declive Cognitivo Subjetivo	30
4.2. Deterioro Cognitivo Leve.....	32
Capítulo 5. Resonancia magnética nuclear	35
5.1. Tipos de análisis en el contexto de la conectividad funcional	37
5.1.1. Medidas de conectividad a nivel de semilla	38
5.1.2. Medidas de conectividad a nivel de vóxel	39
5.1.3. Análisis de conectividad funcional temporales.....	41
Capítulo 6. Conectividad funcional en el continuum de la EA	43
Capítulo 7. Reserva cognitiva como factor modulador de la conectividad funcional en el envejecimiento y la EA	50
Capítulo 8. Justificación de la Tesis Doctoral	53
Sección II. Objetivos e Hipótesis.....	55
Sección III. Metodología.....	58
Capítulo 9. Metodología.....	58
9.1. Muestra.....	58
9.2. Evaluación Neuropsicológica y Clasificación de Grupos	58
9.3. Parámetros de Adquisición de Imágenes.....	62
9.4. Preprocesado de las imágenes de resonancia magnética.....	63
9.5. Procedimiento de eliminación del ruido (Denoising)	63
9.6. Análisis de datos.....	64
9.6.1. Análisis de Componentes Independientes (ICA).....	64
9.6.2. Análisis de Conectividad Basado en Semilla (SBA)	64
9.6.3. Medidas adicionales	65
9.7. Modelos estadísticos	65
Sección IV. Resultados y Discusión	66

Capítulo 10. Estudio 1: Reserva cognitiva, rendimiento neurocognitivo y redes de estado de reposo de alto orden en el envejecimiento cognitivamente no deteriorado.....	66
Capítulo 11. Estudio 2: Alteraciones en la conectividad funcional en individuos con quejas cognitivas subjetivas y atrofia hipocámpica	81
11.1. Introducción.....	81
11.2. Métodos	83
11.2.1. Participantes.....	83
11.2.2. Parámetros de adquisición	85
11.2.3. Preprocesamiento de datos.....	86
11.2.4. Análisis de conectividad basada en semillas (SBA).....	87
11.2.5. Correlación parcial y análisis dinámico de componentes independientes (Dyn-ICA)	87
11.3. Resultados.....	88
11.3.1. Análisis de conectividad basado en semillas	88
11.3.2. Análisis de correlación.....	96
11.3.3. Análisis temporal Dyn-ICA	96
11.4. Discusión	98
Capítulo 12. Estudio 3: Compensación frente a deterioro en las redes funcionales en los subtipos de deterioro cognitivo leve amnésico.....	103
Capítulo 13. Discusión general.....	122
<i>Sección V. Conclusiones.....</i>	<i>127</i>
Conclusions	131
<i>Sección VI. Referencias bibliográficas.....</i>	<i>133</i>
<i>Sección VII. Anexos</i>	<i>155</i>
13.1. ANEXO I: ARTÍCULOS PUBLICADOS.....	155
13.1.1. Artículo 1:.....	155
13.1.2. Artículo 2:	157
13.2. ANEXO II: CONSIDERACIONES ÉTICAS	159

Financiación

Esta Tesis Doctoral se desarrolla en el marco de un proyecto de investigación financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España (referencias PSI2017-89389-C2-R y PID2020-114521RB-C21/C22), liderado por el doctor Fernando Díaz Fernández y la doctora Montserrat Zurrón Ocio como investigadores principales. Además, el proyecto recibió financiación complementaria de la Xunta de Galicia a través de las Ayudas para la Consolidación y Estructuración de Unidades de Investigación Competitivas del Sistema Universitario de Galicia: GRC (GI-1807-USC, referencias ED431-2017/27 y ED431C-2021/04), con el apoyo de fondos FEDER. Además, el autor de esta tesis contó con una beca predoctoral otorgada por la Xunta de Galicia (Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional e Universidades, Ref. ED481A).

Conflicto de interés

Yo, Benxamín Varela López, declaro que no existe ningún conflicto de interés relacionado con el desarrollo y los resultados presentados en este trabajo.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta las funciones cognitivas y la independencia en actividades diarias. Dentro del continuum que abarca desde el envejecimiento saludable hasta la demencia por EA, el estudio de la conectividad funcional cerebral se ha consolidado como una herramienta esencial para identificar marcadores tempranos de la enfermedad y caracterizar procesos de compensación y deterioro. Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo principal explorar los patrones de conectividad funcional a lo largo de este continuum y su relación con el rendimiento cognitivo. A través de la resonancia magnética funcional en estado de reposo, se evaluó cómo la reserva cognitiva (RC) modula la conectividad en redes atencionales durante el envejecimiento saludable y cómo se manifiestan alteraciones en redes cerebrales vinculadas a las etapas preclínicas y prodrómicas de la EA.

En el **Estudio 1**, se analizó la modulación de la RC en la conectividad de la Red Atencional Dorsal (DAN) y la Red de Control Frontoparietal (FPCN). Utilizando el índice holístico CRIq para evaluar la RC, se observó que mayores niveles de RC se asociaban con mayor conectividad en regiones frontales de la FPCN y menor conectividad en la DAN, correlacionándose con un mejor rendimiento en funciones ejecutivas, memoria y lenguaje. Estos hallazgos posicionan a la FPCN y la DAN como posibles proxys neurofuncionales de la RC y como objetivos prometedores para intervenciones en el envejecimiento saludable.

En el **Estudio 2**, se investigó la conectividad funcional de la Red por Defecto (DMN) en individuos con declive cognitivo subjetivo (DCS), considerando un subgrupo con atrofia hipocámpica como marcador de riesgo para EA (DCS+). La DMN mostró hiperconectividad en ambos grupos con DCS respecto al grupo control, siendo más marcada en el grupo DCS+. Este último presentó, además, incrementos en anticorrelaciones con redes de tarea, asociados a un peor rendimiento ejecutivo. Los resultados subrayan la relevancia de la atrofia hipocámpica como marcador específico de DCS+ y como herramienta para mejorar la caracterización de este subtipo dentro del continuum de la EA.

El **Estudio 3** abordó las etapas prodrómicas de la EA mediante la conectividad funcional de las redes DMN, de Saliencia (SAL) y FPCN, en subtipos de deterioro cognitivo leve amnésico (DCLa): unidominio (DCLau) y multidominio (DCLam). El grupo DCLam mostró una hiperconectividad en regiones frontales y parietales de la DMN, junto con una desconexión entre la DMN y la SAL, patrones asociados a un peor rendimiento en memoria. Además, presentó una conectividad disminuida en regiones parieto-occipitales de la FPCN, correlacionándose con déficits en múltiples dominios cognitivos. En contraste, el grupo DCLau evidenció una mayor conectividad en regiones frontales de la FPCN, correlacionada con un mejor rendimiento en lenguaje, lo que apunta a mecanismos compensatorios frente al deterioro funcional. Asimismo, ambos grupos mostraron una alteración en la interacción entre la DMN y la SAL, siendo más pronunciada en el DCLam, lo que sugiere un impacto progresivo en la homeostasis cerebral.

En conjunto, los resultados destacan la relevancia del estudio de la conectividad funcional como herramienta para caracterizar las etapas del continuum de la EA y su relación con el rendimiento cognitivo. Se identificó el papel de la RC en la modulación funcional de

redes como la FPCN y la DAN en el envejecimiento saludable, así como la hiperconectividad de la DMN como un fenómeno progresivo transversal al continuum de la EA, desde el DCS hasta el DCLa. Este incremento en la dominancia de la DMN afecta su interacción con la SAL y compromete la capacidad compensatoria de la FPCN, influyendo en la homeostasis cerebral. Estos hallazgos tienen implicaciones clave para el desarrollo de biomarcadores funcionales y estrategias terapéuticas dirigidas a las etapas iniciales de la EA.

Resumo

A enfermidade de Alzheimer (EA) é un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta as funcións cognitivas e a independencia nas actividades cotiás. Dentro do continuum que abrangue desde o envellecemento saudable ata a demencia debida á EA, o estudo da conectividade funcional cerebral consolidouse como unha ferramenta esencial para identificar marcadores temperáns da enfermidade e caracterizar procesos de compensación e deterioro. Esta Tese Doutoral ten como obxectivo principal explorar os patróns de conectividade funcional ao longo deste continuum e a súa relación co rendemento cognitivo. A través da resonancia magnética funcional en estado de repouso, avalíouse como a reserva cognitiva (RC) modula a conectividade en redes atencionais durante o envellecemento saudable e como se manifestan alteracións en redes cerebrais vinculadas ás etapas preclínicas e prodrómicas da EA.

No **Estudo 1**, analizouse a modulación da RC na conectividade da Rede Atencional Dorsal (DAN) e da Rede de Control Frontoparietal (FPCN). Utilizando o índice holístico CRIq para avaliar a RC, observouse que maiores niveis de RC se asociaban cunha maior conectividade en rexións frontais da FPCN e cunha menor conectividade na DAN, correlacionándose cun mellor rendemento en funcións executivas, memoria e linguaxe. Estes achados sitúan a FPCN e a DAN como posibles proxys neurofuncionais da RC e como obxectivos prometedores para intervencións no envellecemento saudable.

No **Estudo 2**, investigouse a conectividade funcional da Rede por Defecto (DMN) en individuos con declive cognitivo subxectivo (DCS), considerando un subgrupo con atrofia hipocampal como marcador de risco para EA (DCS+). A DMN mostrou hiperconectividade en ambos os grupos con DCS respecto ao grupo control, sendo máis pronunciada no grupo DCS+. Este último presentou, ademais, incrementos nas anticorrelacións con redes de tarefa, asociadas a un peor rendemento executivo. Os resultados subliñan a relevancia da atrofia hipocampal como marcador específico de DCS+ e como ferramenta para mellorar a caracterización deste subtipo dentro do continuum da EA.

O **Estudo 3** abordou as etapas prodrómicas da EA mediante a conectividade funcional das redes DMN, de Saliencia (SAL) e FPCN, en subtipos de deterioro cognitivo lixeiro amnésico (DCLa): unidominio (DCLau) e multidominio (DCLam). O grupo DCLam mostrou unha hiperconectividade en rexións frontais e parietais da DMN, xunto cunha desconexión entre a DMN e a SAL, patróns asociados a un peor rendemento en memoria. Ademais, presentou unha conectividade diminuída en rexións parieto-occipitais da FPCN, correlacionándose con déficits en múltiples dominios cognitivos. En contraste, o grupo DCLau evidenciou unha maior conectividade en rexións frontais da FPCN, correlacionada cun mellor rendemento en linguaxe, o que apunta a mecanismos compensatorios fronte ao deterioro funcional. Así mesmo, ambos os grupos mostraron unha alteración na interacción entre a DMN e a SAL, sendo máis pronunciada no DCLam, o que suxire un impacto progresivo na homeostase cerebral.

En conxunto, os resultados destacan a relevancia do estudo da conectividade funcional como ferramenta para caracterizar as etapas do continuum da EA e a súa relación co rendemento cognitivo. Identificouse o papel da RC na modulación funcional de redes como a FPCN e a DAN no envellecemento saudable, así como a hiperconectividade da

DMN como un fenómeno progresivo transversal ao continuum da EA, desde o DCS ata o DCLa. Este incremento na dominancia da DMN afecta a súa interacción coa SAL e compromete a capacidade compensatoria da FPCN, influíndo na homeostase cerebral. Estes achados teñen implicacións clave para o desenvolvemento de biomarcadores funcionais e estratexias terapéuticas dirixidas ás etapas iniciais da EA.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that impairs cognitive functions and independence in daily activities. Within the continuum that spans from healthy aging to dementia due to AD, the study of brain functional connectivity has emerged as a crucial tool for identifying early disease markers and characterizing compensation and deterioration processes. This doctoral thesis aims to explore functional connectivity patterns across this continuum and their relationship with cognitive performance. Using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), the modulation of cognitive reserve (CR) in attentional networks during healthy aging and alterations in brain networks associated with preclinical and prodromal stages of AD were evaluated.

In **Study 1**, the modulation of CR in the connectivity of the Dorsal Attention Network (DAN) and the Frontoparietal Control Network (FPCN) was analyzed. Using the holistic CRIq index to assess CR, higher CR levels were associated with increased connectivity in frontal regions of the FPCN and decreased connectivity in the DAN, correlating with better performance in executive functions, memory, and language. These findings position the FPCN and DAN as potential neurofunctional proxies of CR and promising targets for interventions in healthy aging.

Study 2 investigated the functional connectivity of the Default Mode Network (DMN) in individuals with subjective cognitive decline (SCD), including a subgroup with hippocampal atrophy as a risk marker for AD (SCD+). The DMN exhibited hyperconnectivity in both SCD groups compared to controls, with more pronounced effects in the SCD+ group. Additionally, SCD+ individuals showed increased anticorrelations with task-positive networks, associated with poorer executive performance. These results highlight hippocampal atrophy as a specific marker for SCD+ and as a tool to enhance the characterization of this subtype within the AD continuum.

Study 3 focused on the prodromal stages of AD by examining the functional connectivity of the DMN, Salience Network (SAL), and FPCN in subtypes of amnesic mild cognitive impairment (aMCI): single-domain (aMCIs) and multiple-domain (aMCIm). The aMCIm group exhibited hyperconnectivity in frontal and parietal regions of the DMN, coupled with a disconnection between the DMN and SAL, patterns associated with poorer memory performance. Additionally, they showed reduced connectivity in parieto-occipital regions of the FPCN, correlating with deficits across multiple cognitive domains. Conversely, the aMCIs group demonstrated greater connectivity in frontal regions of the FPCN, correlated with better language performance, indicating compensatory mechanisms for functional decline. Both groups also displayed disrupted DMN-SAL interactions, more pronounced in aMCIm, suggesting a progressive impact on brain homeostasis.

Overall, the findings underscore the relevance of studying functional connectivity as a tool to characterize the stages of the AD continuum and their relationship with cognitive performance. The role of CR in functionally modulating networks such as the FPCN and DAN during healthy aging was identified, along with DMN hyperconnectivity as a progressive phenomenon spanning the AD continuum, from SCD to aMCI. This increased dominance of the DMN affects its interaction with the SAL and undermines the

compensatory capacity of the FPCN, influencing brain homeostasis. These insights have key implications for developing functional biomarkers and therapeutic strategies targeting the early stages of AD.

Glosario de abreviaturas

- ^1H : Hidrógeno (Isótopo del hidrógeno utilizado en RMN)
- A β : Beta Amiloide
- ACC: Corteza Cingulada Anterior
- AD: Alzheimer's Disease (Enfermedad de Alzheimer)
- ADRDA: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
- AInsula: Ínsula Anterior
- aMCI: Amnesic Mild Cognitive Impairment (Deterioro Cognitivo Leve Amnésico)
- aCompCor: Anatomical Component Correction
- APOE: Apolipoproteína E
- ALFF: Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (Amplitud de Fluctuaciones de Baja Frecuencia)
- fALFF: fractional Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (Amplitud Fraccional de Fluctuaciones de Baja Frecuencia)
- AT(N): Modelo de clasificación de biomarcadores para EA (Beta-Amiloide [A], Tau Fosforilada [T], Neurodegeneración [N])
- BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination
- BOLD: Blood-Oxygen-Level-Dependent
- BV/CSF: Brain Volume / Cerebrospinal Fluid Ratio (Índice de Volumen Cerebral / Líquido Cefalorraquídeo)
- CAMCOG-R: Cambridge Cognitive Assessment Revised
- CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
- CompAS: Compostela Aging Study
- CONN: Toolbox CONN para análisis de rs-fMRI
- CR+: Cognitive Reserve High (Reserva Cognitiva Alta)
- CR-: Cognitive Reserve Low (Reserva Cognitiva Baja)
- CRIq: Cognitive Reserve Index Questionnaire
- CU: Cognitivamente No Afectados
- CVLT: California Verbal Learning Test
- DAN: Dorsal Attention Network (Red de Atención Dorsal)
- DCLa: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico
- DCLam: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Multidominio
- DCLau: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Unidominio
- DMN: Default Mode Network (Red en Modo Predeterminado)
- DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
- Dyn-ICA: Dynamic Independent Component Analysis (Análisis Dinámico de Componentes Independientes)
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- EPI: Echo Planar Imaging
- FDR: False Discovery Rate
- FEF: Campo Ocular Frontal
- FPCN: Fronto-Parietal Control Network (Red Frontoparietal de Control)

- fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging (Resonancia Magnética Funcional)
- GCOR: Global Correlation (Correlación Global)
- GI-1807-USC: Grupo de Investigación en Neurociencia Cognitiva Aplicada y Psicogerontología
- GDS-15: Geriatric Depression Scale (versión de 15 ítems)
- GLM: General Linear Model
- HRF: Hemodynamic Response Function (Función de Respuesta Hemodinámica)
- IHC: Interhemispheric Correlation (Correlación Interhemisférica)
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- IPS: Surco Intraparietal
- IWG: International Working Group
- LCR: Líquido Ceforraquídeo
- LCOR: Local Correlation (Correlación Local)
- LPC: Corteza Parietal Lateral por sus siglas en inglés
- LPFC: Corteza Prefrontal Lateral por sus siglas en inglés
- LTM: Lóbulo Temporal Medial
- MCI: Mild Cognitive Impairment (Deterioro Cognitivo Leve)
- md-aMCI: Amnestic Mild Cognitive Impairment Multiple Domain (Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Multidominio)
- MMSE: Mini-Mental State Examination
- MNI: Montreal Neurological Institute
- MPFC: Corteza Prefrontal Medial
- MPRAGE: Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
- NOMIS: Normative Morphometry Image Statistics
- NIA: National Institute on Aging
- NIA-AA: National Institute on Aging and Alzheimer's Association
- PCC: Corteza Precúnea
- PHG: Giro Parahipocámpico
- PPC: Corteza Parietal Posterior
- pPHG: Giro Parahipocámpico Posterior
- QAM: Questionnaire d'Auto-évaluation de la Mémoire
- RCOR: Radial Correlation (Correlación Radial)
- RF: Radiofrecuencia
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- ROI: Region of Interest (Región de Interés)
- ROS: Reactive Oxygen Species (Especies Reactivas de Oxígeno)
- RPFC: Corteza Prefrontal Rostral
- rs-fMRI: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging (Resonancia Magnética Funcional en Estado de Reposo)
- SAL: Saliency Network (Red de Saliencia)
- SBA: Seed-Based Analysis (Análisis Basado en Semilla)
- SCD: Subjective Cognitive Decline (Declive Cognitivo Subjetivo)
- SCD+: Declive Cognitivo Subjetivo con Atrofia

- SCD-: Declive Cognitivo Subjetivo sin Atrofia
- sd-aMCI: Amnestic Mild Cognitive Impairment Single Domain (Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Unidominio)
- SPM12: Statistical Parametric Mapping, versión 12
- WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition
- WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

Sección I. Introducción

Capítulo 1. La transición demográfica y sus consecuencias

Uno de los cambios demográficos más significativos de los siglos XX y XXI es el envejecimiento global de la población. Este fenómeno, impulsado por el aumento de la esperanza de vida (propiciado por las mejoras en la salud pública y por los avances médicos y farmacológicos, junto a factores como la reducción de las tasas de fertilidad), ha tenido profundas consecuencias sociales, económicas y políticas, siendo uno de los factores clave detrás del aumento de la prevalencia de enfermedades crónicas y neurodegenerativas, como las demencias (Sosa-Ortiz et al., 2012).

Este proceso de envejecimiento global poblacional comenzó en los países de ingresos altos, pero actualmente se observa un crecimiento acelerado en los países de ingresos medios y bajos (Sosa-Ortiz et al., 2012). Las proyecciones indican que, para el año 2045, la población de personas mayores superará por primera vez a la de niños, lo que plantea retos en cuanto a la sostenibilidad de los sistemas de salud y las políticas de protección social (Sosa-Ortiz et al., 2012). En este contexto, las enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA), han cobrado una relevancia especial debido al impacto que tienen tanto en la salud pública como en la vida de los afectados.

En España, el envejecimiento poblacional sigue una tendencia similar a la observada a nivel global. Según estimaciones del Instituto Nacional de Estadística (INE), el Índice de Envejecimiento, que mide la proporción de personas mayores de 64 años en relación con la población menor de 16, aumentó del 106,48% en 2001 al 129,11% en 2021, evidenciando el claro proceso de envejecimiento de la sociedad española.

En la Comunidad Autónoma de Galicia, esta tendencia es aún más marcada. En 2021, el Índice de Envejecimiento en Galicia alcanzó el 207,32%, comparado con el 157,10% en 2001 (INE, 2021). Esto significa que, en Galicia, por cada persona menor de 16 años, existen más de dos personas mayores de 64 años, lo que la sitúa entre las comunidades con el envejecimiento poblacional más acentuado a nivel mundial.

En el contexto del envejecimiento global de la población, la OMS estima en su informe de 2018 que más de 152 millones de personas desarrollarán algún tipo de demencia para el año 2050, lo que conllevará un aumento considerable en el gasto social y sanitario, además de un impacto negativo en la calidad de vida de los afectados y sus cuidadores

(Patterson, 2018). Dentro de las demencias, la EA se erige como la principal causa de deterioro cognitivo y demencia en personas mayores de 65 años en todo el mundo (Atri, 2019; Monfared et al., 2022), lo que resalta la urgencia de abordar este problema desde una perspectiva tanto científica como social.

En España, la prevalencia de la EA se distribuye de manera desigual según la edad. Los estudios sugieren que afecta a menos del 1% de las personas entre 40 y 65 años, pero este porcentaje aumenta a medida que se incrementa la edad, llegando al 39,2% en personas mayores de 90 años (INE, 2020). En términos económicos, el cuidado de personas con EA tiene un impacto considerable, no solo debido a los costes directos, como visitas médicas, hospitalizaciones y tratamientos, sino también a los costes indirectos (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019). Aproximadamente el 85% del coste asociado con la atención de pacientes con EA es asumido por las familias, mientras que solo el 15% es cubierto por los sistemas sociales y sanitarios (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019), afectando profundamente la calidad de vida de los familiares y cuidadores, quienes a menudo deben reorganizar sus vidas para proporcionar cuidados continuos. Las familias se ven enfrentadas no solo a la presión económica, sino también a un desgaste emocional y físico significativo, lo que impacta negativamente en su bienestar general (Coon & Edgerly, 2009; Reiss et al., 2022). Así, el cuidado de personas con EA implica un coste a nivel personal y social que va más allá de lo económico, afectando el día a día de los cuidadores y el equilibrio familiar. Dada la relevancia social, económica y sanitaria de esta problemática, la presente Tesis Doctoral se centra en esta enfermedad.

Capítulo 2. Definición y Bases de la enfermedad de Alzheimer

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo que afecta amplias áreas de la corteza cerebral y el hipocampo (Masters et al., 2015). Se caracteriza por un continuum que abarca desde etapas preclínicas, donde los cambios neuropatológicos comienzan a desarrollarse sin manifestaciones clínicas evidentes, hasta etapas prodrómicas, marcadas por un deterioro cognitivo leve (DCL) que incluye déficits objetivos en pruebas neuropsicológicas, pero con funcionalidad preservada en gran medida. Finalmente, en la etapa clínica, se evidencia una pérdida progresiva de memoria, capacidades cognitivas y funcionalidad en las actividades de la vida diaria, que avanza hasta que los pacientes pierden la capacidad de valerse por sí mismos (Jack et al., 2024; Marasco, 2020). Este enfoque en el continuum biológico-clínico ha permitido una comprensión más matizada de la enfermedad y ha guiado avances en la investigación y el diagnóstico (Petersen, 2016).

2.1. Bases neuropatológicas

El avance en la investigación sobre la EA ha permitido identificar los mecanismos neuropatológicos clave que podrían subyacer a la enfermedad. Desde una perspectiva bioquímica, se ha observado que la patología se caracteriza principalmente por la acumulación anormal de dos proteínas: la beta amiloide ($A\beta$), que se deposita en el espacio extracelular formando placas neuríticas, y la proteína tau, que se acumula intracelularmente en forma de ovillos neurofibrilares. Estos depósitos se distribuyen de manera progresiva en diversas regiones cerebrales, provocando una neurodegeneración que sigue un patrón espacial bien definido (Kurkinen et al., 2023; Masters et al., 2015).

El modelo de Braak y Braak (1991) describe el patrón de progresión de los ovillos neurofibrilares, que comienza en las estructuras del lóbulo temporal medial (LTM), como la corteza entorrinal y el hipocampo, áreas cruciales para la memoria episódica. A medida que la enfermedad avanza, estas lesiones se extienden a otras regiones límbicas y neocorticales, lo que agrava el deterioro cognitivo y funcional de los pacientes (Braak & Braak, 1991).

Recientes investigaciones han demostrado que los depósitos de proteínas patológicas, como la proteína tau y la beta amiloide, pueden difundirse en el cerebro de una manera similar a los priones. Este fenómeno implica que las proteínas patológicas, una vez agregadas en una región del cerebro, pueden propagarse a regiones conectadas

anatómicamente, provocando daño neuronal. En el caso de la EA, se ha observado que los ovillos neurofibrilares de tau se agrupan primero en las regiones del LTM, como las áreas transentorrinal y entorrinal, y luego se extienden a regiones corticales adyacentes, afectando la conectividad y la homeostasis cerebral (Goedert et al., 2010; Walker et al., 2016). Esta difusión de las proteínas patológicas parece desempeñar un papel clave en la progresión de la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la EA (Goedert et al., 2010; Olsson et al., 2018; Walker et al., 2016).

2.1.1. La hipótesis de la cascada amiloide

La **hipótesis de la cascada amiloide** fue formulada por primera vez en 1991 por John Hardy y David Allsop, y postula que la EA se inicia con la acumulación del péptido A β en el cerebro. Esta acumulación desencadena una serie de eventos patológicos que incluyen la fosforilación de la proteína tau, la formación de ovillos neurofibrilares, la disfunción sináptica, activación de la microglía y, en última instancia, la muerte neuronal (Hardy & Allsop, 1991; Monfared et al., 2022).

El apoyo a esta hipótesis proviene principalmente de estudios genéticos en formas familiares de EA de inicio temprano, causadas por mutaciones dominantes en los genes APP, PS1 y PS2. Estas mutaciones conducen a una producción alterada de A β , lo que favorece su acumulación en el cerebro a edades tempranas (Hardy & Higgins, 1992; Hardy & Allsop, 1991). Esta hipótesis ha dominado la investigación sobre la EA, el desarrollo de fármacos y los ensayos clínicos durante las últimas décadas (Kurkinen et al., 2023).

A pesar de su influencia en la investigación, la hipótesis de la cascada amiloide ha sido objeto de controversia (Dubois et al., 2021; Kurkinen et al., 2023; Snowden, 1997). Un desafío importante de una **definición puramente biológica** es la disociación entre los cúmulos proteicos y los síntomas clínicos. Se ha demostrado que la mera presencia de depósitos de A β y tau no siempre predice el desarrollo de síntomas clínicos como el deterioro cognitivo o la demencia. De hecho, muchos individuos cognitivamente normales presentan los mismos niveles de estas proteínas patológicas que los pacientes con Alzheimer, como lo evidencian estudios post mortem y mediante Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) (Dubois et al., 2021; Knopman et al., 2003; Kurkinen et al., 2023; Price & Morris, 1999). Además, estudios longitudinales muestran que la mayoría de las personas con acumulación de amiloide permanecen cognitivamente estables a lo

largo del tiempo evidenciando una **baja precisión predictiva** del diagnóstico basado exclusivamente en estos biomarcadores (Dubois et al., 2021; Parnetti et al., 2019; Younes et al., 2019).

Los ensayos clínicos dirigidos a reducir los niveles de A β han arrojado resultados controvertidos. Aunque algunos tratamientos, como los inhibidores de secretasas y los anticuerpos anti-A β , han logrado disminuir la acumulación de esta proteína, no han demostrado una mejora clara en el deterioro cognitivo de los pacientes (Dubois et al., 2021; Fan & Wang, 2020; Kurkinen et al., 2023). Además, varios de estos tratamientos han causado efectos adversos graves, como edemas cerebrales, microhemorragias y un empeoramiento cognitivo en los participantes (Kurkinen et al., 2023).

Otra cuestión problemática de este abordaje es el solapamiento con otras patologías, como la demencia con cuerpos de Lewy, que puede complicar el diagnóstico basado exclusivamente en biomarcadores de Alzheimer (Dubois et al., 2021).

2.1.2. Otras hipótesis etiopatogénicas de la EA

Además de las hipótesis clásicas como la hipótesis amiloide y la hipótesis de tau, en los últimos años se han propuesto diversas teorías que buscan explicar los complejos mecanismos subyacentes a la patogénesis de la EA. Estas hipótesis reflejan la naturaleza multifactorial y heterogénea de la enfermedad. A continuación, se describen algunas de las hipótesis más relevantes (Zhang et al., (2024):

1. Hipótesis colinérgica:

Esta hipótesis fue una de las primeras en intentar explicar la EA. Propone que el deterioro de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert, y la consecuente disminución en la síntesis de acetilcolina, son responsables de los déficits cognitivos observados en la EA. Aunque los inhibidores de la acetilcolinesterasa han demostrado cierta eficacia en el manejo sintomático, las limitaciones de esta hipótesis residen en su incapacidad para explicar completamente la progresión de la enfermedad.

2. Hipótesis de la neuroinflamación:



La neuroinflamación, impulsada por la activación de la microglía, contribuye a la patogénesis de la EA. Se postula que factores como el A β y tau provocan una

respuesta inflamatoria que agrava la neurodegeneración, con la participación de genes como APOE4.

3. **Hipótesis del estrés oxidativo:**

El estrés oxidativo resulta de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante del cerebro. Este fenómeno, impulsado por la disfunción mitocondrial y la acumulación de metales como el hierro y el cobre, provoca daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN neuronal. En la EA, el estrés oxidativo se amplifica por la acumulación de A β , que induce la producción de ROS y exacerba la disfunción mitocondrial, y por la proteína tau hiperfosforilada, que altera el transporte axonal y potencia la disrupción metabólica. Este estrés oxidativo no solo contribuye directamente al deterioro neuronal, sino que también actúa en sinergia con procesos neuroinflamatorios y alterando la homeostasis sináptica, lo que intensifica la progresión de la enfermedad.

4. **Hipótesis del desequilibrio de iones metálicos:**

La acumulación anormal de hierro, cobre y zinc en el cerebro de pacientes con EA puede catalizar reacciones redox que generan estrés oxidativo y favorecen la agregación de proteínas como A β y tau. Este desequilibrio también podría interferir con la señalización y la homeostasis neuronal.

5. **Hipótesis de la excitotoxicidad glutamatérgica:**

La sobreestimulación de los receptores NMDA por glutamato conduce a una entrada excesiva de calcio en las neuronas, desencadenando una cascada que incluye disfunción mitocondrial, producción de ROS y activación de vías apoptóticas. Este proceso podría estar implicado en etapas tempranas de la enfermedad.

6. **Hipótesis de la autofagia anómala:**

La alteración en los procesos de degradación celular, como la autofagia, interfiere con la eliminación de agregados proteicos y orgánulos dañados, facilitando la acumulación de A β y tau patológica. Estas alteraciones reflejan una falla en los mecanismos de mantenimiento celular.

7. Hipótesis del eje microbiota-intestino-cerebro:

Cambios en la composición de la microbiota intestinal pueden desencadenar procesos de inflamación sistémica que, en última instancia afectan al sistema nervioso central. Esta hipótesis ha abierto nuevas posibilidades terapéuticas, aunque su comprensión aún está en etapas iniciales.

Cada una de estas hipótesis contribuye a un marco teórico más completo de la EA, reflejando su complejidad patogénica. Aunque muchas de estas teorías son complementarias, su coexistencia resalta la necesidad de enfoques multidimensionales para la investigación y tratamiento de esta devastadora enfermedad.

2.2. Factores genéticos

La EA se ha ligado con diversos componentes genéticos. El gen APOE, que codifica tres variantes principales (APOE2, APOE3 y APOE4), es el que tiene mayor peso en el riesgo de padecer EA, concretamente la variante APOE4, aunque también se han identificado mutaciones en otros genes, como los de la presenilina 1 y 2, asociadas a la EA familiar. Además, en la EA esporádica, se han descrito varias decenas de genes que incrementan el riesgo, aunque con menor impacto individual (Belloy et al., 2019; Cai et al., 2015; Zannis et al., 1982.).

El alelo APOE4 está asociado con un mayor riesgo de desarrollar EA, aumentando el riesgo entre dos y cuatro veces en personas con una copia, y entre ocho y doce veces en personas con dos copias del alelo (Corder et al., 1993; Farrer et al., 1998). APOE4 también está vinculado con un inicio más temprano de la enfermedad, alrededor de 12 años antes en comparación con los no portadores (Roses, 1996). Por otro lado, el alelo APOE2 se considera protector, reduciendo el riesgo de desarrollar EA y/o retrasando su aparición (Corder et al., 1994). La influencia de APOE en la EA parece estar relacionada con su papel en la acumulación de beta-amiloide (A β), ya que los portadores de APOE4 tienden a mostrar mayores niveles de A β en el cerebro (Fleisher et al., 2013; Morris et al., 2010). Aunque faltan estudios que contrasten el mecanismo exacto, se ha sugerido que APOE4 podría afectar tanto a la producción como a la eliminación de A β , y desempeña un papel crucial en la respuesta inmunitaria y la regulación de la inflamación cerebral (Belloy et al., 2019; Parhizkar & Holtzman, 2022; Verghese et al., 2013).

A pesar de la fuerte asociación entre el alelo APOE4 y la EA, utilizar únicamente APOE como criterio diagnóstico presenta limitaciones significativas. En primer lugar, tal como se mencionó anteriormente, aunque la homocigosidad para APOE4 se asocia con una penetrancia cercana al 100% para la deposición de beta-amiloide (A β) en el cerebro, tanto la presencia de A β como el genotipo APOE4, no garantizan el desarrollo de demencia (Belloy et al., 2019; Jackson et al., 2024). El riesgo de por vida para los portadores homocigotos de APOE4 de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia debido a EA hasta los 80-85 años oscila entre 30% y 55%, lo que indica una penetrancia incompleta (Jackson et al., 2024; Qian et al., 2017). Además, este riesgo varía considerablemente según la raza y la etnia, siendo más alto en personas de origen asiático y más bajo en personas negras e hispanas, lo que sugiere la influencia de factores genéticos adicionales que modulan el efecto de APOE en diferentes poblaciones (Belloy et al., 2023; Jackson et al., 2024).

Por otro lado, aunque APOE4 está claramente vinculado con la patología de la beta-amiloide, su relación con la proteína tau es menos clara y no ha mostrado una correlación consistente en estudios clínicos (Williams et al., 2020). Algunos modelos sugieren que APOE4 puede estar relacionado con un aumento en la fosforilación de tau, aunque estos hallazgos no son concluyentes y no se observa una asociación tan fuerte como con A β (Belloy et al., 2019; Parhizkar & Holtzman, 2022; Williams et al., 2020). Estas evidencias subrayan las limitaciones de basar el diagnóstico de EA únicamente en el gen APOE, dado que no todos los portadores desarrollarán demencia y por el ya mencionado proceso multifactorial modulado por diversas causas que actúan de forma sinérgica en la aparición de la EA.

Capítulo 3. Diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: Historia y Criterios Actuales

El diagnóstico de la EA ha cambiado significativamente a lo largo de las últimas décadas, evolucionando desde un enfoque centrado exclusivamente en la observación clínica del deterioro cognitivo y conductual, hasta la integración de biomarcadores biológicos que permiten una evaluación más precisa y temprana de la enfermedad. Estos avances han dado lugar a distintos enfoques y clasificaciones diagnósticas que reflejan la creciente capacidad de identificar la patología subyacente a través de marcadores biológicos.

Uno de los primeros criterios ampliamente utilizados fue el establecido por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) junto con la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) en 1984 (McKhann et al., 1984). Estos criterios definían la EA como una demencia progresiva de inicio insidioso, que afectaba principalmente la memoria y otras funciones cognitivas. El diagnóstico definitivo solo era posible a través de una confirmación post-mortem, y aunque no existían pruebas de laboratorio específicas para diagnosticar la EA, se recomendaban estudios clínicos y neuropsicológicos que ayudaran a excluir otras posibles causas de la demencia (McKhann et al., 1984). Dentro de los criterios, se especificaba que la EA probable debía incluir deterioro en al menos dos áreas cognitivas, progresión continua de la enfermedad, y la exclusión de otras causas neurológicas o sistémicas que pudieran explicar los síntomas cognitivos (McKhann et al., 1984).

En 2011, el *National Institute on Aging* (NIA) y la *Alzheimer's Association* (AA) propusieron una actualización de los criterios diagnósticos para la EA (G. M. McKhann et al., 2011). A diferencia de los criterios anteriores, donde el diagnóstico dependía exclusivamente de la evaluación clínica y una confirmación postmortem, los nuevos criterios del NIA-AA incorporaron tanto elementos clínicos como biológicos para proporcionar un enfoque más preciso (McKhann et al., 1984; McKhann et al., 2011).

El diagnóstico de la EA, según estos criterios, se basaba en la identificación de síntomas cognitivos y conductuales que afecten significativamente la capacidad del paciente para desenvolverse en su vida diaria (McKhann et al., 2011). Estos síntomas debían interferir de manera notable con las actividades cotidianas, como el trabajo o las tareas personales, evidenciando un empeoramiento progresivo y sostenido de las capacidades cognitivas en comparación con los niveles de funcionamiento previos del paciente (McKhann et al.,

2011). Además, resultaba fundamental descartar otras posibles causas que pudiesen explicar mejor el deterioro cognitivo, como la presencia de delirium o trastornos psiquiátricos graves (McKhann et al., 2011).

Una aportación novedosa de estos criterios radicaba en que el deterioro debía ser detectado y evaluado tanto mediante una valoración clínica, obtenida a través de entrevistas con el paciente y personas cercanas a él, como mediante pruebas neuropsicológicas formales. Asimismo, se proponía que el déficit cognitivo o conductual debía implicar al menos dos de los siguientes dominios específicos: dificultades para adquirir o recordar información nueva, problemas en el razonamiento y manejo de tareas complejas, alteraciones en la capacidad visuoespacial, problemas de lenguaje o cambios notables en la personalidad y el comportamiento.

Para un diagnóstico de EA probable, además de cumplir con los criterios descritos para la demencia, los síntomas debían presentar un inicio insidioso, con un desarrollo gradual y progresivo a lo largo de meses o años, sin aparición repentina, y con una historia clara de empeoramiento cognitivo progresivo, además de descartar evidencias de enfermedades cerebrovasculares, otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas que expliquen el cuadro clínico (McKhann et al., 2011).

Finalmente, la principal novedad de los criterios del NIA-AA propuestos en 2011 fue la incorporación de dos nuevas categorías orientadas a la investigación: la EA probable con evidencia de biomarcadores de la patología fisiopatológica de la enfermedad, y la EA posible con evidencia de biomarcadores. En estos casos, el diagnóstico se apoya en la presencia de niveles anormales de beta-amiloide, tau fosforilada y marcadores de neurodegeneración, medidos a través de técnicas como la TEP o el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR).

En paralelo a la evolución de los criterios diagnósticos de la NIA-AA, la Asociación de Psiquiatría Americana también ha desempeñado un papel fundamental en la evolución del diagnóstico de la EA a través de su Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, de su sigla en inglés). En sus primeras versiones (*DSM-I* y *DSM-II*; 1952 y 1968, respectivamente), se utilizaba el término "síndrome cerebral crónico" en lugar de "demencia", proporcionando descripciones generales que permitían una interpretación amplia de las causas (George et al., 2011). Esta falta de especificidad fue una de las principales críticas a estas versiones. Sin embargo, con la publicación del *DSM-III* en

1980, se incluyó criterios más específicos y operacionales para el diagnóstico de la demencia de tipo Alzheimer, marcando el comienzo de un enfoque más sintomático y biológico en la clasificación psiquiátrica (George et al., 2011).

El *DSM-IV* (1994) consolidó estos avances, definiendo criterios claros para la "demencia del tipo Alzheimer", exigiendo déficits en múltiples dominios cognitivos, uno de los cuales debía ser la memoria, además de un deterioro progresivo que afectara la funcionalidad diaria del individuo (George et al., 2011). Posteriormente, el *DSM-5* introdujo en 2013 el concepto de "trastorno neurocognitivo mayor" en lugar de "demencia", reconociendo una categoría menos grave, el "trastorno neurocognitivo leve", para describir deterioros cognitivos más leves. Esta nueva nomenclatura refleja los avances en la comprensión de los distintos niveles de afectación cognitiva en la EA, ofreciendo un marco más flexible y detallado para su diagnóstico clínico.

En 2016 y 2018, el NIA-AA introdujo el sistema AT(N) como una actualización de los criterios de diagnóstico de la EA, centrándose en los biomarcadores y proponiendo una definición biológica de la enfermedad (Jack et al., 2016, 2018). El objetivo principal de esta actualización fue abandonar la definición basada únicamente en síntomas clínicos y pasar a una clasificación que tomara en cuenta los procesos neuropatológicos medidos por biomarcadores en vida (Jack et al., 2016, 2018). Este cambio fue motivado por la creciente evidencia de que los biomarcadores pueden detectar los cambios subyacentes mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos (Dubois et al., 2016; Monsell et al., 2014; Resnick et al., 2010; Villemagne et al., 2013).

El esquema AT(N) clasifica la EA en tres tipos de biomarcadores: A para el depósito de beta-amiloide, T para la tau fosforilada, y (N) para la neurodegeneración o lesión neuronal (Jack et al., 2016, 2018). Estos biomarcadores pueden medirse tanto en líquido cefalorraquídeo como mediante técnicas de neuroimagen, y su uso se basó en su capacidad para la detección precoz de la enfermedad en etapas asintomáticas, facilitando tanto el estudio de la progresión de la enfermedad como el desarrollo de ensayos clínicos para tratamientos específicos (Jack et al., 2016, 2018).

El avance de este sistema radica en que permite identificar diferentes perfiles de biomarcadores y combinaciones, como por ejemplo A+T+(N)+, lo cual indicaría la presencia de biomarcadores patológicos para beta-amiloide, tau y neurodegeneración, lo

que correspondería a un diagnóstico más temprano de la enfermedad en el continuum de la EA (Jack et al., 2016, 2018).

Aunque la implementación del sistema AT(N) estaba orientada principalmente a la investigación, su publicación ha provocado el debate sobre su potencial uso clínico, aunque los autores reconocen que en la práctica se requiere más evidencia para validarlo completamente en entornos clínicos (Jack et al., 2016, 2018).

Precisamente, como consecuencia de dicho debate, el International Working Group (IWG) propuso en 2021 una serie de recomendaciones basadas en la integración de fenotipos clínicos y biomarcadores para el diagnóstico de la EA como respuesta al sistema de clasificación AT(N) (Dubois et al., 2021).

Para esta iniciativa, el enfoque diagnóstico de la EA debe definirse como un proceso clínico-biológico, donde es fundamental tanto la presentación clínica característica de la EA como la evidencia de biomarcadores patológicos (positividad en amiloide y tau). Los fenotipos clínicos que comúnmente se asocian con la EA incluyen el síndrome amnésico relacionado con el hipocampo, la variante de atrofia cortical posterior, y la afasia progresiva de tipo logopénico. En este caso, el IWG indicó que, si los pacientes presentan estos fenotipos clínicos, el diagnóstico de EA debe confirmarse mediante la presencia de ambos biomarcadores, amiloide y tau.

Recientemente, en 2024, la NIA-AA ha propuesto una nueva actualización de los criterios diagnósticos de la EA en respuesta a dos avances cruciales: la aprobación de los primeros tratamientos y la mejora en los biomarcadores sanguíneos (Jack et al., 2024). Estos criterios refuerzan la concepción de la EA como un continuum, es decir, un proceso biológico progresivo que comienza antes de la aparición de síntomas clínicos, y que puede ser detectado por biomarcadores anormales como las placas de amiloide y los ovillos neurofibrilares de tau. Estos biomarcadores reflejarían las características neuropatológicas clave de la enfermedad, mientras que los síntomas aparecerían una vez que la carga patológica alcanza un nivel suficiente. El curso completo de la enfermedad, según esta nueva concepción de la EA, puede abarcar hasta 30 años.

En los criterios revisados (Jack et al., 2024), los biomarcadores se clasifican en tres categorías principales: los biomarcadores centrales de cambios neuropatológicos específicos de la EA, los biomarcadores no centrales de procesos patológicos importantes para la progresión de la enfermedad (aunque no específicos de la EA, como los

relacionados con la inflamación o la neurodegeneración), y los biomarcadores de copatologías comunes no relacionadas con la EA, como las enfermedades cerebrovasculares o la α -sinucleinopatía. Los biomarcadores principales para la EA se dividen en dos grupos: los de la vía de la proteinopatía amiloide- β (A), los biomarcadores tempranos de tau (T1), y los biomarcadores de patología neurofibrilar de tau más tardíos (T2).

Un biomarcador anormal del grupo 1 (A y T1) es suficiente para establecer un diagnóstico de EA y para orientar las decisiones clínicas. Los biomarcadores del grupo 2 (T2) no se utilizan normalmente de forma independiente, pero combinados con los del grupo 1 pueden ayudar a evaluar la gravedad biológica de la enfermedad y ofrecer información pronóstica.

En cuanto a la evaluación clínica, se subraya que la prueba de biomarcadores debe realizarse bajo la supervisión de un clínico y que su diagnóstico biológico no debe reemplazar la evaluación clínica. Sin embargo, los criterios revisados subrayan la importancia de definir la EA por su biología y no solo por sus síntomas, dado que los tratamientos dirigidos a un objetivo biológico requieren una confirmación precisa de la patología (Jack et al., 2024). Aunque actualmente no se recomienda realizar pruebas de biomarcadores a personas asintomáticas fuera de estudios de investigación, esta postura podría cambiar si los tratamientos dirigidos a la EA preclínica demuestran eficacia en el futuro. En este contexto, Dubois et al., (2024) han planteado una propuesta para integrar de manera más efectiva los biomarcadores con la clínica, cuestionando la visión dicotómica y estrictamente biológica defendida por Jack et al. (2024). Este enfoque busca un equilibrio entre los hallazgos biomarcadores y la valoración clínica, fomentando una aproximación más comprensiva en el diagnóstico y manejo de la EA.

Por tanto, desde las primeras propuestas de diagnóstico de la EA centradas en la evaluación clínica de los síntomas de demencia, la evolución de los criterios diagnósticos ha incrementado la importancia de la detección de biomarcadores asociados y ha supuesto un cambio de concepción de la propia enfermedad, en la que la EA constituye un continuo que comienza muchos años antes de la presencia de sintomatología clínica, tal como se describirá pormenorizadamente en el siguiente apartado.

Capítulo 4. La EA como Continuo: Progresión y Diagnóstico

Tal como se reflejaba en el apartado anterior, y de manera paralela por parte de la Asociación de Psiquiatría Americana y la NIA-AA, el foco de atención en la EA dejaba de estar centrado exclusivamente en los pacientes con demencia, sino que se establecen estadios previos en función de la menor o mayor gravedad de los cambios en el procesamiento cognitivo. A lo largo de los últimos años, se ha reconocido que la simple diferenciación entre envejecimiento sano y demencia es insuficiente, tanto en el ámbito clínico como en la investigación (Petersen, 2016), llegando a considerarse como un continuum biológico-clínico (Jack et al., 2024). Esta comprensión ha dado lugar a una distinción más refinada con la aparición de los conceptos de declive cognitivo subjetivo (SCD, por sus siglas en inglés) y deterioro cognitivo leve (MCI, por sus siglas en inglés), este último también denominado trastorno neurocognitivo menor según el DSM-V (APA, 2013), los cuales habitualmente, aunque no siempre, se ubican entre el envejecimiento normal y la EA clínica (Jessen et al., 2020; Li & Zhang, 2015; Petersen, 2004, 2016; Petersen et al., 2014; Wang et al., 2020).

4.1. Declive Cognitivo Subjetivo

El DCS es una entidad diagnóstica en la que individuos sin evidencia objetiva de deterioro cognitivo reportan una autopercepción de disminución en sus capacidades cognitivas (Jessen et al., 2014, 2020). En 2014, un grupo internacional de investigación conocido como la Iniciativa de Declive Cognitivo Subjetivo (SCD-I, por sus siglas en inglés) estableció un marco conceptual estandarizado para el estudio del DCS, identificando los criterios diagnósticos centrales (Jessen et al., 2014). De acuerdo con los criterios propuestos por el SCD-I, el DCS se caracteriza por dos aspectos principales: en primer lugar, un declive cognitivo autoinformado y persistente, que afecte fundamentalmente a la función mnésica, que no está relacionado con un evento agudo; en segundo lugar, la normalidad en las pruebas cognitivas estandarizadas, ajustadas por edad, sexo y nivel educativo, siendo esta normalidad objetiva en las evaluaciones cognitivas la diferencia entre el DCS de condiciones clínicas como el DCL o la demencia. A pesar de su relevancia, el DCS aún no se encuentra categorizado en clasificaciones diagnósticas como la Clasificación Internacional de Enfermedades o el DSM (Jessen et al., 2020).

El DCS se ha vinculado al continuum de la EA, sugiriendo que podría ser una manifestación preclínica dentro de este proceso. Se ha observado que individuos con DCS

tienen mayor probabilidad de presentar biomarcadores asociados a la patología de la EA, como una menor concentración de A β 42 en el LCR o niveles elevados de tau fosforilada; además, estudios longitudinales han demostrado que individuos con DCS tienen entre un 40% y 62% de riesgo de progresar a DCL o demencia en un plazo de tres años (Cheng et al., 2017; Jessen et al., 2010, 2020; Mielke et al., 2012; Risk et al., 2014; Sun et al., 2015).

A pesar de los avances en la identificación del DCS, la evaluación clínica sigue siendo un desafío, ya que no existe un instrumento de referencia validado que permita diferenciar de manera consistente entre individuos con o sin DCS. Para identificar las posibles causas del DCS en cada individuo, es necesario evaluar aspectos clave como los dominios cognitivos afectados (memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, etc.), la existencia de preocupaciones específicas asociadas al declive, el momento de inicio de los síntomas, y su relación con condiciones físicas, mentales o el uso de medicamentos o sustancias, complicando de manera significativa su operativización diagnóstica. Si bien existen diversas herramientas para evaluar la gravedad de este declive, como el *Cognitive Function Index* (Amariglio et al., 2015) o el *Subjective Cognitive Decline questionnaire* (Rami et al., 2014), hasta el momento no se ha establecido un estándar de referencia validado que permita diferenciar claramente a los individuos con DCS de aquellos sin esta condición en el entorno clínico (Jessen et al., 2020). Por ello, las prioridades de investigación del SCD-I incluyen la armonización de las medidas existentes y la creación de una escala de DCS validada para su uso tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Para abordar esta problemática, se han propuesto criterios adicionales, conocidos como DCS *plus*, con el objetivo de afinar el diagnóstico y detectar mejor a quienes presentan un mayor riesgo de deterioro cognitivo vinculado a la EA (Jessen et al., 2020). Entre las características que conforman estos criterios se incluyen: un declive subjetivo en la memoria, independientemente del funcionamiento de otros dominios cognitivos; el inicio del DCS en los últimos cinco años; la aparición del DCS en individuos mayores de 60 años; la preocupación o ansiedad asociada al DCS; la persistencia del DCS a lo largo del tiempo; la búsqueda de ayuda médica debido al DCS, y/o la confirmación del declive cognitivo por parte de un observador cercano. Estas características sugieren un mayor riesgo de deterioro cognitivo futuro en comparación con individuos sin estos factores adicionales, siendo esto evidenciado con estudios que reportaron mayor proporción de

positividad de biomarcadores vinculados a la EA y mayor tasa de conversión a EA en poblaciones con características *plus* (Jessen et al., 2020; Saykin et al., 2006; Scheef et al., 2012; Snitz et al., 2018; Van Harten et al., 2013; Vannini et al., 2017; Wolfsgruber et al., 2017).

Recientes investigaciones han sugerido que la inclusión de factores de riesgo genéticos, como el alelo APOE $\epsilon 4$, y/o medidas de neuroimagen estructural, como la reducción del volumen hipocámpico, puede ofrecer una evaluación más completa del DCS (Corriveau-Lecavalier et al., 2021; Jessen et al., 2014). A diferencia de las características *plus* de carácter subjetivo previamente consideradas, estos factores constituyen medidas objetivas. Es más, estudios recientes, que revisó varios estudios longitudinales, encontró que tanto el volumen hipocámpico reducido como la presencia del APOE4 eran predictores significativos de la conversión del DCS a la demencia debida a EA (Li et al., 2023, Mazzeo et al., 2020; Slot et al., 2019).

En cuanto a la atrofia hipocámpica, se ha evidenciado que su progresión está alineada tanto con el estado cognitivo basal como con el declive cognitivo a lo largo del tiempo en individuos mayores, a través del continuo cognitivo que abarca desde la normalidad hasta el DCL y la EA (Jack et al., 2000). Esto subraya el potencial del volumen hipocámpica como marcador predictivo y de seguimiento del deterioro cognitivo en el contexto del envejecimiento. Además, estudios prospectivos han demostrado una fuerte interacción entre la atrofia hipocámpica y factores genéticos. Por ejemplo, el factor genético protector APOE2 se asocia con una menor tasa de atrofia hipocámpica a lo largo del tiempo, lo que refuerza el potencial clínico como factor de riesgo asociado a la EA (Chiang et al., 2010).

4.2. Deterioro Cognitivo Leve

El DCL ha surgido como el principal marcador neurocognitivo con potencial predictivo, dado su papel como posible estadio prodrómico, de transición hacia la demencia, particularmente hacia la EA (Petersen, 2004; Petersen et al., 2014). El concepto de DCL fue introducido por primera vez a finales de la década de los 80 por Reisberg et al. (1988), y ha sido revisado y refinado en numerosas ocasiones desde entonces (Petersen, 2004, 2016). El DCL es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de un declive cognitivo objetivamente medible, que no interfiere de manera significativa con las actividades cotidianas y la funcionalidad diaria. Según los criterios diagnósticos establecidos por Petersen et al. (2001, 1999), para diagnosticar DCL deben cumplirse los

siguientes criterios: (1) quejas subjetivas sobre el rendimiento cognitivo, especialmente en el área de la memoria; (2) evidencia objetiva de deterioro cognitivo, generalmente obtenida mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas; (3) preservación de la independencia en las actividades de la vida diaria; (4) funcionamiento cognitivo general relativamente normal; y (5) ausencia de demencia. Uno de los principales avances en la clasificación del DCL fue propuesto por los criterios de la Clínica Mayo, los cuales permitieron dividir a los pacientes no solo según el dominio de la memoria, sino también en función de la afectación de otros dominios cognitivos como las funciones ejecutivas, el lenguaje y las habilidades visuoespaciales (Petersen, 2004).

Posteriormente, en 2011, el *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) propuso una actualización de los criterios diagnósticos para el DCL (Albert et al., 2011), reconociendo su relevancia como un estadio temprano dentro del continuum de la EA. Estos criterios actualizados incluyen: (1) preocupación sobre el rendimiento cognitivo, reflejada por un cambio en la cognición informado por el paciente, un informante o un clínico; (2) evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos, establecida mediante una evaluación formal de múltiples dominios; (3) preservación de la independencia en las capacidades funcionales; y (4) ausencia de demencia. Esta actualización subraya la importancia de evaluar múltiples dominios cognitivos, además de la memoria, para una identificación más precisa del DCL. Teniendo en cuenta la afectación de uno o varios dominios cognitivos se distingue entre DCL amnésico (DCLa), que afecta principalmente a la memoria episódica, y DCL no amnésico (DCLna), que afecta a otros dominios cognitivos. A su vez, ambos tipos pueden subdividirse en formas unidominio o multidominio, dependiendo de si se ve afectado un único dominio cognitivo o múltiples dominios.

Avalando la idea de que el DCL se encuentra en el continuum de la EA, estudios longitudinales han demostrado que los individuos con DCL presentan alteraciones estructurales y funcionales cerebrales, tales como la atrofia del hipocampo y otras áreas del lóbulo temporal medial, así como cambios en la conectividad de los tractos de sustancia blanca, compatibles con las alteraciones observadas en la EA (Chandra et al., 2019; Richter et al., 2017). Además, se observa un patrón de acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el DCL, característicos de la EA (Small et al., 2006). Especialmente, el DCL amnésico ha sido identificado como una fase prodrómica de la EA, con tasas de conversión a demencia que oscilan entre el 10 y el 15% anualmente

(Oltu et al., 2021; Petersen et al., 2014; Rountree et al., 2007). Estudios longitudinales han mostrado que la tasa de progresión es significativamente mayor en pacientes con DCL amnésico multidominio (DCLam), alcanzando hasta un 77% de conversión a Alzheimer en un periodo de cuatro años, frente al 24% en aquellos con DCL amnésico unidominio (DCLau) (Bozoki et al., 2001; Li & Zhang, 2015).

El estudio de estas etapas preclínicas (DCS) y prodrómicas (DCL) de la EA han ganado importancia en los últimos años. Como ya se ha discutido en las secciones previas, se sabe que los cambios fisiopatológicos, según estudios neuroimagen y bioquímicos, comienzan años o incluso décadas antes de que aparezcan los síntomas cognitivos evidentes (Jack et al., 2024). En este contexto, la identificación de sujetos en estas fases tempranas es crucial, ya que los tratamientos actuales podrían ser más efectivos si se inician antes de que el daño neuronal y la disfunción sináptica sean demasiado acusados. En este ámbito, las técnicas de neuroimagen están ganando popularidad, tanto para la contribución al diagnóstico como para la caracterización de las distintas etapas del continuum de la EA. Entre estas técnicas, destaca la resonancia magnética nuclear, por su amplia disponibilidad en contextos sanitarios y su versatilidad para proporcionar información estructural y funcional del cerebro. Por ello, se dedicará la próxima sección de esta introducción a definir esta técnica de neuroimagen, y en especial, su aplicación para estudiar la actividad neural en el contexto del continuum de la EA.

Capítulo 5. *Resonancia magnética nuclear*

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de imagen no invasiva que utiliza campos magnéticos y ondas de radio para obtener imágenes detalladas de los órganos y tejidos dentro del cuerpo, incluido el cerebro (Grover et al., 2015). Los átomos, compuestos de protones y neutrones, poseen una propiedad conocida como "spin", que genera un momento magnético en los núcleos. Cuando se coloca un núcleo con spin, como el del hidrógeno (^1H), dentro de un campo magnético fuerte, estos núcleos se alinean con el campo en una de dos configuraciones: de baja o alta energía (Grover et al., 2015). Al aplicar un pulso de radiofrecuencia (RF), los núcleos pueden ser excitados, pasando de un estado a otro, y al relajarse emiten señales detectables. La frecuencia de precesión de los núcleos, conocida como frecuencia de Larmor, es proporcional a la intensidad del campo magnético aplicado (Grover et al., 2015). Estas señales se procesan a través de una transformación de Fourier, convirtiéndose en imágenes de alta resolución que permiten observar estructuras internas del cuerpo humano (Grover et al., 2015).

En el contexto de la investigación neurocientífica la RMN ha sido crucial para el estudio la morfología cerebral. Mediante el uso de diferentes secuencias de resonancia, esta tecnología permite analizar con detalle diversas características estructurales del cerebro, como el volumen de la sustancia gris y blanca, el grosor cortical o la presencia de lesiones en la sustancia blanca (Ashburner & Friston, 2000; Fischl & Dale, 2000). la RMN ha permitido identificar cambios morfológicos sutiles que ocurren a lo largo de la vida y en condiciones neurodegenerativas, como la EA. En el contexto de la EA esta técnica posibilita el estudio *in vivo* detallado de cómo el cerebro experimenta atrofia progresiva, especialmente en regiones clave como el hipocampo y la corteza entorrinal (Bayram et al., 2018; Chandra et al., 2019). En los pacientes con EA, estas áreas muestran un patrón característico de neurodegeneración que se extiende hacia el lóbulo temporal, parietal y frontal conforme la enfermedad avanza (Thompson et al., 2003).

Por su parte, la **resonancia magnética funcional** (RMf/fMRI, por sus siglas en inglés) es un tipo específico de secuencia de RMN que se utiliza para medir la actividad cerebral en tiempo real. La fMRI permite estimar la actividad cerebral al detectar cambios asociados con el flujo sanguíneo. Esta técnica se basa en las diferencias en la señal dependientes de los niveles de oxígeno en la sangre (BOLD, por sus siglas en inglés), lo que refleja la actividad neuronal indirectamente, partiendo de la asunción de que las

asambleas de neuronas activas requieren más oxígeno y, por tanto, se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral focal (Hennig et al., 2003; Smitha et al., 2017). Esta técnica ha cobrado un protagonismo creciente en la investigación de la EA y otras demencias debido a su capacidad para medir la actividad cerebral con alta precisión espacial (Jessen et al., 2020; Wang et al., 2020).

A pesar de su amplio uso, aún existen interrogantes sobre qué refleja exactamente la señal BOLD en relación con la actividad neuronal subyacente. Existen diversos modelos que tratan de explicar la relación entre la señal BOLD y la actividad neural, siendo el modelo de acoplamiento BOLD-LFP uno de los más aceptados. Este modelo sostiene que la señal BOLD correlaciona fuertemente con los potenciales de campo local (LFP, por sus siglas en inglés), los cuales representan la actividad peri-sináptica de asambleas neuronales. Se basa en estudios realizados principalmente en cortezas sensoriales de mamíferos no humanos, donde se ha demostrado que los LFP son los principales impulsores de la señal BOLD (Ekstrom, 2010; Hipp & Siegel, 2015). Bajo esta premisa, se asume que la señal BOLD puede ser interpretada como un indicador indirecto de la actividad sináptica. Sin embargo, aunque esta relación entre la actividad neural y la señal BOLD es ampliamente aceptada, estudios recientes han revelado situaciones en las que la señal BOLD se puede desacoplar de los LFP, especialmente en áreas complejas como el hipocampo (Ekstrom, 2010). Estos desacoplamientos pueden explicarse a través de dos modelos alternativos, que proponen mecanismos que explican por qué la señal BOLD puede no reflejar con precisión la actividad neuronal en determinadas circunstancias (Angenstein et al., 2009; Buxton et al., 2004; Ekstrom, 2010; Schridde et al., 2008).

Para el estudio del cerebro mediante la fMRI existen dos enfoques principales: una aproximación basada en tareas y otra en estado de reposo (rs-fMRI, por sus siglas en inglés). Mientras que la fMRI basada en tareas evalúa la respuesta cerebral ante actividades cognitivas específicas, la rs-fMRI estudia la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales cuando el cerebro no está comprometido en tareas concretas (Hennig et al., 2003; Smitha et al., 2017). La rs-fMRI surgió como una técnica de interés en la década de los 90, cuando estudios iniciales como los de Biswal et al. (1995) mostraron que, incluso en estado de reposo, el cerebro exhibe patrones de actividad coherentes y reproducibles. La rs-fMRI mide las fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia en las conexiones cerebrales, que se generan en áreas anatómicamente separadas, pero funcionalmente vinculadas (Smitha et al., 2017). Las señales de baja

frecuencia obtenidas (<0.1 Hz) permiten observar la interacción entre las diferentes regiones del cerebro, lo que resulta de particular interés para identificar redes funcionales alteradas en diversas patologías, como la EA (Bai et al., 2011; Petersen, 2016).

De hecho, el cerebro humano puede conceptualizarse como una red eficiente conformada por las diferentes regiones que lo constituyen, cada una con una función o tarea específica, pero con una comunicación constante y coordinada (Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). De hecho, múltiples estudios revelan la organización del cerebro humano en redes distintas, tanto desde un punto de vista anatómico como funcional (Allan et al., 2019; Laird et al., 2011; Schaefer et al., 2018; Yeo et al., 2011), redes que parecen subyacer a diferentes procesos cognitivos. En este contexto, la rs-fMRI se convierte en una técnica clave, ya que permite estudiar la relación entre estas redes sin necesidad de que el sujeto realice tareas específicas, brindando una visión más natural y espontánea de la funcionalidad cerebral.

A diferencia de la fMRI basada en tareas, que requiere la cooperación activa del paciente para completar actividades específicas, la rs-fMRI es más flexible y tiene una mayor relación señal-ruido, ya que se enfoca en las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, que en otros estudios se suelen descartar como ruido (Smitha et al., 2017). Esto hace que la rs-fMRI sea particularmente útil para estudiar a poblaciones con dificultades para realizar tareas complejas, como es el caso de personas con declive o deterioro cognitivo. Además, en estudios que requieren sesiones repetidas de actividad basada en tareas, los participantes pueden desarrollar familiaridad con la misma, lo que puede afectar negativamente los resultados al introducir sesgos o aprendizaje no deseado. En contraste, la rs-fMRI, al no requerir una tarea específica, evita estos problemas de confusión y las incertidumbres asociadas a la familiarización. Esto la convierte en una técnica más estable y replicable en estudios longitudinales y en evaluaciones del pronóstico de enfermedades o efectos de tratamientos (Smitha et al., 2017).

5.1. Tipos de análisis en el contexto de la conectividad funcional

El estudio de la conectividad cerebral a través de la resonancia magnética funcional (fMRI) ofrece una variedad de enfoques para analizar la conectividad cerebral, los cuales se pueden clasificar en tres grandes categorías: análisis basados en semillas (*seed-based*), análisis a nivel de vóxel (*voxel-level*) y análisis dinámicos de conectividad. El análisis *seed-based* es uno de los más utilizados y se centra en evaluar la conectividad entre una

región de interés predeterminada (ROI) y otras áreas del cerebro, permitiendo estudiar patrones específicos de conectividad funcional. Por otro lado, el análisis a nivel de vóxel examina la conectividad entre todos los vóxeles del cerebro, proporcionando un enfoque más detallado y exhaustivo de la conectividad funcional. Finalmente, los análisis dinámicos permiten estudiar la variabilidad temporal de la conectividad funcional a lo largo del tiempo, identificando cómo las interacciones cerebrales cambian durante diferentes estados o en respuesta a estímulos. Estas diferentes aproximaciones ofrecen perspectivas complementarias que ayudan a comprender mejor la organización y las interacciones funcionales del cerebro (Nieto-Castanon, 2020).

5.1.1. Medidas de conectividad a nivel de semilla

Uno de los primeros métodos utilizados en rs-fMRI, introducido por Biswal et al. (1999), se denominó *análisis basado en semillas*. Este enfoque permite seleccionar una ROI o "semilla" y calcular la correlación funcional de esta región con el resto de vóxeles del cerebro (*seed-to-voxel*) o de otras semillas (*seed-to-seed*). Esta técnica es sencilla y fácil de interpretar, y se utiliza comúnmente para evaluar la conectividad funcional entre regiones específicas del cerebro. No obstante, su principal limitación radica en que depende totalmente de la selección previa de las regiones de interés, lo que restringe su capacidad para analizar la conectividad de todo el cerebro, además de exigir hipótesis previas sólidas que justifiquen la elección de las semillas (Nieto-Castanon, 2020).

Otro enfoque sería el relativo a la *teoría de grafos*, que se aplica para modelar matemáticamente las redes cerebrales complejas, donde las regiones cerebrales (nodos) y sus conexiones (aristas) se analizan para comprender la conectividad global y local del cerebro. La teoría de grafos permite estudiar propiedades como la eficiencia global y local de las redes cerebrales, la centralidad de los nodos y la modularidad. Esto ofrece una visión integral de cómo las redes cerebrales se integran y segregan para llevar a cabo funciones cognitivas específicas. Uno de los principales inconvenientes de esta técnica es la gran variedad de parámetros que tienen que establecerse y el hecho de que los resultados obtenidos dependerán en gran medida de la parcelación cerebral empleada para el modelado matemático, inconvenientes que pueden afectar a la replicabilidad de los resultados (Nieto-Castanon, 2020; Wang et al., 2010).

El *análisis de similitud radial* (RSIM, por sus siglas en inglés) es una modalidad que calcula tres mapas que caracterizan los gradientes espaciales a lo largo de las direcciones

o coordenadas espaciales (x, y, z) de los patrones de conectividad basados en semillas en cada vóxel. Este enfoque ofrece información detallada sobre cómo las conexiones funcionales entre regiones cerebrales varían en función de la posición espacial dentro del cerebro. RSIM permite observar la conectividad de manera más precisa, capturando las variaciones en las conexiones cercanas a cada vóxel y ofreciendo una visualización más rica del paisaje funcional cerebral (Nieto-Castanon, 2020; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012).

5.1.2. Medidas de conectividad a nivel de vóxel

Existen diferentes medidas a nivel de vóxel que, al contrario que lo especificado en la sección anterior, no requieren predefinir una ROI.

Las medidas de *conectividad intrínseca* (IC, por sus siglas en inglés) evalúan la centralidad de cada vóxel dentro de la red cerebral global, caracterizando la fuerza de su conectividad con el resto del cerebro. IC es una medida cuantitativa que refleja la importancia de un vóxel en la red cerebral; de forma que un mayor valor de IC indica que el vóxel tiene una alta conectividad con otros vóxeles (Martuzzi et al., 2011).

Otra medida, la *correlación global* (GCOR, por sus siglas en inglés) mide la conectividad general de cada vóxel con todos los demás vóxeles del cerebro. A diferencia de IC, GCOR se enfoca en el signo y la fuerza de estas conexiones a nivel global. GCOR es útil para identificar áreas con patrones de conectividad anómalos en todo el cerebro, proporcionando una medida centralizada de la conectividad global (Nieto-Castanon, 2020; Saad et al., 2013).

De manera complementaria, la *correlación local* (LCOR, por sus siglas en inglés) se centra en la coherencia local, midiendo la conectividad entre un vóxel y sus vecinos más cercanos. LCOR evalúa la similitud en las señales BOLD entre un vóxel y su entorno inmediato, proporcionando información sobre la conectividad a pequeña escala en áreas específicas del cerebro (Deshpande et al., 2009; Nieto-Castanon, 2020).

El *análisis multivariado de correlación* (MCOR, por sus siglas en inglés) es una técnica avanzada que utiliza la descomposición en valores singulares (SVD, por sus siglas en inglés) para evaluar los patrones de conectividad funcional multivariante de cada vóxel del cerebro. Esta técnica permite analizar la correlación entre múltiples vóxeles y regiones

simultáneamente (con un mismo SVD), facilitando el estudio de patrones de conectividad complejos a nivel grupal y en condiciones específicas (Nieto-Castanon, 2020).

El *análisis de componentes independientes* (ICA, por sus siglas en inglés) es uno de los procedimientos más utilizados en estudios de conectividad funcional que no parten de semillas de interés; esta técnica permite descomponer las señales del cerebro en componentes independientes, lo que permite identificar múltiples redes funcionales simultáneamente. Este enfoque es particularmente útil para estudios grupales, ya que permite comparar redes funcionales en diferentes condiciones psicológicas, fisiológicas o farmacológicas (Calhoun et al., 2001; Nieto-Castanon, 2020).

La *correlación interhemisférica* (IHC, por sus siglas en inglés) es una modalidad de análisis a nivel de vóxel que mide la fuerza de la conectividad entre los dos hemisferios cerebrales. Para cada vóxel en un hemisferio, se calcula la correlación con su homólogo en el hemisferio contralateral, es decir, el vóxel ubicado en la misma posición anatómica, pero en el otro lado del cerebro. Esta correlación se transforma mediante la fórmula de Fisher para asegurar una distribución normal. Este enfoque es especialmente útil para estudiar la simetría funcional del cerebro y ha sido utilizado para investigar cómo las alteraciones en la conectividad interhemisférica pueden estar relacionadas con trastornos neurológicos y psiquiátricos (Jin et al., 2020).

La *amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia* (ALFF, por sus siglas en inglés) y la *amplitud fraccional de las fluctuaciones de baja frecuencia* (fALFF, por sus siglas en inglés) son dos medidas adicionales que, aunque no son estrictamente medidas de conectividad funcional, proporcionan información complementaria valiosa en el análisis de la señal BOLD durante el estado de reposo. ALFF mide la potencia de las oscilaciones en un rango de frecuencias bajas (generalmente 0.01–0.1 Hz), reflejando la actividad espontánea neuronal en regiones específicas del cerebro. Por su parte, fALFF es una medida normalizada que calcula la proporción entre la potencia de las frecuencias bajas y la potencia total del espectro, mejorando la especificidad de la señal al reducir el impacto de ruido de origen no neuronal (Xi et al., 2012; Zou et al., 2008)

Finalmente, podemos destacar dentro de estas medidas el *análisis de correlación radial* (RCOR, por sus siglas en inglés), otra modalidad de análisis funcional que también calcula tres mapas que caracterizan los gradientes espaciales a lo largo de las coordenadas

espaciales (x, y, z), pero se centra específicamente en las conexiones de corto alcance en cada vóxel. Este método evalúa la comunicación neuronal local, proporcionando un contraste de conectividad funcional que ayuda a mapear los cambios en la comunicación neuronal a nivel local dentro del cerebro. RCOR es útil para identificar alteraciones en las conexiones locales, especialmente en condiciones donde se afectan las redes neuronales de corto alcance, como en ciertas patologías neurodegenerativas (Goelman, 2004).

5.1.3. Análisis de conectividad funcional temporales

Los análisis de conectividad funcional temporales están dirigidos a caracterizar y estudiar las fuentes de variabilidad temporal en los patrones de conectividad funcional. A diferencia de los enfoques estáticos que analizan las conexiones cerebrales como un promedio a lo largo de todo el tiempo de escaneo, los análisis temporales permiten observar cómo estas conexiones varían a lo largo del tiempo, proporcionando una visión más dinámica de la actividad cerebral (Nieto-Castanon, 2020).

Una de las técnicas más comunes para medir la conectividad funcional dinámica es el enfoque de ventana deslizante (*sliding-window*), que estima medidas de conectividad sobre pequeñas ventanas temporales consecutivas. En cada ventana, se calculan las medidas de conectividad funcional de interés, como la correlación entre diferentes regiones del cerebro, y se analiza cómo cambian estas medidas en cada ventana a lo largo del tiempo. Este enfoque permite capturar la variabilidad temporal en las interacciones entre regiones cerebrales, lo que puede reflejar cambios en los estados cognitivos o funcionales.

El análisis de ventanas deslizantes puede aplicarse a una amplia gama de medidas de conectividad, incluyendo la conectividad basada en semillas (*seed-based connectivity*), la conectividad entre regiones de interés (*ROI-to-ROI*), las medidas de redes funcionales y los análisis de grafos. Por ejemplo, se puede calcular la variabilidad dinámica de la conectividad entre una región semilla y todas las demás ubicaciones del cerebro (variabilidad dinámica de la conectividad basada en semillas), o la variabilidad entre pares de regiones de interés (variabilidad dinámica de la conectividad *ROI-to-ROI*). Esta técnica ofrece una ventana a los patrones dinámicos de conectividad funcional, que son cruciales para entender cómo se organizan y reorganizan las redes cerebrales en respuesta a distintos estímulos o condiciones cognitivas (Nieto-Castanon, 2020).

Una de las técnicas más prometedoras dentro del análisis de conectividad funcional temporal es el *Dynamic Independent Component Analysis* (Dyn-ICA). Esta técnica permite estudiar las dinámicas temporales de las redes cerebrales, identificando circuitos moduladores que muestran variaciones en su conectividad a lo largo del tiempo. A diferencia de métodos convencionales como el *K-means clustering*, que puede introducir sesgos en la interpretación de los datos (Aracil-Bolaños et al., 2022; Bolton et al., 2020), el Dyn-ICA proporciona un enfoque más refinado para identificar patrones compartidos de conectividad temporal entre los sujetos.

El Dyn-ICA utiliza un enfoque de regresión dual iterativa para descomponer los datos a nivel grupal en componentes independientes, que luego son proyectados de vuelta a los sujetos individuales. Esto permite derivar series temporales independientes para cada componente, mostrando tanto la frecuencia como la variabilidad de los circuitos en estudio. La frecuencia se refiere a la recurrencia de la activación de un circuito a lo largo del tiempo, mientras que la variabilidad se mide como la desviación estándar de los componentes temporales entre los sujetos (Nieto-Castanon, 2020).

Este enfoque dinámico facilita la identificación de circuitos cerebrales que muestran cambios en su conectividad a lo largo del tiempo y ofrece una visión más profunda de las interacciones entre regiones cerebrales en reposo.

Una vez finalizada la exposición de las principales medidas de conectividad funcional, este trabajo se centrará a continuación en los estudios previos que han utilizado esta técnica para caracterizar las distintas etapas del continuum de la EA.

Capítulo 6. Conectividad funcional en el continuum de la EA

Como se ha reseñado anteriormente, el cerebro humano puede ser visto como una red de redes funcionales altamente eficiente, formada por múltiples regiones que, a pesar de tener funciones y tareas específicas, están en constante comunicación (Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Esta red compleja y altamente integrada facilita el procesamiento y la transmisión continua de información entre las diferentes áreas cerebrales, que están conectadas tanto estructural como funcionalmente (Heuvel & Hulshoff Pol, 2010).

Numerosos estudios han identificado la organización del cerebro humano en redes distintas, tanto desde un punto de vista anatómico como funcional (Allan et al., 2019; Laird et al., 2011; Schaefer et al., 2018; Yeo et al., 2011), algunas de las cuales han sido de especial interés en el ámbito del envejecimiento normal como en el patológico (Hafkemeijer et al., 2012; Mohan et al., 2016; Viviano & Damoiseaux, 2020).

Una de las redes más estudiadas es, sin duda, la Red en Reposo (*default mode network*, DMN). La DMN incluye regiones como la corteza prefrontal medial (mPFC), la corteza cingulada posterior (PCC), el giro angular y el precuneus (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001). Esta red se encuentra activa cuando el cerebro está en estado de reposo y se desactiva cuando se inicia una tarea específica (Anticevic et al., 2012; Buckner et al., 2008; Mohan et al., 2016). Además, se ha constatado que la DMN está implicada en procesos como el pensamiento autorreferencial, la introspección, la recuperación de memorias autobiográficas y la anticipación de escenarios futuros (Buckner et al., 2008; Huijbers et al., 2011; Spreng et al., 2010). Los investigadores han sugerido que esta red también juega un papel en la cognición social, la teoría de la mente y la mentalización, que implican la comprensión de los pensamientos, creencias e intenciones de los demás (Schilbach et al., 2008; Viviano & Damoiseaux, 2020).

Existe evidencia de alteraciones en la DMN en el continuo de la EA, lo cual es congruente debido a su estrecha conexión funcional y estructural con el lóbulo temporal medial (MTL, por sus siglas en inglés), conjunto de regiones donde comienza la degeneración característica de esta enfermedad. Se ha comprobado que el giro parahipocámpico (PHG, por sus siglas en inglés), que forma parte del lóbulo temporal medial (MTL), actúa como un nodo clave que media la conectividad entre el hipocampo y la corteza cingulada posterior (PCC), uno de los principales núcleos de la DMN (Berron et al., 2020; Ward et al., 2014). Además, teniendo en cuenta que el PHG es una de las primeras regiones en

mostrar depósitos anómalos de proteínas, como tau y β -amiloide, en el curso de la EA, y que estas proteínas se diseminan de manera similar a las priónicas hacia regiones adyacentes conectadas, no es sorprendente que la DMN sea una de las redes más sensibles en las etapas tempranas de esta enfermedad (Braak & Braak, 1991; Goedert et al., 2010; Walker et al., 2016). Es más, estudios previos han demostrado que las alteraciones en el PHG se producen incluso antes que en el hipocampo, lo que subraya la relevancia de esta región en el inicio de los cambios neurodegenerativos asociados con la EA (Chételat et al., 2005; Echávarri et al., 2011; Lau et al., 2016; Sharma et al., 2021). Dado que el PHG desempeña un papel central en la conectividad funcional entre el MTL y otras áreas de la DMN, es lógico que las alteraciones tempranas en esta región repercutan rápidamente en la red por defecto.

En el estadio preclínico con quejas cognitivas subjetivas, DCS, la conectividad funcional de la DMN ha mostrado resultados mixtos. La mayoría de los estudios con participantes con DCS, han observado un aumento en la conectividad funcional de la DMN en comparación con individuos control sin quejas (Chen et al., 2020; Dillen et al., 2016; Hafkemeijer et al., 2013; Lee et al., 2023; Parker et al., 2020; Sun et al., 2016). Sin embargo, otros estudios han informado de resultados opuestos, encontrando una disminución en la conectividad de la DMN en el grupo DCS respecto a los participantes control (Dong et al., 2018; Wang et al., 2013; Yang et al., 2018), o incluso la ausencia de una relación clara entre las quejas cognitivas y la conectividad de la DMN (Contreras et al., 2017; Wang et al., 2022).

Una posible explicación para estas discrepancias podría residir en los métodos utilizados para diagnosticar el DCS. Algunos estudios se han basado en cuestionarios sobre el rendimiento cognitivo (Contreras et al., 2017; Dong et al., 2018; Hafkemeijer et al., 2013; Sun et al., 2016; Wang et al., 2022; Wang et al., 2013; Yang et al., 2018), en informes subjetivos de quejas cognitivas por parte de los propios participantes (Chen et al., 2020; Contreras et al., 2017; Dillen et al., 2016; Hafkemeijer et al., 2013; Lee et al., 2023) o en informes de familiares o personas cercanas (Dong et al., 2018; Wang et al., 2013; Yang et al., 2018). No obstante, pocos estudios han distinguido entre participantes con factores de riesgo para la EA (DCS+) y aquellos sin estos factores (DCS-), a pesar de las recomendaciones de la SCD-I (Jessen et al., 2020).

En este contexto, algunos estudios han utilizado la presencia del alelo APOE4 como marcador para diferenciar entre DCS+ y DCS-, pero los resultados también han sido contradictorios. Por ejemplo, algunos han informado de un menor aumento en la conectividad de la DMN en participantes con DCS que poseen el alelo APOE4 en comparación con aquellos que no lo tienen (Chiesa et al., 2019). Otros estudios han encontrado una mayor conectividad en la corteza cingulada posterior de los participantes con DCS+ (Deng et al., 2021), mientras que algunos no han observado ninguna modulación de la conectividad relacionada con la presencia de este alelo (Lee et al., 2023).

La heterogeneidad en las muestras con respecto a la vulnerabilidad genética podría contribuir a la inconsistencia de los resultados, ya que los participantes podrían encontrarse en diferentes etapas del declive neuroestructural. Esto sugiere que, aunque APOE4 es un factor de riesgo importante, su utilidad como biomarcador para identificar el riesgo de EA en individuos con DCS sigue siendo limitada y requiere mayor investigación. Como biomarcador, los depósitos de beta-amiloide están más estrechamente asociados con la integridad neuroestructural en la EA. De hecho, se ha observado una mayor conectividad funcional de la DMN en grupos con DCS+ en comparación con grupos con DCS-, clasificados según los niveles de beta-amiloide utilizando la técnica de tomografía por emisión de positrones (Li et al., 2021). Sin embargo, en entornos clínicos se requieren métodos no invasivos para determinar el riesgo de EA en individuos sin deterioro cognitivo. En este sentido, el uso de otros biomarcadores, como la tasa de atrofia del hipocampo, podría ser más útil, dado que el hipocampo es una de las primeras estructuras afectadas en el continuo de la EA y su atrofia es reconocida como un factor de riesgo para la progresión hacia la demencia (Byun et al., 2015; Corriveau-Lecavalier et al., 2021; Duara et al., 2013; Rao et al., 2022; Wang et al., 2020). Asimismo, los marcadores en sangre representan también una opción prometedora y menos invasiva para la identificación temprana del riesgo de EA (Jessen et al., 2020), aunque aún se encuentran en proceso de validación (Jack et al., 2024).

Por lo que respecta al estadio prodrómico de la EA, el DCLa, estudios han encontrado tanto aumentos como disminuciones en la conectividad funcional de la DMN (Agosta et al., 2012; Elman et al., 2014, 2016; Gardini et al., 2015; Joo et al., 2016; Liang et al., 2014). La disminución en la conectividad de esta red se ha interpretado de manera consistente como un reflejo del deterioro en participantes con DCLa (Agosta et al., 2012;

Matsuoka et al., 2021). Sin embargo, los aumentos en la conectividad de la DMN han sido interpretados tanto como un fenómeno compensatorio como, por el contrario, un patrón de sobreexcitación aberrante, es decir, una señal de deterioro neurofuncional (Bakker et al., 2012; Gardini et al., 2015; Joo et al., 2016; Liang et al., 2014). Esta disparidad observada entre los estudios probablemente se debe a diferencias en la gravedad del deterioro cognitivo, los protocolos diagnósticos adoptados para las cohortes de pacientes y la fiabilidad de los análisis de conectividad funcional (Wang et al., 2019). Es crucial, por tanto, aclarar si los aumentos en la conectividad de la DMN están asociados con procesos compensatorios o con el deterioro en la evolución del DCLa en el continuum de la EA.

Otra red neural investigada en el contexto de la EA es la red frontoparietal de control (FPCN, por sus siglas en inglés), que ha sido reconocida como un circuito clave para la ejecución de funciones cognitivas avanzadas y el control cognitivo. Esta red facilita la adaptación y ejecución de tareas novedosas de manera rápida y flexible mediante sus interacciones con otras estructuras cerebrales (Marek & Dosenbach, 2018). La FPCN abarca diversas regiones implicadas en el mantenimiento del control cognitivo, como la corteza prefrontal anterior, la corteza insular anterior y la corteza cingulada anterior, así como regiones asociadas con el procesamiento de retroalimentación en dicho control, tales como la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo parietal inferior, el núcleo caudado y el cerebelo lateral (Chiu et al., 2017; Dosenbach et al., 2006; Koziol et al., 2016; Marek & Dosenbach, 2018; Vincent et al., 2008). Además, la FPCN incluye áreas relacionadas con la producción y comprensión del lenguaje, como las regiones de Broca (áreas de Brodmann 44/45) y Wernicke (áreas de Brodmann 22/39/40), junto con sus homólogos en el hemisferio derecho (Laird et al., 2011; Zhu et al., 2014). Así, esta red no solo está involucrada en funciones cognitivas de alto nivel como el razonamiento, la atención, la inhibición y la memoria, sino que también desempeña un papel fundamental en los procesos lingüísticos (Laird et al., 2011; Zhu et al., 2014).

El envejecimiento, tanto sano como patológico, conlleva modificaciones en la actividad funcional de la FPCN, lo que puede estar relacionado tanto con el deterioro cognitivo como con mecanismos compensatorios que intentan contrarrestar este deterioro (Jockwitz et al., 2017; Malagurski et al., 2020; Nashiro et al., 2017; Oschmann et al., 2020).

Estudios recientes sobre la FPCN en individuos con DCS han revelado alteraciones significativas en la conectividad funcional, aunque no han proporcionado evidencia clara de un proceso de compensación funcional. Por ejemplo, un estudio que empleó fMRI durante tareas de memoria episódica y habilidades espaciales no mostró actividad compensatoria en la FPCN, ni siquiera en aquellos participantes con biomarcadores que sugerían la presencia de amiloide y tau fosforilada (Krebs et al., 2023). Adicionalmente, un estudio de rs-fMRI evidenció tanto incrementos como decrementos en la conectividad de la FPCN en individuos con DCS, estando estas alteraciones vinculadas con un peor rendimiento en pruebas de memoria de trabajo (Serra et al., 2023). Otro estudio reveló una disminución en la conectividad dinámica local de regiones vinculadas con la FPCN en personas con DCS, asociada a un peor rendimiento cognitivo (Wei et al., 2022). En conjunto, estos resultados sugieren que la compensación neuronal puede no manifestarse de manera evidente en las etapas más tempranas del DCS, al menos mediada por la FPCN.

En estudios con participantes DCLa, se han obtenido tanto aumentos como disminuciones en la conectividad funcional de la FPCN (Agosta et al., 2012; Chen et al., 2022; Dam et al., 2013; Elman et al., 2014; Joo et al., 2016; Liang et al., 2014; Matsuoka et al., 2021; Oh et al., 2015). Las disminuciones en la conectividad han sido interpretadas consistentemente como un reflejo del deterioro cognitivo característico del DCLa (Joo et al., 2016; Matsuoka et al., 2021; Dam et al., 2013), mientras que los aumentos en la conectividad dentro de esta red han sido asociados como un fenómeno compensatorio, en el que se sugiere que el cerebro intenta contrarrestar la disfunción cognitiva incipiente a través de una mayor integración funcional en áreas clave de control ejecutivo (Agosta et al., 2012; Chen et al., 2022; Elman et al., 2014; Liang et al., 2014; Oh et al., 2015).

Además del estudio de redes de conectividad funcional específicas, los investigadores han constatado la importancia de la interacción entre diferentes redes asociadas al rendimiento cognitivo. Así, se ha obtenido evidencia de una competición entre las redes DMN y FPCN (Goulden et al., 2014; Sridharan et al., 2008); mientras que la DMN se activa durante estados de reposo y actividades introspectivas, como la autorreferencia y la memoria autobiográfica (Chen et al., 2020), la FPCN predomina en situaciones que requieren control cognitivo, atención sostenida y la ejecución de tareas novedosas (Marek & Dosenbach, 2018).

De hecho, se ha propuesto un modelo denominado **modelo de la triple red**; este modelo sugiere que la red de saliencia (SAL) juega un papel mediador crucial en la regulación dinámica de estas dos redes, facilitando el cambio entre ellas en función de las demandas contextuales (Goulden et al., 2014). La SAL, con centros clave en la corteza cingulada anterior y la corteza insular anterior ventral, incluye además nodos en estructuras subcorticales como la amígdala, el hipotálamo, el estriado ventral y el tálamo (Seeley, 2019). Estas áreas se activan de manera coordinada en respuesta a una amplia gama de estímulos relevantes, lo que sugiere que la SAL cumple una función de detección y priorización de estímulos importantes en el entorno. Al hacerlo, facilita el equilibrio entre los procesos internos y externos, favoreciendo la alternancia entre la DMN y la FPCN en función de las necesidades cognitivas (Goulden et al., 2014; Seeley, 2019).

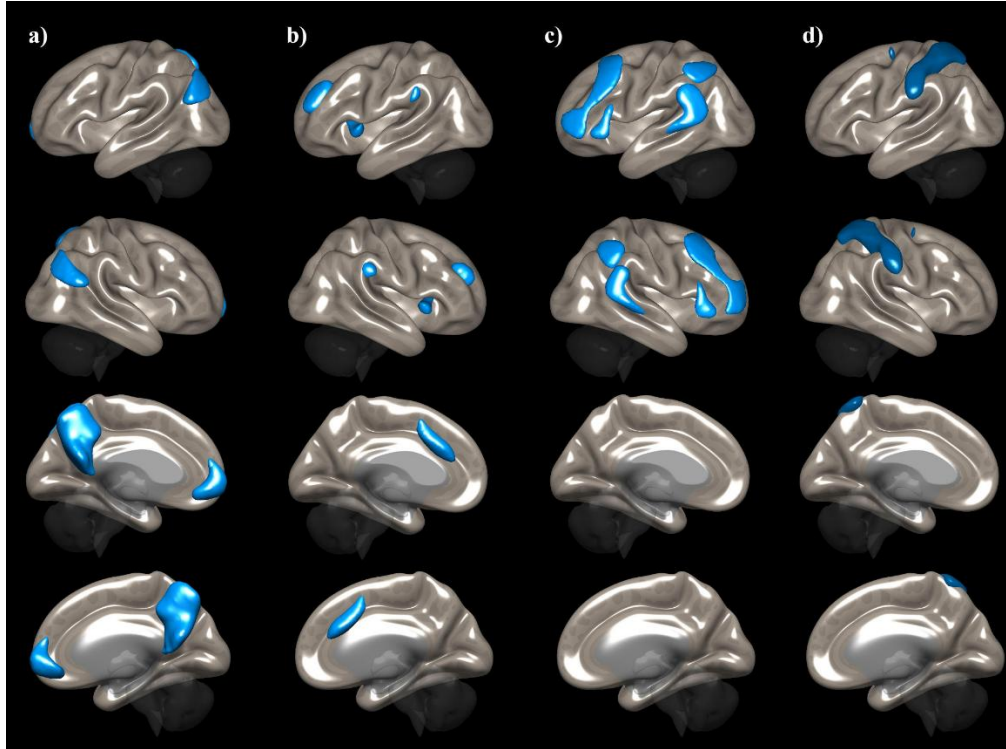
Con respecto a la EA, se ha observado que la degradación de la conectividad entre la DMN y la SAL se asocia con la acumulación de carga amiloide en individuos sintomáticos (Schultz et al., 2017). Esta alteración en la dinámica funcional entre la DMN y la SAL podría estar afectando indirectamente a la FPCN durante las fases prodrómicas de la enfermedad (DCLa) afectando a la homeostasis funcional cerebral (Goulden et al., 2014).

Así, se ha observado una reducción en la conectividad entre la DMN y la FPCN durante tareas de reconocimiento de palabras en participantes con DCS, lo que refuerza la idea de que la dinámica entre estas redes podría estar alterada en las etapas preclínicas de la EA (Rivas-Fernández et al., 2024).

Por tanto, el estudio de la conectividad funcional a través de estudios de rs-fMRI muestran alteraciones y cambios en las dinámicas de activación de distintos circuitos neurales en las diferentes etapas del continuum de la EA. Sin embargo, todavía existen resultados contradictorios que requieren una mejor caracterización, y, especialmente, que permitan entender la variabilidad de la sintomatología clínica y el rendimiento cognitivo de estos participantes. De hecho, se precisa profundizar en los factores moduladores que incidan en el estatus cognitivo de los participantes y su relación con la actividad cerebral. Precisamente, tal como se abordará en el siguiente apartado, la reserva cognitiva podría constituir uno de los principales factores moduladores que explican dichas discrepancias entre el estado neuroestructural y el rendimiento cognitivo en personas en el envejecimiento sano y patológico.

Figura 1

Redes cerebrales evaluadas a lo largo de los trabajos experimentales



Nota. Nodos principales de las redes DMN (a), SAL (b), FPCN bilateral (c) y DAN (d), derivados mediante análisis de componentes independientes a partir de una muestra del Human Connectome Project. Las tres primeras redes constituyen el **modelo de la triple red**.

Capítulo 7. Reserva cognitiva como factor modulador de la conectividad funcional en el envejecimiento y la EA

El envejecimiento saludable es un proceso complejo, influido por múltiples variables, que conlleva una serie de cambios en todo el organismo y, particularmente, en la arquitectura y el funcionamiento del cerebro (Mak et al., 2017), que se asocian con cambios en la cognición. En el envejecimiento se afectan principalmente las funciones relacionadas con el procesamiento rápido de la información, como la atención, la memoria de trabajo y la función ejecutiva (Murman, 2015); si bien se ha observado una gran variabilidad intersujeto en los cambios estructurales, funcionales y cognitivos asociados a la edad (Anthony & Lin, 2018; Bastin et al., 2012; Fleck, 2017). De hecho, la literatura actual no ofrece una relación lineal entre las manifestaciones clínicas y la severidad patológica del envejecimiento (Anthony & Lin, 2018; Bastin et al., 2012; Fleck, 2017). En este contexto, se ha propuesto que la reserva cognitiva podría ser uno de los factores explicativos de esta variabilidad interindividual, actuando como un amortiguador o factor compensatorio ante los efectos adversos del envejecimiento (Bastin et al., 2012; Fleck, 2017). Estudios han demostrado que el deterioro cognitivo es menor en personas mayores con altos niveles de inteligencia, educación y logros laborales, estas características se consideran como *proxies* de reserva cognitiva, y además, han sido asociados con un menor riesgo de desarrollar demencia y como factor protector mediador en la conversión a DCLa (Bastin et al., 2012; Facal et al., 2019; Franzmeier (a,b), Göttler, et al., 2017).

La hipótesis de la reserva cognitiva sugiere que las personas con mayor nivel de esta reserva tienen la capacidad de afrontar el daño cerebral mediante el uso de recursos cognitivos preexistentes o mediante estrategias alternativas que compensen los déficits (Steffener & Stern, 2012; Stern, 2009, 2012). Debido a que los *proxies* de la reserva cognitiva son modificables, comprender cómo la reserva modula el proceso de envejecimiento y conocer el sustrato cerebral que la sustenta es de suma importancia. De hecho, no solo contribuye a mejorar nuestra comprensión teórica del envejecimiento, sino que también representa una herramienta valiosa a tener en cuenta en el enfoque terapéutico a lo largo del espectro del envejecimiento (Anthony & Lin, 2018).

Numerosos estudios han propuesto que dos redes atencionales principales, la FPCN y la red dorsal de atención (DAN, por sus siglas en inglés), podrían estar involucradas como agentes clave en el fenómeno de compensación/amortiguación de los efectos del

envejecimiento vinculado a la reserva cognitiva. Estas redes están asociadas con funciones cognitivas superiores, que son precisamente las que tienden a experimentar un declive más temprano en el proceso de envejecimiento (Kim & Kim, 2019; Murman, 2015).

La DAN tiene una organización bilateral, y está formada por regiones clave como el lóbulo parietal superior (SPL), el surco intraparietal medial (mIPS), el área medio temporal sensible al movimiento (MT+), la corteza temporal inferior (ITC), el campo ocular frontal (FEF) y la unión frontal inferior (IFJ) (Kim, 2015; Yeo et al., 2011; Vossel et al., 2014). Esta red se asocia tanto con la atención visual encubierta como con la atención visual abierta o dirigida (Vossel et al., 2014). Además, existen evidencias que indican una organización retinotópica en los nodos principales de la DAN, lo que apoya su papel en el mantenimiento de mapas espaciales de prioridad para guiar la atención encubierta, la planificación de los movimientos oculares, la observación de acciones, la memoria de trabajo visual y, por ende, la codificación de la memoria (Dukelow et al., 2001; Griffis et al., 2015; Huk et al., 2002; Kim & Kim, 2019; Vossel et al., 2014).

El envejecimiento afecta la conectividad funcional de la DAN, lo cual puede estar relacionado con el deterioro de las funciones atencionales observadas en este proceso (Betz et al., 2014; Ferreira & Busatto, 2013; Murman, 2015; Tomasi & Volkow, 2012; Varangis et al., 2019). A través del estudio del metabolismo cerebral (Alexander et al., 1997; Bastin et al., 2012) y la señal BOLD (Franzmeier (a,b,c), Buerger, et al., 2017), se ha demostrado que la reserva cognitiva modula la actividad funcional en estado de reposo de la DAN tanto en el envejecimiento saludable como en el patológico.

La FPCN ha sido propuesta como un centro neurálgico para funciones cognitivas superiores y el control cognitivo, y su integración con el resto del cerebro se asocia con una mayor capacidad cognitiva (Marek & Dosenbach, 2018). Además de su papel en funciones cognitivas como el razonamiento, la atención, la inhibición y la memoria, la FPCN desempeña un rol clave en la producción y comprensión del lenguaje (Laird et al., 2011; Zhu et al., 2014). El envejecimiento modifica la actividad funcional de esta red, lo que se ha interpretado tanto como un reflejo del deterioro cognitivo como un mecanismo compensatorio (Jockwitz et al., 2017; Malagurski et al., 2020; Nashiro et al., 2017; Oschmann et al., 2020). Además, la FPCN ha sido propuesta como un factor clave que subyace, al menos en parte, al efecto protector de la reserva cognitiva a lo largo de la vida

y durante el envejecimiento patológico, sustentando mecanismos compensatorios en las fases tempranas de la EA (Cole et al., 2012, 2015; Elman et al., 2014; Franzmeier (a,b), Caballero, et al., 2017; Göttler, et al., 2017; Jiang et al., 2020).

Se ha informado que los diferentes indicadores de la reserva cognitiva, como los años de educación formal, el cociente intelectual (IQ) y las ocupaciones, pueden contribuir de forma sinérgica al efecto de la reserva cognitiva (Stern, 2009). Sin embargo, los estudios de conectividad funcional realizados hasta la fecha han utilizado *proxies* unitarios, es decir, han identificado la reserva cognitiva a través de un solo indicador. Por tanto, resulta necesario validar la utilización de un índice unitario de reserva cognitiva para lograr una evaluación más completa y natural de la reserva cognitiva, que permita identificar las redes específicas asociadas a este constructo y que pueda ser utilizado para entender los cambios funcionales que expliquen las diferencias en rendimiento cognitivo en pacientes dentro del continuum de la EA.

Capítulo 8. Justificación de la Tesis Doctoral

Esta tesis doctoral se enmarca en la necesidad crítica de mejorar la detección y comprensión de la EA en sus etapas preclínicas, antes de que los síntomas clínicos se manifiesten, y prodrómicas, cuando ya hay afectación cognitiva objetiva pero todavía no se cumplen los criterios diagnósticos de la demencia debida a la EA. Aunque ha habido avances científicos significativos en el ámbito farmacológico, aún no existe un tratamiento efectivo para revertir o detener el curso de la EA (Dubois et al., 2021; Fan & Wang, 2020; Kurkinen et al., 2023). Además, se ha sugerido que los fármacos basados en factores etiopatogénicos de la EA podrían tener éxito si fuesen administrados en estadios prodrómicos o preclínicos de la enfermedad (Fan & Wang, 2020). Se debe tener presente que los cambios fisiopatológicos pueden comenzar a desarrollarse desde 20 o 30 años antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos (Jansen et al., 2015).

En este contexto, el estudio de la conectividad funcional mediante la rs-fMRI se postula como una herramienta prometedora para la detección precoz de la EA (Parker et al., 2022), ya que permite observar cambios sutiles en la conectividad cerebral, y además no necesita del diseño de tareas cognitivas, haciéndola más versátil que la fMRI tradicional, y más natural, puesto que aborda el funcionamiento cerebral como una red y no como regiones aisladas (Smitha et al., 2017; Yeo et al., 2011; Heuvel & Hulshoff Pol, 2010; Wang et al., 2020). A través de esta técnica, se han encontrado diferencias en la conectividad funcional en el contexto del envejecimiento sano y en las primeras fases de la EA, lo que refuerza su potencial como marcador sensible y temprano (Parker et al., 2022; Persson et al., 2014; Wang et al., 2020). Entre las redes cerebrales afectadas, la DMN parece ser la primera en manifestar cambios tempranos, lo que la convierte en una candidata clave para el estudio del continuum de la EA (Chen et al., 2020; Contreras et al., 2017; Dillen et al., 2016; Dong et al., 2018; Hafkemeijer et al., 2013; Lee et al., 2023; Parker et al., 2020; Sun et al., 2016; Wang et al., 2022; Wang et al., 2013; Yang et al., 2018).

Además, otras redes funcionales que mantienen una estrecha relación dinámica con la DMN, como la FPCN y la SAL, también desempeñan un papel importante. Estas redes parecen verse afectadas como consecuencia de la disrupción de la DMN, lo que provoca una pérdida de homeostasis cerebral y altera la dinámica funcional del cerebro (Goulden et al., 2014; Liu et al., 2020; Schultz et al., 2017; Spreng et al., 2010).

Comprender los cambios que ocurren en las fases preclínicas y prodrómicas de la EA es esencial, no solo para mejorar la detección precoz de la enfermedad, sino también para identificar posibles marcadores que puedan servir para evaluar la efectividad de tratamientos farmacológicos y neuromoduladores. Estudios previos han mostrado que la reducción de la dominancia de la DMN en fases tempranas de la EA puede mejorar la cognición de los pacientes, lo que abre nuevas posibilidades terapéuticas (Cui et al., 2019).

Además, considerando la complejidad del envejecimiento, es crucial comprender cómo factores como la reserva cognitiva modulan este proceso (Anthony & Lin, 2018; Bastin et al., 2012; Fleck, 2017). Un mejor entendimiento de este fenómeno no solo enriquecería el conocimiento teórico, sino que también permitiría identificar nuevos objetivos de intervención mediante la neuromodulación (Birba et al., 2017; Cotelli et al., 2012; Sandrini et al., 2016). Para ello, es fundamental desarrollar un marcador de reserva cognitiva que sea holístico, objetivo y estable, y la neuroimagen parece ser una herramienta lógica para abordar esta necesidad, ya que permite obtener índices más directos de las dinámicas neurales (Bastin et al., 2012; Franzmeier (a,b,c), Buerger, et al., 2017; Caballero, et al., 2017; Göttler, et al., 2017).

A pesar de los avances en la investigación, persisten discrepancias en la literatura que deben resolverse. Por ejemplo, es necesario determinar si las fases preclínicas y prodrómicas de la EA se caracterizan por una desinhibición neuronal o por un declive en la conectividad de redes como la DMN y la FPCN, así como el papel mediador de la SAL. También es esencial interpretar correctamente los cambios en la conectividad cerebral, evitando asociar directamente los aumentos de conectividad con compensación y los descensos con deterioro. Finalmente, es imperativo encontrar un índice neural que refleje la naturaleza multifactorial de la reserva cognitiva. Esta tesis tiene como objetivo aportar luz sobre estas cuestiones, contribuyendo a un avance significativo en la comprensión de la EA.

Sección II. Objetivos e Hipótesis

El objetivo principal de esta tesis doctoral consistió en el estudio de los patrones de conectividad funcional cerebral a lo largo del continuum de la EA y su relación con el rendimiento cognitivo. Para ello, se han llevado a cabo tres estudios, de los cuales dos ya han sido publicados en revistas científicas internacionales, mientras que el tercero está en proceso de revisión. Cada uno de estos estudios ha sido diseñado para abordar los objetivos específicos que se detallan a continuación.

Los tres estudios se realizaron en estado de reposo (*resting-state*, rs), en el que los participantes debían mantenerse relajados, sin concentrarse en nada en concreto y fijar la mirada en una cruz negra sobre fondo blanco, durante 7 minutos, mientras se adquirían las imágenes de resonancia magnética funcional (rs-fMRI) mediante un escáner Philips 3T Achieva. Este diseño permitió explorar las características de conectividad cerebral en reposo, sin el empleo de tareas, facilitando así el análisis comparativo de la conectividad en distintas redes y subgrupos de participantes.

Objetivo principal Estudio 1: Estudiar cómo la reserva cognitiva modula la conectividad cerebral en adultos mayores cognitivamente sanos.

- **Objetivo específico 1.1:** Evaluar la reserva cognitiva utilizando un índice unitario y holístico que integre factores como educación, ocupación y actividades de ocio, proporcionando una medida estandarizada y más ecológica de la reserva cognitiva (Nucci et al., 2012).
- **Objetivo específico 1.2:** Analizar redes atencionales, específicamente la red de atención dorsal (DAN) y la red frontoparietal de control (FPCN), que han demostrado ser sensibles a variaciones en *proxies* de reserva cognitiva (Bastin et al., 2012; Franzmeier (a,b,c), Buerger, et al., 2017; Caballero, et al., 2017; Göttler, et al., 2017; Jiang et al., 2020).
- **Objetivo específico 1.3:** Determinar si los cambios en la conectividad cerebral observados en estas redes se asocian con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas y con otros *proxies* de reserva cognitiva, como los años de escolarización.

Las hipótesis para este primer estudio fueron:

1. Basándonos en estudios previos sobre la reserva cognitiva (Cole et al., 2012; Elman et al., 2014; Jiang et al., 2020) y la Teoría del Andamiaje del Envejecimiento y la Cognición -STAC- (Park & Reuter-Lorenz, 2009), se espera que el grupo con alta reserva cognitiva muestre un aumento en la conectividad de regiones anteriores en comparación con el grupo de baja reserva cognitiva, lo que podría subyacer a un efecto protector de la reserva cognitiva en el envejecimiento.
2. Podría observarse una disminución en la conectividad de las regiones posteriores en el grupo de alta reserva cognitiva en comparación con el grupo de baja reserva cognitiva, tal y como predice la Teoría STAC (Park & Reuter-Lorenz, 2009).
3. Se espera que los cambios en conectividad en las redes DAN y FPCN se asocien con otros *proxies* de reserva cognitiva, como los años de escolarización, y con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas, corroborando así la relación entre la reserva cognitiva y el funcionamiento cognitivo.

Objetivo principal Estudio 2: Investigar cómo la conectividad de la DMN varía en el DCS con mayor (DCS+) y menor riesgo (DCS-) de desarrollar EA.

- **Objetivo específico 2.1:** Determinar si existen cambios en la conectividad de la DMN asociados específicamente a las quejas subjetivas de memoria en personas con DCS.
- **Objetivo específico 2.2:** Evaluar si la presencia de atrofia hipocámpica en personas con DCS está ligada a alteraciones adicionales en la conectividad de la DMN, en comparación con participantes con DCS sin esta característica.
- **Objetivo específico 2.3:** Relacionar los cambios de conectividad observados en la DMN con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas, explorando su posible impacto en el funcionamiento cognitivo general.

Las hipótesis para este estudio fueron:

1. Se esperan encontrar diferencias en la conectividad de la DMN entre los participantes con DCS y el grupo control sin quejas subjetivas de memoria, con un incremento de la conectividad funcional de la DMN en los participantes con DCS (Dillen et al., 2016; Hafkemeijer et al., 2013; Parker et al., 2020).

2. Se prevé que los participantes con DCS y atrofia hipocámpica (DCS+) presenten un patrón único de conectividad en la DMN, característico de este grupo y similar a los hallazgos previos en el continuum de la EA, indicando su mayor riesgo de progresión a este tipo de demencia (Jones et al., 2016; Li et al., 2017).

Objetivo principal Estudio 3: Investigar mecanismos de compensación y deterioro en el DCLa, diferenciando los subtipos unidominio y multidominio.

- **Objetivo específico 3.1:** Estudiar la conectividad funcional en reposo de las redes DMN, FPCN y SAL, siguiendo el modelo de triple red, y evaluar su estado en los subtipos de DCLa.
- **Objetivo específico 3.2:** Relacionar los patrones de conectividad observados en estas redes con el desempeño en pruebas neuropsicológicas, con el fin de clarificar la presencia de mecanismos compensatorios y de deterioro en cada subtipo.

Las hipótesis planteadas para este tercer estudio fueron:

1. Se esperan observar alteraciones graduales en la conectividad de la DMN, la FPCN y la SAL entre los subtipos de DCLa, con mayores alteraciones en el grupo multidominio que en el unidominio, incluyendo cambios en la conectividad del giro parahipocámpico (PHG, por sus siglas en inglés), en sus subdivisiones funcionales anterior y posterior (Goulden et al., 2014; Menon, 2011; Schultz et al., 2017; Sridharan et al., 2008; Ward et al., 2014).
2. Se anticipa que los participantes con DCLau muestren efectos compensatorios en la FPCN, asociados con la preservación de las funciones ejecutivas. Por el contrario, en el subtipo DCLam se esperan efectos de deterioro en esta red, reflejando la afectación de múltiples dominios cognitivos (Franzmeier (a,b), Göttler, et al., 2017; Jiang et al., 2020).
3. Se espera que los patrones de conectividad observados en las redes DMN, FPCN y SAL se asocien con el rendimiento en pruebas neuropsicológicas, revelando procesos de compensación/deterioros específicos para cada subtipo de DCLa.

Sección III. Metodología

Capítulo 9. Metodología

La Tesis Doctoral se ha llevado a cabo en relación con los proyectos de investigación que desarrolla el Grupo de Investigación en Neurociencia Cognitiva Aplicada y Psicogerontología (GI-1807-USC) de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), grupo de referencia competitiva, integrado en el Instituto de Psicología (IPsiUS).

9.1. Muestra

Los participantes de este estudio forman parte del Compostela Aging Study (CompAS), un proyecto longitudinal iniciado en 2008 con el objetivo de detectar tempranamente y seguir la progresión del deterioro cognitivo en personas mayores de 50 años que asisten a Centros de Atención Primaria en Santiago de Compostela y otras áreas sanitarias de Galicia. Para la parte experimental de esta tesis se emplearon datos de la segunda cohorte del proyecto, con una muestra inicial de 435 voluntarios. Se excluyeron aquellos participantes con diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica mayor, enfermedad neurológica (incluyendo la enfermedad de Alzheimer u otras demencias), lesiones cerebrales, cirugía cerebral previa, tratamiento con quimioterapia, diabetes tipo II, y alteraciones sensoriales o motoras que pudieran interferir en el desempeño de las tareas.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Xunta de Galicia y se llevó a cabo bajo las disposiciones de la Declaración de Helsinki y su revisión en Seúl (Williams, 2008).

9.2. Evaluación Neuropsicológica y Clasificación de Grupos

La evaluación neuropsicológica de los participantes se realizó mediante una batería integral para evaluar múltiples dominios cognitivos. Esta evaluación fue conducida por psicólogos expertos en envejecimiento y demencias. Los instrumentos utilizados incluyeron:

- **Cuestionario Sociodemográfico y de Salud *ad hoc*:** Para recopilar información personal, educativa y médica (Pérez-Blanco et al., 2024).



- **Mini-Mental State Examination (MMSE):** Evaluación del rendimiento cognitivo global ((Folstein et al., 1975); versión en español (Lobo et al., 1999)).

- **California Verbal Learning Test (CVLT):** Evaluación de la memoria objetiva ((Elwood, 1995) ; versión en español (Benedet & Alexandre, 1998)).
- **Cambridge Cognitive Assessment Revised (CAMCOG-R):** Evaluación del rendimiento cognitivo por dominios, incluyendo orientación, lenguaje, memoria, atención/cálculo, praxis, pensamiento abstracto, percepción y funciones ejecutivas ((Roth et al., 1986); versión en español López-Pousa, 2003; normas de edad y educación (Pereiro et al., 2015)).
- **Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria de Lawton y Brody:** Evaluación del grado de funcionalidad en actividades diarias ((Lawton & Brody, 1969); versión en español (Vergara et al., 2012)).
- **Geriatric Depression Scale (GDS-15):** Evaluación de la sintomatología depresiva ((Sheikh & Yesavage, 1986); validación española (Martínez de la Iglesia et al., 2002)).
- **Cuestionario d' auto-évaluation de la Mémoire (QAM) (versión corta):** Para evaluar las quejas subjetivas de memoria (SCCs por sus siglas en inglés), problemas de atención, acceso léxico y orientación espacial. Este cuestionario fue administrado tanto a los participantes como a sus informantes y consta de 7 ítems con respuestas en una escala Likert de 1 a 5, desde "nunca" hasta "siempre". Los resultados se ajustaron según percentiles por edad, y los participantes con puntuaciones por encima del percentil 5 fueron considerados más allá del umbral normativo para SCCs siguiendo el criterio propuesto por (Pereiro et al., 2021) ((Linden et al., 1989); validación española (Benedet et al., 1996)).
- **Cognitive Reserve Index Questionnaire (CRIq):** Evaluación de la reserva cognitiva a través de una entrevista semiestructurada de 24 ítems. Cuantifica educación, actividades laborales y de ocio, permitiendo una categorización holística (Nucci et al., 2012).
- **Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III):** Evaluación de lenguaje a través de la subescala de vocabulario (Wechsler, 2002).
- **Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE):** Evaluación del lenguaje, con normas españolas (Goodglass et al., 1986).

Los diagnósticos fueron determinados por consenso de dos o más evaluadores del equipo de investigación, considerando todas las evaluaciones. Los participantes se clasificaron en los siguientes grupos:

- **Diagnóstico de CU:** Los participantes fueron clasificados como CU cuando no cumplían con los criterios de DCS, a pesar de presentar alguna queja subjetiva de memoria que no superaba el percentil 5 en la versión corta del QAM. Además, debían mostrar un rendimiento cognitivo global dentro del rango normal para su edad y nivel educativo.
- **Diagnóstico de DCS:** Para la valoración de los participantes con DCS, se siguieron los criterios propuestos por el grupo de trabajo de la iniciativa DCS (SCD-I, por sus siglas en inglés) (Jessen et al., 2014, 2020). Estos criterios incluyeron: (1) la percepción de un declive persistente en la cognición, particularmente en la memoria, en comparación con un estado previo considerado normal, y sin estar relacionado con un evento agudo; y (2) un rendimiento normal en las pruebas cognitivas empleadas para clasificar el DCL, ajustadas por edad y educación. Para establecer esta percepción de declive, se interrogó tanto a los participantes como a sus informantes, considerando las preocupaciones sobre atención o memoria durante los últimos años. El diagnóstico de DCS se confirmó si la puntuación de la versión corta del QAM superaba el umbral normativo ajustado por edad (Pereiro et al., 2021). Además, como característica plus en el DCS, se estimó el volumen hipocámpico mediante imágenes T1 3D-MPRAGE, procesadas con *FreeSurfer 6.0*, siguiendo su protocolo estándar de segmentación cortical y volumétrica. Los volúmenes fueron ajustados por edad, sexo y volumen intracraneal utilizando el software *Normative Morphometry Image Statistics* (NOMIS) (Potvin et al., 2022). Los participantes con puntuaciones $Z < -1.0$ en uno o ambos hipocampos fueron clasificados como DCS+ (Corriveau-Lecavalier et al., 2021).
 - **Declive Cognitivo Subjetivo sin Atrofia (DCS-):** Participantes con SCCs, pero sin evidencia de atrofia hipocámpica.
 - **Declive Cognitivo Subjetivo con Atrofia (DCS+):** Participantes con SCCs y evidencia de atrofia hipocámpica como característica adicional de riesgo.

- **Diagnóstico de DCL:**

En esta tesis nos centramos específicamente en los subtipos de MCI con afectación amnésica, dada su relevancia dentro del continuum del deterioro cognitivo asociado a la EA. Los participantes con MCI fueron clasificados siguiendo las recomendaciones del Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Este diagnóstico incluyó los siguientes criterios:

- Evidencia de preocupación sobre un cambio en la cognición, corroborado tanto por el paciente como por el informante (evaluado mediante el QAM).
- Evidencia objetiva de deterioro en uno o más dominios cognitivos mayor a lo esperado según la edad y nivel educativo del participante (considerándose puntuaciones entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo de la norma).
- Preservación o afectación mínima de las actividades instrumentales de la vida diaria, evaluadas mediante la Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria de Lawton y Brody.
- Ausencia de un diagnóstico de demencia, según los criterios de la NINCDS-ADRDA y el DSM-IV.

- **Subtipos de DCL:**

- **Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Unidominio (DCLau):**
Este subtipo se caracteriza por alteraciones focalizadas en la memoria episódica, mientras que otros dominios cognitivos permanecen preservados. Representa una etapa más temprana y focalizada dentro del continuum del deterioro cognitivo.
- **Deterioro Cognitivo Leve Amnésico Multidominio (DCLam):**
Este subtipo incluye afectaciones tanto en la memoria episódica como en otros dominios cognitivos adicionales, reflejando un patrón de deterioro más extenso y un mayor riesgo de progresión hacia la demencia.

- **Demencia:** Diagnóstico según los criterios del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), incluyendo deterioro significativo en la memoria y otros dominios cognitivos, con un impacto considerable en las actividades diarias, sin causas atribuibles a otras condiciones médicas o al consumo de sustancias.

Además, se establecieron dos grupos de reserva cognitiva para evaluar su papel como factor protector en el envejecimiento sano:

- **Reserva Cognitiva Alta (CR+) y Reserva Cognitiva Baja (CR-):** Todos los participantes fueron clasificados como cognitivamente no afectados según normas ajustadas por edad y años de educación. Se establecieron dos grupos de reserva cognitiva según la distribución percentil de los puntajes totales del CRIq: **CR+** cuando el puntaje era igual o superior al percentil 75 y **CR-** cuando el puntaje era igual o inferior al percentil 25. Además, siguiendo las recomendaciones de la iniciativa de Reserva y Resiliencia, ambos grupos fueron emparejados en base a un índice de integridad cerebral estructural, el cual demostró ser de utilidad en la detección del deterioro cognitivo ligero y la demencia, el Índice de Volumen Cerebral/Líquido Ceforraquídeo (BV/CSF index), un *proxy* validado para la medición global de atrofia cerebral (Orellana et al., 2016).

9.3. Parámetros de Adquisición de Imágenes

Las imágenes de resonancia magnética, para todos los estudios que componen la presente Tesis Doctoral, se adquirieron con un escáner Philips 3T Achieva ubicado en el Hospital Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Durante la adquisición de la secuencia funcional, los participantes permanecieron en reposo, con los ojos abiertos, mirando una cruz de fijación por un periodo de 7 minutos y se empleó un cojín de vacío para reducir los movimientos de la cabeza durante la adquisición. Los parámetros de adquisición fueron los siguientes:

- Secuencia T1 ponderada MPRAGE en 3D: TR/TE = 7.45 ms / 3.40 ms, ángulo de inclinación = 8°, 180 cortes, tamaño de vóxel = 1 x 1 x 1 mm, campo de visión = 240 x 240 mm².

- Secuencia EPI sensible al contraste BOLD: TR/TE = 2000 ms / 30 ms, ángulo de inclinación = 87° , 37 cortes, tamaño de vóxel = 3 x 3 x 3.5 mm, campo de visión = 240 x 240 mm².

Se descartaron automáticamente cuatro escaneos iniciales para evitar señales de saturación.

9.4. Preprocesado de las imágenes de resonancia magnética

El preprocesado de las imágenes estructurales y funcionales se realizó utilizando las herramientas CONN (versión 19c) y SPM12, implementadas en Matlab, mientras que las imágenes estructurales de alta resolución (T1 MPRAGE) fueron procesadas con FreeSurfer (versión 6.0.0) para obtener índices de volumen cerebral y LCR ajustados por volumen intracraneal total (Voevodskaya et al., 2014).

Para las imágenes funcionales, se siguió el *pipeline* por defecto de CONN, que incluyó:

1. **Realineación:** Ajuste y estimación del movimiento.
2. **Centrado funcional y estructural:** Alineación de las imágenes a las coordenadas (0, 0, 0).
3. **Corrección por tiempos de adquisición:** Ajuste del orden de los diferentes volúmenes que componen las imágenes funcionales.
4. **Segmentación y normalización simultánea:** Transformación de las imágenes funcionales y estructurales al espacio estereotáxico Montreal Neurological Institute (MNI).
5. **Suavizado espacial:** Aplicación de un núcleo Gaussiano de 8 mm FWHM para reducir ruido y fomentar una distribución normal de la señal BOLD.

9.5. Procedimiento de eliminación del ruido (Denoising)

El procedimiento de eliminación de ruido implementado incluyó:

1. **Regresión de confusores anatómicos (aCompCor):** Regresión de componentes de ruido procedentes de la materia blanca y líquido cefalorraquídeo, ofreciendo mayor sensibilidad que la regresión de señal global (Behzadi et al., 2007; Chai et al., 2012).

2. **Control de movimiento y artefactos:** Regresión de la señal de imágenes atípicas usando el Artifact Detection Toolbox, con umbrales definidos en el percentil 97 (desviación global $z = \pm 5$, movimiento > 0.9 mm) (Shirer et al., 2015).
3. **Regresión de confusores:** Ajuste por el resto de confusores, incluyendo parámetros de movimiento y efectos de reposo.
4. **Filtro temporal:** Aplicación de un filtro de paso banda (0.008–0.09 Hz).

El procedimiento aseguraba la integridad y consistencia de los datos eliminando componentes no relacionados con la actividad neuronal, optimizando así su uso en análisis posteriores.

9.6. Análisis de datos

Para analizar la conectividad funcional cerebral, se emplearon dos enfoques principales: Análisis de Componentes Independientes (ICA, por sus siglas en inglés) y Análisis de Conectividad Basado en Semilla (SBA, por sus siglas en inglés).

9.6.1. Análisis de Componentes Independientes (ICA)

Este método permitió identificar redes cerebrales de interés, como la DMN, FPCN y DAN. Los componentes de interés se seleccionaron siguiendo criterios visuales y matemáticos en base a atlas de redes funcionales (Laird et al., 2011), de acuerdo con el procedimiento establecido por Calhoun et al. (2001) (**Estudio 1 y 3**). Por otro lado, en el **Estudio 2**, se utilizó el Dyn-ICA para estudiar dinámicamente la conectividad de la DMN, explorando su frecuencia y variabilidad temporal.

9.6.2. Análisis de Conectividad Basado en Semilla (SBA)

Este enfoque incluyó definiciones de regiones ROIs basadas en regiones clave de las redes evaluadas. Por ejemplo:

- Se aplicaron análisis *seed-to-voxel* para estudiar la conectividad de los *clusters* identificados mediante el método ICA en la FPCN y la DAN, con el fin de aportar luz sobre el origen de las diferencias observadas (**Estudio 1**).

• Se evaluó la conectividad entre las porciones anterior y posterior del giro parahipocámpico (aPHG y pPHG), regiones relevantes en el continuum de la EA y la DMN (**Estudio 3**).

- Para la DMN, se incluyeron ROIs definidas en base a un atlas de redes funcionales, como el córtex precuneus, la corteza parietal lateral bilateral y el córtex prefrontal medial (**Estudio 2**).
- En los análisis *ROI-to-ROI*, se exploró la conectividad funcional del giro parahipocámpica posterior izquierdo, ya que mostró los mayores cambios entre grupos, analizando su conectividad con los nodos corticales de la DMN a modo de análisis *post hoc* para confirmar que la hiperconectividad observada en los análisis *seed-to-voxel* se restringe a esta red (**Estudio 3**). Además, análisis ROI-to-ROI permitieron derivar un valor unitario de la conectividad de la DMN y la SAL, así como la conectividad entre ambas redes (**Estudios 3**).

9.6.3. Medidas adicionales

Para controlar el posible impacto de la atrofia estructural en la conectividad funcional, se calculó un índice de atrofia global basado en la relación entre el volumen cerebral total y el volumen de líquido cefalorraquídeo (**Estudio 1**). Asimismo, se incluyeron como covariables los valores volumétricos de materia gris del giro parahipocámpica anterior y posterior (PHG) en los análisis *seed-to-voxel*, buscando controlar la influencia de la atrofia en la conectividad funcional (**Estudio 3**).

9.7. Modelos estadísticos

Los análisis estadísticos de los datos funcionales se llevaron a cabo utilizando modelos lineales generales (GLM) tanto para los datos derivados del ICA como del SBA, con corrección por comparaciones múltiples. Además, se realizaron análisis *post-hoc* para evaluar la asociación entre los valores de conectividad funcional y el rendimiento cognitivo medido mediante baterías neuropsicológicas (**Estudios 1, 2 y 3**).

Sección IV. Resultados y Discusión

Capítulo 10. Estudio 1: Reserva cognitiva, rendimiento neurocognitivo y redes de estado de reposo de alto orden en el envejecimiento cognitivamente no deteriorado.

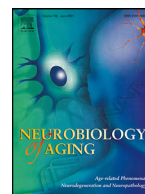
Los resultados de este capítulo han sido publicados en: **Varela-López, B.**¹, Cruz-Gómez, Á. J.², Lojo-Seoane, C.³, Díaz, F.¹, Pereiro, A. X.³, Zurrón, M.¹, Lindín, M.¹, & Galdo-Álvarez, S.¹ (2022). Reserva cognitiva, rendimiento neurocognitivo y redes de estado de reposo de alto orden en el envejecimiento cognitivamente no deteriorado. *Neurobiology of Aging*, 117, 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.012>.

Afiliaciones:

¹ Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, España.

² Grupo de Psicofisiología y Neuroimagen, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INiBICA), Andalucía, Cádiz, España.

³ Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, España.



Cognitive reserve, neurocognitive performance, and high-order resting-state networks in cognitively unimpaired aging

Benjamín Varela-López^a, Álvaro Javier Cruz-Gómez^b, Cristina Lojo-Seoane^c,
Fernando Díaz^a, A.X. Pereiro^c, Montserrat Zurrón^a, Mónica Lindín^a,
Santiago Galdo-Álvarez^{a,*}

^a Department of Clinical Psychology and Psychobiology, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, Spain

^b Psychophysiology and Neuroimaging Group, Institute of Biomedical Research Cadiz (INIBICA), Andalusia, Cadiz, Spain

^c Department of Developmental and Educational Psychology, Universidade de Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 December 2021

Revised 6 May 2022

Accepted 7 May 2022

Available online 28 May 2022

Keywords:

Cognitive reserve

DAN

FPCN

Healthy aging

Resting-state functional magnetic resonance

ABSTRACT

Cognitive Reserve (CR) is considered a protective factor during the aging process. However, although CR is a multifactorial construct, it has been operationalized in a unitary way (years of formal education or IQ). In the present study, a validated measure to categorize CR holistically (Cognitive Reserve Index Questionnaire) was used to evaluate the resting-state functional connectivity in 77 cognitively unimpaired participants aged 50 years and over with high and low CR, and matched brain global atrophy levels. The connectivity of networks linked to attentional (Dorsal Attention Network -DAN-) and executive (Frontal-Parietal Control Network -FPCN-) processes were evaluated by the combination of Independent Component Analysis and seed-based approaches, since these networks have been proposed as candidates to underlie the protective effect of CR in the aging context. Participants with high CR showed an increase of the connectivity in the FPCN and a decrease in the DAN with respect to the low CR group, correlating with neuropsychological scores and supporting that high CR is related to a better neurocognitive preservation during aging.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Inc.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

Normal aging is a complex physiological process which involves changes in brain architecture and function (Mak et al., 2017), with several consequences regarding cognition. The cognitive functions most affected by aging are those that require rapid processing or transformation of the information to make a decision, reflected in a decline in speed processing, working memory and executive functioning capacities; however, accumulated knowledge and acquired skills are well maintained into advanced age (Park et al., 2002; Salthouse, 2019).

The effects of aging on cognition depend on the interactions between a broad range of adverse biological and neurophysiological factors and several protective and compensatory processes (Reuter-

Lorenz and Park, 2014). Indeed, no linear relationships between clinical manifestations and the pathological severity of the aging process have been detected (Bennett et al., 2006; Bennett et al., 2012; Buchman and Bennett, 2012).

It has been suggested that cognitive reserve (CR) protects against the adverse effects of aging on cognition, increasing tolerance or compensatory capacity throughout aging (Barulli and Stern, 2013). It has been suggested that CR, which can be described as preexisting cognitive processes dependent on genetic and/or environmental factors, enables more efficient performance in cases of pathology or brain impairment (Cabeza et al., 2018; Jones et al., 2011; Stern, 2009) and mitigates the effects of neural decline caused by ageing or age-related diseases by means of increased neural capacity and/or increased neural efficiency (Cabeza et al., 2018).

Research has shown that CR provides some protection against cognitive impairment in normal aging (Giogkaraki et al., 2013) and in older adults with subjective cognitive complaints (Lojo-Seoane et al., 2014, 2018). In addition, CR has been also associated

* Corresponding author at: Department of Clinical Psychology and Psychobiology, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, Spain. Tel: +34 881813701, Fax: +34 981521581.

E-mail address: santiago.galdo@usc.es (S. Galdo-Álvarez).



with a lower risk of development of dementia (Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017c) and has been shown to be a protective mediator in the conversion from mild cognitive impairment to dementia (Facal et al., 2019).

Considering the dynamic nature of cognitive reserve, that is, it can be modified throughout the lifespan (Fritsch et al., 2007), and as it has been considered to protect against the deleterious effects of normal aging and the development of dementia (Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017d), promoting activities targeting the different proxies included in the Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) (i.e., education, working activity and leisure time) should be included in potential therapeutic approaches in the context of normal aging and dementia (Anthony & Lin, 2018; Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017d).

In addition to the traditional study of normal and pathological aging through the functional magnetic resonance imaging (fMRI) task-activation technique (Hafkemeijer et al., 2012), there is a growing interest from the scientific community regarding the study of the effect of aging on the resting state networks (Hafkemeijer et al., 2012; Mak et al., 2017). Resting state functional resonance imaging (rsfMRI) measures fluctuations in the BOLD signal and can thus map and evaluate the functional brain connectivity (Lee et al., 2013). This technique has been suggested as a promising tool for the study of normal cognition (Hoffman and Morcom, 2018; Mak et al., 2017) and pathological aging (Dennis and Thompson, 2014; Galvin et al., 2011; Hojjati et al., 2017).

Two resting-state networks associated with higher cognitive functions, that is the dorsal attention network (DAN) and the fronto-parietal control network (FPCN), have been found to undergo decline early on in the aging process (Kim, 2019; Murman, 2015).

The DAN is composed by brain regions of the superior parietal lobule, medial intraparietal sulcus, motion-sensitive middle temporal area (MT+), inferior temporal cortex, frontal eyes field and the inferior frontal junction (Kim, 2015; Yeo et al., 2011; Vossel et al., 2014). This network plays an important role in maintaining priority spatial maps for guiding covert and overt attention, saccade planning, observing action and also in visual working memory and thus in memory encoding (Dukelow et al., 2001; Griffis et al., 2015; Huk et al., 2002; Kim, 2019; Vossel et al., 2014). The age-related alteration of DAN functional connectivity may be related to the age-related decline in attention (Betzel et al., 2014; Ferreira and Busatto, 2013; Murman, 2015; Tomasi and Volkow, 2012; Varangis et al., 2019). Moreover, studies of brain metabolism (Alexander et al., 1997; Bastin et al., 2012) and the BOLD signal (Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017b,c) have shown that the level of CR modulates the resting-state functional activity of the DAN in both normal and pathological aging.

The FPCN has been considered a hub for high order functions and cognitive control; by interacting with other structures of the whole brain, it enables rapid, flexible performance of novel tasks (Marek and Dosenbach, 2018). This network is made up of regions that are preferentially involved in maintenance of cognitive control (the anterior prefrontal, insular and cingulate cortices) and regions mainly related to feedback in the context of cognitive control (the dorsolateral prefrontal cortex, the inferior parietal lobe, the caudate nucleus and the lateral cerebellum) (Chiu et al., 2017; Dosenbach et al., 2006; Koziol et al., 2016; Marek and Dosenbach, 2018; Vincent et al., 2008). The FPCN also includes areas involved in language production and comprehension, that is the Broca's and Wernicke's regions and their right hemisphere equivalents (Laird et al., 2011; Zhu et al., 2014).

The aging-related modification of FPCN activity has been attributed to cognitive decline and to compensatory mecha-

nisms in response to cognitive decline (Jockwitz et al., 2017; Malagurski et al., 2020; Nashiro et al., 2017; Oschmann et al., 2020). The FPCN has also been suggested to at least partly explain the protective effect of CR through the lifespan and during pathological aging (Cole et al., 2012, 2015; Franzmeier et al., 2017b,c; Jiang et al., 2020), as well as in sustaining compensatory mechanisms in early Alzheimer's disease (Elman et al., 2014; Oh et al., 2015).

Some studies have evaluated samples meeting diagnostic criteria of pathological states, including mild cognitive impairment (Bosch et al., 2010; Bozzali et al., 2015; Franzmeier et al., 2017 a, b, c, d) and/or Alzheimer's dementia (Alexander et al., 1997; Bozzali et al., 2015; Scarmeas et al., 2003; Weiler et al., 2018). However, despite promising results, it is difficult to understand the effects of CR on a brain undergoing extensive neurological changes.

Most studies determine CR from years of education (Weiler et al., 2018), scores on cognitive/intelligence tests (Franzmeier et al., 2017d), or a combination of both (Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017 b, c). However, it has been recognised that a global assessment of CR should include other factors, such as occupation and leisure and social activities (Bozzali et al., 2015). Thus, although some studies have categorized CR on the basis of various indicators that act independently (Bennet et al., 2006) or that are included in latent variables (Lojo-Seoane et al., 2014; Siedlecki et al., 2009) or factors (Mitchell et al., 2012), a standard cognitive reserve index is required.

Therefore, the aims of the present study were as follows: (1) to determine the effect of CR, evaluated holistically, by comparing resting state DAN and FPCN connectivity in cognitively unimpaired older adults (participants over 50 years old) divided into 2 groups (high CR and low CR); and (2) to determine whether the effect of CR on the activity of the 2 networks is related to the cognitive performance.

To fulfil the study aims, the CRIq (Nucci et al., 2012) was administered to participants. This questionnaire provides a standard CR measure in which each piece of information has a weighted value. In line with the Scaffolding Theory of Aging (Park and Reuter-Lorenz, 2009), which postulates that the anterior brain regions have the greatest capacity to functionally reorganize and maintain good levels of cognitive performance during aging, and also considering previous findings on CR (Cole et al., 2012, Cole et al., 2015; Elman et al., 2014; Jiang et al., 2020; Oh et al., 2015), we expected to observe better neuropsychological performance in the high CR group than in the low CR group. Associated with this better performance, it should be possible to observe an increase in the connectivity of anterior brain regions within the 2 networks explored, reflecting an increase in neural capacity during the aging process (Cabeza et al., 2018) and/or a decrease in the connectivity of posterior regions as a result of improved network efficiency (Bastin et al., 2012; Cabeza et al., 2018).

2. Material and methods

2.1. Sample

A total of 77 participants (66 women and 11 men) who had undergone head MRI scanning were selected from a sample of 214 cognitively unimpaired older adults included in the Compostela Aging Study (CompAS), an ongoing longitudinal project to detect cognitive impairment in people aged 50 years and over attending primary care centres in Galicia (north-west Spain) (Juncos-Rabadán et al. 2012).

None of the participants had prior diagnosis of dementia, psychiatric or neurological disorders, severe illness, deafness or blindness; they were not receiving chemotherapy and they did not have

Table 1

Demographic and neuropsychological variable scores (means and standard deviation in parentheses) obtained by the two groups CR+ (High cognitive reserve) and CR- (Low cognitive reserve), and group comparison (t values, df: degrees of freedom)

Variable	Group CR+(n = 38)	Group CR-(n = 39)	Group comparison-t-values, df
Age (years)	64.13 (7.67)	65.65 (7.37)	0.52, 75
Gender	30 women/8 men	36 women/3 men	2.806, 1
BV/CSF Index	42.15 (23.18)	39.06 (23.38)	-0.581, 75
Years of formal education	17.55 (4.08)	7.38 (2.87)	-12.60 ^a , 66.24
MMSE	29.05 (1.13)	27.53 (1.84)	-4.34 ^a , 63.46
CAMCOG-R Total	97.55 (4.10)	89.33 (5.10)	-7.80 ^a , 72.43
CAMCOG-R Attention-Calculation	8.36 (0.85)	6.92 (1.70)	-4.71 ^a , 56.13
CAMCOG-R Memory	23.44 (2.08)	21.28 (2.13)	-4.49 ^a , 75
CAMCOG-R Executive functions	23.73 (2.61)	18.66 (3.75)	-6.89 ^a , 68.01
CVLT Immediate Free Recall	56.86 (8.50)	49.25 (8.00)	-4.04 ^a , 75
CVLT Short-Delayed Free Recall	12.73 (2.45)	10.43 (2.26)	-4.27 ^a , 75
CVLT Long-Delayed Free Recall	13.10 (2.29)	11.30 (2.24)	-3.46 ^a , 75
WAIS-III Vocabulary	53.68 (7.65)	37.23 (12.00)	-7.14 ^a , 64.72
BDAE	55.55 (4.84)	46.76 (6.10)	-6.97 ^a , 75
CRIq Total score	128.31 (9.67)	86.89 (2.24)	-28.02 ^a , 61.89

Key: BDAE, Boston diagnostic aphasia examination; BV/CSF, Global brain atrophy index; CAMCOG-R, Cambridge cognitive examination-revised; CRIq, cognitive reserve index questionnaire; CVLT, California verbal learning test; MMSE, mini-mental state examination; WAIS-III= Wechsler adult intelligence scale.

^a $p < 0.001$

alcohol or other substance use disorder. All participants gave their written informed consent prior to participation in the study. The research was approved by the Galician Ethics Committee for Clinical Research and was performed in accordance with the ethical standards established in the 1964 Declaration of Helsinki and revised in Seoul 2008.

Each participant underwent extensive evaluation, including review of their medical history and neuropsychological assessment. The following assessments/tools were used during study: (1) Spanish version of the CRIq (<http://www.cognitivereserveindex.org>). The CRIq is a semi-structured interview of 24 item that quantifies CR through information regarding the individual's entire adult life. The questionnaire combines information about education (such as years of formal schooling and/or courses completed), working activity (number of years of dedication in different work activities according to their cognitive complexity) and leisure time (e.g., reading newspapers and books, going to the cinema or theatre, gardening, social activities, trips) for holistic categorization of the CR construct. (2) General cognitive functioning was evaluated by the Spanish version of the Mini-Mental State Examination MMSE (Lobo et al., 1999, with norms for age and education) and by the Spanish version of the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG-R, total score) (Roth et al., 1999; with norms for age and education, Pereiro et al., 2015). (3) Memory was assessed using the corresponding subscale of CAMCOG-R and the Spanish version of the California Verbal Learning Test (CVLT) (Benedet and Alexandre, 1998; Delis et al., 1987) with scores in Immediate free recall, Short-delayed free recall and Long-delayed free recall. (4) Attention and Executive functions were evaluated using the corresponding subscales of the CAMCOG-R. (5) Language was assessed using the Vocabulary subscale of the Wechsler intelligence scale (WAIS-III, Wechsler, 2002) and the abbreviated form of the Spanish version of the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) – Spanish version (Goodglass and Kaplan, 1996).

All participants were classified as cognitively unimpaired adults according to norms for age and years of education. Participants were classified as having a high level of CR or low level of CR according to the percentile distribution of the total CRIq scores from the 214 unimpaired participants (source sample): high cognitive reserve (CR+), when the scoring was equal to or greater than 75th percentile, and low cognitive reserve (CR-), when the scoring was equal to or less than 25th percentile. Furthermore, following the recommendations of the Reserve and Resilience initiative (<https://reserveandresilience.com>), both groups were matched

on a measure of age-related brain change that has been linked to cognitive decline, that is the Brain Volume/Cerebrospinal Fluid Index (BV/CSF index; Orellana et al., 2016), a validated proxy for the global measurement of brain atrophy, was obtained (see Data pre-processing section). This index has been strongly associated with age and also distinguishes between groups of participants with different clinical status, as cognitively unimpaired or with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer Dementia (Orellana et al., 2016).

Demographic and neuropsychological profiles of both groups are shown in Table 1.

2.2. MRI acquisition parameters

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed with a Philips 3T Achieva scanner (Philips Medical System). A sagittal T1-weighted 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) sequence (repetition time/echo time = 7.45 ms/3.40 ms, flip angle = 8°; 180 slices, voxel size = 1 × 1 × 1 mm, field of view = 240 × 240 mm², matrix size = 240 × 240 mm) and functional magnetic resonance images were acquired with a gradient echo-planar imaging (EPI) sequence sensitive to blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast (repetition time/echo time = 2000 ms / 30 ms, flip angle = 87°; 37 interleaved slices, voxel size = 3 × 3 × 3.5 mm, field of view = 240 × 240 mm², matrix size = 80 × 80 mm) during open-eyes resting state (while a fixation cross was presented, following previous recommendations; Patriat et al., 2013). Four dummy scans were automatically discarded before image acquisition to prevent signals arising from progressive saturation. Head movements of the participants were minimized by using a vacuum cushion during the MRI data acquisition.

2.3. Data pre-processing and functional connectivity analysis

Both structural and functional images were pre-processed and analysed using the CONN 19c (<https://www.nitrc.org/projects/conn>; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012) and SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) toolboxes implemented in Matlab R2019a. In addition, the high-resolution sagittal 3-dimensional T1-weighted MPRAGE sequences (1 × 1 × 1 mm³) were processed with the FreeSurfer v6.0.0 program (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), to obtain the BV/CSF index (where the total brain

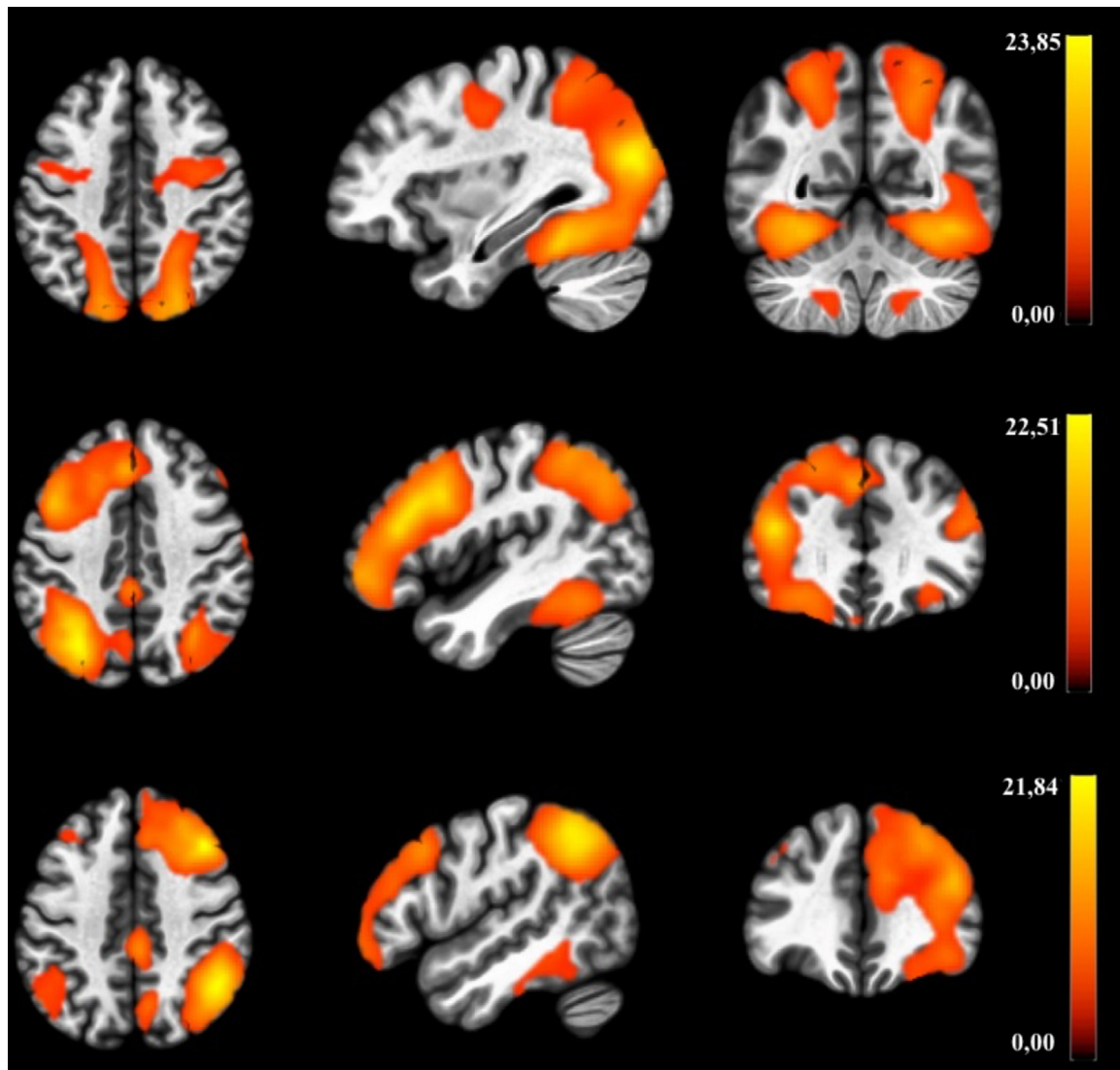


Fig. 1. The 3 independent components derived from the whole sample. DAN (top), left FPCN (middle) and right FPCN (bottom). Color bars correspond to t-scores. “(For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)”

volume is put in relation to the total CSF volume). Considering that this index is significantly associated with total intracranial volume (TIV), volume measurements were adjusted using the estimated total intracranial volume (eTIV) using the formula, $\text{adjusted_volume} = \text{volume_observed} - b * (\text{eTIV} - \text{mean_eTIV})$ where mean_eTIV is the average eTIV of all participants and b is the coefficient of regression between the volume observed and the eTIV (Voevodskaya, 2014).

We followed the default pre-processing pipeline of the CONN toolbox, which included functional realignment and unwarping, functional centring of the image to (0, 0, 0) coordinates, slice-timing correction, functional outlier detection, simultaneous functional direct segmentation and normalization to MNI space, structural centring to (0, 0, 0) coordinates, simultaneous structural segmentation and normalization to MNI space and spatial smoothing with a kernel of 8 mm FWHM.

Potential confounding effects of the estimated BOLD signal (noise components from white matter and cerebrospinal areas, estimated subject-motion parameters, scrubbing and rest effects) were estimated and removed separately for each voxel, participant and session, using Ordinary Least Squares regression to project each BOLD signal time series to the sub-space orthogo-

nal to all potential confounding effects as part of the de-noising step (Behzadi et al., 2007; Friston et al., 1996; Power et al., 2014; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012).

CONN's default de-noising pipeline implements an anatomical component-based noise correction procedure (aCompCor), which can extract white matter and cerebral spinal fluid noise components (Behzadi et al., 2007). This procedure was chosen rather than global signal regression because aCompCor has demonstrated higher levels of specificity and sensitivity for positive correlations while addressing negative correlations (Chai et al., 2012). This procedure is combined with quantification of participant motion and identification of outlier scans in the Artifact Rejection Toolbox (Shirer et al., 2015; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). The Artifact Rejection Toolbox was set to the 97th percentile setting, with the mean global-signal deviation threshold at $z = \pm 5$ and the participant-motion threshold at 0.9 mm. Motion and outlier information were included as covariates in the first-level analyses. Linear regression of the potential confounds and temporal band-pass filter of 0.008–0.09 Hz were applied to the data to exclude signal frequencies outside of the range of expected BOLD signals, reduce the impact of participant motion, extract white matter and cerebral spinal fluid noise components, account for com-

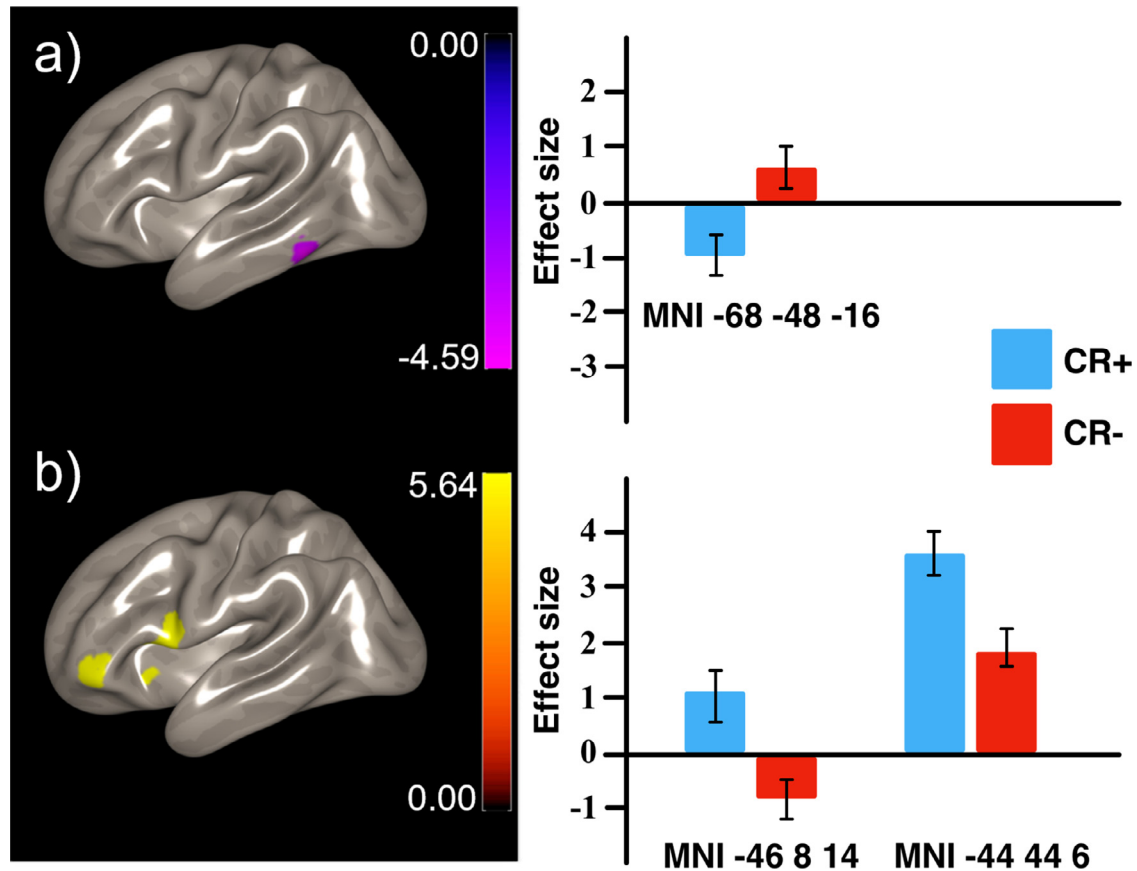


Fig. 2. Significant differences in brain connectivity obtained through ICA (left) and effect size based on mean Fisher's Z scores for the significant clusters (right). Top panel: decrease in connectivity of the inferior temporal gyrus within the DAN (CR+ < CR-). Bottom panel: increased connectivity in 2 clusters mainly located in the ventrolateral prefrontal cortex within the left FPCN (CR+ > CR-). Color scales correspond to t-scores, warm colors represent positive t values, cool colors indicate negative t values. "(For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)"

mon rest effects and control for within-participant realignment and scrubbing covariates. No significant differences were observed between groups in terms of the movement parameters measured by CONN or between groups in relation to the number of scans after outlier regression.

Two modalities of resting state functional analysis were applied with the aim of studying the right and left dorsal attention (DAN) and the frontoparietal (FPCN) networks. First, Independent Component Analysis (ICA) satisfactorily identified the DAN and FPCN (right and left) networks. Since the ICA method only addresses within-network connectivity, seed-based analysis (SBA) was conducted to better understand the nature of the observed differences at network-level connectivity (i.e., whether the differences are constrained to within-network or without-network regions) (Smitha et al., 2017; Yang et al., 2020). A seed to voxel analysis was performed, with the regions that showed maximum significant differences in connectivity through group-ICA analysis (post-hoc analysis) used as seeds (for a similar approach see Soman et al., 2020). In addition, bivariate correlations (Pearson's r for variables adjusted to normal distribution, Spearman's ρ for variables not adjusted to normal distribution) between neuropsychological and functional connectivity (ICA and seed-to-voxel analysis) measures were determined. The automated anatomical atlas 3 (AAL3) was used for anatomical reference (Rolls et al., 2020).

Both ICA & SBA 1-sample and 2-sample t-tests were assessed at $p < 0.05$, with FWE cluster-level corrected for multiple comparisons in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level.

2.4. Independent component analysis

Independent component analysis was performed using the Group ICA of the fMRI Toolbox (<http://mialab.mrn.org/software/>, GroupICATv4.0b), the CONN 19c, ICN Atlas (Kozák et al., 2017) and SPM12 toolboxes implemented in Matlab R2019a.

First, GroupICATv4.0b was used to estimate the number of independent components in the sample, as the CONN toolbox does not provide this function. We used the minimum description length (MDL) criterion to reduce the dimension of the data and estimate the number of components, which increases the efficiency of ICA (Akhbari and Fatemizadeh, 2009). The MDL criterion reported a value of 34 Independent Components for the sample ($n = 77$).

The first level ICA analysis was then carried out using the CONN toolbox for 34 components (estimation by the MDL criterion). We completed the following steps, implemented in CONN and derived from the Calhoun's group-level ICA approach (Calhoun et al. 2001): variance normalization pre-conditioning, subject-level dimensionality reduction (64, CONN default value), subject/condition concatenation of BOLD signal data along the temporal dimension, group-level dimensionality reduction (to target the 34 components estimated by the MDL criterion), fastICA1 (Hyvarinen, 1999) for estimation of independent spatial components, and GICA3 back-projection for the individual subject-level spatial map estimation (see Calhoun et al. 2001, CONN's official website <https://web.conn-toolbox.org/home> and/or Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, (2012) for detailed information).

Three components of interest were identified by the combination of visual and mathematical criteria examined with the spatial involvement measure implemented in the ICN_Atlas toolbox (Kozák et al., 2017) and using the networks (including the main brain networks) described by Laird et al. (2011) as templates. The second level analysis included the individual maps of the components of interest (DAN, left FPCN and right FPCN).

2.5. Seed-based connectivity analysis

We also performed a weighted SBA to compare the functional connectivity of the regions showing differences in maximum connectivity in the group-ICA analysis, with the intention of shedding some light on the origin of the differences observed at the network level (ICA). We seeded the regions that showed the greatest significant differences using 10 mm spheres created through CONN toolbox. For the FPCN results, we created a seed around the left pars opercularis ([-46, 8, 14] cluster-derived coordinates) and another one around the left pars orbitalis ([-44, 44, -6] cluster-derived coordinates). For the DAN results, one seed was created in the left inferior temporal gyrus ([-54, -50, -18] cluster-derived coordinates).

Weighted Seed based connectivity maps are used to characterize task-specific or condition-specific functional connectivity strength (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). We applied a GLM hemodynamic response function (HRF) weighted to the first level by using the standard bivariate correlation measure for functional connectivity analyses. Individual seed-to-voxel functional connectivity maps were created for each participant and seed (pars orbitalis, pars opercularis and inferior temporal gyrus). The mean BOLD time series was calculated across all voxels within each ROI, and Fisher Z transformation was applied to correlation values between each pair of sources. The second-level analysis was formed by the individual seed-to-voxel maps evoked for the seeds during the resting condition.

As the SBA method can assess both intra-network and inter-network connectivity, the atlas of 7 major networks constructed by Yeo et al. (2011) was used as reference for comparison of the SBA results.

3. Results

3.1. Independent component analysis

A total of 34 components were computed (according to the MDL criterion) using ICA. The respective spatial maps of the FPCN and DAN networks derived from the 1 sample analysis are shown in Fig. 1.

Significant differences were observed in the DAN (see Table 2 and Fig. 2A). Specifically, relative to the CR- group, the CR+ group exhibited lower connectivity, for a cluster mainly located in the left inferior temporal gyrus (ITG). ITG connectivity values within the DAN were negatively correlated with years of formal education, the vocabulary subscale of the WAIS-III, immediate, short term and long-term free memory recall scores in a verbal learning test (CVLT), total score of the CAMCOG-R, and with its subscales of executive function, and memory (see Table 5).

Regarding the FPCN, greater functional connectivity was observed in the CR+ group than in the CR- group, for 2 clusters located in the left ventrolateral prefrontal cortex (see Table 2 and Fig. 2B). The largest cluster was composed by the posterior part of the left ventrolateral prefrontal cortex (pars opercularis, BA 6/44), the posterior left pars triangularis (IFGtriang), the left insular cortex and the left rolandic operculum. This cluster was positively correlated with years of formal education (see Table 5). The second cluster, located in the mid-ventrolateral prefrontal cortex, mainly

involved the left pars orbitalis and triangularis in the IFG, extending to a small portion of the left middle frontal gyrus (MFG). The second cluster was also positively correlated with years of formal education (see Table 5).

3.2. Seed-based post-hoc analysis

A post-hoc seed-based analysis was carried out to determine the origin of the significant differences indicated at the network level. With this aim, significant clusters were seeded with spheres located around regions that showed the maximum significant differences in the ICAs, with the intention of performing a seed to voxel analysis.

One-sample t-tests results for each seed can be observed in Fig. 3. Compared to the network atlas reported by Yeo et al. (2011), the left ITG seed evoked a network consistent with the DAN, whereas the seed in the pars orbitalis elicited a network consistent with the FPCN. On the other hand, the seed in the pars opercularis reflected a more diffuse network, including regions of the dorsal attention network (DAN), fronto-parietal control network (FPCN), ventral attention network (VAN), somatomotor network (SMN), visual network (VN), as well as a negative connectivity pattern in regions belonging to the default mode network (DMN).

For the left ITG sphere (see Table 3 and Figs. 3A and 4A), relative to the CR- group, the CR+ group showed lower functional connectivity between the left ITG and two clusters: one comprising the right inferior temporal/inferior occipital gyri (ITG/IOG), showing overlaps of 148 voxels with the visual network and of 59 voxels with the DAN defined by the atlas constructed by Yeo et al. (2011), and another cluster located in the left superior parietal/inferior parietal gyri (SPG/IPG) along the left intraparietal sulcus (IPS), in this case showing an overlap of 168 voxels with the DAN defined in the aforementioned atlas. The connectivity values between the left ITG and right ITG/IOG was negatively correlated with years of formal education (see Table 5). The connectivity between the left ITG and the left SPG/IPG was negatively correlated with years of formal education and with the memory CAMCOG-R subscale (see Table 5).

Regarding the left FPCN network (see Table 4), 2 spheres were created to seed the 2 significant clusters observed in the group-ICA (IFGoperc and IFGorb). For the IFGoperc sphere, the CR+ group showed greater functional connectivity than the CR- group, with a large cluster covering parietal and occipital regions, mainly with the superior parietal gyrus (SPG), inferior parietal gyrus (IPG), precuneus (PCUN), middle occipital gyrus (MOG), superior occipital gyrus (SOG) and angular gyrus (ANG). This large cluster overlaps with parieto-occipital regions belonging to the DAN (752 voxels) and parietal regions of the FPCN (232 voxels), according to the network atlas of Yeo et al (2011) (see Fig. 3B and 4B). The connectivity between these regions was positively correlated with years of formal education (see Table 5). The IFGorb sphere, corresponding to the left mid-ventrolateral prefrontal cortex (BA 45/47), showed higher connectivity for the CR+ group than for the CR- group, mainly at the posterior part of the pars triangularis (IFGtriang), with an overlap of 230 voxels with the FPCN network (Yeo et al., 2011) (see Fig. 3C and 4C). The connectivity was significantly correlated with years of formal education and with scores on the executive function CAMCOG-R subscale, the vocabulary subscale of the WAIS-III and with the global scores on the BDAE (see Table 5).

4. Discussion

The present study explored the resting state activity of two networks that were found to play an important role in modulating brain activity related to the level of cognitive reserve (CR),

Table 2

Significant ICA results obtained by the two groups comparison (CR+ > CR-)

Cluster size	L/R	Brain regions	# Voxels in specificregion (overlap %)	MNI Coordinates (x,y,z)			t-value
Significant results for the DAN extracted from ICA.							
324	L	ITG	248 (8)	-68	-48	-16	-4.59
Significant results for the left FPCN extracted from ICA.							
551	L	IFGoperc	281 (27)	-46	8	14	5.01
	L	IFGtriang	81 (3)				
	L	INS	80 (4)				
	L	ROL	75 (8)				
342 ^a	L	IFGorb	114 (14)	-44	44	-6	5.64
	L	MFG	93 (2)				
	L	IFGtriang	84 (3)				
	L	OFClat	29 (15)				

Results are significant at $p < 0.05$ Family-Wise Error (FWE) cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. Only brain regions with >1% cluster overlap were presented.

Key: Cluster size, numbers of voxels in each cluster; IFGoperc, pars opercularis; IFGorb, pars orbitalis; IFGtriang, pars triangularis; INS, insula; ITG, inferior temporal gyrus; L/R, Left or right hemisphere; MFG, middle frontal gyrus; MNI, Montreal neurological institute coordinates; OFClat, lateral orbital gyrus; ROL, rolandic operculum.

^a Also significant at peak p-FWE level.

Table 3

Significant post-hoc SBA results obtained by the two groups comparison (CR+ > CR-) for the ITG seed [-54, -50, -18], extracted from the DAN ICA

Cluster size	L/R	Brain regions	# Voxels in specificregion (overlap %)	MNI Coordinates(x, y, z)			t-value
281	L	SPG	143 (7)	-20	-62	58	-3.97
	L	IPG	73 (3)				
209	R	ITG	159 (4)	46	-64	-12	-4.38
	R	IOG	32 (3)				

Results are significant at $p < 0.05$ Family-Wise Error (FWE) cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. Only brain regions with >1% cluster overlap were presented.

Key: Cluster size, numbers of voxels in each cluster; IOG, inferior occipital gyrus; IPG, inferior parietal gyrus; ITG, inferior temporal gyrus; L/R, Left or right hemisphere; MNI, Montreal neurological institute coordinates; SPG, superior parietal gyrus.

Table 4

Significant post-hoc SBA results obtained by the two groups comparison (CR+ > CR-) for the FPCN seeds

Cluster size	L/R	Brain regions	# Voxels in specificregion (overlap %)	MNI Coordinates (x,y,z)			t-value
Significant results for the left IFGoperc sphere [-46, 8, 14], extracted from the FPCN ICA.							
1338	L	SPG	391 (19)	-12	-74	50	4.80
	L	IPG	251 (10)				
	L	PCUN	239 (7)				
	L	MOG	177 (5)				
	L	SOG	114 (8)				
	L	ANG	18 (2)				
Significant results for the left IFGorb sphere [-44, 44, -6], extracted from the left FPCN ICA.							
280	L	IFGtriang	258 (10)	-40	32	18	4.51

Results are significant at $p < 0.05$ Family-Wise Error (FWE) cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. Only brain regions with >1% cluster overlap were presented.

Key: ANG: angular gyrus; cluster size: numbers of voxels in each cluster; IFGtriang: pars triangularis; IPG: inferior parietal gyrus; L/R: Left or right hemisphere; MOG: middle occipital gyrus; MNI: Montreal neurological institute coordinates; PCUN: precuneus; SOG: superior occipital gyrus; SPG: superior parietal gyrus.

specifically the dorsal attention network (DAN) (Alexander et al., 1997; Bastin et al., 2012; Franzmeier et al., 2017b) and frontoparietal control network (FPCN) (Cole et al., 2012; Cole et al., 2015; Franzmeier et al., 2017c; Franzmeier et al., 2017d; Jiang et al., 2020). Both groups were matched in a validated index of global brain atrophy, the BV/CSF index (Orellana et al., 2016), indicating that the effects are related to the CR proxy rather than to other mechanisms of preservation or deterioration in aging.

Independent components analysis and seed to voxel post-hoc analysis (seeding the significant clusters resulting from the ICA analyses) were carried out. The results revealed that CR+ participants showed reduced connectivity in the DAN, but increased connectivity in the FPCN, with both effects correlated with better performance in neuropsychological tests. The study findings therefore suggest that CR allows greater recruitment of anterior

regions (FPCN results) in detriment to posterior regions (DAN results), as proposed in the Scaffolding Theory of Aging (Park et al., 2009; Reuter-Lorenz and Park, 2014). In fact, the results support the prediction of the theory that life experiences impact the function of the brain, in this case promoting efficient connectivity of neural networks, and therefore affect the cognitive performance by enhancing neural resources enrichment and developing compensatory mechanisms (scaffolding) to cope with life-span related changes (Reuter-Lorenz and Park, 2014).

Regarding the DAN, network-level results showed multiple significant (all negative) correlations between the connectivity in the DAN with overall scores of CAMCOG (global, memory, and executive function scores), CVLT memory subscales, the vocabulary subscale of the WAIS, and years of formal education. In addition, activation of the left ITG within the DAN was negatively

Table 5

Significant correlations between ICA/SBA results, years of formal education and neuropsychological variables

ICA/SBA results	DAN			FPCN			ITG seed						IFGperc seed			IFGorb seed					
	MNI Coordinate (x,y,z)			MNI Coordinate (x,y,z)			MNI Coordinate (x,y,z)			MNI Coordinate (x,y,z)			MNI Coordinate (x,y,z)			MNI Coordinate (x,y,z)					
Years of formal education	-68	-48	-16	-46	8	14	-44	44	-6	-20	-62	58	46	-64	-12	-12	-74	50	-40	32	18
MMSE	rho = - 0.434 ^b			rho = 0.473 ^b			rho = 0.428 ^b			rho = - 0.431 ^b			rho = - 0.388 ^a			rho = 0.430 ^b			rho = 0.434 ^b		
CAMCOG-R Total	rho = - 0.544 ^c			-			-			-			-			-			-		
Attention- Calculation	-			-			-			-			-			-			-		
CAMCOG-R	r = - 0.402 ^a			-			-			r = - 0.419 ^a			-			-			-		
Memory	rho = - 0.404 ^a			-			-			-			-			-			rho = 0.387 ^a		
Executive functions	r = - 0.433 ^b			-			-			-			-			-			-		
CVLT Immediate	rho = - 0.433 ^b			-			-			-			-			-			-		
Free Recall	rho = - 0.517 ^c			-			-			-			-			-			-		
CVLT	rho = - 0.517 ^c			-			-			-			-			-			-		
Short-Delayed Free Recall	rho = - 0.458 ^b			-			-			-			-			-			-		
CVLT Long-Delayed Free Recall	rho = - 0.458 ^b			-			-			-			-			-			-		
WAIS-III	rho = - 0.421 ^a			-			-			-			-			-			rho = 0.380 ^a		
Vocabulary	rho = - 0.421 ^a			-			-			-			-			-			rho = 0.380 ^a		
BDAE	-			-			-			-			-			-			rho = 0.419 ^a		

Key: BDAE, Boston diagnostic aphasia examination; CAMCOG-R, Cambridge cognitive examination-revised; CVLT, California verbal learning test; MMSE, mini-mental state examination; r, Pearson's (parametric) correlation; rho, Spearman's non-parametric correlation; WAIS-III= Wechsler adult intelligence scale.

All *p* corrected to Bonferroni:

^a <0.05

^b <0.01

^c <0.001

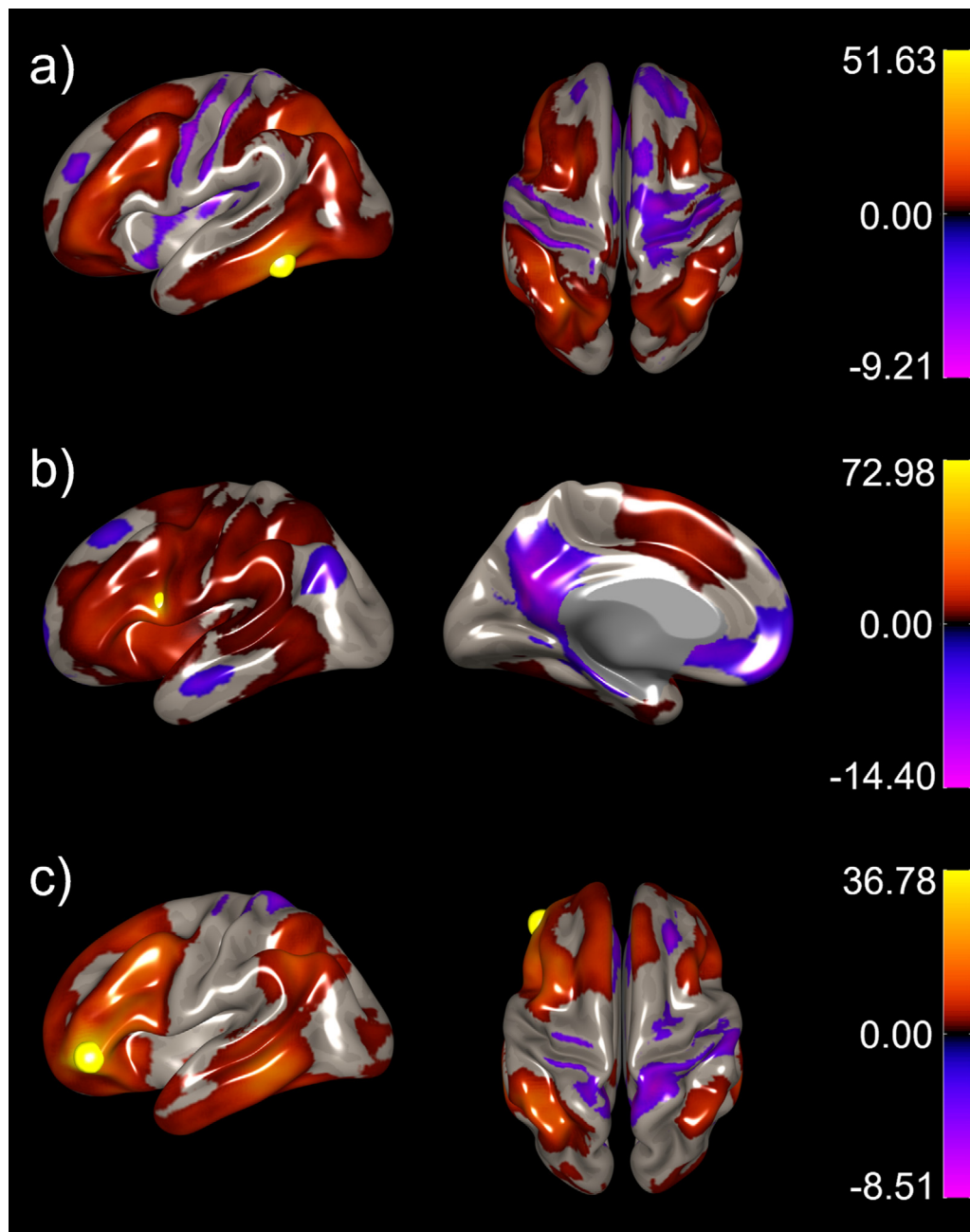


Fig. 3. One-sample t-tests results evoked by the regions used in seed-based analyses. (A) ITG seed. (B) Pars opercularis seed. (C) Pars orbitalis seed. “(For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)”

correlated with memory outcomes. Considered together, and in line with the reserve hypothesis on neural activity (Cabeza et al., 2018), the present results indicate that CR leads to a greater efficiency/effectiveness within DAN, which is consistent with previously reported findings. Thus, Bastin et al. (2012) reported that high CR was related to lower metabolic activity in the left anterior intraparietal sulcus within the DAN in cognitively unimpaired older adults. Similarly, Karim et al. (2019) observed that educational level was negatively associated with left ITG activity. Furthermore, Strenziok et al. (2014) reported that cognitive training was associated with a reduction in the functional connectivity of the right superior parietal cortex and the left inferior temporal cortex within the DAN.

More specifically, reduced connectivity within the DAN was found in the group with high CR relative to the group with low CR of left ITG, an area that seems to play an important role in the top-down processing of visual information in the context of the visual working memory operations (Ranganath, 2006; Ranganath and D'Esposito, 2005; Hamamé et al., 2012; Postle et al., 2000). Left ITG presented a reduced connectivity with the left superior and inferior parietal gyri (SPG/IPG), a key region in the DAN, underlying the focus of attention and acting as working memory storage; Cowan, 2011), and with the right inferior temporal and occipital gyri (ITG/IOG), which forms part of the Visual Network. Previous studies have revealed that DAN regions modulate the activity of bilateral regions within the Visual Net-

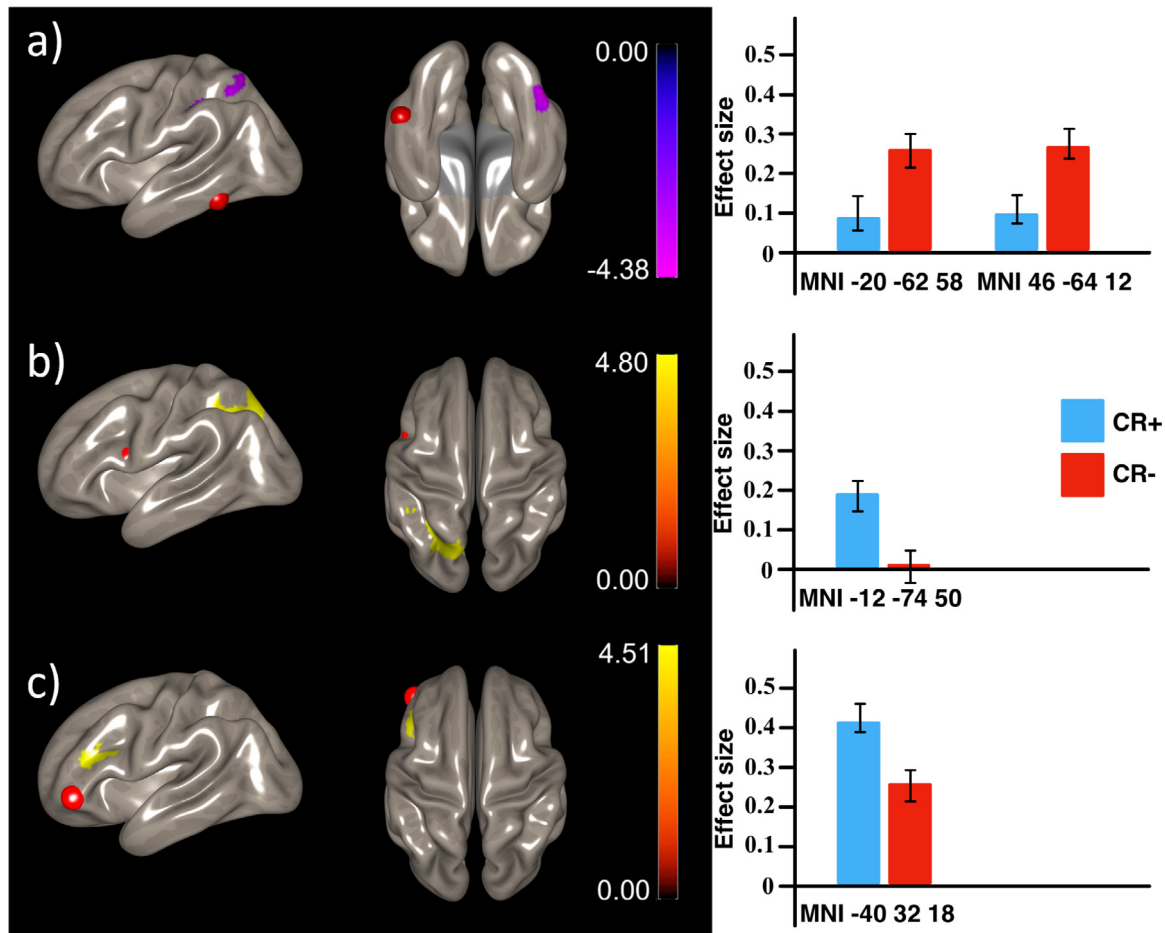


Fig. 4. Significant differences in brain connectivity obtained through the post-hoc SBA (left) and effect size based on mean Fisher's Z scores for the significant clusters (right). Top panel: decreased connectivity of the left ITG seed with the right ITG/IOG and left parietal regions. (CR+ < CR-). Middle panel: increased connectivity of the IFGoper seed with occipito-parietal regions (CR+ > CR-). Bottom panel: increased connectivity of the IFGorb seed with the IFGtriang (CR+ > CR-). Color scales correspond to t-scores, warm colors represent positive t values, cool colors indicate negative t values. "(For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)"

work in the context of the visual working memory operations (Spadone et al., 2015), which may explain the effect observed in the present study.

It is possible that participants with high cognitive reserve have lower attentional dependence in sensory regions (bilateral ITG) and greater resistance to distraction, although the lack of measures of distractibility does not allow us to confirm this interpretation. However, 2 studies reported reduced dependence of the DAN on sensory regions as a result of perceptive training, a reduction that was also correlated with higher task performance (Lewis et al., 2009; Strenziok et al., 2014). On the other hand, a study which evaluated selective attention in the context of aging found that higher resting-state DAN activity was related to increased distraction (Geerligs et al., 2014). In a study evaluating the relationship between off-task thoughts and memory related to a reading task in youth, greater resting connectivity between the left ITG and regions of the right hemisphere (ITG and lateral occipital cortex) within the DAN was found to be associated with worse recall of the task text, and the increased resting connectivity was interpreted as a greater tendency to disengage attention during the task (Zhang et al., 2019).

Another interpretation of our results is possible considering previous interpretations regarding cerebral hypometabolism in the context of Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment (Alexander et al., 1997; Hanyu et al., 2008; Kemppainen et al.,

2008; Morbelli et al., 2013; Perneczky et al., 2006; Scarmeas et al., 2003). Thus, the decreased activity observed in DAN regions could be considered to reflect greater brain pathology/impairment in participants with high cognitive reserve. However, this interpretation seems unlikely for our sample as none of the participants showed any signs of cognitive impairment; furthermore, the activity observed in regions of the DAN was negatively correlated with general cognitive status and with performance in memory and executive function measures.

The results for the FPCN showed differences between groups only in the left component (left FPCN), specifically greater activation in volunteers with high CR relative to those with low CR in 2 regions: the first, the mid-ventrolateral prefrontal cortex (BA 45/47) extending to the MFG (BA 46), presented greater functional connectivity with the pars triangularis in the high CR group than in the low CR group and was correlated with better executive performance and language. This finding suggests, as previously considered, that this region underlies a domain-general cognitive control mechanism and is particularly important in the attentional control of memory (Badre and Wagner, 2007; Badre et al., 2005; Moss et al., 2005; Petrides, 2002).

The second region comprised the posterior ventrolateral prefrontal cortex (BA 44/6) extending to the insula and the posterior part of the pars triangularis. Previous studies have reported this region as playing a key role in the effects of CR: in young pop-

ulations, an association between the across-network connectivity of the left lateral prefrontal cortex (BA6/44) and individual differences in fluid intelligence were observed (Cole et al., 2012, 2015). Franzmeier et al., (2017b) reported that higher global activity of the FPCN and, in particular, of LFC, was associated with more years of formal education in patients with MCI, as observed in the present study in cognitively unimpaired individuals. In addition, activation of the same left frontal region was associated with success in a memory task and with greater CR in the memory domain in normal controls and MCI patients (Franzmeier, et al., 2017d), as well as in individuals with the presence of B-amyloid (Lin et al., 2017). In another study comparing task-related activation and deactivation in normal older adults and patients with AD dementia and amnesic MCI (aMCI), the positive relationship between the activation in this region and language comprehension was interpreted as a compensatory mechanism associated with CR in individuals with aMCI (Bosch et al., 2010). Furthermore, the left frontal cortex (LFC; BA 6/44) has been proposed as a hub of the FPCN where communication with other networks is regulated, including a strong positive connectivity mainly with the DAN and anti-correlation with the default mode network (Franzmeier, et al., 2017c). The results of the present study corroborate this hypothesis, given the diffuse network elicited by the one-sample t-test results and as participants with high CR showed greater functional connectivity between the LFC and parieto-occipital regions belonging to the DAN and parietal regions of the FPCN than in participants with low CR.

Thus, the ventrolateral prefrontal cortex, as part of the FPCN (Androulakis et al., 2018; Chen et al., 2016; Laird et al., 2011; Metzler-Baddeley et al., 2016), has been associated with multiple functions such as language production, decision making, action programming and cognitive control of memory (Badre et al., 2005; Badre and Wagner, 2007; Petrides, 2002; Sakagami and Pan, 2007; Tremblay and Dick, 2016). It is considered a supramodal integration region in which information from the ventral visual pathway and the orbitofrontal cortex and subcortical areas (motivational/emotional information) converge (Badre et al., 2005; Badre and Wagner, 2007; Petrides, 2002; Sakagami and Pan, 2007). It is possible that the greater activation in these areas in older adults with high CR reflects a compensatory mechanism, which acts as a protective factor against the adverse effects of the aging process, in line with the Scaffolding Theory of Aging (Park and Reuter-Lorenz, 2009; Reuter-Lorenz and Park, 2014), in which CR is associated with a greater capacity for compensation in aging, allowing greater recruitment of anterior regions. Furthermore, in line with this hypothesis, the role of the inferior frontal gyrus as an important structure in maintaining performance (compensation) has previously been described in aging and during transient pharmacological induction of a suboptimal state of noradrenergic signalling in young adults (Angel et al., 2016; Becker et al., 2013).

The cross-sectional nature of the experimental design represents a limitation of the present work. This leads us to be cautious when interpreting the observed increases/decreases in the functional connectivity of the attentional networks under study. The ratio of males and females in the sample is also a limitation, as males were underrepresented. Future studies should also consider different biomarkers, such as the amyloid deposits or presence of APOE4, because of their possible interaction with CR in neural changes.

5. Conclusions

Reduced connectivity in the DAN (Dorsal Attention Network), increased activation of frontal regions of the left FPCN (Fronto-Parietal Control Network) and increased LFC-DAN connectivity were associated with higher levels of CR, as measured by a val-

idated standardized questionnaire including demographic, educational, occupation and leisure time data. The activation pattern (increased FPCN/LFC-DAN and decreased DAN) was correlated with better cognitive executive function, memory and language performance, thus supporting the role of CR as protecting against cognitive impairment, increasing neural capacity and efficiency, and with potential implications for the research on brain stimulation targets in the context of aging.

Author contributions

Varela-López, Benxamín: Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing - original draft, Writing - review & editing; Cruz-Gómez, Álvaro Javier: Methodology, Writing - review & editing; Lojo-Seoane, Cristina: Data curation, Writing - review & editing; Díaz, Fernando: Conceptualization, Funding acquisition, Project administration, Writing - review & editing; Pereiro, A.X.: Data curation, Writing - review & editing; Zurrón, Montserrat: Conceptualization, Funding acquisition, Project administration, Writing - review & editing; Lindín, Mónica: Conceptualization, Investigation, Writing - review & editing; Galdo-Álvarez, Santiago: Conceptualization, Investigation, Supervision, Visualization, Writing - review & editing.

Disclosure statement

The authors declare that the work submitted has not been published previously it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder.

Acknowledgements

This study was supported by grants from the Spanish Government, Ministerio de Ciencia e Innovación (PSI2017-89389-C2-R; PID2020-114521RB-C21/C22); the Galician Government (Xunta de Galicia), Axudas para a Consolidación e Estruturación de Unidades de Investigación Competitivas do Sistema Universitario de Galicia: GRC (GI-1807-USC); Ref: ED431-2017/27; ED431C-2021/04; all with ERDF/FEDER funds.

References

- Akhbari, M., Fatemzadeh, E., 2009. Application of independent component analysis for activation detection in functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. 2009 IEEE/SP 15th Workshop on Statistical Signal Processing, 129–132. doi:10.1109/SSP.2009.5278621
- Alexander, G.E., Furey, M.L., Grady, C.L., Pietrini, P., Brady, D.R., Mentis, M.J., Schapiro, M.B., 1997. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 154 (2), 165–172. doi:10.1176/ajp.154.2.165.
- Androulakis, X.M., Krebs, K.A., Jenkins, C., Maleki, N., Finkel, A.G., Rorden, C., Newman, R., 2018. Central executive and default mode network intranet work functional connectivity patterns in chronic migraine. *J Neurol Dis* 6 (5), 393. doi:10.4172/2329-6895.1000393.
- Angel, L., Bastin, C., Genon, S., Salmon, E., Fay, S., Baletau, E., Maquet, P., Luxen, A., Isingrin, M., Collette, F., 2016. Neural correlates of successful memory retrieval in aging: do executive functioning and task difficulty matter? *Brain Res* 1631, 53–71. doi:10.1016/j.brainres.2015.10.009.
- Anthony, M., Lin, F., 2018. A systematic review for functional neuroimaging studies of cognitive reserve across the cognitive aging spectrum. *Arch Clin Neuropsychol* 33 (8), 937–948. doi:10.1093/arclin/axx125.
- Badre, D., Poldrack, R.A., Paré-Blagoev, E.J., Insler, R.Z., Wagner, A.D., 2005. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron* 47 (6), 907–918. doi:10.1016/j.neuron.2005.07.023.
- Badre, D., Wagner, A.D., 2007. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 45 (13), 2883–2901. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015.

- Barulli, D., Stern, Y., 2013. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci* 17 (10), 502–509. doi:[10.1016/j.tics.2013.08.012](https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012).
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M.A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., Scheurich, A., Feyers, D., Collette, F., Chételat, G., Salmon, E., 2012. Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage* 63 (2), 713–722. doi:[10.1016/j.neuroimage.2012.06.074](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074).
- Becker, B., Androsch, L., Jahn, R.T., Alich, T., Striepen, N., Markett, S., Maier, W., Hurlmann, R., 2013. Inferior frontal gyrus preserves working memory and emotional learning under conditions of impaired noradrenergic signaling. *Front Behav Neurosci* 7. doi:[10.3389/fnbeh.2013.00197](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00197).
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., Liu, T.T., 2007. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 37 (1), 90–101. doi:[10.1016/j.neuroimage.2007.04.042](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042).
- Benedet, M.J., Alejandre, M.A., 1998. *TAVEC: test de aprendizaje verbal de Española-Complutense*. TEA ediciones, Madrid.
- Bennett, D.A., Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Kelly, J.F., Aggarwal, N.T., Shah, R.C., Wilson, R.S., 2006. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 66 (12), 1837–1844. doi:[10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6).
- Bennett, D.A., Wilson, R.S., Boyle, P.A., Buchman, A.S., Schneider, J.A., 2012. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 72 (4), 599–609. doi:[10.1002/ana.23654](https://doi.org/10.1002/ana.23654).
- Betz, R.F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.N., Sporns, O., 2014. Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage* 102, 345–357. doi:[10.1016/j.neuroimage.2014.07.067](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067).
- Bosch, B., Bartés-Faz, D., Rami, L., Arenaza-Urquijo, E.M., Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Solé-Padullés, C., Sánchez-Valle, R., Bargalló, N., Falcón, 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. doi:[10.1016/j.cortex.2009.05.006](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.05.006).
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanò, B., Torso, M., Marra, C., Castelli, D., Dowell, N.G., Koch, G., Caltagirone, C., Cernigoi, M., 2015. The impact of cognitive reserve on brain functional connectivity in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 44 (1), 243–250. doi:[10.3233/JAD-141824](https://doi.org/10.3233/JAD-141824).
- Buchman, A.S., Bennett, D.A., 2012. Amyloid pathology in persons with “normal” cognition. *Neurology* 78 (4), 228–229. doi:[10.1212/WNL.0b013e31824367c2](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31824367c2).
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F.I., Duarte, A., Grady, C.L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D.C., Reuter-Lorenz, P.A., Rugg, M.D., Steffener, J., Rajah, M.N., 2018. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nat Rev Neurosci* 19 (11), 701–710. doi:[10.1038/s41583-018-0068-2](https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2).
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearson, G.D., Pekar, J.J., 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 14 (3), 140–151.
- Chai, X.J., Castañón, A.N., Öngür, D., Whitfield-Gabrieli, S., 2012. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *NeuroImage* 59 (2), 1420–1428. doi:[10.1016/j.neuroimage.2011.08.048](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048).
- Chen, Y., Meng, X., Hu, Q., Cui, H., Ding, Y., Kang, L., Juhás, M., Greenshaw, A.J., Zhao, A., Wang, Y., Cui, G., Li, P., 2016. Altered resting-state functional organization within the central executive network in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 70 (10), 448–456. doi:[10.1111/pcn.12419](https://doi.org/10.1111/pcn.12419).
- Chiu, Y.C., Jiang, J., Egner, T., 2017. The caudate nucleus mediates learning of stimulus-control state associations. *J Neurosci* 37 (4), 1028–1038. doi:[10.1523/JNEUROSCI.0778-16.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0778-16.2016).
- Cole, M.W., Ito, T., Braver, T.S., 2015. Lateral prefrontal cortex contributes to fluid intelligence through multiregional connectivity. *Brain Connect* 5 (8), 497–504. doi:[10.1089/brain.2015.0357](https://doi.org/10.1089/brain.2015.0357).
- Cole, M.W., Yarkoni, T., Repovš, G., Anticevic, A., Braver, T.S., 2012. Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence. *J Neurosci* 32 (26), 8988–8999. doi:[10.1523/JNEUROSCI.0536-12.2012](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0536-12.2012).
- Cowan, N., 2011. The focus of attention as observed in visual working memory tasks: making sense of competing claims. *Neuropsychologia* 49 (6), 1401–1406. doi:[10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.035](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.035).
- Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., 1987. *California Verbal Learning Test*. Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Dennis, E.L., Thompson, P.M., 2014. Functional brain connectivity using fmri in aging and alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 24 (1), 49–62. doi:[10.1007/s11065-014-9249-6](https://doi.org/10.1007/s11065-014-9249-6).
- Dosenbach, N.U.F., Visscher, K.M., Palmer, E.D., Miezin, F.M., Wenger, K.K., Kang, H.C., Burgund, E.D., Grimes, A.L., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2006. A core system for the implementation of task sets. *Neuron* 50 (5), 799–812. doi:[10.1016/j.neuron.2006.04.031](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031).
- Dukelow, S.P., DeSouza, J.F.X., Culham, J.C., van den Berg, A.V., Menon, R.S., Vilis, T., 2001. Distinguishing subregions of the human MT+ complex using visual fields and pursuit eye movements. *J Neurophysiol* 86 (4), 1991–2000. doi:[10.1152/jn.2001.86.4.1991](https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1991).
- Elman, J.A., Oh, H., Madison, C.M., Baker, S.L., Vogel, J.W., Marks, S.M., Crowley, S., O'Neil, J.P., Jagust, W.J., 2014. Neural compensation in older people with brain amyloid- β deposition. *Nat Neurosci* 17 (10), 1316–1318. doi:[10.1038/nn.3806](https://doi.org/10.1038/nn.3806).
- Facal, D., Valladares-Rodríguez, S., Lojo-Seoane, C., Pereiro, A.X., Anido-Rifón, L., Juncos-Rabadán, O., 2019. Machine learning approaches to studying the role of cognitive reserve in conversion from mild cognitive impairment to dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 34, 941–949. doi:[10.1002/gps.5090](https://doi.org/10.1002/gps.5090).
- Ferreira, L.K., Busatto, G.F., 2013. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci Biobehav Rev* 37 (3), 384–400. doi:[10.1016/j.neubiorev.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017).
- Franzmeier, N., Buerger, K., Teipel, S., Stern, Y., Dichgans, M., Ewers, M., 2017. Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiol Aging* 50, 152–162. doi:[10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.013](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.013).
- Franzmeier, N., Caballero, M.A.A., Taylor, A.N.W., Simon-Vermot, L., Buerger, K., Ertl-Wagner, B., Mueller, C., Catak, C., Janowitz, D., Baykara, E., Gesierich, B., Duering, M., Ewers, M., 2017. Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav* 11 (2), 368–382. doi:[10.1007/s11682-016-9599-1](https://doi.org/10.1007/s11682-016-9599-1).
- Franzmeier, N., Götter, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Araque-Caballero, M.A., Simon-Vermot, L., Taylor, A.N.W., Bürger, K., Catak, C., Janowitz, D., Müller, C., Duering, M., Sorg, C., Ewers, M., 2017. Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 9, 264. doi:[10.3389/fnagi.2017.00264](https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00264).
- Franzmeier, N., Hartmann, J.C., Taylor, A.N.W., Araque Caballero, M.A., Simon-Vermot, L., Buerger, K., Kambeitz-Ilanckovic, L.M., Ertl-Wagner, B., Mueller, C., Catak, C., Janowitz, D., Stahl, R., Dichgans, M., Duering, M., Ewers, M., 2017. Left frontal hub connectivity during memory performance supports reserve in aging and mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 59 (4), 1381–1392. doi:[10.3233/JAD-170360](https://doi.org/10.3233/JAD-170360).
- Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S.J., Turner, R., 1996. Movement-related effects in fMRI time-series: movement artifacts in fMRI. *Magn Reson Med* 35 (3), 346–355. doi:[10.1002/mrm.1910350312](https://doi.org/10.1002/mrm.1910350312).
- Fritsch, T., McClendon, M.J., Smyth, K.A., Lerner, A.J., Friedland, R.P., Larsen, J.D., 2007. Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *Gerontologist* 47 (3), 307–322. doi:[10.1093/geront/47.3.307](https://doi.org/10.1093/geront/47.3.307).
- Galvin, J.E., Price, J.L., Yan, Z., Morris, J.C., Sheline, Y.I., 2011. Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 76 (21), 1797–1803. doi:[10.1212/WNL.0b013e31821ccc83](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccc83).
- Geerlings, L., Saliati, E., Maurits, N.M., Renken, R.J., Lorist, M.M., 2014. Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *NeuroImage* 91, 52–62. doi:[10.1016/j.neuroimage.2014.01.029](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.029).
- Gioogkarak, E., Michaelides, M.P., Constantinidou, F., 2013. The role of cognitive reserve in cognitive aging: results from the neurocognitive study on aging. *J Clin Exper Neuropsychol* 35 (10), 1024–1035. doi:[10.1080/13803395.2013.847906](https://doi.org/10.1080/13803395.2013.847906).
- Goodglass, H., Kaplan, E., 1996. *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Griffis, J.C., Elkhethali, A.S., Burge, W.K., Chen, R.H., Visscher, K.M., 2015. Retinotopic patterns of background connectivity between V1 and fronto-parietal cortex are modulated by task demands. *Front Hum Neurosci* 9. doi:[10.3389/fnhum.2015.00338](https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00338).
- Hafkemeijer, A., van der Grond, J., Rombouts, S.A.R.B., 2012. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 1822 (3), 431–441. doi:[10.1016/j.bbdis.2011.07.008](https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.07.008).
- Hamamé, C.M., Vidal, J.R., Ossandón, T., Jerbi, K., Dalal, S.S., Minotti, L., Bertrand, O., Kahane, P., Lachaux, J.P., 2012. Reading the mind's eye: online detection of visuo-spatial working memory and visual imagery in the inferior temporal lobe. *NeuroImage* 59 (1), 872–879. doi:[10.1016/j.neuroimage.2011.07.087](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.087).
- Hanyu, H., Sato, T., Shimizu, S., Kanetaka, H., Iwamoto, T., Koizumi, K., 2008. The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *Eur J Nuclear Med Mol Imaging* 35 (12), 2182. doi:[10.1007/s00259-008-0848-4](https://doi.org/10.1007/s00259-008-0848-4).
- Hoffman, P., Morcom, A.M., 2018. Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: a meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 134–150. doi:[10.1016/j.neubiorev.2017.11.010](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.010).
- Hojjati, S.H., Ebrahimzadeh, A., Khazae, A., Babajani-Feremi, A., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017. Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM. *J Neurosci Methods* 282, 69–80. doi:[10.1016/j.jneumeth.2017.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.03.006).
- Huk, A.C., Dougherty, R.F., Heeger, D.J., 2002. Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. *J Neurosci* 22 (16), 7195–7205. doi:[10.1523/JNEUROSCI.22-16-07195.2002](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-16-07195.2002).
- Hyvarinen, A., 1999. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans Neural Netw* 10 (3), 626–634. doi:[10.1109/72.761722](https://doi.org/10.1109/72.761722).
- Jiang, J., Liu, T., Crawford, J.D., Kochan, N.A., Brodaty, H., Sachdev, P.S., Wen, W., 2020. Stronger bilateral functional connectivity of the frontoparietal control network in near-centenarians and centenarians without dementia. *NeuroImage* 215, 116855. doi:[10.1016/j.neuroimage.2020.116855](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116855).
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S.B., Jütten, K., Lenzen, S., Moebus, S., Pundt, N., Reid, A., Hoffstaedter, F., Jöckel, K.H., Erbel, R., Cichon, S., Nöthen, M.M., Shah, N.J., Zilles, K., Amunts, K., 2017. Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex* 89, 28–44. doi:[10.1016/j.cortex.2017.01.008](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008).
- Jones, R.N., Manly, J., Glymour, M.M., Rentz, D.M., Jefferson, A.L., Stern, Y., 2011. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc* 17 (4), 593–601. doi:[10.1017/S135561710001748](https://doi.org/10.1017/S135561710001748).
- Juncos-Rabadán, O., Pereiro, A.X., Facal, D., Rodríguez, N., Lojo, C., Caamaño, J.A., Eiroa, P., 2012. Prevalence and correlates of cognitive impairment in adults with subjective cognitive complaints in primary care centres. *Dement Geriatr Cogn Disord* 33 (4), 226–232. doi:[10.1159/000338607](https://doi.org/10.1159/000338607).

- Karim, H.T., Tudorascu, D.L., Cohen, A., Price, J.C., Lopresti, B., Mathis, C., Klunk, W., Snitz, B.E., Aizenstein, H.J., 2019. Relationships between executive control circuit activity, amyloid burden, and education in cognitively healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 27 (12), 1360–1371. doi:10.1016/j.jagp.2019.07.008.
- Kemppainen, N.M., Aalto, S., Karrasch, M., Nägren, K., Savisto, N., Oikonen, V., Viitanen, M., Parkkola, R., Rinne, J.O., 2008. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 63 (1), 112–118. doi:10.1002/ana.21212.
- Kim, H., 2015. Encoding and retrieval along the long axis of the hippocampus and their relationships with dorsal attention and default mode networks: the HER-NET model: encoding and retrieval along the long axis. *Hippocampus* 25 (4), 500–510. doi:10.1002/hipo.22387.
- Kim, H., 2019. Neural activity during working memory encoding, maintenance, and retrieval: a network-based model and meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 40 (17), 4912–4933. doi:10.1002/hbm.24747.
- Kozák, L.R., van Graan, L.A., Chaudhary, U.J., Szabó, Á.G., Lemieux, L., 2017. ICN Atlas: automated description and quantification of functional MRI activation patterns in the framework of intrinsic connectivity networks. *NeuroImage* 163, 319–341. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.09.014.
- Kozioł, L.F., Barker, L.A., Jansons, L., 2016. Chapter 10 - conceptualizing developmental language disorders: a theoretical framework including the role of the cerebellum in language-related functioning. In: Mariën, P., Manto, M. (Eds.), *The Linguistic Cerebellum*. Academic Press, pp. 223–256. doi:10.1016/B978-0-12-801608-4.00010-4.
- Laird, A.R., Fox, P.M., Eickhoff, S.B., Turner, J.A., Ray, K.L., McKay, D.R., Glahn, D.C., Beckmann, C.F., Smith, S.M., Fox, P.T., 2011. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci* 23 (12), 4022–4037. doi:10.1162/jocn_a.00077.
- Lee, M.H., Smyser, C.D., Shimony, J.S., 2013. Resting state fMRI: a review of methods and clinical applications. *Am J Neuroradiol* 34 (10), 1866–1872. doi:10.3174/ajnr.A3263.
- Lewis, C.M., Baldassarre, A., Comitteri, G., Romani, G.L., Corbetta, M., 2009. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci* 106 (41), 17558–17563. doi:10.1073/pnas.0902455106.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J.L., de la Cámara, C., Ventura, T., 1999. Revalidación y normalización del mini-examen cognoscitivo (primera versión en castellano del mini-mental status examination) en la población general geriátrica. *Med Clin* 112 (20), 767–774.
- Lin, F., Ren, P., Lo, R.Y., Chapman, B.P., Jacobs, A., Baran, T.M., Porsteinsson, A.P., Foxe, J.J., Initiative, for the A.D.N., 2017. Insula and inferior frontal gyrus' activities protect memory performance against Alzheimer's disease pathology in old age. *J Alzheimer's Dis* 55 (2), 669–678. doi:10.3233/JAD-160715.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., Juncos-Rabadán, O., 2014. Structural model for estimating the influence of cognitive reserve on cognitive performance in adults with subjective memory complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 29 (3), 245–255. doi:10.1093/arclin/acu007.
- Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., Pereiro, A.X., Juncos-Rabadán, O., 2018. Effects of cognitive reserve on cognitive performance in a follow-up study in older adults with subjective cognitive complaints: the role of working memory. *Front Aging Neurosci* 10, 189. doi:10.3389/fnagi.2018.00189.
- Mak, L.E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S.H., Milev, R., 2017. The default mode network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Brain Connectivity* 7 (1), 25–33. doi:10.1089/brain.2016.0438.
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Méritat, S., Jäncke, L., 2020. Functional differentiation of associative resting state networks in older adults—a longitudinal study. *NeuroImage* 214, 116680. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116680.
- Marek, S., Dosenbach, N.U.F., 2018. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci* 20 (2), 133. doi:10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek.
- Metzler-Baddeley, C., Caeyenberghs, K., Foley, S., Jones, D.K., 2016. Task complexity and location specific changes of cortical thickness in executive and salience networks after working memory training. *NeuroImage* 130, 48–62. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.01.007.
- Morbelli, S., Perneczky, R., Drzezga, A., Frisoni, G.B., Caroli, A., van Berckel, B.N.M., Ossenkoppele, R., Guedj, E., Didic, M., Brugnolo, A., Naseri, M., Sambucetti, G., Pagani, M., Nobili, F., 2013. Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: a European Alzheimer disease consortium project. *J Nuclear Med* 54 (6), 894–902. doi:10.2967/jnumed.112.113928.
- Moss, H.E., Abdallah, S., Fletcher, P., Bright, P., Pilgrim, L., Acres, K., Tyler, L.K., 2005. Selecting among competing alternatives: selection and retrieval in the left inferior frontal gyrus. *Cereb Cortex* 15 (11), 1723–1735. doi:10.1093/cercor/bhi049.
- Mitchell, M.B., Shaughnessy, L.W., Shirk, S.D., Yang, F.M., Attri, A., 2012. Neuropsychological test performance and cognitive reserve in healthy aging and the Alzheimer's disease spectrum: a theoretically driven factor analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 18 (6), 1071–1080. doi:10.1017/S1355617712000859.
- Murman, D., 2015. The impact of age on cognition. *Semin Hear* 36 (03), 111–121. doi:10.1055/s-0035-1555115.
- Nashiro, K., Sakaki, M., Braskie, M.N., Mather, M., 2017. Resting-state networks associated with cognitive processing show more age-related decline than those associated with emotional processing. *Neurobiol Aging* 54, 152–162. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.003.
- Nucci, M., Mapelli, D., Mondini, S., 2012. Cognitive reserve index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clin Exper Res* 24 (3), 218–226. doi:10.3275/7800.
- Oh, H., Steffener, J., Razlighi, Q.R., Habeck, C., Liu, D., Gazes, Y., Janicki, S., Stern, Y., 2015. Aβ-related hyperactivation in frontoparietal control regions in cognitively normal elderly. *Neurobiol Aging* 36 (12), 3247–3254. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.016.
- Orellana, C., Ferreira, D., Muehlboeck, J.-S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L.-O., Westman, E., Initiative, for the A. consortium and for the A. D. N., 2016. Measuring global brain atrophy with the brain volume/cerebrospinal fluid index: normative values, cut-offs and clinical associations. *Neurodegener Dis* 16 (1–2), 77–86. doi:10.1159/000442443.
- Oschmann, M., Gawryluk, J.R. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2020. A longitudinal study of changes in resting-state functional magnetic resonance imaging functional connectivity networks during healthy aging. *Brain Connect* 10 (7), 377–384. doi:10.1089/brain.2019.0724.
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D., Smith, P.K., 2002. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 17 (2), 299–320.
- Park, D.C., Reuter-Lorenz, P., 2009. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Ann Rev Psychol* 60 (1), 173–196. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.
- Patriat, R., Molloy, E.K., Meier, T.B., Kirk, G.R., Nair, V.A., Meyerand, M.E., Prabhakaran, V., Birn, R.M., 2013. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: a comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *NeuroImage* 78, 463–473. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.013.
- Perneczky, R., Drzezga, A., Diehl-Schmid, J., Schmid, G., Wohlschläger, A., Kars, S., Grimmer, T., Wagenpfeil, S., Monsch, A., Kurz, A., 2006. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (9), 1060–1063. doi:10.1136/jnnp.2006.094714.
- Petrides, M., 2002. The mid-ventrolateral prefrontal cortex and active mnemonic retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 78 (3), 528–538. doi:10.1006/nlme.2002.4107.
- Pereiro, A.X., Ramos-Lema, S., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., Lojo-Seoane, C., 2015. Cambridge cognitive examination-revised: a normative study in a healthy spanish sample. *Psicothema* 27, 32–39. doi:10.7334/psicothema2014.169.
- Postle, B.R., Stern, C.E., Rosen, B.R., Corkin, S., 2000. An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *NeuroImage* 11 (5), 409–423. doi:10.1006/nimg.2000.0570.
- Power, J.D., Mitra, A., Laumann, T.O., Snyder, A.Z., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2014. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *NeuroImage* 84, 320–341. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.08.048.
- Ranganath, C., 2006. Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience* 139 (1), 277–289. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.092.
- Ranganath, C., D'Esposito, M., 2005. Directing the mind's eye: prefrontal, inferior and medial temporal mechanisms for visual working memory. *Curr Opin Neurobiol* 15 (2), 175–182. doi:10.1016/j.conb.2005.03.017.
- Reuter-Lorenz, P.A., Park, D.C., 2014. How does it STAC up? revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev* 24 (3), 355–370. doi:10.1007/s11065-014-9270-9.
- Rolls, E.T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J., Joliet, M., 2020. Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage* 206, 116189. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116189.
- Roth, M., Huppert, F.A., Mountjoy, C.Q., Tym, E., 1999. CAMDEX-R: The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (Revised). Cambridge University Press, Cambridge, UK [Spanish version: Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E, López-Pousa S (2003) CAMDEX-R: prueba de exploración cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez. Adaptación española. Madrid: TEA Ediciones].
- Sakagami, M., Pan, X., 2007. Functional role of the ventrolateral prefrontal cortex in decision making. *Curr Opin Neurobiol* 17 (2), 228–233. doi:10.1016/j.conb.2007.02.008.
- Salthouse, T.A., 2019. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging* 34 (1), 17–24. doi:10.1037/pag0000288.
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K.E., Habeck, C.G., Hilton, J., Flynn, J., Marder, K.S., Bell, K.L., Sackeim, H.A., Van Heertum, R.L., Moeller, J.R., Stern, Y., 2003. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 60 (3), 359. doi:10.1001/archneur.60.3.359.
- Shirer, W.R., Jiang, H., Price, C.M., Ng, B., Greicius, M.D., 2015. Optimization of rs-fMRI pre-processing for enhanced signal-noise separation, test-retest reliability, and group discrimination. *NeuroImage* 117, 67–79. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.05.015.
- Siedlecki, K.L., Stern, Y., Reuben, A., Sacco, R.L., Elkind, M.S.V., Wright, C.B., 2009. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: the Northern Manhattan study. *J Int Neuropsychol Soc* 15 (4), 558–569. doi:10.1017/S1355617709090857.
- Smitha, K., Akhil Raja, K., Arun, K., Rajesh, P., Thomas, B., Kapilamoorthy, T., Kesavadas, C., 2017. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 30 (4), 305–317. doi:10.1177/197140091769734.
- Soman, S.M., Raghavan, S., Rajesh, P.G., Mohanan, N., Thomas, B., Kesavadas, C., Menon, R.N., 2020. Does resting state functional connectivity differ between mild cognitive impairment and early Alzheimer's dementia? *J Neurol Sci* 418, 117093. doi:10.1016/j.jns.2020.117093.

- Spadone, S., Della Penna, S., Sestieri, C., Betti, V., Tosoni, A., Perrucci, M.G., Romani, G.L., Corbetta, M., 2015. Dynamic reorganization of human resting-state networks during visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci* 112 (26), 8112–8117. doi:[10.1073/pnas.1415439112](https://doi.org/10.1073/pnas.1415439112).
- Stern, Y., 2009. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47 (10), 2015–2028. doi:[10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004).
- Strenziok, M., Parasuraman, R., Clarke, E., Cisler, D.S., Thompson, J.C., Greenwood, P.M., 2014. Neurocognitive enhancement in older adults: comparison of three cognitive training tasks to test a hypothesis of training transfer in brain connectivity. *NeuroImage* 85, 1027–1039. doi:[10.1016/j.neuroimage.2013.07.069](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.069).
- Tomasi, D., Volkow, N.D., 2012. Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry* 17 (5), 549–558. doi:[10.1038/mp.2011.81](https://doi.org/10.1038/mp.2011.81).
- Tremblay, P., Dick, A.S., 2016. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang* 162, 60–71. doi:[10.1016/j.bandl.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004).
- Varangis, E., Habeck, C.G., Razlighi, Q.R., Stern, Y., 2019. The effect of aging on resting state connectivity of predefined networks in the brain. *Front Aging Neurosci* 11, 234. doi:[10.3389/fnagi.2019.00234](https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234).
- Vincent, J.L., Kahn, I., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2008. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 100 (6), 3328–3342. doi:[10.1152/jn.90355.2008](https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008).
- Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., Wahlund, L.-O., Larsson, E.-M., Westman, E., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2014. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 6, 264. doi:[10.3389/fnagi.2014.00264](https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264).
- Vossel, S., Geng, J.J., Fink, G.R., 2014. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist* 20 (2), 150–159. doi:[10.1177/1073858413494269](https://doi.org/10.1177/1073858413494269).
- Weiler, M., Casseb, R.F., de Campos, B.M., de Ligo Teixeira, C.V., Carletti-Cassani, A.F.M.K., Vicentini, J.E., Magalhães, T.N.C., de Almeida, D.Q., Talib, L.L., Forlenza, O.V., Balthazar, M.L.F., Castellano, G., 2018. Cognitive reserve relates to functional network efficiency in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* doi:[10.3389/fnagi.2018.00255](https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00255).
- Wechsler, D., 2002. *WAIS - III. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler- Tercera edición*. Paidós, Buenos Aires.
- Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A., 2012. *Conn*: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2 (3), 125–141. doi:[10.1089/brain.2012.0073](https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073).
- Yang, J., Gohel, S., Vachha, B., 2020. Current methods and new directions in resting state fMRI. *Clin Imaging* 65, 47–53. doi:[10.1016/j.clinimag.2020.04.004](https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.004).
- Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zöllei, L., Polimeni, J.R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R.L., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106 (3), 1125–1165. doi:[10.1152/jn.00338.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011).
- Zhang, M., Savill, N., Margulies, D.S., Smallwood, J., Jefferies, E., 2019. Distinct individual differences in default mode network connectivity relate to off-task thought and text memory during reading. *Sci Rep* 9 (1), 16220. doi:[10.1038/s41598-019-52674-9](https://doi.org/10.1038/s41598-019-52674-9).
- Zhu, D., Chang, J., Freeman, S., Tan, Z., Xiao, J., Gao, Y., Kong, J., 2014. Changes of functional connectivity in the left frontoparietal network following aphasic stroke. *Front Behav Neurosci* 8. doi:[10.3389/fnbeh.2014.00167](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00167).

Capítulo 11. Estudio 2: Alteraciones en la conectividad funcional en individuos con quejas cognitivas subjetivas y atrofia hipocámpica

11.1. Introducción

En el esfuerzo por mejorar y anticipar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA), numerosos estudios han centrado su atención en identificar índices neurofuncionales asociados con el continuum de la enfermedad, que abarca las etapas clínica, prodrómica y preclínica (Jack et al., 2018). Dentro de este continuum, el declive cognitivo subjetivo (DCS) se ha definido como una entidad preclínica en la que individuos cognitivamente sanos expresan preocupaciones subjetivas acerca de un posible deterioro en sus capacidades cognitivas (Jessen et al., 2014). Sin embargo, la investigación actual busca identificar marcadores que puedan vincular con mayor precisión el DCS al continuum de la EA (DCS+), lo que permitiría intervenciones tempranas (Jessen et al., 2014).

Las técnicas de neuroimagen han surgido como herramientas prometedoras en la búsqueda de índices objetivos para el DCS+ (Wang et al., 2020). Entre estas, el análisis de la conectividad funcional en estado de reposo mediante resonancia magnética funcional (rs-fMRI) ha generado un gran interés debido a su carácter no invasivo, su facilidad de uso y su amplia disponibilidad en entornos clínicos y de investigación. El uso de rs-fMRI ha revelado alteraciones en la conectividad funcional de la red por defecto (DMN) en las etapas de demencia y en fases prodrómicas de la EA (Zott et al., 2018). La DMN comprende un grupo de regiones cerebrales que incluye la corteza medial prefrontal, el cíngulo posterior, el giro angular y el precuneus. En personas sanas, esta red muestra una conectividad funcional robusta durante el reposo y se desactiva durante la ejecución de tareas cognitivas (Buckner et al., 2008). Dado su papel en procesos de autorreflexión y memoria, la DMN se considera particularmente vulnerable en la EA (Chen et al., 2020).

La mayoría de los estudios sobre DCS (o entidades relacionadas, como las quejas subjetivas de memoria) han observado un incremento en la conectividad funcional de la DMN en participantes con DCS en comparación con controles cognitivamente sanos (CU) (Chen et al., 2020; Dillen et al., 2016; Hafkemeijer et al., 2013; Lee et al., 2023; Parker et al., 2020; Sun et al., 2016). No obstante, algunos estudios han reportado resultados opuestos, mostrando una disminución en la conectividad de la DMN (Dong

et al., 2018; Wang et al., 2013; Yang et al., 2018), mientras que otros no han encontrado ninguna relación entre las quejas cognitivas y la conectividad funcional de la DMN (Contreras et al., 2017; Wang et al., 2022).

Una posible explicación para las discrepancias observadas radica en los métodos empleados para diagnosticar el DCS. Mientras que algunos estudios se han basado en preguntas sobre el rendimiento cognitivo (Sun et al., 2016; Wang et al., 2022), otros han utilizado cuestionarios de quejas subjetivas (Hafkemeijer et al., 2013; Dillen et al., 2016; Contreras et al., 2017; Chen et al., 2020; Lee et al., 2023) o informes de familiares (Wang et al., 2013; Dong et al., 2018; Yang et al., 2018). Sin embargo, pocos estudios han diferenciado entre participantes con factores de riesgo para EA (DCS+) y aquellos sin dichos factores (DCS-), a pesar de las recomendaciones de la iniciativa DCS (Jessen et al., 2014).

En este contexto, algunos trabajos han empleado la presencia del alelo APOE4 para distinguir entre DCS+ y DCS-. No obstante, los resultados han sido contradictorios, incluyendo un menor incremento en la conectividad de la DMN en participantes con DCS portadores del alelo APOE4 (DCS+) en comparación con los que no lo portaban (Chiesa et al., 2019), mayor conectividad funcional en el córtex cingulado posterior de los participantes DCS+ (Deng et al., 2021) y la ausencia de una modulación de la conectividad funcional de la DMN relacionada con la presencia de APOE4 (Lee et al., 2023). La heterogeneidad de las muestras en cuanto a esta vulnerabilidad genética, donde los participantes podrían encontrarse en diferentes etapas de deterioro neuroestructural, podría contribuir a la falta de consistencia en los resultados, haciendo que APOE4 sea menos útil como biomarcador de DCS con riesgo de EA.

Como biomarcador, los depósitos de beta-amiloide están más estrechamente relacionados con la integridad neuroestructural en la EA. Notablemente, se ha observado mayor conectividad funcional de la DMN en grupos DCS+ en comparación con DCS-, clasificados según los niveles de beta-amiloide mediante la técnica PET (Li et al., 2021). Sin embargo, este estudio no incluyó un grupo control. Además, en entornos clínicos es necesario utilizar métodos no invasivos para determinar el riesgo de EA en individuos sin deterioro cognitivo.

El hipocampo es una de las primeras estructuras afectadas en el continuum de la EA (Byun et al., 2015), y la atrofia hipocámpica se reconoce como un factor de riesgo para la

progresión hacia EA (Rao et al., 2022). En consecuencia, este estudio utilizó una medida de integridad estructural hipocámpica para identificar a los participantes con DCS+ siguiendo sugerencias previas (Corriveau-Lecavalier et al., 2020; Wang et al., 2020).

El objetivo de este estudio fue caracterizar el patrón de conectividad funcional de la DMN en participantes con DCS con riesgo de desarrollar EA, evaluando las diferencias entre los grupos DCS+, DCS– y CU. Basándonos en la mayoría de los estudios mencionados, esperamos encontrar diferencias entre los participantes con DCS y el grupo control (incrementos en la conectividad funcional de la DMN), siendo estas más pronunciadas en aquellos participantes con atrofia hipocámpica (DCS+).

11.2. Métodos

11.2.1. Participantes

La muestra consistió en 133 participantes clasificados en tres grupos: CU, n=69; deterioro cognitivo subjetivo sin riesgo de EA (DCS–), n=51; y deterioro cognitivo subjetivo con riesgo de EA (DCS+), n=13 (ver Tabla 1 para la caracterización de la muestra). Considerando la presencia de quejas cognitivas en el envejecimiento normativo (Rabin et al., 2015), se tuvo en cuenta la gravedad de las preocupaciones (Jessen et al., 2014), clasificando como DCS únicamente a los participantes cuyas quejas superaban el percentil 5 según la edad en el *Questionnaire d'auto-évaluation de la Mémoire* (QAM) (Benedet et al., 1996; Pereiro et al., 2021). Los individuos con DCS se categorizaron según los criterios principales propuestos por el Grupo de Trabajo de la Iniciativa DCS (Jessen et al., 2014): (1) autoinforme de un deterioro persistente en la capacidad cognitiva, particularmente en memoria, en comparación con un estado cognitivo previo normal, no relacionado con un evento agudo; y (2) rendimiento cognitivo normal en pruebas estandarizadas ajustadas por edad y educación. Se les preguntó a los participantes sobre su percepción de declive cognitivo persistente y se les solicitó expresar sus preocupaciones sobre fallos de atención y memoria en los últimos años. En la entrevista inicial se descartaron explicaciones conocidas para estas quejas (por ejemplo, trastornos psiquiátricos).

Para identificar a los participantes en riesgo de EA (DCS+), se determinó el volumen hipocámpica de cada individuo. Una secuencia sagital T1-3D MPRAGE se procesó con el software FreeSurfer 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) aplicando su pipeline predeterminado para la reconstrucción cortical y segmentación volumétrica.

Posteriormente, se aplicó un protocolo de control de calidad mediante Freeview, realizando inspecciones visuales detalladas por un técnico experimentado para garantizar la fiabilidad de las interpretaciones. Los resultados se ingresaron en el software Normative Morphometry Image Statistics ((NOMIS <https://github.com/medicslab/NOMIS>, (Potvin et al., 2022)) para estimar los valores Z ajustados por edad, sexo y volumen intracraneal. Se categorizó como DCS+ a aquellos con valores Z ajustados inferiores a -1.0 en el volumen hipocámpica izquierdo y/o derecho, basado en hallazgos previos (Corriveau-Lecavalier et al., 2020).

Los participantes CU mostraron un rendimiento cognitivo general normal evaluado mediante la versión española de la batería Cambridge Cognitive Assessment – Revised (-CAMCOG-R-) (Roth et al., 1986, 2015), ajustada por normas de edad y educación (Pereiro et al., 2015), y no cumplían los criterios de DCS descritos. Además, todos los participantes CU y DCS- presentaron volúmenes hipocámpicos normales ajustados por edad, sexo y volumen intracraneal.

Los participantes firmaron un consentimiento informado antes de participar en el estudio. Este proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (Refs. 2017/498; 2022/116) y se realizó de acuerdo con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Tabla 1

Valores medios y desviaciones estándar (DE, entre paréntesis) de las medidas demográficas y neuropsicológicas

	CU	DCS-	DCS+	p *	Comparación <i>post hoc</i>
Edad	63,19 (8,41)	66,49 (8,98)	72,31 (7,28)	.0013	.038a/<.001b/.03c
Años de educación	13,16 (5,80)	10,20 (4,95)	10,53 (4,96)	.010	.004a
Género (hombres/mujeres)	14 / 55	15 / 36	5 / 8	.2811	NS
QAM	14,87 (1,93)	19,55 (2,12)	18,77 (1,79)	< .001	<.001a/<.001b
Funcionamiento Cognitivo General					
MMSE	28,49 (1,56)	28,47 (1,54)	27,61 (1,66)	.174	NS

	CU	DCS-	DCS+	p *	Comparación <i>post hoc</i>
Atención					
TMT-A (segundos)	47,64 (23,71)	50,71 (22,76)	49,02 (22,62)	.760	NS
CAMCOG-R (Atención y Cálculo)	7,77 (1,55)	7,73 (1,25)	7,46 (1,51)	.781	NS
Funciones Ejecutivas					
TMT-B (segundos)	120,99 (77,28)	134,88 (65,76)	132,23 (42,69)	.553	NS
CAMCOG-R (Función Ejecutiva)	21,93 (3,88)	21,76 (11,37)	18,54 (4,18)	.336	NS
Memoria					
CVLT (Recuerdo libre inmediato)	53,86 (9,11)	52,29 (9,71)	47,15 (8,61)	.059	.018b
CVLT (Recuerdo libre corto)	11,30 (2,70)	10,59 (2,69)	10,54 (3,31)	.319	NS
CVLT (Recuerdo libre largo)	12,04 (2,63)	11,74 (2,24)	10,69 (3,01)	.209	NS
CAMCOG-R (Memoria)	22,88 (2,36)	21,94 (2,62)	21,38 (1,85)	.035	.037a/.043b
Lenguaje					
BNT	51,20 (7,62)	50,78 (7,35)	47,92 (6,09)	.342	NS
CAMCOG-R (Lenguaje)	27,58 (1,83)	26,63 (2,18)	25,69 (2,40)	.002	.012a/.003b
Depresión					
Geriatric Depression Scale-15	2,41 (2,46)	3,10 (2,13)	2,67 (2,32)	.246	NS

Nota. CU: grupo control cognitivamente no afectado; DCS-: deterioro cognitivo subjetivo sin riesgo identificado de EA; DCS+: deterioro cognitivo subjetivo con riesgo identificado de EA. Comparaciones *post hoc*: a: CU vs DCS-; b: CU vs DCS+; c: DCS- vs DCS+; * valor p ANOVA; * valor p Chi-cuadrado¹; QAM: Cuestionario de Autoevaluación de la Memoria; MMSE: Examen Cognitivo Mini-Mental; CVLT: Test de Aprendizaje Verbal de California; CAMCOG-R: Examen Cognitivo de Cambridge-Revisado; BNT: Test de Denominación de Boston; TMT: Test de Trazado; NS: no significativo.

La resonancia magnética (RM) se llevó a cabo con un escáner Philips 3T Achieva (Philips

Medical System). La adquisición estructural se realizó mediante una secuencia sagital ponderada en T1 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE). Las imágenes funcionales de resonancia magnética se adquirieron mediante una secuencia de imágenes eco-planar (EPI) sensible al contraste BOLD durante el estado de reposo con los ojos abiertos y presentación de una cruz de fijación. Para minimizar los movimientos de la cabeza, se utilizó un cojín de vacío, y se realizaron cuatro exploraciones iniciales de calibración, descartadas para asegurar la magnetización en estado estacionario. Los parámetros de la secuencia MPRAGE fueron: tiempo de repetición/tiempo de eco (TR/TE) de 7,45 ms/3,40 ms, ángulo de inclinación de 8°, tamaño de vóxel de 1 x 1 x 1 mm, campo de visión (FOV, por sus siglas en inglés) de 240 x 240 mm² y matriz de 240 x 240. Los parámetros de la secuencia EPI fueron: TR/TE de 2000 ms/30 ms, ángulo de inclinación de 87°, 37 cortes intercalados, tamaño de vóxel de 3 x 3 x 3,5 mm, FOV de 240 x 240 mm² y matriz de 80 x 80.

11.2.3. Preprocesamiento de datos

Las imágenes estructurales y funcionales fueron preprocesadas y analizadas utilizando las herramientas CONN 22a (<https://www.nitrc.org/projects/conn>; Whitfield-Gabrieli y Nieto-Castanon 2012) y SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Reino Unido; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) implementadas en Matlab R2023a.

Se utilizó el procedimiento estándar de preprocesamiento incluido en CONN, compuesto por: realineación y corrección de deformaciones funcionales, alineación funcional a coordenadas (0,0,0), corrección por diferencias de tiempo de adquisición entre cortes, detección de valores atípicos funcionales, segmentación y normalización simultáneas de imágenes funcionales al espacio MNI, alineación estructural a coordenadas (0,0,0), segmentación y normalización estructural al espacio MNI, y suavizado espacial mediante un núcleo gaussiano de 8 mm FWHM.

El *pipeline* de eliminación de ruido empleó la corrección anatómica basada en componentes (aCompCor) para manejar el ruido fisiológico, como las pulsaciones cardíacas y las modulaciones inducidas por la respiración, extrayendo componentes de ruido de la sustancia blanca y el líquido cefalorraquídeo (Behzadi et al. 2007). Los movimientos de los participantes fueron cuantificados y las exploraciones atípicas fueron

identificadas utilizando la herramienta Artifact Detection Toolbox (ART) (Shirer et al., 2015; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). ART se configuró en el percentil 97, con un umbral de desviación de la señal global promedio de $z = \pm 5$ y un umbral de movimiento del participante de 0,9 mm. Los efectos de confusión de la señal BOLD se abordaron mediante regresión de mínimos cuadrados ordinarios y filtrado de paso alto (0,008–0,09 Hz). Los datos de estado de reposo superaron los 5 minutos tras la detección de valores atípicos para garantizar la estabilidad de la señal (Dijk et al., 2010).

11.2.4. Análisis de conectividad basada en semillas (SBA)

Para evaluar las diferencias entre grupos (CU, DCS-, y DCS+) en la conectividad funcional de la Red por Defecto (DMN), utilizamos regiones de interés (ROIs) predeterminadas del atlas de redes incluido en CONN. Estas ROIs incluyeron el córtex precuneus, las cortezas parietales laterales derecha e izquierda (LPC) y el córtex prefrontal medial (mPFC), derivadas mediante análisis de componentes independientes (ICA) de un conjunto de datos del Human Connectome Project.

Aplicamos un modelo lineal general (GLM) ponderado por la función hemodinámica de respuesta (HRF) para el nivel 1, usando medidas de correlación bivariada estándar para los análisis de conectividad funcional. En el nivel 2, la significancia estadística se evaluó con un umbral de $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral no corregido de $p < 0.001$ a nivel de voxel. Todas las pruebas estadísticamente paramétricas asumieron un modelo de campo aleatorio (Roiser et al., 2016).

Se incluyeron la edad y los años de educación formal como covariables sin interés en todos los análisis estadísticos. El atlas anatómico automatizado 3 (AAL3) se utilizó como referencia anatómica (Rolls et al., 2020).

11.2.5. Correlación parcial y análisis dinámico de componentes independientes (Dyn-ICA)

Para profundizar en los hallazgos del SBA relacionados con mayores anticorrelaciones entre el LPC derecho de la DMN y regiones asociadas con redes positivas a tareas en el grupo DCS+ en comparación con DCS- y CU, se realizaron correlaciones *post-hoc* controlando por sexo, educación formal, edad y puntuaciones en la escala geriátrica de

depresión. Las puntuaciones de funciones ejecutivas derivadas del CAMCOG se seleccionaron como medida principal.

El análisis dinámico de componentes independientes (Dyn-ICA) se utilizó para evaluar las dinámicas temporales de la DMN, considerando las ROI corticales derivadas del atlas de redes incluidas en CONN. Este método se empleó en lugar del *clustering* convencional como K-means, que podría inducir cierto sesgo (Aracil-Bolaños et al., 2022; Bolton et al., 2020), para refinar los estados de conectividad al derivar patrones temporales compartidos entre sujetos (Aracil-Bolaños et al. 2022). Los análisis se implementaron utilizando la configuración estándar de CONN (20 circuitos y un núcleo de suavizado de 30 mm), que incluyó regresiones duales iterativas a nivel de grupo, ICAs y proyección inversa utilizando modelos *Generalized Psycho-Physiological Interactions* (gPPI). Las matrices Gamma del nivel de grupo se proyectaron a componentes específicos del sujeto mediante series temporales dinámicas derivadas, que actuaron como factores en el gPPI (Nieto-Castanon 2020).

El Dyn-ICA se utilizó para evaluar las dinámicas temporales de la DMN, considerando ROIs corticales del atlas en CONN. Este análisis se centró en aspectos como frecuencia y variabilidad de activación, explicados como recurrencia y desviación estándar de los componentes temporales (Nieto-Castanon, 2020).

11.3. Resultados

11.3.1. Análisis de conectividad basado en semillas

Se observaron diferencias significativas en la conectividad de semilla a vóxel entre grupos (CU, DCS- y DCS+) para las regiones de interés (ROIs) LPC derecha e izquierda de la DMN (véase la Tabla 2). Los t-tests para una muestra y las semillas de LPC izquierda y derecha se muestran en la Figura 1.

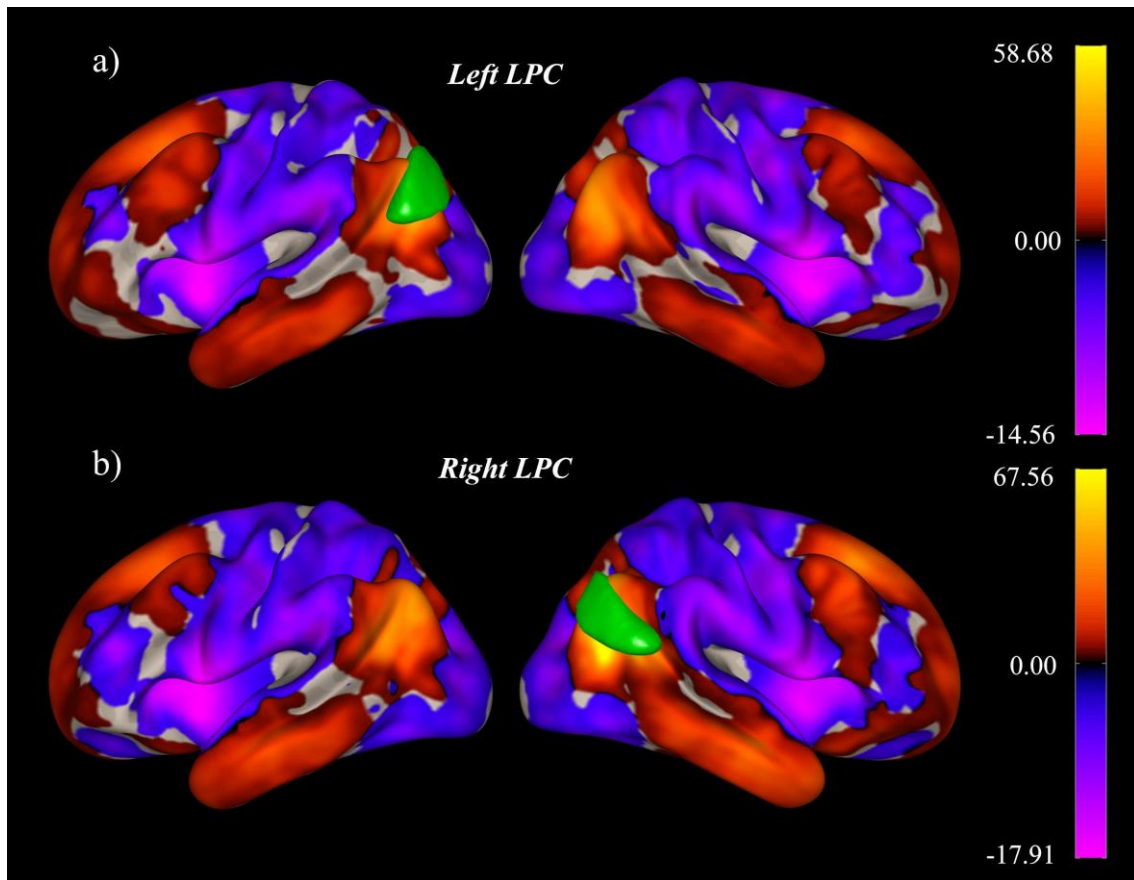
Tabla 2*Efecto de grupo para la semilla LPC izquierda y derecha*

Tamaño del clúster	L/R	Regiones cerebrales	# vóxeles en región específica (porcentaje de solapamiento)	Coordenadas MNI (x, y, z)	F-valor
187	L	Giro frontal medio	65 (1)	-26, 20, 60	10.71
		Área motora suplementaria	58 (3)	-	-
		Giro frontal superior	51 (1)	-	-
480	L	Giro postcentral	217 (6)	-32, -42, 48	12.49
		Giro parietal superior	103 (5)	-	-
		Giro parietal inferior	102 (4)	-	-
		Precuneus	25 (1)	-	-
	R	Precuneus	82 (3)	12, -48, 58	10.76
		Giro parietal superior	55 (2)	-	-
		Giro postcentral	28 (1)	-	-
		Giro parietal inferior	16 (1)	-	-
		Lobulillo paracentral	12 (1)	-	-
260	L	Giro frontal medio	169 (4)	-28, 24, 58	15.39
		Giro frontal superior	68 (1)	-	-
151	L	Giro precentral	66 (2)	-26, -12, 60	10.57
		Lobulillo paracentral	46 (3)	-	-

Nota. L/R: hemisferio izquierdo o derecho.
Tamaño del clúster: Número de vóxeles en cada clúster.
MNI: Coordenadas en el sistema Montreal Neurological Institute.
Los resultados son significativos con un valor $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel sin corregir. Se muestran únicamente regiones cerebrales con más del 1% de solapamiento con el clúster.

Figura 1

Análisis a nivel de muestra completa para las semillas LPC izquierda y derecha



Nota. (a) Semilla del LPC izquierdo y (b) semilla del LPC derecho. Los resultados son significativos con $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel sin corregir. Las barras de colores representan los t-scores.

En comparación con el grupo DCS-, el grupo DCS+ mostró una conectividad funcional mayor entre la semilla LPC izquierda y las regiones frontales: área motora suplementaria izquierda y giro frontal superior bilateral (véase la Tabla 3 y la Figura 2a). Además, el grupo DCS+ exhibió mayor conectividad que el grupo CU entre la semilla LPC izquierda y la región frontal izquierda (específicamente, el área motora suplementaria, el giro frontal medio y el giro frontal superior) y la región temporo-occipital derecha (giro temporal medio y giro occipital medio) de la DMN (véase la Tabla 3 y la Figura 2b).

Tabla 3

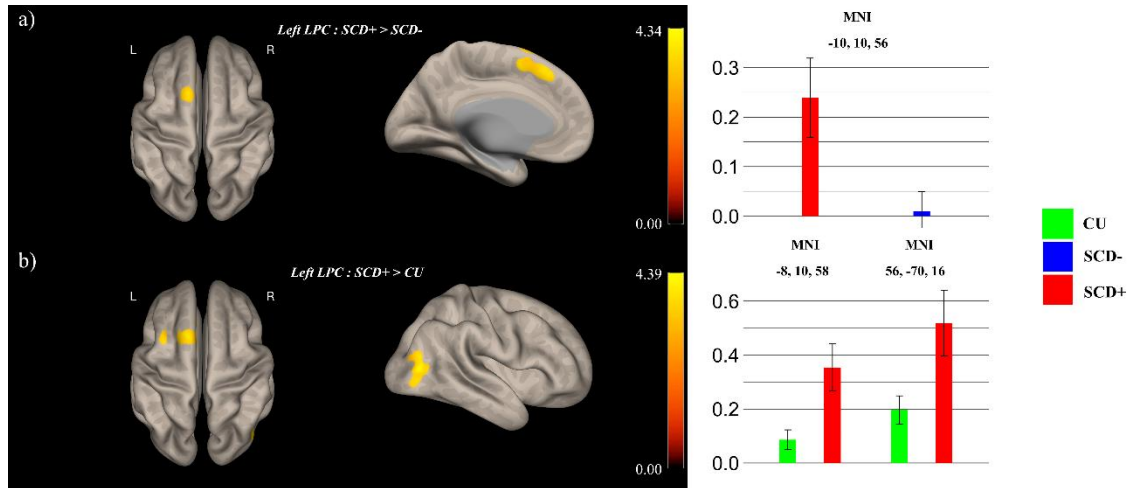
Regiones cerebrales con diferencias significativas en conectividad funcional en el análisis SBA entre grupos para la semilla LPC izquierda

Región cerebral	L/R	Tamaño del clúster	# Vóxeles en región específica (% solapamiento)	Coordenadas MNI (x, y, z)	Valor T
DCS+ > DCS-					
Área suplementaria motora	L	240	147 (7)	-10, 10, 56	4.34
Giro frontal superior, parte medial	L		53 (2)		
Giro frontal superior, parte medial	R		25 (1)		
DCS+ > CU					
Área suplementaria motora	L	429	171 (8)	-8, 10, 58	4.39
Giro frontal medio	L		104 (2)		
Giro frontal superior	L		88 (2)		
Giro frontal superior, parte medial	L		37 (1)		
Giro temporal medio	R	278	220 (5)	56, -70, 16	4.35
Giro occipital medio	R		38 (2)		

Notas. L/R: hemisferio izquierdo o derecho.
 Tamaño del clúster: Número de vóxeles en cada clúster.
 MNI: Coordenadas en el sistema Montreal Neurological Institute.
 Los resultados son significativos con un valor $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel sin corregir. Se muestran únicamente regiones cerebrales con más del 1% de solapamiento con el clúster.

Figura 2

Diferencias significativas en la conectividad cerebral obtenidas mediante el SBA de la semilla del LPC izquierdo



Notas. Las barras de colores representan los t-scores de los clústeres (izquierda). Valores medios de puntuaciones z derivados de los clústeres significativos; las barras de error representan el intervalo de confianza del 95%. Para los gráficos con más de un clúster, se especifican las coordenadas pico MNI (derecha). Los resultados son significativos con $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel sin corregir.

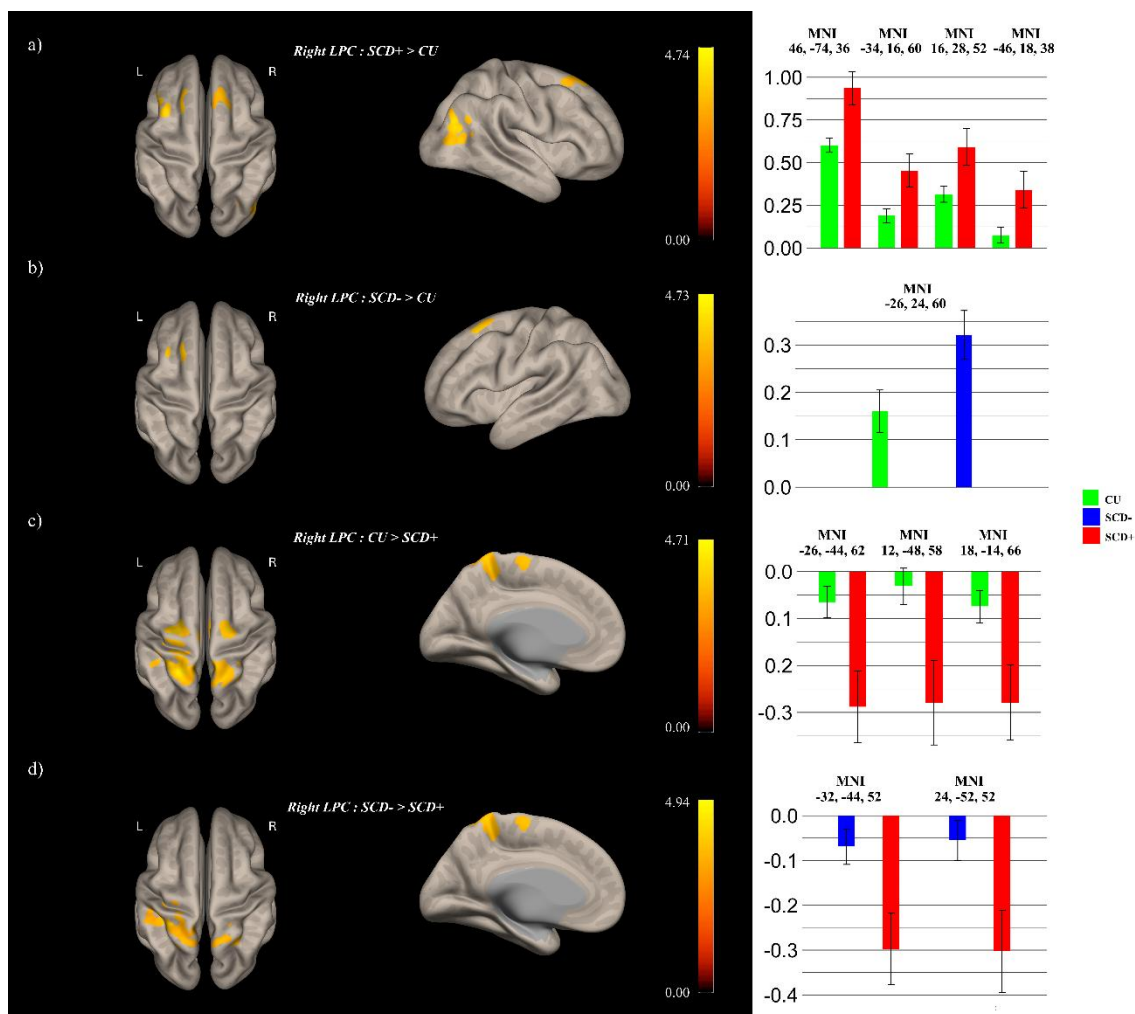
Para la semilla LPC derecha, como se observó con la LPC izquierda, en comparación con el grupo CU, el grupo DCS+ mostró mayor conectividad funcional con regiones frontales (giro frontal medio izquierdo, giro frontal superior bilateral, giro frontal inferior izquierdo y área motora suplementaria derecha) y con el giro temporal medio, que se extiende hasta el giro angular y el giro occipital medio en el hemisferio derecho (véase la Tabla 4 y la Figura 3a). Además, los participantes con DCS- exhibieron una mayor conectividad funcional en el giro frontal medio y superior izquierdo para la semilla LPC derecha que el grupo CU (véase la Tabla 4 y la Figura 3b).

Se observaron efectos diferentes para la semilla LPC derecha en el grupo DCS+ en comparación con los grupos CU y DCS-. Respecto al grupo DCS+, el grupo CU presentó una conectividad funcional aumentada que abarcaba regiones bilaterales como el giro postcentral y precentral, giros parietales superior/inferior, precúneo, área motora suplementaria, lóbulos paracentrales y giro frontal superior, junto con el giro cingulado medio derecho. La conectividad más alta en los participantes CU se explicó por una

mayor anticorrelación en el grupo DCS+ (véase la Tabla 4 y la Figura 3c). Finalmente, en comparación con el grupo DCS+, el grupo DCS- mostró una mayor conectividad funcional de la LPC derecha con dos grandes clústeres que se extienden casi simétricamente a través de los giros postcentrales, giros parietales inferior/superior bilaterales, precúneo, paracentral derecho y supramarginal izquierdo; estos resultados se explican por una mayor anticorrelación en el grupo DCS+ en comparación con el grupo DCS- (véase la Tabla 4 y la Figura 3d).

Figura 3

Diferencias significativas en la conectividad cerebral obtenidas mediante el SBA de la semilla del LPC derecho



Notas. Las barras de colores representan los t-scores de los clústeres (izquierda). Valores medios de puntuaciones z derivados de los clústeres significativos; las barras de error representan el intervalo de confianza del 95%. Para los gráficos con más de un clúster, se especifican las coordenadas pico MNI (derecha). Los resultados son significativos con p

< 0.05 corregido por FDR a nivel de clúster, combinado con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel sin corregir.

Tabla 4

Regiones cerebrales que muestran diferencias significativas en conectividad funcional en los análisis SBA entre grupos para la semilla LPC derecha

Región cerebral	L/R	Tamaño del clúster	# de vóxeles en la región específica (% de solapamiento)	Coordenadas MNI (x, y, z)	T-valor
DCS+ > CU					
Giro temporal medio	R	424	190 (4)	46, -74, 36	4.54
Giro angular	R		94 (5)		
Giro occipital medio	R		54 (3)		
Giro frontal medio	L	295	189 (4)	-34, 16, 60	4.46
Giro frontal superior	L		78 (2)		
Giro frontal superior	R	195	103 (2)	16, 28, 52	3.97
Parte medial del giro frontal superior	R		69 (3)		
Área motora suplementaria	R		16 (8)		
Giro frontal medio	L	190	148 (3)	-46, 18, 38	4.74
Giro frontal inferior	L		42 (4)		
DCS- > CU					
Giro frontal medio	L	212	109 (2)	-26, 24, 60	4.73
Giro frontal superior	L		82 (2)		
CU > DCS+					
Giro postcentral	L	1696	534 (14)	-26, -44, 62	4.71
Giro parietal superior	L		242 (12)		
Precuneus	L		239 (7)		
Giro precentral	L		222 (6)		
Lóbulo paracentral	L		138 (10)		
Giro parietal inferior	L		69 (3)		
Área motora suplementaria	L		56 (3)		

Región cerebral	L/R	Tamaño del clúster	# de vóxeles en la región específica (% de solapamiento)	Coordenadas MNI (x, y, z)	T-valor
Giro frontal superior	L		40 (1)		
Precuneus	R	870	232 (7)	12, -48, 58	4.62
Giro postcentral	R		227 (6)		
Giro parietal superior	R		218 (10)		
Lóbulo paracentral	R		43 (5)		
Giro parietal inferior	R		22 (2)		
Giro cingulado medio	R		12 (1)		
Giro frontal superior	R	311	125 (2)	18, -14, 66	4.14
Área motora suplementaria	R		83 (4)		
Giro cingulado medio	R		83 (4)		
Giro precentral	R		17 (1)		
DCS- > DCS+					
Giro postcentral	L	1242	451 (12)	-32, -44, 52	4.94
Giro parietal inferior	L		268 (11)		
Precuneus	L		227 (6)		
Giro parietal superior	L		180 (9)		
Giro supramarginal	L		7 (1)		
Giro parietal superior	R	683	186 (8)	24, -52, 52	4.49
Precuneus	R		142 (4)		
Giro parietal inferior	R		70 (5)		
Giro postcentral	R		56 (1)		
Lóbulo paracentral	R		42 (5)		

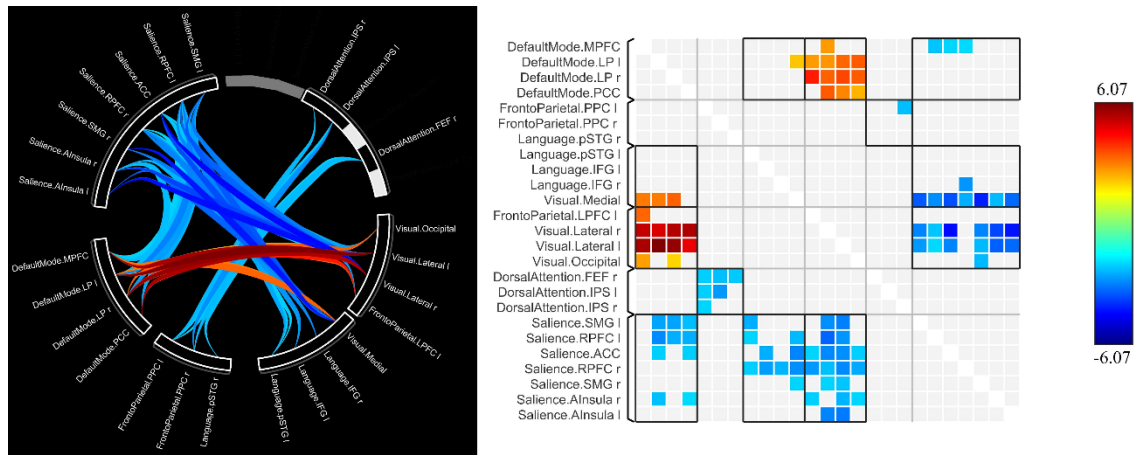
Notas. L/R: hemisferio izquierdo/derecho; Tamaño del clúster: número de vóxeles en cada clúster; MNI: coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal. Resultados significativos a $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster, combinados con un umbral de $p < 0.001$ a nivel de vóxel no corregido. Se presentan solo regiones cerebrales con $>1\%$ de solapamiento de clúster.

11.3.2. Análisis de correlación

Los valores de conectividad para la LPC derecha y el clúster de regiones parietales derivado del test F se asociaron significativamente con los valores de conectividad de la LPC derecha y el clúster de regiones parietales derivado del test F (coordenadas MNI pico -32, -42, 48; véase la Tabla 2) con las puntuaciones de función ejecutiva del CAMCOG solo para el grupo DCS+ ($r = 0.793$, $p = 0.011$). Esta asociación se mantuvo significativa después de la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones ($p = 0.033$).

11.3.3. Análisis temporal Dyn-ICA

Para esclarecer las mayores anticorrelaciones entre el nodo LPC derecho de la DMN y las regiones parieto-centrales en el grupo DCS+ respecto a los grupos CU y DCS-, examinamos los aspectos temporales del circuito específico correspondiente a la activación de la DMN y la desactivación de redes positivas para tareas (véase la Figura 4). Se observó un efecto marginalmente significativo de grupo solo para el parámetro de frecuencia de activación de este circuito $F(2, 128) = 3.00$, $p = 0.0533$. Específicamente, el grupo DCS+ mostró una mayor frecuencia de uso de este circuito que el grupo CU ($T(128) = 2.07$, $p = 0.0202$) y que el grupo DCS- ($T(128) = 2.45$, $p = 0.0079$).

Figura 4*Análisis de una muestra única del Dyn-ICA*

Notas. Anillo de conexiones (izquierda) y matriz de conectividad (derecha) para el circuito que representa la interacción entre la DMN y las redes positivas a tareas. Los resultados son significativos con $p < 0.05$ corregido por FDR a nivel de clúster. Las barras de colores indican los valores t para cada conexión dentro del circuito. MPFC: corteza prefrontal medial; LP: corteza parietal lateral; PCC: corteza precúnea; PPC: corteza parietal posterior; pSTG: giro temporal superior posterior; IFG: giro frontal inferior; LPFC: corteza prefrontal lateral; FEF: campo ocular frontal; IPS: surco intraparietal; SMG: giro supramarginal; RPFC: corteza prefrontal rostral; ACC: corteza cingulada anterior; AInsula: ínsula anterior.

11.4. Discusión

El objetivo del presente estudio exploratorio fue determinar si los participantes con declive cognitivo subjetivo (DCS), particularmente aquellos con un marcador neuroestructural de riesgo para la enfermedad de Alzheimer (EA) (es decir, atrofia hipocámpica; DCS+), presentan diferencias en la conectividad funcional de la red por defecto (DMN) en comparación con un grupo control y un grupo DCS-, ya que se sabe que esta red está alterada en individuos en etapas prodrómicas y clínicas del continuum de la EA. Utilizamos un análisis de conectividad basado en semillas a nivel de todo el cerebro para evaluar la conectividad funcional intrínseca y extrínseca de la DMN. Además, correlacionamos los hallazgos con datos neuropsicológicos y empleamos Dyn-ICA para examinar los aspectos temporales de la DMN con el fin de obtener una mejor comprensión de nuestros resultados.

Los resultados mostraron que el DCS se asocia con alteraciones objetivas en la conectividad funcional de la DMN, a pesar de la ausencia de deterioro cognitivo objetivo. Tanto los participantes DCS+ como DCS- mostraron una mayor conectividad entre la semilla LPC derecha y las regiones frontales en comparación con los participantes CU. Estos hallazgos se suman a la literatura que sugiere que los aumentos en la conectividad funcional de la DMN están relacionados con el DCS, independientemente de si se distingue o no el riesgo de EA (Hafkemeijer et al., 2013; Dillen et al., 2016; Sun et al., 2016; Chen et al., 2020; Parker et al., 2020).

Sin embargo, en el presente estudio, los individuos con DCS+ exhibieron una hiperconectividad más fuerte y extendida que los individuos con DCS-. Específicamente, la comparación entre el grupo DCS+ y el grupo CU reveló una conectividad incrementada de la DMN en la región temporo-occipital derecha (para la semilla LPC izquierda) y en regiones parieto-temporo-occipitales derechas (para la semilla LPC derecha), vinculadas al recuerdo autobiográfico (giro temporal medio (Hsu & Sonuga-Barke, 2016)), al almacenamiento episódico combinando datos auditivos y visuales con memoria a largo plazo (giro angular (Vatansever et al., 2017)) y al procesamiento autoreferencial (giro occipital medio (Knyazev et al., 2021)).

Además, los participantes del grupo DCS+ mostraron una conectividad funcional significativamente mayor entre la semilla LPC izquierda y las regiones anteriores de la DMN, incluyendo el área motora suplementaria izquierda y el giro frontal superior

bilateral, en comparación con el grupo DCS-. Del mismo modo, se observó una mayor conectividad funcional entre la semilla LPC izquierda y las regiones frontales izquierdas de la DMN (área motora suplementaria, giro frontal medio y superior) en el grupo DCS+ en comparación con el grupo CU. Mientras que el área motora suplementaria está asociada principalmente con la red somato-motora, también se ha vinculado con la DMN en el contexto del envejecimiento (Rodríguez-Sabate et al., 2019) y con el divagar mental (He et al., 2021). Además, la semilla del LPC derecho mostró una mayor conectividad con regiones DMN frontales bilaterales extendidas en el grupo DCS+ que en el grupo CU, incluyendo el área motora suplementaria, el giro frontal superior y el giro frontal medio izquierdo que se extiende hasta el giro frontal inferior, regiones cerebrales vinculadas con la divagación mental (giro frontal medio y área motora suplementaria (He et al. 2021)) y el procesamiento autorreferencial (giro frontal inferior y superior ((Dixon et al., 2022; Li et al., 2013))).

Un estudio previo que investigó la conectividad funcional en pacientes con DCLa encontró un patrón de hiperconectividad en la DMN, similar al grupo DCS+ en el presente estudio en regiones frontales y temporo-occipitales (Li et al. 2017). Además, otro estudio observó hiperconectividad entre los nodos posteriores de la DMN y las regiones frontales en la demencia AD, la cual estaba vinculada a la carga amiloide (Jones et al. 2016). Estos hallazgos sugieren que ambos grupos DCS pueden estar situados a lo largo del continuo AD; sin embargo, en comparación con el DCS-, el DCS+ parece estar un paso más adelante en el continuo.

Es interesante destacar que la semilla del LPC derecho indicó un efecto diferente para el grupo DCS+ en comparación con los grupos DCS- y CU, con mayores anticorrelaciones entre la semilla del LPC derecho y regiones parieto-centrales asociadas con redes relacionadas con tareas, principalmente relacionadas con redes atencionales y somato-motoras (Yeo et al. 2011).

La mayoría de la literatura existente indica un declive en los niveles de anticorrelación entre la DMN y las redes de tareas en el contexto del envejecimiento saludable y el DCL, indicando la anticorrelación como un reflejo de la organización funcional inherente del cerebro y el estado cognitivo óptimo (Esposito et al. 2017). Sin embargo, un estudio reciente observó un efecto similar asociado con el diagnóstico de DCL al observado en el presente estudio para el grupo DCS+ (Lee et al. 2023). El estudio anterior, en el que los

participantes fueron clasificados como Control, DCS o DCL, encontró que los participantes con DCL exhibían una mayor anticorrelación entre el LPC de la DMN y el giro supramarginal, una región vinculada a las redes de tareas (Lee et al. 2023). Los niveles más altos de anticorrelación observados en el grupo DCS+ con regiones parietales vinculadas a redes relacionadas con tareas son similares a los observados en el grupo DCL en el estudio previamente mencionado (Lee et al., 2023), lo que sugiere que el grupo DCS+ puede estar dentro del continuo AD.

Para entender mejor las anticorrelaciones, realizamos un análisis de correlación parcial entre el clúster asociado con la anticorrelación entre el LPC derecho de la DMN y las regiones parietales, que arrojó el efecto estadístico más fuerte, con las puntuaciones de la función ejecutiva de los grupos. También realizamos un Dyn-ICA para explorar las dinámicas temporales de la activación de la DMN junto con la desactivación de las redes relacionadas con tareas. Solo el grupo DCS+ mostró una asociación estadísticamente significativa entre los valores de conectividad funcional y las puntuaciones de la función ejecutiva, mostrando una correlación positiva entre estas variables.

El análisis de Dyn-ICA reveló que el grupo DCS+ mostró una mayor frecuencia de activación en el circuito objetivo que los grupos CU y DCS-, lo cual puede estar relacionado con un aumento de las anticorrelaciones entre el LPC derecho y las regiones centro-parietales observadas en los análisis de conectividad funcional estática, aunque es importante señalar que la prueba F entre grupos para la métrica de frecuencia fue marginalmente significativa ($p = 0.053$).

La tendencia estadística respecto a la mayor conectividad con la DMN en el grupo DCS+ en relación con los grupos CU y DCS- puede estar relacionada con los niveles más altos de anticorrelación observados en el grupo DCS+ en comparación con ambos grupos DCS- y CU, y puede interferir con la interacción entre la DMN y las redes relacionadas con tareas, dada la relación antagónica bien establecida entre estas redes (Sridharan et al. 2008; Chand et al. 2017; Esposito et al. 2017). En un estudio previo, se observó un efecto comparable en la activación dinámica en participantes DCS para un circuito neuronal similar. Sin embargo, no se aplicaron criterios objetivos que indicaran riesgo de EA para caracterizar la muestra en ese estudio (Chen et al., 2021)

Teniendo en cuenta que la atrofia hipocámpica se considera un factor de riesgo en el desarrollo de AD, y hallazgos previos que sugieren un proceso desinhibitorio inicial que

se origina en el lóbulo temporal medial, extendiéndose directamente a los nodos posteriores de la DMN en el estado prodrómico de la enfermedad (Jones et al. 2016). Los resultados observados, como la mayor conectividad funcional dentro de la DMN, el aumento de las anticorrelaciones entre el LPC derecho y las regiones centro-parietales de las redes relacionadas con tareas y la vinculación negativa con la función ejecutiva. Junto con los resultados de los análisis de Dyn-ICA que comparan el grupo DCS+ respecto ambos grupos CU y DCS-, sugieren un proceso desinhibitorio dentro de la DMN, que lleva a una mayor recurrencia a esta red a expensas de las redes positivas a tareas (Sridharan et al. 2008; Chand et al. 2017; Esposito et al. 2017). Es importante destacar que esta hipotética desinhibición funcional podría contribuir a una mayor degeneración con el tiempo (Jones et al. 2016).

En línea con la interpretación de la hiperconectividad de la DMN como un mecanismo no compensatorio, se ha informado que la administración de dosis bajas de antiepilépticos en DCLa, que conduce a una reducción de la actividad hipocámpica, ha resultado en una mejora cognitiva (Bakker et al. 2012). También se ha encontrado que la hiperconectividad de la DMN está negativamente asociada con las puntuaciones neuropsicológicas en sujetos DCL (Liang et al., 2020). Además, un estudio previo observó una reducción en la hiperconectividad dentro de la DMN que se asoció con una mejora cognitiva en una población de participantes con DCLa (Cui et al. 2019).

Este estudio tiene dos limitaciones principales. La primera es la naturaleza transversal del diseño experimental. La segunda es el tamaño relativamente pequeño de la muestra, particularmente en el grupo DCS+. Esta limitación se debe a la naturaleza específica y desafiante de reclutar participantes con este perfil. Nuestro grupo de investigación está trabajando activamente para expandir la muestra, y esperamos incluir un mayor número de participantes DCS+ en futuros estudios para fortalecer la robustez de nuestros hallazgos. Los estudios futuros también deberían evaluar las tasas de conversión a DCL y EA longitudinalmente en muestras más grandes de ambos grupos DCS- y DCS+, mientras también se examinan asociaciones con otros biomarcadores relacionados con AD.

En resumen, los hallazgos actuales sugieren que la hiperconectividad dentro de la DMN puede servir como un marcador objetivo potencial para quejas cognitivas subjetivas, ya que el efecto fue más prevalente en ambos grupos DCS+ y DCS- que en el grupo CU. Sin

embargo, el grupo DCS+ exhibió un patrón similar al de las etapas posteriores en el continuo EA en cuanto a hiperconectividad de la DMN y mayores anticorrelaciones entre la DMN y las regiones de redes positivas a tareas, apoyando la idea de que la atrofia hipocámpica podría evaluarse para mejorar la caracterización del DCS vinculado al EA y proporcionar una descripción potencial de los cambios neurofuncionales de la DMN en el continuo EA. Estos hallazgos también sugieren objetivos potenciales para la intervención en el EA preclínico, enfocándose en reducir la hiperconectividad de la DMN y fortalecer las redes atencionales antagónicas a esta red.

Capítulo 12. Estudio 3: Compensación frente a deterioro en las redes funcionales en los subtipos de deterioro cognitivo leve amnésico.

Los resultados del presente capítulo fueron publicados en: **Varela-López, B.**, Zurrón, M., Lindín, M., Díaz, F., & Galdo-Álvarez, S. (2024). Compensación frente a deterioro en las redes funcionales en los subtipos de deterioro cognitivo leve amnésico. *GeroScience*, 1–18. <https://doi.org/10.1007/S11357-024-01369-9>.

Afiliaciones:

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España.

Grupo de Investigación en Neurociencia Cognitiva (NeuCogA-Aging), Instituto de Psicología, USC (IPsiUS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España.



Compensation versus deterioration across functional networks in amnesic mild cognitive impairment subtypes

Benjamín Varela-López · Montserrat Zurrón ·
Mónica Lindín · Fernando Díaz ·
Santiago Galdo-Alvarez

Received: 10 March 2024 / Accepted: 25 September 2024
© The Author(s) 2024

Abstract Functional connectivity studies to detect neurophysiological correlates of amnesic mild cognitive impairment (aMCI), a prodromal stage of Alzheimer's disease, have generated contradictory results in terms of compensation and deterioration, as most of the studies did not distinguish between the different aMCI subtypes: single-domain aMCI (sd-aMCI) and multiple-domain aMCI (md-aMCI). The present study aimed to characterize the neurophysiological correlates of aMCI subtypes by using resting-state functional magnetic resonance imaging. The study included sd-aMCI ($n=29$), md-aMCI ($n=26$), and control ($n=30$) participants. The data were subjected to independent component analysis (ICA) to explore the default mode network (DMN) and the fronto-parietal control network (FPCN). Additionally,

seed-based and moderation analyses were conducted to investigate the connectivity of the medial temporal lobe and functional networks. aMCI subtypes presented differences in functional connectivity relative to the control group: sd-aMCI participants displayed increased FPCN connectivity and reduced connectivity between the posterior parahippocampal gyrus (PHG) and medial structures; md-aMCI participants exhibited lower FPCN connectivity, higher anterior PHG connectivity with frontal structures and lower posterior PHG connectivity with central-parietal and temporo-occipital areas. Additionally, md-aMCI participants showed higher posterior PHG connectivity with structures of the DMN than both control and sd-aMCI participants, potentially indicating more severe cognitive deficits. The results showed gradual and qualitative neurofunctional differences between the aMCI subgroups, suggesting the existence of compensatory (sd-aMCI) and deterioration (md-aMCI) mechanisms in functional networks, mainly originated in the DMN. The findings support consideration of the subgroups as different stages of MCI within the Alzheimer disease continuum.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01369-9>.

B. Varela-López (✉) · M. Zurrón · M. Lindín · F. Díaz ·
S. Galdo-Alvarez
Department of Clinical Psychology and Psychobiology,
Universidade de Santiago de Compostela (USC),
Santiago de Compostela, Spain
e-mail: benjamin.varela.lopez@usc.es

B. Varela-López · M. Zurrón · M. Lindín · F. Díaz ·
S. Galdo-Alvarez
Cognitive Neuroscience Research Group
(Neucoga-Aging), Instituto de Psicoloxía, USC (IPsiUS),
Health Research Institute of Santiago de Compostela
(IDIS), Santiago de Compostela, Spain

Keywords Resting-state functional magnetic resonance imaging · Amnesic MCI · Amnesic MCI subtypes · Default mode network · Fronto-parietal control network

Introduction

The onset of Alzheimer's disease (AD), the most frequent cause of dementia, may occur at least 20–30 years before the appearance of the first clinical symptoms [1]. Research efforts have therefore focused on early diagnosis to provide the opportunity for the best therapeutic approaches to be applied. In this respect, mild cognitive impairment (MCI) has been defined as a prodromal stage characterized by objective cognitive impairment but with the ability to carry out daily life activities still intact [2–4].

Due to the heterogeneous characteristics of MCI, classification of different subtypes has been proposed [2, 4]. Patients are classified regarding which cognitive domain is impaired (memory or others such as executive functions, language, visuospatial skills, ...) and the number of domains affected (single domain or multidomain). Thus, a patient could be classified into one of the four possible clinical subtypes: (i) single-domain amnesic MCI, (ii) multi-domain amnesic MCI, (iii) single-domain non-amnesic MCI, or (iv) multi-domain non-amnesic MCI [4].

Specifically, amnesic MCI (aMCI) may correspond to the prodromal stage of AD, with an annual conversion rate to dementia of about 10–15% [4, 5]. Furthermore, the two subtypes of aMCI show different rates of conversion to AD dementia [6]. In a 4-year follow-up study, the rate of conversion to multidomain aMCI (md-aMCI) was 77%, while for single-domain aMCI (sd-aMCI) the rate was 24% [7]. These data support the consideration of sd-aMCI and md-aMCI as different transitional, prodromal stages in the AD continuum [4, 6].

Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) has been proposed as a promising non-invasive tool for characterizing neurocognitive indicators of the prodromal stages of AD [8, 9]. Indeed, the functional connectivity of large-scale brain networks, particularly the fronto-parietal control network (FPCN) and the default mode network (DMN), have been consistently found to be altered in aMCI and AD [10–12].

The FPCN comprises regions that are primarily involved in maintaining cognitive control, such as the anterior prefrontal cortex, anterior insular cortex, and anterior cingulate cortex. It also encompasses regions primarily associated with feedback in the context of cognitive control, including the

dorsolateral prefrontal cortex, inferior parietal lobe, caudate nucleus, and lateral cerebellum [13]. Through its interactions with other brain networks, the FPCN enables execution of novel tasks in a rapid, adaptable manner [13].

The DMN comprises a set of brain regions characterized by robust functional connectivity at rest, including the medial prefrontal cortex (mPFC), posterior cingulate cortex (PCC), angular gyrus, and the precuneus [14]. Notably, at the start of task execution, the DMN is deactivated [14, 15]. Studies involving the DMN have revealed that the parahippocampal gyrus (PHG) serves as the primary hub within the medial temporal lobe (MTL) [16, 17]. In fact, it has been suggested that resting-state connectivity between the hippocampus and the posterior cingulate cortex is indirect and mediated by the PHG [17]. The PHG can be sub-divided into the posterior PHG (pPHG) (the parahippocampal cortex itself) and the anterior PHG (aPHG) (perirhinal/entorhinal cortices) [16, 18]. Multiple theoretical models suggest that the PHG plays a critical role in episodic memory, the main cognitive process affected in aMCI and AD dementia. The pPHG is strongly associated with recollection processes, specifically encoding and retrieving contextual information. On the other hand, aPHG activity is primarily involved in familiarity processes by encoding and retrieving specific item information [18]. These findings support the hypothesis that the MTL memory system represents a functional DMN subnetwork that is related to the cortical nodes of the DMN through PHG functional connections [16, 17]. Furthermore, alterations in the PHG may occur earlier along the AD continuum than alterations in the hippocampus [19, 20].

Studies comparing aMCI and control participants have shown both increases and decreases in DMN and FPCN functional connectivity. The reduced connectivity in both networks in aMCI participants relative to controls has consistently been interpreted as indicating impairment [11, 21]. Increased connectivity of FPCN has been interpreted as a compensatory phenomenon [21, 22]; however, there is no agreement regarding the interpretation of enhanced connectivity of the DMN, which has been associated with a compensatory process [22–25] and, by contrast, with an aberrant overexcitation pattern (i.e., a sign of impairment) [16, 26, 27].

Although several factors may contribute to the discrepancies between the findings of different studies, most rs-fMRI studies do not consider aMCI subtypes [28], even though these might correspond to two different stages of the AD continuum [29]. In fact, most studies generally reinforce the notion of different alterations in functional connectivity between aMCI subtypes, although with inconsistent results. Some researchers have reported that sd-aMCI participants exhibit higher connectivity of FPCN structures than md-aMCI participants and a gradual reduction in DMN connectivity between subtypes relative to healthy controls [30], whereas others have reported alteration of DMN connectivity only in md-aMCI, with no differences between sd-MCI and healthy controls [31]. Thus, further research is needed to assess the changes in the functional connectivity associated with each aMCI subtype, to better characterize these prodromal stages of AD, and to try to resolve the discrepancies in the current literature [32].

The present study aimed to compare the functional connectivity of the FPCN and the DMN in different aMCI subtypes (sd-aMCI and md-aMCI) and a control group, by using the rs-fMRI technique. For this purpose, independent component analysis (ICA) was conducted to estimate and compare the connectivity of FPCN and DMN at rest. Resting-state seed-to-voxel analyses of the PHG connectivity was also performed, considering the anterior and posterior functional subdivisions, to examine the role of the PHG in the communication between the MTL memory system and other networks and its functional differentiation. Additionally, post hoc causal analyses were conducted using neuropsychological scores associated with the affected regions/networks and drawing on prior knowledge of their functional role, to explore the potential links between the observed group differences in connectivity.

Considering the findings of previous studies that distinguished between subtypes [30, 31], we hypothesized gradual changes in connectivity across different subtypes of aMCI, anticipating greater alterations in both DMN (including PHG connectivity) and FPCN within the md-aMCI group. Moreover, we expected to observe compensatory effects that enhance network efficiency within the FPCN, while simultaneously detecting patterns of deterioration in the DMN across the aMCI continuum.

Methods

Sample

In this study, we examined a sample of 85 participants recruited from a larger group partaking in the longitudinal Compostela Aging Study (CompAS). The participants were referred to the CompAS from Primary Care Health Centres in Santiago de Compostela, Galicia, Spain [33]. The sample comprised 30 cognitively unimpaired (CU) participants, 29 participants diagnosed with sd-aMCI, and 26 participants diagnosed with md-aMCI.

The three groups were matched for age and sex but not years of formal education ($p=0.002$). Demographic, behavioral, MRI volumetric, and neuropsychological scores for each group are summarized in Table 1.

This study was conducted according to the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent prior to taking part in the study. To ensure the homogeneity of the sample, participants were excluded from the study if they had a prior diagnosis of depression or other psychiatric disturbances according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition criteria (DSM-5) [34]. Participants previously diagnosed with neurological disorders, including probable AD or other types of dementia, according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the AD and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) and DSM-5 criteria, were also excluded. Finally, individuals with a history of brain damage or brain surgery, previous chemotherapy, sensory or motor disturbances, or who had consumed substances that could affect the task performance were also excluded from the study.

Clinical, neurological, and neuropsychological examinations were conducted by general practitioners, cognitive neurologists, and neuropsychologists specialized in aging and dementia. MCI was diagnosed according to Petersen's criteria, which include evidence of concern corroborated by an informant, poorer performance in one or more cognitive domains than expected for age and educational background, intact ability to carry out functional abilities, and non-fulfillment of diagnostic criteria for dementia according to NINCDS-ADRDA and DSM-5 criteria.

Table 1 Mean values and standard deviations (SD, in brackets) of demographic, neuropsychological measures, and PHG gray matter volume

	Control group <i>N</i> =30	sd-aMCI <i>N</i> =29	md-aMCI <i>N</i> =26	<i>p</i> *	Post hoc comparison
Age	66.17 (9.68)	66.51 (9.33)	68.92 (8.05)	0.480	NS
Years of education	12.83 (6)	11.14 (5.89)	7.85 (2.91)	0.002	0.001 ^b /0.02 ^c
Gender (female/male)	13/17	12/17	15/11	0.423	NS
General cognitive functioning					
MMSE	28.5 (1.81)	27.59 (2.35)	26.00 (2.67)	<0.001	<0.001 ^b /0.012 ^c
CAMCOG-R (total)	92.83 (8.65)	87.56 (10.24)	79.54 (7.84)	<0.001	<0.001 ^b / $<0.001^c$
Attention					
TMT-A (seconds)	52.23 (33.25)	56.21 (30.20)	84.35 (40.98)	0.002	0.001 ^b /0.004 ^c
CAMCOG-R (attention and calculation)	7.83 (1.56)	7.93 (1.31)	6.35 (1.87)	<0.001	0.001 ^b / $<0.001^c$
Executive function					
TMT-B (seconds)	134.63 (88.24)	150.44 (105.55)	284.92 (129.34)	<0.001	<0.001 ^b / $<0.001^c$
CAMCOG-R (phonological verbal fluency)	16.13 (5.64)	13.17 (4.76)	8.85 (4.1)	<0.001	<0.001 ^b /0.023 ^a /0.002 ^c
CAMCOG-R (executive function)	23.70 (14.69)	19.28 (4.85)	14.35 (3.43)	0.002	<0.001 ^b
Memory					
CVLT (immediate free recall)	51.07 (7.90)	36.45 (8.07)	33.5 (13.19)	<0.001	<0.001 ^{ab}
CVLT (short-delay free recall)	11.00 (2.36)	5.48 (2.37)	5.69 (3.06)	<0.001	<0.001 ^{ab}
CVLT (long-delay free recall)	11.57 (2.25)	5.58 (3.04)	5.00 (3.16)	<0.001	<0.001 ^{ab}
CAMCOG-R (memory)	22.33 (2.70)	19.59 (4.20)	17.46 (4.10)	<0.001	<0.001 ^b /0.006 ^a /0.036 ^c
Language					
BNT	50.87 (7.71)	46.80 (7.94)	38.65 (7.48)	<0.001	<0.001 ^{bc} /0.046 ^a
CAMCOG-R (semantic verbal fluency)	19.40 (6.38)	17.55 (3.01)	12.23 (2.76)	<0.001	<0.001 ^{bc}
CAMCOG-R (language)	26.80 (2.55)	26.82 (1.47)	24.35 (1.96)	<0.001	<0.001 ^{bc}
Depression					
Geriatric depression scale-15	2.30 (2.35)	2.07 (1.93)	2.62 (1.70)	0.608	NS
Functionality					
Lawton and Brody scale	7.37 (1.10)	6.65 (1.61)	7.11 (1.37)	0.138	NS
PHG GMv					
Left aPHG (mm ³)	3539.38 (252.44)	3496.84 (299.86)	3353.35 (332.58)	0.056	NS
Left pPHG (mm ³)	2177.31 (141.08)	2167.35 (150.89)	1999.85 (191.69)	<0.001	<0.001 ^{bc}
Right aPHG (mm ³)	3902.98 (263.29)	3885.37 (296.90)	3743.03 (232.26)	0.059	NS
Right pPHG (mm ³)	1710.89 (149.67)	1715.16 (164.20)	1603.37 (173.26)	0.020	0.015 ^b /0.013 ^c

sd-aMCI Single-domain amnesic mild cognitive impairment, *md-aMCI* multiple-domain amnesic mild cognitive impairment, *PHG GMv* parahippocampal gyrus gray matter volume, *aPHG* anterior parahippocampal gyrus, *pPHG* posterior parahippocampal gyrus. Post hoc comparisons: ^aControl group vs. sd-aMCI; ^bControl group vs. md-aMCI group; ^csd-aMCI group vs. md-aMCI group; *ANOVA *p* value; *MMSE* Mini-Mental State Examination, *CVLT* California Verbal Learning Test, *CAMCOG-R* Cambridge Cognitive Examination, *BNT* Boston Naming Test, *TMT* Trail Making Test

The cognitive assessment was conducted following the procedures outlined in [33]. Impairment in one domain was indicated when performance in two different tests for that domain was within the 1–2 standard deviation range below appropriate norms [35].

Acquisition parameters and data pre-processing

Magnetic resonance imaging (MRI) was conducted using a Philips 3 T Achieva scanner (Philips Medical System). Structural imaging involved a sagittal

T1-weighted 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) sequence, while functional magnetic resonance images were acquired using a gradient echo-planar imaging (EPI) sequence sensitive to blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast during the eyes-open resting state (while a fixation cross was presented following previous recommendations; [36]. Head movements were minimized with a vacuum cushion, and four dummy scans were discarded to establish steady-state magnetization. The MPRAGE sequence had a repetition time/echo time of 7.45 ms/3.40 ms, flip angle of 8°, voxel size of 1×1×1 mm, field of view of 240×240 mm² and matrix size of 240×240 mm. The EPI sequence had a repetition time/echo time of 2000 ms/30 ms, flip angle of 87°, 37 interleaved slices, voxel size of 3×3×3.5 mm, field of view of 240×240 mm², and matrix size of 80×80 mm.

A detailed description of the methodology used to preprocess functional and structural magnetic resonance images is provided in Online Resources 1.

Independent component analysis

ICA was performed with the group ICA of fMRI toolbox (GroupICATv4.0b), the CONN 19c, ICN_Atlas [37] and the SPM12 toolboxes implemented in Matlab R2019a.

First, GroupICATv4.0b was used to estimate the number of independent components within the sample, as the CONN toolbox lacks this function. The minimum description length (MDL) criterion was used to reduce the data dimensionality and estimate the number of components, enhancing the efficiency of ICA [38]. The MDL criterion indicated 34 independent components in the sample ($n=85$).

The first-level ICA was then conducted with the CONN toolbox and the 34 components determined by the MDL criterion. The following steps, derived from Calhoun's group-level ICA approach [39] and implemented in CONN, were performed: variance normalization pre-conditioning, subject-level dimensionality reduction (64, default value in CONN), concatenation of the BOLD signal data along the temporal dimension for each subject/condition, group-level dimensionality reduction (targeting the 34 components estimated by the MDL criterion), fastICA1 [40], for independent spatial component estimation, and GICA3 back-projection, for individual subject-level

spatial map estimation (refer to [39]; the official website of CONN and [41] for detailed information).

Three components of interest were identified according to a combination of visual and mathematical criteria by using the spatial involvement measure implemented in the ICN_Atlas toolbox [37] and the network atlas proposed by [42] as a template. The independent components corresponding to the DMN, left FPCN, and right FPCN of each participant were used for the second-level analyses (see Fig. 1).

In MCI or early-stage AD, atrophy tends to be distributed across various brain regions [43, 44]. Therefore, considering the diffuse nature of atrophy at early stages, and the fact that ICA is a whole-brain analysis, we concluded that it was not necessary to apply correction for atrophy in the ICA conducted in this study.

The significance level was set at $p<0.05$ for the cluster level, in conjunction with an uncorrected voxel-level threshold of $p<0.001$, to assess the one-sample and two-sample t tests derived from the target independent components (DMN, left FPCN and right FPCN). Multiple comparison correction was applied at the cluster level using family-wise error (FWE) and false-discovery rate (FDR) corrections. Parametric statistics were chosen as the whole-brain connectivity values followed a normal distribution after preprocessing and denoising [45].

Seed-based connectivity analyses

In order to investigate the functional connectivity of the anterior and posterior portions of the PHG in both hemispheres with the rest of the brain, whole-brain seed-based connectivity analyses (SBA) were performed. The anatomical parcellation derived from the Harvard–Oxford brain atlas, integrated within the CONN toolbox, was used to define the seed regions of interest ([41]; see the CONN website for more information about this atlas). This parcellation scheme is consistent with the proposed anatomical division of the PHG mentioned in the introduction, in which the aPHG corresponds to the perirhinal/entorhinal cortex and the pPHG corresponds to the parahippocampal cortex [16, 18].

A general linear model (GLM) was used with a hemodynamic response function (HRF) weighted to the first level, and the standard bivariate correlation measure was used for functional connectivity analyses.

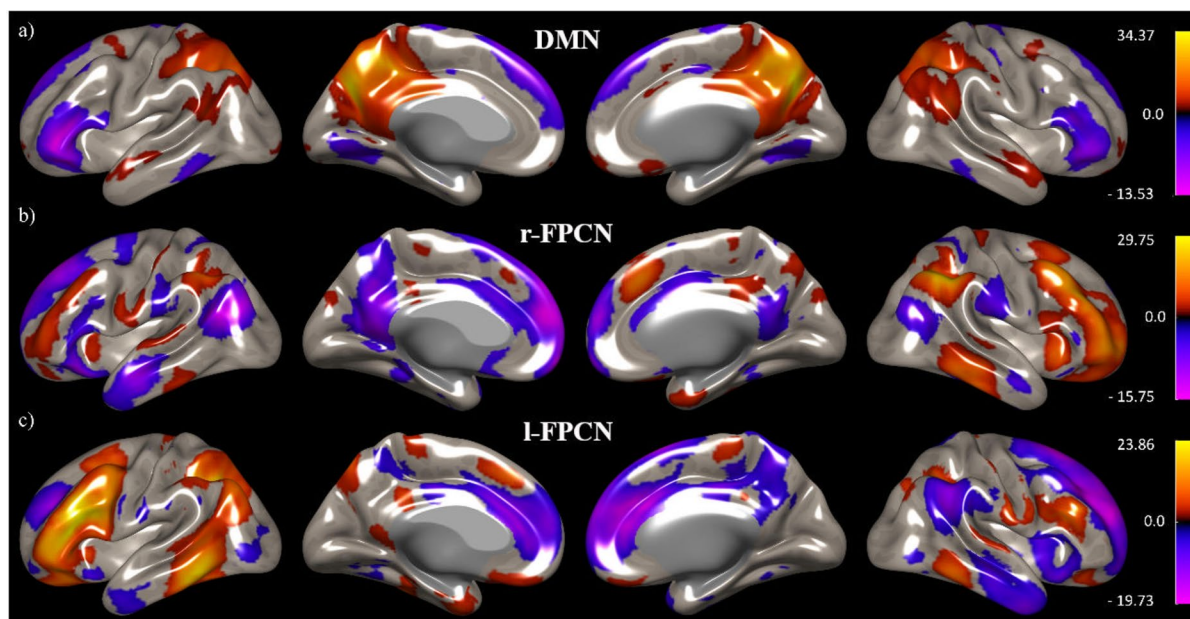


Fig. 1 One-sample of the three independent components derived from the whole sample. DMN (a), right FPCN (b), and left FPCN (c). Results are significant at $p < 0.05$ FWE and FDR cluster-corrected in a combination with a threshold of

$p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. The colored bars represent t values derived from the one-sample analyses of connectivity maps, serving as a legend for the connectivity maps shown on the semi-inflated white matter surfaces

Individual seed-to-voxel functional connectivity maps were generated for each participant and seed. The correlations of the BOLD signal along the time series were computed across all voxels within each region of interest (ROI) and the rest of the brain. Fisher's z transformation was subsequently applied to the correlation coefficients for each pair of sources (seed and every brain voxel), resulting in z score connectivity maps. This transformation ensures that the connectivity values are normally distributed, as required in SBA. The resulting z score connectivity maps of each seed and participant were used for the second-level analyses [41].

Considering the potential impact of atrophy on functional connectivity by inducing artifacts, it was deemed necessary to account for this effect in the SBA considering that the PHG is a key region within the MTL that demonstrates early atrophy in the AD spectrum [19, 46]. To address the potential confounding influence of structural alterations on functional connectivity measures, the volume of gray matter in the PHG seed regions was included as a covariate in all SBA.

The significance level was set at $p < 0.05$ for the cluster level, in conjunction with an uncorrected voxel-level threshold of $p < 0.001$, to assess the one-sample and two-sample t tests derived from the seed-to-voxel maps of the target ROIs (left aPHG/pPHG and right aPHG/pPHG). Multiple comparison correction was applied at the cluster level by using FWE and FDR corrections. Parametric statistics were used as the z scores conforming the connectivity maps in the second-level SBA were normally distributed [41].

Post hoc ROI-to-ROI analyses

Post hoc analyses, aimed at gaining further insights into the results obtained from the SBA and its relationship with the DMN, involved extracting values of the functional connectivity between the region that exhibited the greatest differences in the SBA (left pPHG) and four key nodes of the DMN of the network atlas included in CONN (i.e., the precuneus cortex, right and left lateral parietal cortex, and medial prefrontal cortex seeds derived from an ICA of a Human Connectome Project data set ($n = 497$);

see the CONN website for more information on this atlas).

To this end, we used the Rex toolbox, implemented in the CONN toolbox, to extract the individual z scores for each of the participants and each of the DMN seeds from the connectivity maps of the left pPHG [41].

In order to determine the connectivity profiles of each of the groups in the functional connectivity between the left pPHG and the DMN nodes, ANCOVA corrected for multiple comparisons with Bonferroni correction, including years of formal education and the volume of gray matter of the left pPHG as covariates, was conducted using IBM SPSS version 25.0 statistical software (<https://www.ibm.com/es-es/products/spss-statistics>). The normal distribution of the connectivity values was tested using the Kolmogorov–Smirnov test. Parametric statistics were used as z scores derived from the seeds were normally distributed [41].

Post hoc intra/inter-network connectivity and moderation analyses

In the post hoc analyses, we specifically examined the connectivity in the DMN and the salience network (SAL) (i.e., intra-network connectivity) and also the connectivity between these two networks (i.e., inter-network connectivity). The rationale for conducting these types of analyses stemmed from the results observed in the whole-brain SBA, which highlighted multiple significant findings within the context of both the DMN and the connectivity between the DMN–SAL. Consequently, these analyses were conducted to determine whether the observed differences are restricted to the DMN–SAL inter-network connectivity or also compromised the intra-network connectivity of the SAL. Additionally, by providing a unified measure of within- and between-network connectivity, these analyses make subsequent moderation analyses operationally more feasible, as they yield a single metric for each network and their interactions. To calculate the connectivity within the DMN/SAL and between the DMN/SAL, we used the seeds included in the CONN network atlas. Additionally, for the DMN, we included bilateral seeds from the aPHG and pPHG. The ROI-to-ROI matrices, containing Fisher's z -transformed connectivity values, were used to determine the intra/inter-connectivity

of the DMN and SAL following a method similar to [47]. ANCOVA corrected for multiple comparisons with Bonferroni correction was performed employing years of formal education as covariable using IBM SPSS version 25.0 statistical software. The normal distribution of the connectivity values was tested using the Kolmogorov–Smirnov test.

Moderation analyses were then performed using neuropsychological measures to explore how the connectivity metrics interact with cognitive performance across the entire sample, further elucidating the role of network dynamics in cognitive outcomes. The moderation analyses also included the observed results for the left FPCN in frontal and posterior regions, as identified in the MCI subgroups relative to the control group in the ICA. These analyses were performed using “lavaan” in RStudio [48]. A bootstrapping procedure of 5000 samples was employed.

We focused on three specific moderation models to explore how network dynamics interact with cognitive outcomes. The first model examined the interaction between SAL–DMN connectivity and DMN connectivity on memory performance, controlling for age and years of education. This approach was driven by the differences observed across groups in the network dynamics in the SBC and the established association between DMN changes and episodic memory [49], as well as evidence linking the degradation of the DMN/SAL network connectivity linked to amyloid burden in symptomatic individuals [50].

The second model was used to assess the influence of the interaction between left FPCN connectivity in posterior regions and years of education on executive function, with age included as a covariate. The FPCN's role in executive control, particularly in posterior regions, supports the relevance of this analysis [13, 51, 52].

The third model was used to explore how the interaction between FPCN connectivity and years of education affects language performance, while accounting for age as a covariate. This model was justified by the specialization of the FPCN in frontal regions associated with language production [42, 51].

In the moderation models involving the FPCN, years of formal education were included as a moderating variable, as previous research has shown that education is linked to changes in the functional connectivity of similar FPCN regions in healthy aging [53].

Results

Neuropsychological and behavioral assessment

The control group performed better than the sd-aMCI group in all memory tests, as well as in one executive function test (phonological fluency) and one language test (Boston naming test) (see Table 1). The control and sd-aMCI groups obtained higher scores than the md-aMCI group in various cognitive domains (memory, executive function, attention, and language).

No significant differences were observed between the groups in the Lawton and Brody Scale, indicating that functional abilities related to activities of daily living were relatively consistent across the groups. Moreover, no significant differences in the presence of depressive symptoms were noted across the groups.

Importantly, given the significant differences in years of education between the groups, this factor was included as a covariate in all second-level analyses.

Volumetric ROI assessment

In relation to the PHG ROI gray matter volume, significant differences emerged for the pPHG ROIs (left and right) between the groups: the volume was lower in the md-aMCI group than in both the control and sd-aMCI groups. The aPHG seeds followed a similar trend, although the differences were not statistically significant (see Table 1).

Independent component analysis

For the left FPCN, the ICA showed a group-level effect, specifically in a cluster comprising the pars triangularis of the left inferior frontal gyrus and the left middle frontal gyrus (see Online Resources 2). For the other components evaluated (DMN and right FPCN), the F test did not reveal any group effects. Post hoc comparisons showed that relative to the control group, the sd-aMCI group exhibited higher functional connectivity in that cluster, while the md-aMCI group showed lower functional connectivity in a cluster comprised by the left middle occipital gyrus (only significant at cluster-level FDR correction). No further differences were observed (see Table 2 and Fig. 2).

Seed-based connectivity analyses

The results of the one-sample t test of the SBA are shown in Online Resources 3. The SBA only showed a group-level effect for the left parahippocampal seeds (aPHG and pPHG) in the F test (see Online Resources 4 and 5 respectively).

The analyses revealed a group effect on aPHG connectivity, with a cluster in the orbitofrontal cortex (rectus gyrus, medial-orbital frontal gyrus, medial orbital gyrus, olfactory cortex, anterior orbital gyrus, and posterior orbital gyrus) extending to the subgenual cortex in the anterior cingulate cortex. Post hoc comparisons revealed higher functional connectivity within a cluster mainly located in orbitofrontal regions in the md-aMCI group respected the control group (see Table 3 and Fig. 3a).

Table 2 Significant ICA results across groups

Brain region		Cluster size	# voxels in specific region (% overlap)	L/R	MNI coordinates (x, y, z)			Statistic t
Left FPCN	sd-aMCI > control group							
	Middle frontal gyrus (dorsolateral part)	313	165 (4)	L	−44	44	16	4.48
	Inferior frontal gyrus (<i>pars triangularis</i>)		140 (6)	L				
	Control group > md-aMCI							
	Middle occipital gyrus	161*	132 (4)	L	−38	−78	32	4.40

L/R Left or right hemisphere; MNI Montreal Neurological Institute coordinates. Results are significant at $p < 0.05$ FWE and FDR cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. Only brain regions with > 1% cluster overlap are included

*Only significant after FDR cluster-correction

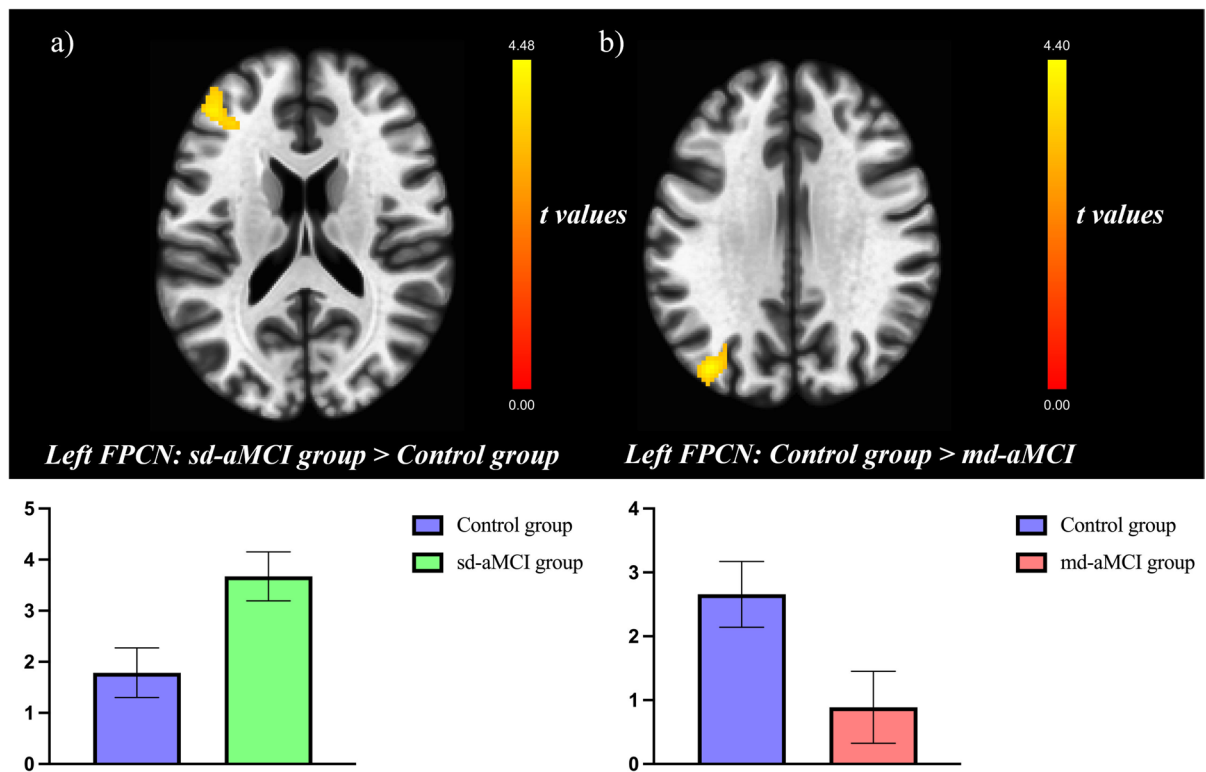


Fig. 2 Significant differences in brain connectivity observed by ICA of the left FPCN, colored bars represent t scores of the clusters derived from the group analyses of connectivity maps, serving as a legend for the connectivity maps shown on the brain surfaces (top). Mean activation values of the significant clusters, the error bars represent the 95% confidence interval (bottom). Higher left FPCN connectivity in the sd-aMCI than

in controls (a). Lower left FPCN connectivity in the md-aMCI than in the control group (b). Results are significant at $p < 0.05$ FWE and FDR cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level for the sd-aMCI vs. control group comparison (a), while the md-aMCI vs. control group comparison only survived the FDR cluster correction (b)

A group effect was observed for the connectivity of the pPHG seed with three different clusters (see Online Resources 5), two located in frontal regions (mainly the superior frontal gyrus and anterior cingulate cortex) and the other in parieto-temporal regions (supramarginal gyrus, postcentral gyrus, superior temporal gyrus, and the Rolandic operculum).

The pPHG post hoc comparisons revealed higher functional connectivity between this seed and the left and right middle cingulate cortex in the control group than in the sd-aMCI group. This effect arose from negative connectivity values in the sd-aMCI group and positive connectivity values in the control group (see Table 3 and Fig. 3b).

Functional connectivity between the pPHG and three clusters was higher in the control group than in the md-aMCI group. Two of the clusters were mainly

located in centro-parietal regions (parietal operculum, anterior/posterior supramarginal gyrus, central opercular cortex, postcentral gyrus, inferior parietal gyrus), and the other was located in temporo-occipital regions (intracalcarine cortex and lingual gyrus) of the left hemisphere (see Table 3 and Fig. 3c). The enhanced connectivity between the pPHG and centro-parietal regions was explained by negative connectivity in the md-aMCI, while the control group exhibited connectivity close to zero (see Fig. 3c). However, the increased connectivity between the pPHG and the cluster located in temporo-occipital regions is explained by the positive connectivity in the control group and by the negative connectivity in the md-aMCI group (see Fig. 3c). In addition, the higher connectivity in the md-aMCI group than in the control group was observed in various regions in the frontal (mid and superior frontal gyrus,

Table 3 Brain regions showing significant group differences in the SBA of the left aPHG and pPHG

	Brain region	Cluster size	# voxels in specific region (% overlap)	L/R	MNI coordinates (x, y, z)			Statistic <i>t</i>
Left aPHG	md-aMCI > control group							
	Gyrus rectus	920	295 (40)	R	8	36	-18	4.93
	Gyrus rectus		169 (20)	L				
	Superior frontal gyrus (medial orbital part)		95 (11)	R				
	Medial orbital gyrus		68 (11)	R				
	Superior frontal gyrus (medial orbital part)		56 (8)	L				
	Medial orbital gyrus		39 (7)	L				
	Anterior orbital gyrus		34 (8)	L				
	Olfactory cortex		31 (11)	R				
	Anterior cingulate cortex (subgenual part)		28 (17)	L				
	Olfactory cortex		17 (6)	L				
	Anterior cingulate cortex (subgenual part)		14 (11)	R				
	Nucleus accumbens		3 (2)	R				
Left pPHG	Control group > sd-aMCI							
	Middle cingulate and paracingulate gyri	261*	169 (8)	R	10	-4	40	5.38
	Middle cingulate and paracingulate gyri		70 (4)	L				
	Control group > md-aMCI							
	Supramarginal gyri	510*	262 (21)	L	-52	-28	22	5.21
	Postcentral gyrus		102 (3)	L				
	Superior temporal gyrus		69 (3)	L				
	Rolandic operculum		37 (4)	L				
	Calcarine	280	112 (5)	L	-22	-64	2	4.78
	Lingual gyrus		111 (5)	L				
	Inferior parietal gyrus	214	142 (6)	L	-56	-34	50	4.69
	md-aMCI > control group							
	Superior frontal gyrus (medial part)	2893*	350 (16)	R	4	42	-14	5.47
	Superior frontal gyrus (medial part)		340 (11)	L				
	Superior frontal gyrus (medial orbital part)		340 (47)	L				
	Superior frontal gyrus (medial orbital part)		336 (39)	R				
	Anterior cingulate cortex (pregenual part)		324 (52)	L				
	Gyrus rectus		200 (23)	L				
	Gyrus rectus		188 (25)	R				
	Anterior cingulate cortex (pregenual part)		155 (24)	R				
	Olfactory cortex		31 (11)	R				
	Anterior orbital gyrus		24 (4)	R				
	Nucleus accumbens		20 (14)	R				
	Medial orbital gyrus		19 (3)	L				
	Medial orbital gyrus		18 (3)	R				
	Inferior frontal gyrus (<i>pars orbitalis</i>)		16 (2)	R				
	Olfactory cortex		15 (5)	L				
	Anterior cingulate cortex (subgenual part)		11 (7)	L				
	Anterior cingulate cortex (subgenual part)		9 (7)	R				
	Superior frontal gyrus (dorsolateral part)	410	174 (4)	L	-12	54	36	4.48
	Superior frontal gyrus (medial part)		145 (5)	L				
	Superior frontal gyrus (medial part)		69 (3)	R				

Table 3 (continued)

Brain region	Cluster size	# voxels in specific region (% overlap)	L/R	MNI coordinates (x, y, z)			Statistic <i>t</i>
Angular gyrus	336	207 (12)	R	52	−66	22	4.31
Middle temporal gyrus		68 (2)	R				
Middle occipital gyrus		54 (3)	R				
md-aMCI > sd-aMCI							
Superior frontal gyrus (medial part)	333	118 (4)	L	6	56	38	4.75
Superior frontal gyrus (medial part)		100 (5)	R				
Superior frontal gyrus (medial part)	282	141 (7)	R	8	50	8	4.40
Superior frontal gyrus (medial part)		83 (3)	L				
Anterior cingulate cortex (pregenual part)		41 (6)	R				

L/R Left or right hemisphere, *MNI* Montreal Neurological Institute coordinates. Results are significant at $p < 0.05$ FWE and FDR cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level. Only brain regions with > 1% cluster overlap are included

*Also significant at peak p-FWE level

anterior cingulate cortex, and orbitofrontal regions) and parietal lobes (see Table 3 and Fig. 3d).

Finally, comparison of the sd-aMCI and md-aMCI groups in relation to pPHG connectivity revealed an increase in connectivity between this area and frontal regions (including the medial section of the superior frontal gyrus, dorsolateral part of the superior frontal gyrus and the anterior cingulate cortex) in the md-aMCI group relative to the sd-aMCI group (see Table 3 and Fig. 3e).

Post hoc ROI-to-ROI analyses

Regarding the post hoc analyses of region-of-interest ROI-to-ROI connectivity between the nodes of the DMN and the region showing the maximum between-group differences (left pPHG), a group effect was observed for the connectivity between the pPHG seed and the mPFC as well as the right lateral parietal cortex (RLPC).

For both the pPHG-mPFC and pPHG-RLPC connectivity, multiple comparisons revealed significantly higher levels of connectivity in the md-aMCI group than in both the control group and the sd-aMCI group (see Online Resources 6 and 7).

Post hoc intra/inter-network connectivity and moderation analyses

Regarding the intrinsic connectivity within the DMN and SAL, a significant effect across groups

was observed only for the intrinsic connectivity of the DMN. Specifically, the md-aMCI group showed greater functional connectivity within the DMN than the control group ($p = 0.019$). However, when the connectivity was analyzed using all network nodes simultaneously, and although the sd-aMCI group exhibited lower connectivity than the md-aMCI group, the difference between the sd-aMCI and md-aMCI groups was not statistically significant ($p = 0.183$) (see Online Resources 8).

Regarding the between-network connectivity (SAL-DMN), a significant effect was observed. Specifically, the control group exhibited higher connectivity levels than the md-aMCI group ($p = 0.013$). Additionally, the sd-aMCI group showed higher connectivity levels than the md-aMCI group, but these differences were not statistically significant ($p = 0.084$) (see Online Resources 8).

The first moderation model showed a significant positive effect of SAL-DMN connectivity on memory scores (5.696, 95% CI [1.868, 10.262], $p = 0.006$). Conversely, a significant negative effect was observed for DMN connectivity on memory scores (−2.907, 95% CI [−5.520, −0.420], $p = 0.026$). A significant effect of the interaction between SAL-DMN connectivity and DMN connectivity was also identified (−13.406, 95% CI [−23.151, −2.855], $p = 0.007$). These findings suggest that higher SAL-DMN connectivity is associated with better memory performance, whereas increased DMN connectivity alone is linked to poorer memory outcomes. The SAL-DMN

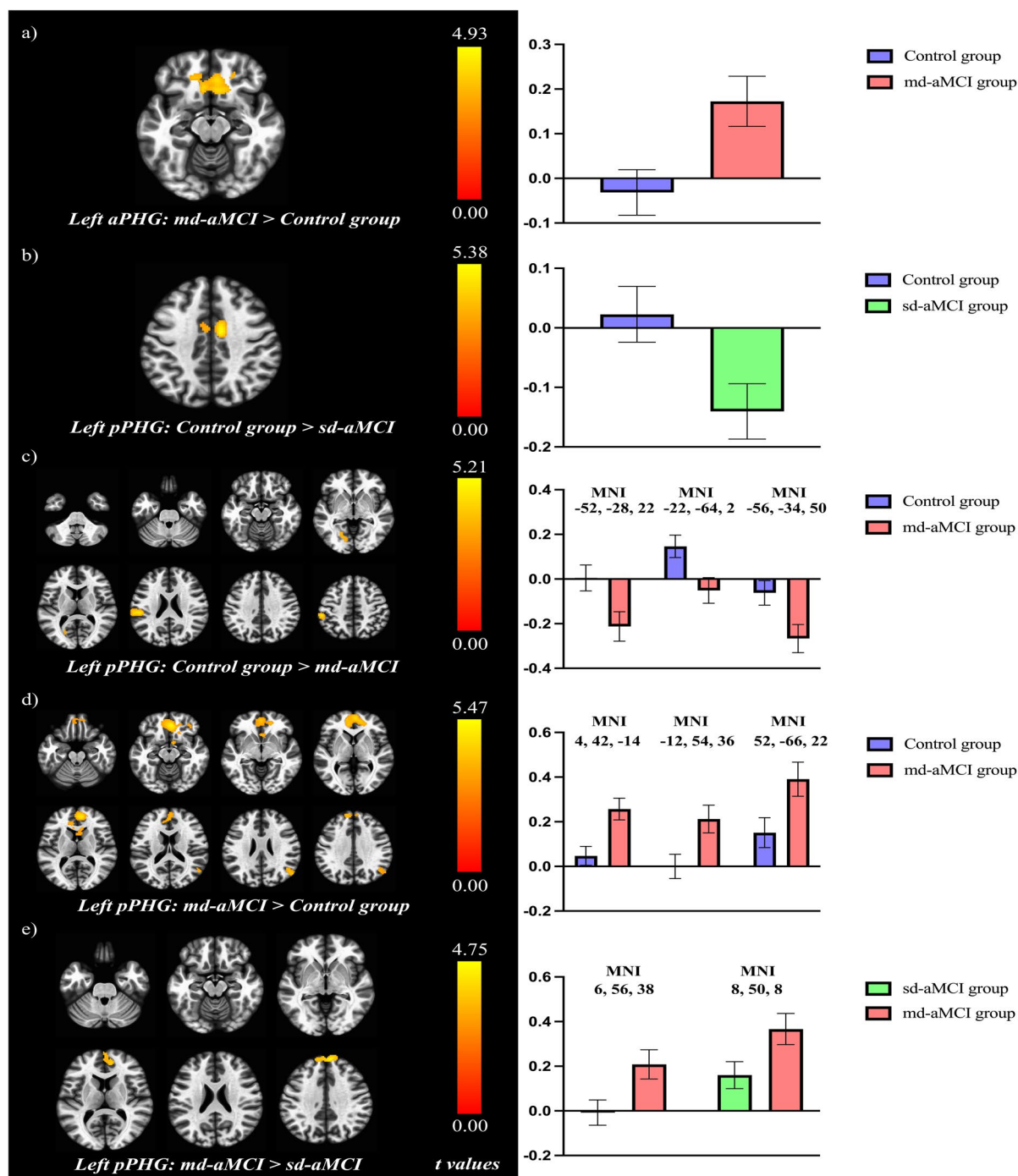


Fig. 3 Significant differences in brain connectivity obtained through the SBA of the left aPHG (a) and pPHG (b, c, d, and e), the colored bars represent t scores of the clusters derived from the group analyses of connectivity maps, serving as a legend for the connectivity maps shown on the brain surfaces (left). Mean z scores values derived from the significant clusters,

the error bars represent the 95% confidence interval. For the graphs with more than one cluster peak MNI coordinates are specify (right). Results are significant at $p < 0.05$ FWE and FDR cluster-corrected in a combination with a threshold of $p < 0.001$ at the uncorrected voxel level

effect was significantly moderated by DMN connectivity, so that higher DMN connectivity reduced the positive impact of SAL-DMN connectivity on memory performance. Additionally, regression analysis showed a significant negative link between DMN connectivity and SAL-DMN connectivity (-0.727 , 95% CI $[-0.899, -0.554]$, $p < 0.001$), indicating that as SAL-DMN connectivity increases, DMN connectivity decreases.

The second moderation model showed a significant positive effect of the connectivity derived from left FPCN connectivity in posterior regions on executive function scores (0.110 , 95% CI $[-0.004, 0.183]$, $p = 0.020$). Furthermore, the years of education factor significantly predicted executive function (0.319 , 95% CI $[0.223, 0.532]$, $p < 0.001$). However, no significant interaction between left FPCN connectivity in posterior regions and years of education on executive function was observed (-0.031 , 95% CI $[-0.188, 0.059]$, $p = 0.584$). Although a significant positive effect of left FPCN connectivity in posterior regions on executive function was detected, the confidence interval includes zero (95% CI $[-0.004, 0.183]$), suggesting that the effect size may be small and should be interpreted with caution.

Finally, a significant positive effect of left FPCN connectivity in frontal regions on language scores was observed (0.149 , 95% CI $[0.005, 0.302]$, $p = 0.047$). While statistically significant, the lower boundary of the confidence interval is close to zero, suggesting a possibly small effect and warranting careful interpretation. The analysis also revealed a significant positive effect of years of education (0.505 , 95% CI $[0.359, 0.675]$, $p < 0.001$) on language scores. The interaction effect between left FPCN connectivity in frontal regions and years of education was not statistically significant (-0.142 , 95% CI $[-0.308, 0.016]$, $p = 0.083$).

Discussion

In this study, we aimed to improve the characterization of the functional correlates of two distinct aMCI subgroups (sd-aMCI and md-aMCI), by exploring the resting-state brain connectivity of two networks, the DMN and the FPCN, which potentially reflect compensatory and deteriorative processes in individuals with aMCI [11, 21–23]. We used ICA to investigate

the intrinsic connectivity of these networks across the three groups. In addition, we performed a whole-brain SBA, considering the bilateral aPHG and pPHG as regions of interest. To date, very few studies have considered aMCI subtypes [6, 28]. Moreover, we conducted post hoc analyses of the putative causal linkages between functional connectivity and neuropsychological variables, aiming to better understand how these networks are associated with cognitive performance.

Regarding the ICA results, we observed a group-level effect for the left FPCN. Connectivity was higher in the sd-aMCI group than in the control group, within a cluster spanning from the left inferior frontal gyrus (pars triangularis) to the left middle frontal gyrus. By contrast, connectivity was lower in the md-aMCI group than in the control group in a cluster mainly involving the middle occipital gyrus.

Numerous studies have highlighted the role of FPCN connectivity, particularly its frontal regions, as a proxy for cognitive reserve/compensation in old adults with and without MCI [53, 54]. The higher FPCN connectivity in the sd-aMCI group than in the control group, specifically in the ventrolateral prefrontal cortex (pars triangularis) and dorsolateral prefrontal cortex (middle frontal gyrus), suggests functional reorganization and recruitment of additional neural resources in these participants. This could be explained by the scaffolding theory of aging and cognition, which predicts increased recruitment of frontal regions as functional compensation in the aging process [30, 54–56]. Moreover, consistent with this interpretation, the moderation analyses revealed a significant positive effect of left FPCN connectivity in frontal regions on language scores, highlighting the functional importance of this network. Language scores were used in this model because the frontal cluster of the left FPCN overlapped partly with Broca's area, a region that is important for language production. Broca's area also plays a key role in the phonological loop of working memory, facilitating the rehearsal of verbal information [42, 51]. Interestingly, the moderation analyses evidenced that education has a direct effect on language scores but does not interact with the connectivity of frontal regions in the left FPCN. In contrast to observations made in healthy aging populations, this suggests that cognitive reserve associated with years of formal education may depend on different brain regions in the context

of MCI and the compensatory effect of the frontal regions of the left FPCN seems to be independent of cognitive reserve [53]. However, these findings should be interpreted with caution due to the limited statistical power resulting from the small sample size.

Connectivity was lower in the md-aMCI group than in the control group within this network in parieto-occipital regions. Similar results were reported by Li et al. [52] who observed lower connectivity in the middle occipital and angular gyrus in MCI participants who converted to AD dementia (observed at follow-up) than in non-converters, which was interpreted as explaining damage in multiple cognitive domains in patients converting to AD. Consistent with the findings of the aforementioned study, the moderation model conducted in our work with the connectivity of posterior regions of the left FPCN showed a significant positive effect of left FPCN connectivity on executive function scores, while the interaction with education was not significant. Education appears to have a different effect in this sample, which includes MCI participants, than in healthy aging population [53], with a positive effect on executive function but independent of the connectivity in these posterior regions of the left FPCN.

The ICA did not reveal any between-group differences in connectivity within the DMN; however, SBA of the parahippocampal ROIs (aPHG and pPHG), a hub that links the MTL and the cortical nodes of the DMN, showed significant differences between the groups in the left hemisphere ROIs. Unsurprisingly, significant results were only observed for the left hemisphere ROIs as numerous studies conducted with various types of neuroimaging have consistently reported more severe deterioration in regions of the left MTL in the AD continuum [57–59].

SBA provided evidence of significantly higher functional connectivity between the aPHG and orbitofrontal region in the md-aMCI group than in the control group. The aPHG (including the perirhinal and entorhinal cortex) belongs to the anterior-temporal (AT) memory subsystem within the medial temporal lobe memory system [16]. This result can possibly be attributed to neural dysregulation caused by the degeneration of key MTL regions in md-aMCI participants. The entorhinal cortex, which together with the hippocampus forms the perforant pathway, is known to have an inhibitory feedback mechanism (via bidirectional projection of GABAergic neurons), and

impairment of the GABAergic circuits in the MTL has been observed in early AD [60]. Impairment of key regions of the MTL, as a result of underlying pathological processes, may result in the disinhibition of MTL brain regions, including the hippocampus, PHG, and other brain regions connected to MTL. This hypothesis provides a potential explanation for the disinhibition observed in MTL structures and directly connected cortical regions, including those within the DMN observed in this and previous studies on the AD continuum, in which increased functional connectivity within the DMN and its MTL sub-system was observed [22, 23, 26].

Regarding the pPHG seed, group effects were observed in frontal and parieto-temporal regions. Multiple comparisons revealed higher levels of connectivity with a cluster located in the middle cingulate in the control group than in the sd-aMCI group, and with central-parietal and temporo-occipital areas in the md-aMCI groups. In both cases, these structures form part of a different functional network named the SAL network [61]. The SAL network is known to be responsible for detecting salient stimuli and facilitating transitions between the DMN and the FPCN [62, 63]. The post hoc analyses of intrinsic SAL connectivity and SAL-DMN connectivity revealed significant group differences only for the inter-network connectivity, with SAL connectivity itself remaining preserved. However, in these analyses, only differences between the control group and the md-aMCI group were observed. This supports the idea that changes in the AD spectrum primarily originate within the DMN, affecting its connectivity, disrupting cerebral homeostasis and altering interactions between the DMN and other networks, such as the SAL. Remarkably, one study reported that participants diagnosed with AD dementia exhibited a notable decrease in effective connectivity between the SAL and DMN relative to the control group [64]. Moreover, another study found that deterioration of the functional relationship between the SAL and DMN is related to amyloid burden in symptomatic individuals [50]. The differences in functional connectivity between the DMN, evoked from the left pPHG seed, and SAL regions in both subtypes of aMCI participants than in the controls, suggest some disruption in the connections between these networks. These changes may affect the functional dynamics between the DMN and the FPCN [62, 65] and thus

significantly contribute to cognitive decline in the aMCI participants in our study. However, md-aMCI participants exhibited a different pattern of functional connectivity than the other groups. Specifically, they exhibited a greater increase in pPHG connectivity with frontal and parietal regions of the DMN than in the control group as well as higher functional connectivity of the pPHG with frontal DMN regions than in the sd-aMCI group in the seed-to-voxel analyses. Moreover, post hoc ROI-to-ROI analyses conducted using the main nodes of the DMN and the pPHG confirmed this hyperconnectivity pattern in the md-aMCI group relative to both the control and sd-aMCI groups (see Online Resources 6 and 7). However, when intrinsic DMN connectivity was calculated using bilateral PHG seeds (anterior and posterior) along with the cortical DMN seeds, significant differences were only observed between the md-aMCI group and controls, and no significant differences between the sd-aMCI and md-aMCI groups were detected. This finding may support the concept of a continuum in MCI subtypes. Hyperconnectivity of the MTL memory system and other cortical regions of the DMN has previously observed in patients with MCI, patients with subjective cognitive decline and in APOE ϵ 4 carriers [22–26, 61]. Most studies attribute the DMN hyperconnectivity to compensatory phenomena [22–25, 61]. Given the poorer performance of the md-aMCI participants in neuropsychological tests and the lack of hyperconnectivity in sd-aMCI participants and the control group in our study, we are hesitant to attribute this to a typical compensatory phenomenon. Furthermore, the moderation analysis revealed that hyperconnectivity within the DMN is associated with poorer memory scores, while increased connectivity between the SAL and DMN is linked to better memory performance. Notably, the effect of the interaction between SAL-DMN connectivity and DMN connectivity was significant, indicating that the balance between these networks plays a crucial role in modulating cognitive outcomes, particularly memory. We propose that the hyperconnectivity arises directly from the underlying MTL pathology, leading to pathological disinhibition in these regions and other cortical DMN regions. A similar interpretation was also made by [26], who pharmacologically reduced hippocampal hyperactivation in aMCI patients, leading to better performance of the scanner task. Consistent with this disinhibition hypothesis, the linear

regression analysis revealed an inverse relationship between intrinsic DMN connectivity and the connectivity between the SAL and DMN. Greater connectivity within the DMN seems to isolate the network, increasing its dominance and reducing the connectivity between the SAL and DMN.

The present study is not without limitations. First, the cross-sectional nature of the study only enables suggestive rather than confirmatory conclusions to be reached. The lack of available biological markers for tau and beta-amyloid, with only neuropsychological diagnosis being applied, is another limitation. Future studies should consider using a longitudinal approach to examine the subtypes of aMCI, increasing the statistical power and establishing the relationship between connectivity and levels of pathological protein aggregates. This would enable more robust conclusions to be reached.

In summary, the present study contributed to characterizing the neurophysiological correlates of aMCI subtypes, revealing that, consistent with the clinical symptoms (impairment of cognitive domains), sd-aMCI and md-aMCI participants exhibited gradual and distinctive functional connectivity patterns, while the sd-aMCI group showed evidence of compensatory (higher FPCN than the control group) and dysfunctional (lower pPHG connectivity with structures of the SAL network) activity, md-aMCI participants exhibited a more disrupted connectivity pattern (lower FPCN connectivity than in the control group, lower pPHG connectivity with structures of the SAL network than in the control group, higher pPHG connectivity with structures of the DMN than in both control and sd-aMCI participants), potentially contributing to more widespread and severe cognitive deficits in this subgroup. Indeed, post hoc analysis of the results obtained for the left FPCN connectivity in anterior and posterior brain regions revealed a positive relationship with language scores and executive function, respectively, indicating a potential compensatory effect in the context of MCI that appears to be independent of the influence of formal years of education. Moreover, DMN hyperconnectivity is linked to poorer memory performance, while stronger SAL-DMN connectivity is associated with better memory outcomes. Additionally, linear regression showed that greater DMN connectivity corresponds to reduced SAL-DMN connectivity, highlighting the importance of network balance in cognitive function.

The confluence of gradual and qualitative modifications further substantiates the distinction between aMCI subtypes and may explain the different effects reported in previous studies, providing potential biomarkers for diagnosis and indicating possible therapeutic targets aimed at improving neural activity in these populations (e.g., using non-invasive brain stimulation).

Funding This study was supported by grants from the Spanish Government, Ministerio de Economía y Competitividad (PSI2014-55316-C3-3-R; PSI2017-89389-C2-2-R; and PID2020-114521RB-C21/C22) and the Galician Government, Axudas para a Consolidación e Estruturación de Unidades de Investigación Competitivas do Sistema Universitario de Galicia: GRC (GI-1807-USC. Ref: ED431-2017/27 and ED431C-2021/04). All with ERDF/FEDER funds. The Galician Government also contributed through award of a pre-doctoral fellowship to the first author (Xunta de Galicia, Consellería de Cultura, Educación, Formación Profesional e Universidades, Ref. ED481A).

Data Availability Data will be made available on request.

Declarations

Conflicts of interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:1924–38. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.4668>.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatric*. 1997;9:65–9. <https://doi.org/10.1017/S1041610297004717>.
- Rivas-Fernández MÁ, Lindín M, Díaz F, et al. Changes in brain activity related to episodic memory retrieval in adults with single domain amnesic mild cognitive impairment. *Biol Psychol*. 2021;166:108208. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2021.108208>.
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275:214–28. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>.
- Oltu B, Akşahin MF, Kibaroglu S. A novel electroencephalography based approach for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment detection. *Biomed Signal Process Control*. 2021;63:102223. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102223>.
- Li X, Zhang ZJ. Neuropsychological and neuroimaging characteristics of amnesic mild cognitive impairment subtypes: a selective overview. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21:776–83. <https://doi.org/10.1111/CNS.12391>.
- Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, et al. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*. 2001;58:411–6. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.411>.
- Luo Y, Sun T, Ma C, et al. Alterations of brain networks in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a resting state fMRI study based on a population-specific brain template. *Neuroscience*. 2021;452:192–207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.10.023>.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum: Lifelong Learn Neurol*. 2016;22:404–18. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>.
- Lin L, Xing G, Han Y. Advances in resting state neuroimaging of mild cognitive impairment. *Front Psychiatry*. 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00671>.
- Matsuoka T, Ueno D, Ismail Z, et al. Neural correlates of mild behavioral impairment: a functional brain connectivity study using resting-state functional magnetic resonance imaging. *J Alzheimer's Dis*. 2021;83:1221–31. <https://doi.org/10.3233/JAD-210628>.
- Munro CE, Donovan NJ, Guercio BJ, et al. Neuropsychiatric symptoms and functional connectivity in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2015;46:727–35. <https://doi.org/10.3233/JAD-150017>.
- Marek S, Dosenbach NUF. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20:133. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>.
- Mohan A, Roberto AJ, Mohan A, et al. The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: a review. *Yale J Biol Med*. 2016;89:49.
- Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, et al. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain*. 2020;143:1233–48. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa068>.
- Ward AM, Schultz AP, Huijbers W, et al. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network

- with the medial temporal lobe memory system. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:1061–73. <https://doi.org/10.1002/hbm.22234>.
18. Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci.* 2007;11:379–86. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001>.
 19. Echávarri C, Aalten P, Uylings HBM, et al. Atrophy in the parahippocampal gyrus as an early biomarker of Alzheimer's disease. *Brain Struct Funct.* 2011;215:265–71. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0283-8>.
 20. Sharma N, Murari G, Vandermorris S, et al. Functional connectivity between the posterior default mode network and parahippocampal gyrus is disrupted in older adults with subjective cognitive decline and correlates with subjective memory ability. *J Alzheimer's Dis.* 2021;82:435–45. <https://doi.org/10.3233/JAD-201579>.
 21. Agosta F, Pievani M, Geroldi C, et al. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging.* 2012;33:1564–78. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007>.
 22. Liang J, Li Y, Liu H, et al. Increased intrinsic default-mode network activity as a compensatory mechanism in aMCI: a resting-state functional connectivity MRI study. *Aging.* 2020;12:5907–19. <https://doi.org/10.18632/AGING.102986>.
 23. Gardini S, Venneri A, Sambataro F, et al. Increased functional connectivity in the default mode network in mild cognitive impairment: a maladaptive compensatory mechanism associated with poor semantic memory performance. *J Alzheimer's Dis.* 2015;45:457–70. <https://doi.org/10.3233/JAD-142547>.
 24. Gour N, Ranjeva J-P, Ceccaldi M, et al. Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage.* 2011;58:687–97. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.090>.
 25. Gour N, Felician O, Didic M, et al. Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:2978–94. <https://doi.org/10.1002/hbm.22379>.
 26. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron.* 2012;74:467–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.023>.
 27. Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M, et al. The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. *Neurology.* 2015;84:1956–63. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000001575>.
 28. Wang J, Liu J, Wang Z, et al. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY).* 2019;11:9147–66. <https://doi.org/10.18632/aging.102380>.
 29. Brambati SM, Belleville S, Kergoat MJ, et al. Single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment: two sides of the same coin. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;28:541–9. <https://doi.org/10.1159/000255240>.
 30. Zhou Q-H, Wang K, Zhang X-M, et al. Differential regional brain spontaneous activity in subgroups of mild cognitive impairment. *Front Hum Neurosci.* 2020;14:2.
 31. Li X, Cao M, Zhang J, et al. Structural and functional brain changes in the default mode network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2014. <https://doi.org/10.1177/0891988714524629>.
 32. Mohammadian F, Zare Sadeghi A, Noroozian M, et al. Quantitative assessment of resting-state functional connectivity MRI to differentiate amnesic mild cognitive impairment, late-onset Alzheimer's disease from normal subjects. *J Magn Reson Imaging.* 2023;57:1702–12. <https://doi.org/10.1002/JMRI.28469>.
 33. Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment-checklist in people with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2018;66:83–95.
 34. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington D.C: APA; 2013.
 35. Klekociuk SZ, Summers JJ, Vickers JC, Summers MJ. Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment: the importance of comprehensive neuropsychological assessment. *Eur J Neurol.* 2014;21:1330–e83. <https://doi.org/10.1111/ENE.12488>.
 36. Patriat R, Molloy EK, Meier TB, et al. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: a comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *Neuroimage.* 2013;78:463–73. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2013.04.013>.
 37. Kozák LR, van Graan LA, Chaudhary UJ, et al. Icn_atlas: automated description and quantification of functional MRI activation patterns in the framework of intrinsic connectivity networks. *Neuroimage.* 2017;163:319–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.014>.
 38. Akhbari M, Fatemzadeh E. Application of independent component analysis for activation detection in functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. In: 2009 IEEE/SP 15th workshop on statistical signal processing. Cardiff: IEEE; 2009. p. 129–32.
 39. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp.* 2001;14:140–51. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>.
 40. Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans Neural Netw.* 1999;10:626–34. <https://doi.org/10.1109/72.761722>.
 41. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2012;2:125–41. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>.
 42. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, et al. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci.* 2011;23:4022–37. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077.
 43. McKinnon AC, Duffy SL, Cross NE, et al. Functional connectivity in the default mode network is reduced in association with nocturnal awakening in mild cognitive

- impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2017;56:1373–84. <https://doi.org/10.3233/JAD-160922>.
44. Zhu D, Li K, Terry DP, et al. Connectome-scale assessments of structural and functional connectivity in MCI. *Hum Brain Mapp.* 2013;35:2911–23. <https://doi.org/10.1002/hbm.22373>.
 45. Morfini F, Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castañón A. Functional connectivity MRI quality control procedures in CONN. *Front Neurosci.* 2023;17:1092125. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2023.1092125/BIBTEX>.
 46. Burgmans S, van Boxtel MPJ, van den Berg KEM, et al. The posterior parahippocampal gyrus is preferentially affected in age-related memory decline. *Neurobiol Aging.* 2011;32:1572–8. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.09.008>.
 47. Droby A, Varangis E, Habeck C, et al. Effects of aging on cognitive and brain inter-network integration patterns underlying usual and dual-task gait performance. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:956744. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.956744/BIBTEX>.
 48. Rosseel Y. lavaan: an R package for structural equation modeling. *J Stat Softw.* 2012;48:1–36. <https://doi.org/10.18637/JSS.V048.I02>.
 49. Staffaroni AM, Brown JA, Casaletto KB, et al. The longitudinal trajectory of default mode network connectivity in healthy older adults varies as a function of age and is associated with changes in episodic memory and processing speed. *J Neurosci.* 2018;38:2809–17. <https://doi.org/10.1523/NEUROSCI.3067-17.2018>.
 50. Schultz AP, Buckley RF, Hampton OL, et al. Longitudinal degradation of the default/salience network axis in symptomatic individuals with elevated amyloid burden. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102052. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2019.102052>.
 51. Hausman HK, Hardcastle C, Albizu A, et al. Cingulo-opercular and frontoparietal control network connectivity and executive functioning in older adults. *GeroScience.* 2021;44(2):847–66. <https://doi.org/10.1007/S11357-021-00503-1>.
 52. Li Y, Wang X, Li Y, et al. Abnormal resting-state functional connectivity strength in mild cognitive impairment and its conversion to Alzheimer's disease. *Neural Plast.* 2015;2016:e4680972. <https://doi.org/10.1155/2016/4680972>.
 53. Varela-López B, Cruz-Gómez ÁJ, Lojo-Seoane C, et al. Cognitive reserve, neurocognitive performance, and high-order resting-state networks in cognitively unimpaired aging. *Neurobiol Aging.* 2022;117:151–64. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.012>.
 54. Yap KH, Ung WC, Ebenezer EGM, et al. Visualizing hyperactivation in neurodegeneration based on prefrontal oxygenation: a comparative study of mild Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy controls. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:281314. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2017.00287/BIBTEX>.
 55. Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev.* 2014;24:355–70. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>.
 56. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>.
 57. Roe JM, Vidal-Piñeiro D, Sørensen Ø, et al. Asymmetric thinning of the cerebral cortex across the adult lifespan is accelerated in Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2021;12:721. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21057-y>.
 58. Sarica A, Vasta R, Novellino F, et al. MRI asymmetry index of hippocampal subfields increases through the continuum from the mild cognitive impairment to the Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00576>.
 59. Weise CM, Chen K, Chen Y, et al. Left lateralized cerebral glucose metabolism declines in amyloid- β positive persons with mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin.* 2018;20:286–96. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.016>.
 60. Tang Y, Yan Y, Mao J, et al. The hippocampus associated GABAergic neural network impairment in early-stage of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2023;86:101865. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101865>.
 61. Jalilianhasanpour R, Beheshtian E, Sherbaf FG, et al. Functional connectivity in neurodegenerative disorders: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Top Magn Reson Imaging.* 2019;28:317–24. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000223>.
 62. Goulden N, Khusnulina A, Davis NJ, et al. The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *Neuroimage.* 2014;99:180–90. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.05.052>.
 63. He X, Qin W, Liu Y, et al. Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2014;35:3446–64. <https://doi.org/10.1002/HBM.22414>.
 64. Liu J, Ji J, Jia X, Zhang A. Learning brain effective connectivity network structure using ant colony optimization combining with voxel activation information. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2020;24:2028–40. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2946676>.
 65. Chand GB, Wu J, Hajjar I, Qiu D. 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 Connect.* 2017;7:401–12. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Capítulo 13. *Discusión general*

Uno de los principales desafíos en la investigación de la EA es identificar cambios neurofuncionales tempranos en etapas preclínicas y prodrómicas, permitiendo así intervenir antes de que se manifiesten los síntomas clínicos evidentes. La EA es una enfermedad con un carácter insidioso en la que los cambios neuropatológicos pueden comenzar décadas antes de que aparezca un deterioro cognitivo objetivable (Jansen et al., 2015). Las etapas prodómica (DCLa) y preclínica (DCS) de la enfermedad se consideran una ventana clave para explorar los correlatos funcionales de la transición desde un envejecimiento normal hacia etapas iniciales de la demencia debida a la EA. Precisamente, el objetivo principal de esta tesis doctoral consistió en el estudio de los patrones de conectividad funcional cerebral a lo largo del continuum de la EA y su relación con el rendimiento cognitivo.

Tal como se ha comentado a lo largo de la introducción y en los diferentes estudios que componen esta Tesis Doctoral, una parte relevante de las discrepancias en los estudios revisados de la literatura científica en este ámbito pueden estar asociadas a la variabilidad de criterios diagnósticos utilizados para la clasificación de los participantes en alguna de las etapas del continuum de la EA, así como los *proxies* utilizados para definir el constructo de RC. En el presente estudio, a raíz de la experiencia del proyecto longitudinal CompAS, y siguiendo las directrices de los principales grupos de trabajo en esta temática (NIA-AA para el diagnóstico de DCL, SCD-I para el diagnóstico de DCS y Reserve & Resilience (Stern et al., 2020) para la caracterización de la RC, se ha realizado una caracterización objetiva y exhaustiva de los distintos grupos de interés. Podemos destacar, respecto a estudios previos, el uso de criterios psicométricos para la clasificación de DCS, el uso de un marcador objetivo de atrofia hipocámpica para delimitar los participantes con DCS en mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y/o demencia debida a EA, el uso de índices holísticos para cuantificar el grado de RC o el hecho de utilizar una medida objetiva de atrofia neuroestructural para equiparar participantes con distintos niveles de RC.

A lo largo de los tres estudios empíricos realizados, se ha podido constatar la utilidad de la técnica de rs-fMRI para estudiar la conectividad cerebral asociada a diferentes etapas del continuum de la EA. Además, se ha puesto de manifiesto su relevancia para estudiar

factores moduladores que pueden contribuir a la enorme heterogeneidad en el rendimiento cognitivo de las personas en dicho continuum.

Respecto a las redes funcionales que muestran alteraciones en su conectividad en diferentes etapas del continuum de la EA, podemos destacar, en primer lugar, la DMN. Esta red, ampliamente estudiada, muestra una alta sensibilidad a los cambios sutiles que se producen en las etapas iniciales del continuo de la EA, desde el envejecimiento saludable hasta fases prodrómicas y clínicas (Hafkemeijer et al., 2012; Parker et al., 2020; Sun et al., 2016). Su papel como posible marcador temprano de riesgo ha sido señalado repetidamente en la literatura, destacando su relevancia para la detección precoz y la comprensión de los mecanismos subyacentes a la EA (Chen et al., 2020; Dillen et al., 2016; Jones et al., 2016).

En efecto, en los dos estudios centrados en la caracterización de la conectividad funcional de etapas tempranas de la EA se han obtenido evidencias de una alteración de la DMN. Tanto en el **Estudio 2** como en el **Estudio 3** se ha constatado que los grupos con declive o deterioro cognitivo mostraban una hiperconectividad de la DMN respecto a participantes controles, y esta hiperconectividad se relacionaba con peor rendimiento cognitivo y no como mecanismos compensatorios.

En el **Estudio 2**, tanto los participantes con DCS+ como con DCS- mostraron una mayor conectividad de estructuras de la DMN en comparación con el grupo control. Sin embargo, fueron los grupos con mayor riesgo de progresar a estadios posteriores de la EA, es decir, los participantes del grupo DCS+, los que manifestaron una mayor alteración de la DMN, consistente con los resultados obtenidos por los participantes con DCLam en el **Estudio 3**.

Más aún, tanto los participantes con DCS+ como los DCLam mostraron una interacción anómala entre la DMN y redes implicadas en el rendimiento en tareas cognitivas. Así, se observó en los participantes con DCS+ un patrón de anti-correlaciones elevadas entre la semilla del LPC derecho de la DMN y regiones parieto-centrales asociadas con redes de tarea, principalmente redes atencionales y somato-motora (Yeo et al., 2011), posiblemente motivada por una desregulación de las áreas temporales mediales de la DMN. Además, los participantes con DCLa mostraron una reducción de la conectividad entre la DMN y estructuras pertenecientes a la red SAL, conocida por su papel en la detección de estímulos relevantes y la facilitación de transiciones dinámicas entre la

DMN y la FPCN (Goulden et al., 2014; He et al., 2014). Los análisis de moderación realizados han puesto de manifiesto que este desequilibrio funcional se relaciona con la hiperactividad intrínseca de la DMN.

En conjunto, los resultados de ambos estudios refuerzan la relevancia de la hiperconectividad dentro de la DMN como un marcador objetivo potencial de las alteraciones neuropatológicas en el continuum de la EA. Esta desregulación de la DMN podría provocar o ir acompañada de una modulación ineficaz de las redes antagonistas, lo que interferiría con la dinámica funcional óptima del cerebro, en línea con la interpretación de resultados similares en participantes con DCL (Chand et al., 2017; Esposito et al., 2017; Sridharan et al., 2008).

Los hallazgos del **Estudio 2** refuerzan la relevancia de la hiperconectividad dentro de la DMN como un marcador objetivo potencial de las quejas cognitivas subjetivas, destacando su prevalencia en los grupos DCS+ y DCS- en comparación con el grupo control. Los mayores niveles de hiperconectividad, además de las alteraciones en las anticorrelaciones entre la DMN y redes antagonistas es coincidente con lo observado previamente en el continuo de la EA (Jones et al., 2016; Lee et al., 2023; Li et al., 2017; Parker et al., 2020). La desinhibición funcional de la DMN, observada tanto en sujetos con DCS+ como en individuos con DCLam podría estar interfiriendo con la homeostasis funcional cerebral al afectar la comunicación entre la DMN y otras redes clave. En este contexto, la hiperconectividad dentro de la DMN podría reflejar un estado de aislamiento funcional que dificulta la integración dinámica entre redes, un proceso que es fundamental para la adaptación cognitiva.

Complementariamente, los resultados de la presente Tesis Doctoral también han permitido apoyar la presencia de factores moduladores positivos que actúan, hasta cierto punto, como mecanismos compensatorios en el envejecimiento sano y patológico, en línea con las propuestas de la Teoría de Andamiaje del Envejecimiento y la Cognición (Park et al., 2009; Reuter-Lorenz y Park, 2014).

En primer lugar, se encontró una mayor conectividad de estructuras de la FPCN en participantes con nivel alto de RC que aquellos con menor RC. Es más, el aumento de conectividad de semillas de áreas de esta red correlacionó positivamente con el rendimiento en pruebas de funciones ejecutivas y lenguaje, particularmente con el rendimiento en la subescala de vocabulario del WAIS y los años de educación formal. Por

otro lado, en el **Estudio 3** se observó que los participantes con DCLau mostraron una conectividad mayor que el grupo control en un clúster que incluía el giro frontal inferior izquierdo (*pars triangularis*) y el giro frontal medio izquierdo, mientras que los participantes con DCLam exhibieron una conectividad reducida en comparación con los controles en un clúster localizado principalmente en el giro occipital medio. Nuevamente, se observó una correlación positiva de la conectividad de esta red y pruebas de funciones ejecutivas y lenguaje. Sin embargo, los análisis de moderación revelaron que este mecanismo compensatorio parece ser independiente de los años de escolarización, en contraste con lo observado en el **Estudio 1**.

En conjunto, los resultados de estos estudios apoyan la hipótesis de que la FPCN parece facilitar mecanismos compensatorios que preservan el rendimiento cognitivo, en línea con la teoría del andamiaje en el envejecimiento y la cognición (Park et al., 2009; Reuter-Lorenz y Park, 2014), aunque ciertos mecanismos compensatorios en el continuum de la EA podrían ser específicos de la “respuesta” al deterioro funcional, más allá de la influencia de la RC medida por años de educación.

Además de la FPCN, la DAN también parece ser un potencial marcador de la RC, y por tanto, de mecanismos facilitadores del rendimiento cognitivo ante cambios asociados al envejecimiento. En concreto, en el **Estudio 1** se observó una reducción de la conectividad de la DAN en los participantes con alta RC respecto al grupo con menor RC. Esta conectividad reducida en la DAN correlacionó negativamente distintas pruebas neuropsicológicas, incluyendo medidas específicas de memoria y funciones ejecutivas, además de con los años de educación formal, lo que sugiere que los resultados reflejan un patrón de optimización neural más que un marcador de patología. De hecho, este patrón sugiere que la RC podría estar asociada con una mayor eficiencia en esta red, favoreciendo un uso más efectivo de los recursos neurales en tareas cognitivas clave. Estos resultados se alinean con la hipótesis de reserva cognitiva, que plantea que la actividad neural más eficiente, caracterizada por una menor dependencia de regiones específicas, puede ser un marcador de una mayor RC (Cabeza et al., 2018).

Estos resultados resultan relevantes por varios motivos: en primer lugar, se establecen dos posibles marcadores neurocognitivos de la RC, es decir, la mayor conectividad funcional de la FPCN y la reducción de conectividad de la DAN, en línea con los objetivos de obtener biomarcadores objetivos de la RC (<https://reserveandresilience.com>). Por otro

lado, establece posibles dianas para la intervención mediante neuromodulación. De hecho, algunos estudios han mostrado que la estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación magnética transcraneal (TMS) o la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), puede modular la conectividad de redes específicas como la DMN o la FPCN, mejorando el rendimiento cognitivo en personas con DCLa (Birba et al., 2017; Cui et al., 2019; Sandrini et al., 2016).

Este trabajo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados obtenidos:

1. **Diseño Transversal:** Los estudios que componen esta tesis tienen un diseño transversal, lo cual restringe la capacidad para establecer relaciones causales directas. Esto implica que no podemos afirmar con certeza que las diferencias observadas en la conectividad funcional sean atribuibles exclusivamente a la pertenencia a uno u otro grupo clínico, dado que no se han evaluado cambios longitudinales.
2. **Tamaño de Muestra y Distribución de Género:** Aunque se realizó un esfuerzo significativo en la captación de participantes, el tamaño de muestra en algunos subgrupos, especialmente en el grupo DCS+, es relativamente pequeño debido a su naturaleza ultra-específica. Además, existe un desequilibrio en la proporción de géneros, con una subrepresentación de hombres, lo que podría limitar la generalización de los resultados.
3. **Ausencia de Biomarcadores Biológicos:** No se consideraron biomarcadores clave relacionados con la EA, como depósitos de amiloide, tau o el genotipo APOE. Esto limita la posibilidad de explorar cómo estos factores pueden interactuar con la conectividad cerebral en las distintas fases del continuum del deterioro cognitivo y el papel modulador de la RC.
4. **Evaluación de Conversión y Seguimiento Longitudinal:** La falta de un enfoque longitudinal de los estudios presentados, no permite evaluar las tasas de conversión de DCS a DCL o EA, así como comprender las trayectorias individuales de los participantes en términos de progresión o compensación cognitiva. Esto resulta crucial para establecer inferencias más robustas.

Sección V. Conclusiones

De los estudios que constituyen la presente Tesis Doctoral se pueden derivar las siguientes conclusiones:

- **Las redes funcionales DAN y la FPCN como *proxies* neurofuncionales de la Reserva Cognitiva (RC):**

Los resultados del **Estudio 1** identificaron la FPCN y la DAN como posibles *proxys* neurofuncionales de la RC. Un aumento en la conectividad de la FPCN, particularmente en regiones frontales como la *pars triangularis* y el giro frontal medio, junto con una disminución en la conectividad de la DAN, se asociaron con niveles más altos de RC, medida mediante un índice validado que integra factores demográficos, educativos y ocupacionales. Este patrón de conectividad correlacionó positivamente con el rendimiento en funciones ejecutivas, memoria y lenguaje, destacando el papel de estas redes como mediadores de los efectos protectores de la RC contra el deterioro cognitivo. Además, estos hallazgos sugieren como posibles *targets* a estas redes para la neuromodulación con la intención de promover la resiliencia cognitiva en el envejecimiento.

- **El hipocampo como marcador *plus* en el diagnóstico de DCS vinculado a la EA:**

Los resultados del **Estudio 2** avalan el uso del hipocampo como factor adyuvante valioso en la caracterización de sujetos con DCS vinculados al continuum de la EA. Las alteraciones funcionales observadas en el grupo DCS+, como la hiperconectividad de la DMN y el aumento de la anticorrelación con regiones de redes de tarea, son consistentes con los patrones neurofuncionales descritos en etapas preclínicas y prodrómicas de la EA. Estas alteraciones sugieren que la atrofia hipocámpica no solo es un marcador accesible, no invasivo y fácilmente integrable en entornos clínicos, sino también una herramienta para estratificar el riesgo en personas con DCS, facilitando una intervención temprana.

- **Mecanismos compensatorios mediados por la FPCN en el DCLa:**

En el **Estudio 3**, se observó que la FPCN desempeña un papel en la compensación funcional dentro del contexto del DCLa, especialmente en el subtipo unidominio. En este grupo, se identificó una mayor conectividad en regiones frontales de la FPCN en comparación con el grupo control, lo que sugiere una reorganización funcional asociada

al reclutamiento de recursos neurales adicionales. Este efecto fue consistente con la teoría del andamiaje, que propone un mayor reclutamiento de regiones frontales como respuesta compensatoria al deterioro asociado al envejecimiento. Sin embargo, los análisis de moderación revelaron que este mecanismo compensatorio, reflejado en una relación positiva entre la conectividad de la FPCN y los puntajes de lenguaje y funciones ejecutivas, parece ser independiente de los años de escolarización, en contraste con lo observado en el **Estudio 1**. Esto sugiere que ciertos mecanismos compensatorios en el continuum de la EA podrían ser específicos de la respuesta al deterioro funcional, más allá de la influencia de la RC medida por años de educación.

- **Desinhibición funcional en el continuo de la EA:**

Los estudios 2 y 3 proporcionaron evidencia de que la hiperconectividad de la DMN refleja un proceso de desinhibición funcional característico de las etapas preclínicas y prodrómicas de la EA. En el **Estudio 2**, los sujetos con DCS+ mostraron una mayor dominancia de la DMN, caracterizada por un aumento en la conectividad intrínseca y una mayor anticorrelación con regiones parietales de redes de tarea, lo cual se asoció negativamente con la función ejecutiva. En el **Estudio 3**, esta hiperconectividad de la DMN se vinculó con un peor rendimiento en memoria, mientras que la conectividad entre la SAL y la DMN mostró una relación positiva con la memoria y negativa con la hiperconectividad de la DMN. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la desinhibición funcional de la DMN afecta la homeostasis cerebral, comprometiendo su interacción con redes clave como la SAL, lo que podría exacerbar el deterioro cognitivo en el continuum de la EA.

- **Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación:**

Los resultados de esta tesis resaltan la importancia de estudiar las dinámicas entre redes clave como la DMN, FPCN y SAL para comprender los mecanismos compensatorios y desadaptativos en el continuum de la EA. La hiperconectividad de la DMN emerge como un marcador de desinhibición funcional, con implicaciones para la identificación de individuos en riesgo y el desarrollo de estrategias de neuromodulación dirigidas a restaurar el equilibrio funcional entre redes. Asimismo, el uso del hipocampo como marcador accesible y no invasivo en el diagnóstico de etapas preclínicas de la EA podría facilitar un diagnóstico más temprano y preciso, optimizando las intervenciones en poblaciones vulnerables.

Además, los hallazgos de este trabajo, así como sus limitaciones, permiten establecer las principales líneas de trabajo futuro derivadas de las limitaciones y hallazgos de este trabajo:

1. **Mejora del perfil diagnóstico empleando Biomarcadores:** La incorporación de biomarcadores no invasivos, en sangre, representa un avance prometedor. Métodos como el APS2, que combina la relación p-tau217 y A β 42/40, han demostrado una alta precisión diagnóstica tanto en contextos de atención primaria como especializada, superando incluso las evaluaciones clínicas estándar (Palmqvist et al., 2024). Estos avances permitirían un diagnóstico más temprano y accesible, favoreciendo la caracterización de la conectividad cerebral en fases iniciales y abriendo nuevas posibilidades para estudiar cómo la reserva cognitiva modula estos cambios.
2. **Diseños Longitudinales:** Dado el diseño transversal de los estudios incluidos en esta tesis, futuras investigaciones deberían implementar seguimientos longitudinales. Este enfoque permitiría establecer relaciones causales más robustas, además de evaluar las tasas de conversión de DCS y DCLa a estadios más avanzados de la enfermedad proporcionando una comprensión más precisa de cómo evolucionan los patrones de conectividad funcional.
3. **Acceso a Repositorios de Imágenes:** El acceso a repositorios públicos o privados de imágenes de resonancia magnética funcional y estructural podría facilitar la replicación de los hallazgos de esta tesis y aumentar la robustez de las conclusiones. Además, integrar datos de múltiples centros permitiría explorar la variabilidad interindividual en poblaciones más amplias y diversas.
4. **Intervenciones Basadas en Neuromodulación:** Los hallazgos de esta tesis resaltan la posibilidad de que la hiperconectividad observada en la DMN durante etapas tempranas del continuum del Alzheimer, como el DCS y el aDCLa, no sea solo un reflejo deterioro funcional, sino que también podría estar contribuyendo activamente a la progresión de la enfermedad. Se ha sugerido que esta hiperconectividad podría desencadenar procesos de daño cerebral secundario, como la excitotoxicidad mediada por glutamato, acelerando la neurodegeneración (Jones et al., 2016). Esto abre una ventana interesante: si se lograra reducir esta hiperconectividad, podría ser posible mitigar el impacto de la enfermedad y retrasar su avance de manera

significativa. Además, los resultados de la literatura respaldan la potencial eficacia de técnicas de neuromodulación, como la rTMS y la tDCS, para modificar la conectividad funcional. Por ejemplo, Cui et al. (2019) demostró que una intervención con rTMS que indujo hipoconectividad en la DMN resultó en mejoras cognitivas en pacientes con DCLa. Este enfoque sugiere que ajustar los patrones de conectividad aberrantes podría optimizar la funcionalidad cerebral y reducir el riesgo asociado a la neurodegeneración progresiva. Por otra parte, estimular nodos frontales de la FPCN, como se exploró en el trabajo de (Sandrini et al., 2016), ha mostrado efectos positivos en la memoria episódica, particularmente en personas mayores. Esta intervención podría emular los mecanismos observados en individuos con alta reserva cognitiva, fortaleciendo las redes funcionales y promoviendo la resiliencia ante el deterioro cognitivo. Los avances en la comprensión de los patrones de conectividad funcional y su modulación por factores como la reserva cognitiva abren la posibilidad de diseñar protocolos de neurorehabilitación específicos. Estas intervenciones podrían optimizar la plasticidad cerebral y mejorar la calidad de vida de las personas en etapas tempranas del continuum de la EA, retrasando el progreso de la enfermedad y promoviendo estrategias de envejecimiento saludable.

En conjunto, estas líneas de investigación representan un marco para futuras exploraciones que, apoyadas en los hallazgos de esta tesis, podrían contribuir significativamente al entendimiento y tratamiento de la EA en sus etapas más iniciales.

Conclusions

From the studies comprising this Doctoral Thesis, the following conclusions can be drawn:

- **The DAN and FPCN functional networks as neurofunctional proxies of Cognitive Reserve:**

The results of Study 1 identified the FPCN and the DAN as potential neurofunctional proxies of CR. Increased connectivity within the FPCN, particularly in frontal regions such as the *pars triangularis* and the middle frontal gyrus, alongside reduced connectivity in the DAN, was associated with higher levels of CR, measured through a validated index integrating demographic, educational, and occupational factors. This connectivity pattern positively correlated with performance in executive functions, memory, and language, underscoring the role of these networks as key mediators of CR's protective effects against cognitive decline. Furthermore, these findings suggest potential neuromodulation targets in the FPCN and DAN to foster cognitive resilience during aging.

- **The hippocampus as a plus marker in the diagnosis of SCD linked to AD:**

The findings from Study 2 support the use of the hippocampus as a valuable adjunct in the characterization of individuals with SCD associated with the AD continuum. Functional alterations observed in the SCD+ group, such as DMN hyperconnectivity and increased anticorrelation with task-related network regions, align with neurofunctional patterns described in preclinical and prodromal stages of AD. These alterations suggest that hippocampal atrophy is not only an accessible, non-invasive, and easily integrable marker in clinical settings but also a crucial tool for risk stratification in individuals with SCD, facilitating early intervention.

- **Compensatory mechanisms mediated by the FPCN in aMCI:**

In Study 3, the FPCN was shown to play a key role in functional compensation within the context of aMCI, particularly in the single-domain subtype (sd-aMCI). This group demonstrated greater connectivity in frontal regions of the FPCN compared to the control group, indicating functional reorganization associated with the recruitment of additional neural resources. This effect aligns with the scaffolding theory, which posits increased frontal region recruitment as a compensatory response to aging-related decline. However, moderation analyses revealed that this compensatory mechanism, reflected in the positive

relationship between FPCN connectivity and language and executive function scores, appears to be independent of years of education, in contrast to findings from Study 1. This suggests that certain compensatory mechanisms in the AD continuum may be specifically related to functional impairment responses beyond the influence of CR as measured by educational attainment.

- **Functional disinhibition in the Alzheimer's disease continuum:**

Studies 2 and 3 provided evidence that DMN hyperconnectivity reflects a functional disinhibition process characteristic of preclinical and prodromal stages of AD. In Study 2, SCD+ individuals exhibited greater DMN dominance, characterized by increased intrinsic connectivity and stronger anticorrelation with parietal regions of task-related networks, which negatively correlated with executive function. In Study 3, this DMN hyperconnectivity was linked to poorer memory performance, while connectivity between the SAL and the DMN showed a positive relationship with memory and a negative relationship with DMN hyperconnectivity. These findings reinforce the hypothesis that DMN disinhibition disrupts cerebral homeostasis, impairing its interaction with key networks such as the SAL, potentially exacerbating cognitive decline in the AD continuum.

- **Practical implications and future research directions:**

The results of this thesis highlight the importance of studying the dynamics among key networks such as the DMN, FPCN, and SAL to understand compensatory and maladaptive mechanisms in the AD continuum. DMN hyperconnectivity emerges as a marker of functional disinhibition, with implications for identifying individuals at risk and developing neuromodulation strategies aimed at restoring functional network balance. Moreover, the use of the hippocampus as an accessible and non-invasive marker in the diagnosis of preclinical stages of AD could facilitate earlier and more accurate diagnoses, optimizing interventions for vulnerable populations.

Sección VI. Referencias bibliográficas.

- Agosta, F., Pievani, M., Geroldi, C., Copetti, M., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2012). Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiology of Aging*, 33(8), 1564-1578. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.007>
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Snyder, P. J., Carrillo, M. C., Thies, B., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2011.03.008>
- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 154(2), 165-172. <https://doi.org/10.1176/AJP.154.2.165>
- Allan, P. G., Briggs, R. G., Conner, A. K., O'Neal, C. M., Bonney, P. A., Maxwell, B. D., Baker, C. M., Burks, J. D., Sali, G., Glenn, C. A., & Sughrue, M. E. (2019). Parcellation-based tractographic modeling of the dorsal attention network. *Brain and Behavior*, 9(10). <https://doi.org/10.1002/brb3.1365>
- Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Pietras, A. C., Marshall, G. A., Vannini, P., Johnson, K. A., Sperling, R. A., & Rentz, D. M. (2015). Subjective cognitive concerns, amyloid-b, and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*, 85(1), 56-62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001712>
- Angenstein, F., Kammerer, E., Neuroscience, H. S.-J. of, & 2009, undefined. (2009). The BOLD response in the rat hippocampus depends rather on local processing of signals than on the input or output activity. A combined functional MRI and. *Soc NeuroscienceF Angenstein, E Kammerer, H ScheichJournal of Neuroscience*, 2009•Soc Neuroscience. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5015-08.2009>
- Anthony, M., & Lin, F. (2018). A Systematic Review for Functional Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve Across the Cognitive Aging Spectrum. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 33(8), 937-948. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx125>
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X.-J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 584-592. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
- Aracil-Bolaños, I., Martínez-Horta, S., González-de-Echávarri, J. M., Sampedro, F., Pérez-Pérez, J., Horta-Barba, A., Campolongo, A., Izquierdo, C., Gómez-Ansón, B., Pagonabarraga, J., & Kulisevsky, J. (2022). Structure and Dynamics of Large-Scale Cognitive Networks in Huntington's Disease. *Movement Disorders*, 37(2), 343-353. <https://doi.org/10.1002/MDS.28839>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry—The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805-821. <https://doi.org/10.1006/NIMG.2000.0582>
- Atri, A. (2019). The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Medical Clinics*, 103(2), 263-293. <https://doi.org/10.1016/J.MCNA.2018.10.009>

- Bai, F., Watson, D. R., Shi, Y., Wang, Y., Yue, C., YuhuanTeng, Wu, D., Yuan, Y., & Zhang, Z. (2011). Specifically Progressive Deficits of Brain Functional Marker in Amnestic Type Mild Cognitive Impairment. *PLoS ONE*, 6(9), e24271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024271>
- Bakker, A., Krauss, G. L., Albert, M. S., Speck, C. L., Jones, L. R., Stark, C. E., Yassa, M. A., Bassett, S. S., Shelton, A. L., & Gallagher, M. (2012). Reduction of Hippocampal Hyperactivity Improves Cognition in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Neuron*, 74(3), 467-474. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.023>
- Bastin, C., Yakushev, I., Bahri, M. A., Fellgiebel, A., Eustache, F., Landeau, B., Scheurich, A., Feyers, D., Collette, F., Chételat, G., & Salmon, E. (2012). Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *NeuroImage*, 63(2), 713-722. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.074>
- Bayram, E., Caldwell, J. Z. K., & Banks, S. J. (2018). Current understanding of magnetic resonance imaging biomarkers and memory in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 395-413. <https://doi.org/10.1016/J.TRCI.2018.04.007>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1), 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Belloy, M. E., Andrews, S. J., Le Guen, Y., Cuccaro, M., Farrer, L. A., Napolioni, V., & Greicius, M. D. (2023). APOE Genotype and Alzheimer Disease Risk Across Age, Sex, and Population Ancestry. *JAMA Neurology*, 80(12), 1284-1294. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2023.3599>
- Belloy, M. E., Napolioni, V., & Greicius, M. D. (2019). A Quarter Century of APOE and Alzheimer's Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron*, 101(5), 820-838. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.01.056/ASSET/B0761033-4270-4930-86DC-738AD69A9C4D/MAIN.ASSETS/GR4.JPG>
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. Á. (1998). *TAVEC: test de aprendizaje verbal España-Complutense*. Tea Madrid.
- Benedet, M. J., van der Linden, M., Linden, M. G., & Cubero, N. S. (1996). *Evaluación clínica de las quejas de memoria en la vida cotidiana*. Editorial Médica Panamericana.
- Berron, D., van Westen, D., Ossenkoppele, R., Strandberg, O., & Hansson, O. (2020). Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain*, 143(4), 1233-1248. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa068>
- Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X.-N., & Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, 102, 345-357. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067>
- Birba, A., Ibáñez, A., Sedeño, L., Ferrari, J., García, A. M., & Zimmerman, M. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation: A New Strategy in Mild Cognitive Impairment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00016>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., 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(4), 537-541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>

- Bolton, T. A. W., Morgenroth, E., Preti, M. G., & Van De Ville, D. (2020). Tapping into Multi-Faceted Human Behavior and Psychopathology Using fMRI Brain Dynamics. *Trends in Neurosciences*, 43(9), 667-680. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2020.06.005>
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild Cognitive Impairments Predict Dementia in Nondemented Elderly Patients With Memory Loss. *Archives of Neurology*, 58(3), 411-416. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.411>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809/METRICS>
- 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), 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buxton, R. B., Uludağ, K., Dubowitz, D. J., & Liu, T. T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*, 23(SUPPL. 1), S220-S233. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.07.013>
- Byun, M. S., Kim, S. E., Park, J., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., Choi, H. J., Baek, H., Han, J. Y., Woo, J. I., & Lee, D. Y. (2015). Heterogeneity of regional brain atrophy patterns associated with distinct progression rates in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0142756>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., & Others. (2018). Maintenance, reserve, and compensation: The cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 701-710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Cai, Y., An, S. S. A., & Kim, S. (2015). Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1163-1172. <https://doi.org/10.2147/CIA.S85808>
- Calhoun, V. d., Adali, T., Pearlson, G. d., & Pekar, J. j. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140-151. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
- Chai, X. J., Castañón, A. N., Öngür, D., & Whitfield-Gabrieli, S. (2012). Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *NeuroImage*, 59(2), 1420-1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048>
- Chand, G. B., 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), 401-412. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>
- Chandra, A., Dervenoulas, G., ... M. P.-J. of, & 2019, undefined. (2019). Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *SpringerA Chandra, G Dervenoulas, M Politis, Alzheimer's Disease Neuroimaging InitiativeJournal of neurology*, 266(6), 1293-1302. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9016-3>
- Chen, H., Sheng, X., Luo, C., Qin, R., Ye, Q., Zhao, H., Xu, Y., & Bai, F. (2020). The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in individuals with subjective cognitive decline. *Translational neurodegeneration*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S40035-020-00201-6>

- Chen, Q., Lu, J., Zhang, X., Sun, Y., Chen, W., Li, X., Zhang, W., Qing, Z., & Zhang, B. (2021). Alterations in Dynamic Functional Connectivity in Individuals With Subjective Cognitive Decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 646017. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.646017/BIBTEX>
- Chen, Q., Turnbull, A., Cole, M., Zhang, Z., & Lin, F. V. (2022). Enhancing cortical network-level participation coefficient as a potential mechanism for transfer in cognitive training in aMCI. *NeuroImage*, 254, 119124. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119124>
- Cheng, Y., Chen, T., and, M. C.-N. disease, & 2017, undefined. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Taylor & Francis*, 13, 491-498. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123428>
- Chiang, G. C., Insel, P. S., Tosun, D., Schuff, N., Truran-Sacrey, D., Raptentsetsang, S. T., Jack, C. R., Aisen, P. S., Petersen, R. C., & Weiner, M. W. (2010). Hippocampal atrophy rates and CSF biomarkers in elderly APOE2 normal subjects. *Neurology*, 75(22), 1976-1981. https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181FFE4D1/SUPPL_FILE/ADNI_STUDY_GROUP_338897.DOC
- Chiesa, P. A., Cavedo, E., Vergallo, A., Lista, S., Potier, M.-C., Habert, M.-O., Dubois, B., de Schotten, M., Hampel, H., and the INSIGHT-preAD study group**, & for the Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI). (2019). Differential default mode network trajectories in asymptomatic individuals at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 15(7), 940-950. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.006>
- Chiu, Y.-C., Jiang, J., & Egner, T. (2017). The Caudate Nucleus Mediates Learning of Stimulus–Control State Associations. *The Journal of Neuroscience*, 37(4), 1028-1038. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0778-16.2016>
- Cole, M. W., Ito, T., & Braver, T. S. (2015). Lateral Prefrontal Cortex Contributes to Fluid Intelligence Through Multinetwork Connectivity. *Brain Connectivity*, 5(8), 497-504. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0357>
- Cole, M. W., Yarkoni, T., Repovš, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2012). Global Connectivity of Prefrontal Cortex Predicts Cognitive Control and Intelligence. *Journal of Neuroscience*, 32(26), 8988-8999. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0536-12.2012>
- Contreras, J. A., Goñi, J., Risacher, S. L., Amico, E., Yoder, K., Dziedzic, M., West, J. D., McDonald, B. C., Farlow, M. R., Sporns, O., & Saykin, A. J. (2017). Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 40-49. <https://doi.org/10.1016/J.DADM.2016.12.004>
- Coon, D. W., & Edgerly, E. S. (2009). The Personal and Social Consequences of Alzheimer Disease. <https://www.liebertpub.com/gte>, 3(1), 29-36. <https://doi.org/10.1089/GTE.1999.3.29>
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Gaskell, P. C., Pericak-Vance, M. A., Strittmatter, W. J., Roses, A. D., Bryan Alzheimer, K., Research Center, D., Schmechel, D. E., & Bryan Alzhei-, K. (1993). Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science*, 261(5123), 921-923. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.8346443>
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Risch, N. J., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Rimmler, J. B., Locke, P. A., Conneally, P. M., Schmader, K. E., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L., & Pericak-Vance, M. A. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele

for late onset Alzheimer disease. *Nature Genetics*, 7(2), 180-184.
<https://doi.org/10.1038/NG0694-180>

- Corriveau-Lecavalier, N., Rajah, M. N., Mellah, S., & Belleville, S. (2021). Latent patterns of task-related functional connectivity in relation to regions of hyperactivation in individuals at risk of Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 30, 102643.
<https://doi.org/10.1016/J.NICL.2021.102643>
- Cotelli, M., Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Maioli, C., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2012). Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment. *Neurocase*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13554794.2011.588176>
- Cui, H., Ren, R., Lin, G., Zou, Y., Jiang, L., Wei, Z., Li, C., Wang, G., & Yu, J. T. (2019). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induced Hypoconnectivity Within the Default Mode Network Yields Cognitive Improvements in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 69(4), 1137-1151.
<https://doi.org/10.3233/JAD-181296>
- Dam, N. T. Van, Sano, M., Mitsis, E. M., Grossman, H. T., Gu, X., Park, Y., Hof, P. R., & Fan, J. (2013). Functional Neural Correlates of Attentional Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLOS ONE*, 8(1), e54035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054035>
- Deng, S., Sun, L., Chen, W., Liu, X., & Chen, S. (2021). Effect of APOE ϵ 4 on Functional Brain Network in Patients with Subjective Cognitive Decline: A Resting State Functional MRI Study. *International Journal of General Medicine*, 14, 9761-9771.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S342673>
- Deshpande, G., Laconte, S., Peltier, S., & Hu, X. (2009). Integrated local correlation: a new measure of local coherence in fMRI data. *Wiley Online Library* G Deshpande, S LaConte, S Peltier, X Hu Human brain mapping, 2009•Wiley Online Library, 30(1), 13-23.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20482>
- Dillen, K. N. H., Jacobs, H. I. L., Kukolja, J., von Reutern, B., Richter, N., Onur, Ö. A., Dronse, J., Langen, K. J., & Fink, G. R. (2016). Aberrant functional connectivity differentiates retrosplenial cortex from posterior cingulate cortex in prodromal Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 44, 114-126. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2016.04.010>
- Dixon, M. L., Moodie, C. A., Goldin, P. R., Farb, N., Heimberg, R. G., Zhang, J., & Gross, J. J. (2022). Frontoparietal and Default Mode Network Contributions to Self-Referential Processing in Social Anxiety Disorder. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 22(1), 187-198.
<https://doi.org/10.3758/S13415-021-00933-6>
- Dong, C., Liu, T., Wen, W., Kochan, N. A., Jiang, J., Li, Q., Liu, H., Niu, H., Zhang, W., Wang, Y., Brodaty, H., & Sachdev, P. S. (2018). Altered functional connectivity strength in informant-reported subjective cognitive decline: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 10, 688-697.
<https://doi.org/10.1016/J.DADM.2018.08.011>
- Dosenbach, N. U. F., Visscher, K. M., Palmer, E. D., Miezin, F. M., Wenger, K. K., Kang, H. C., Burgund, E. D., Grimes, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2006). A Core System for the Implementation of Task Sets. *Neuron*, 50(5), 799-812.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.031>
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Shen, Q., Barker, W., Greig, M. T., Varon, D., Murray, M. E., Dickson, D. W., Duara, R., Loewenstein, D. A., Shen, Q., Barker, W., Greig, M. T., Varon, D.,

- Murray, M. E., & Dickson, D. W. (2013). Regional patterns of atrophy on MRI in Alzheimer's disease: Neuropsychological features and progression rates in the ADNI cohort. *Advances in Alzheimer's Disease*, 2(4), 135-147. <https://doi.org/10.4236/AAD.2013.24019>
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J. F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Jack, C. R. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 12(3), 292-323. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2016.02.002>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet Neurology*, 20(6), 484-496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Dubois, B., Villain, N., Schneider, L., Fox, N., Campbell, N., Galasko, D., Kivipelto, M., Jessen, F., Hanseeuw, B., Boada, M., Barkhof, F., Nordberg, A., Froelich, L., Waldemar, G., Frederiksen, K. S., Padovani, A., Planche, V., Rowe, C., Bejanin, A., ... Frisoni, G. B. (2024). Alzheimer Disease as a Clinical-Biological Construct—An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurology*, 81(12), 1304-1311. <https://doi.org/10.1001/JAMANEUROL.2024.3770>
- Dukelow, S. P., DeSouza, J. F. X., Culham, J. C., van den Berg, A. V., Menon, R. S., & Vilis, T. (2001). Distinguishing Subregions of the Human MT+ Complex Using Visual Fields and Pursuit Eye Movements. *Journal of Neurophysiology*, 86(4), 1991-2000. <https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1991>
- Ekstrom, A. (2010). How and when the fMRI BOLD signal relates to underlying neural activity: The danger in dissociation. *Brain Research Reviews*, 62(2), 233-244. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRESREV.2009.12.004>
- Elman, J. A., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2016). Effects of Beta-Amyloid on Resting State Functional Connectivity Within and Between Networks Reflect Known Patterns of Regional Vulnerability. *Cerebral Cortex*, 26(2), 695-707. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu259>
- Elman, J. A., Oh, H., Madison, C. M., Baker, S. L., Vogel, J. W., Marks, S. M., Crowley, S., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2014). Neural compensation in older people with brain amyloid- β deposition. *Nature Neuroscience* 2014 17:10, 17(10), 1316-1318. <https://doi.org/10.1038/nn.3806>
- Elwood, R. W. (1995). The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*, 5(3), 173-201. <https://doi.org/10.1007/BF02214761/METRICS>
- Esposito, R., Cieri, F., Chiacchiaretta, P., Cera, N., Lauriola, M., Di Giannantonio, M., Tartaro, A., & Ferretti, A. (2017). Modifications in resting state functional anticorrelation between default mode network and dorsal attention network: comparison among young adults, healthy elders and mild cognitive impairment patients. *Brain Imaging and Behavior* 2017 12:1, 12(1), 127-141. <https://doi.org/10.1007/S11682-017-9686-Y>
- Facal, D., Valladares-Rodriguez, S., Lojo-Seoane, C., Pereiro, A. X., Anido-Rifon, L., & Juncos-Rabadán, O. (2019). Machine learning approaches to studying the role of cognitive reserve in

- conversion from mild cognitive impairment to dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(7), 941-949. <https://doi.org/10.1002/GPS.5090>
- Fan, D. Y., & Wang, Y. J. (2020). Early Intervention in Alzheimer's Disease: How Early is Early Enough? *Neuroscience Bulletin*, 36(2), 195-197. <https://doi.org/10.1007/S12264-019-00429-X/METRICS>
- Farrer, L., Cupples, L., Haines, J., Hyman, B., Jama, W. K., & 1997, undefined. (1998). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *jamanetwork.com*. <https://doi.org/10.1001/jama.279.8.581a>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384-400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050-11055. <https://doi.org/10.1073/PNAS.200033797>
- Fleck, J. I. (2017). The Impact of Age and Cognitive Reserve on Resting-State Brain Connectivity. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 13.
- Fleisher, A. S., Chen, K., Liu, X., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Protas, H., Joshi, A. D., Sabbagh, M., Sadowsky, C. H., Sperling, R. A., Clark, C. M., Mintun, M. A., Pontecorvo, M. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Johnson, K. A., Carpenter, A. P., Skovronsky, D. M., & Reiman, E. M. (2013). Apolipoprotein E ϵ 4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.017>
- 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.
- Franzmeier, N., Buerger, K., Teipel, S., Stern, Y., Dichgans, M., & Ewers, M. (2017a). Cognitive reserve moderates the association between functional network anti-correlations and memory in MCI. *Neurobiology of Aging*, 50, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.013>
- Franzmeier, N., Caballero, M. Á. A., Taylor, A. N. W., Simon-Vermot, L., Buerger, K., Ertl-Wagner, B., Mueller, C., Catak, C., Janowitz, D., Baykara, E., Gesierich, B., Duering, M., & Ewers, M. (2017b). Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*, 11(2), 368-382. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9599-1>
- Franzmeier, N., Göttler, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Áraque-Caballero, M. A., Simon-Vermot, L., Taylor, A. N. W., Bürger, K., Catak, C., Janowitz, D., Müller, C., Duering, M., Sorg, C., & Ewers, M. (2017c). Resting-State Connectivity of the Left Frontal Cortex to the Default Mode and Dorsal Attention Network Supports Reserve in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2017.00264>
- Gardini, S., Venneri, A., Sambataro, F., Cuetos, F., Fasano, F., Marchi, M., Crisi, G., & Caffarra, P. (2015). Increased Functional Connectivity in the Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment: A Maladaptive Compensatory Mechanism Associated with Poor Semantic Memory Performance. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 457-470. <https://doi.org/10.3233/JAD-142547>

- George, D. R., Whitehouse, P. J., & Ballenger, J. (2011). The Evolving Classification of Dementia: Placing the DSM-V in a Meaningful Historical and Cultural Context and Pondering the Future of «Alzheimer's». *Culture, Medicine and Psychiatry*, 35(3), 417-435. <https://doi.org/10.1007/S11013-011-9219-X/METRICS>
- Goedert, M., Clavaguera, F., & Tolnay, M. (2010). The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends in Neurosciences*, 33(7), 317-325. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2010.04.003/ASSET/96B5E73F-A2FF-4896-8760-5DD9465F9B82/MAIN.ASSETS/GR5.JPG>
- Goelman, G. (2004). Radial correlation contrast—A functional connectivity MRI contrast to map changes in local neuronal communication. *NeuroImage*, 23(4), 1432-1439. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.07.050>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Albea, J. G. (1986). *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados*.
- Goulden, N., Khusnulina, A., Davis, N. J., Bracewell, R. M., Bokde, A. L., McNulty, J. P., & Mullins, P. G. (2014). The salience network is responsible for switching between the default mode network and the central executive network: Replication from DCM. *NeuroImage*, 99, 180-190. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.05.052>
- Griffis, J. C., Elkhatali, A. S., Burge, W. K., Chen, R. H., & Visscher, K. M. (2015). Retinotopic patterns of background connectivity between V1 and fronto-parietal cortex are modulated by task demands. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00338>
- Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 246-255. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2015.08.001>
- Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A. M., Van De Wiel, L., Middelkoop, H. A. M., Van Buchem, M. A., Van Der Grond, J., & Rombouts, S. A. R. B. (2013). Increased Functional Connectivity and Brain Atrophy in Elderly with Subjective Memory Complaints. <https://home.liebertpub.com/brain>, 3(4), 353-362. <https://doi.org/10.1089/BRAIN.2013.0144>
- Hafkemeijer, A., van der Grond, J., & Rombouts, S. A. R. B. (2012). Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 431-441. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2011.07.008>
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256(5054), 184-185. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1566067/ASSET/74A758CB-215F-4A8E-9AAA-05F4D89DA62A/ASSETS/SCIENCE.1566067.FP.PNG>
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, 12(C), 383-388. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(91\)90609-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(91)90609-V)
- He, H., Li, Y., Chen, Q., Wei, D., Shi, L., Wu, X., & Qiu, J. (2021). Tracking resting-state functional connectivity changes and mind wandering: A longitudinal neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 150. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2020.107674>
- He, X., Qin, W., Liu, Y., Zhang, X., Duan, Y., Song, J., Li, K., Jiang, T., & Yu, C. (2014). Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3446-3464. <https://doi.org/10.1002/HBM.22414>

- Hennig, J., Speck, O., Koch, M. A., & Weiller, C. (2003). Functional magnetic resonance imaging: A review of methodological aspects and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 18(1), 1-15. <https://doi.org/10.1002/JMRI.10330>
- Hipp, J. F., & Siegel, M. (2015). BOLD fMRI correlation reflects frequency-specific neuronal correlation. *Current Biology*, 25(10), 1368-1374. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.03.049>
- Hsu, C. F., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2016). Electrophysiological evidence during episodic prospection implicates medial prefrontal and bilateral middle temporal gyrus. *Brain Research*, 1644, 296-305. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2016.03.040>
- Huijbers, W., Pennartz, C. M. A., Cabeza, R., & Daselaar, S. M. (2011). The Hippocampus Is Coupled with the Default Network during Memory Retrieval but Not during Memory Encoding. *PLOS ONE*, 6(4), e17463. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017463>
- Huk, A. C., Dougherty, R. F., & Heeger, D. J. (2002). Retinotopy and Functional Subdivision of Human Areas MT and MST. *The Journal of Neuroscience*, 22(16), 7195-7205. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-16-07195.2002>
- Jack, C. R., Andrews, S. J., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafii, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 2024 30:8, 30(8), 2121-2124. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02988-7>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2018.02.018>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., Jagust, W. J., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Scheltens, P., Sperling, R. A., & Dubois, B. (2016). A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539-547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Boeve, B. F., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (2000). Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55(4), 484-489. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.4.484>
- Jackson, R. J., Hyman, B. T., & Serrano-Pozo, A. (2024). Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology* 2024 20:8, 20(8), 457-474. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00988-2>
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., Visser, P. J., Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., Van Berckel, B. N. M., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J., ... Zetterberg, H. (2015). Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia: A Meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2015.4668>
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., Rabin, L., Rentz, D. M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A. J., Sikkes, S. A. M., Smart, C. M., Wolfsgruber, S., & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30368-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30368-0)

- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K. A., Van Der Flier, W. M., Glodzik, L., Van Harten, A. C., De Leon, M. J., McHugh, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., Mosconi, L., Osorio, R. S., Perrotin, A., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2014.01.001>
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., Van Den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S. G., Romberg, H. P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., & Bickel, H. (2010). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment: Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414-422. <https://doi.org/10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2010.30>
- Jiang, J., Liu, T., Crawford, J. D., Kochan, N. A., Brodaty, H., Sachdev, P. S., & Wen, W. (2020). Stronger bilateral functional connectivity of the frontoparietal control network in near-centenarians and centenarians without dementia. *NeuroImage*, 215, 116855. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116855>
- Jin, X., Liang, X., & Gong, G. (2020). Functional Integration Between the Two Brain Hemispheres: Evidence From the Homotopic Functional Connectivity Under Resting State. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 572315. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2020.00932/BIBTEX>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., Moebus, S., Pundt, N., Reid, A., Hoffstaedter, F., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Cichon, S., Nöthen, M. M., Shah, N. J., Zilles, K., & Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, 89, 28-44. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>
- Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F., Petersen, R. C., Weiner, M. W., & Jack, C. R. (2016). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 139(2), 547-562. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWV338>
- Joo, S. H., Lee, C. U., & Lim, H. K. (2016). Apathy and intrinsic functional connectivity networks in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 61-67. <https://doi.org/10.2147/NDT.S123338>
- Williams, J.R. (2008). The Declaration of Helsinki and public health. *SciELO Public Health*. https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/bwho/v86n8/22.pdf
- Kim, H. (2015). Encoding and retrieval along the long axis of the hippocampus and their relationships with dorsal attention and default mode networks: The HERNET model. *Hippocampus*, 25(4), 500-510. <https://doi.org/10.1002/HIPO.22387>
- Kim, H., & Hongkeun Kim, C. (2019). Neural activity during working memory encoding, maintenance, and retrieval: A network-based model and meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 40(17), 4912-4933. <https://doi.org/10.1002/HBM.24747>
- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Petersen, L. E., McDonald, W. C., Braak, H., & Petersen, R. C. (2003). Neuropathology of Cognitively Normal Elderly. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 62(11), 1087-1095. <https://doi.org/10.1093/JNEN/62.11.1087>

- Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., Bocharov, A. V., Levin, E. A., & Rudych, P. D. (2021). The default mode network in self- and other-referential processing: effect of cultural values. *Culture and Brain*, 9(2), 144-160. <https://doi.org/10.1007/S40167-020-00094-2>
- Koziol, L. F., Barker, L. A., & Jansons, L. (2016). Conceptualizing Developmental Language Disorders: A Theoretical Framework Including the Role of the Cerebellum in Language-Related Functioning. *The Linguistic Cerebellum*, 223-256. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801608-4.00010-4>
- Krebs, C., Brill, E., Minkova, L., Federspiel, A., Kellner-Weldon, F., Wyss, P., Teunissen, C. E., Van Harten, A. C., Seydell-Greenwald, A., Klink, K., Züst, M. A., Brem, A. K., Klöppel, S., & Gawryluk, J. R. (2023). Investigating Compensatory Brain Activity in Older Adults with Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 93(1), 107-124. <https://doi.org/10.3233/JAD-221001>
- Kurkinen, M., Fułek, M., Fułek, K., Beszlej, J. A., Kurpas, D., & Leszek, J. (2023). The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: Should We Change Our Thinking? *Biomolecules* 2023, Vol. 13, Page 453, 13(3), 453. <https://doi.org/10.3390/BIOM13030453>
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., Glahn, D. C., Beckmann, C. F., Smith, S. M., & Fox, P. T. (2011). Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 4022-4037. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00077
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3_Part_1), 179-186. https://doi.org/10.1093/GERONT/9.3_PART_1.179
- Lee, D., Park, J. Y., & Kim, W. J. (2023). Altered functional connectivity of the default mode and dorsal attention network in subjective cognitive decline. *Journal of Psychiatric Research*, 159, 165-171. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2023.01.040>
- Li, H., Tan, C. C., Tan, L., & Xu, W. (2023). Predictors of cognitive deterioration in subjective cognitive decline: evidence from longitudinal studies and implications for SCD-plus criteria. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 94(10), 844-854. <https://doi.org/10.1136/JNNP-2022-330246>
- Li, M., Zheng, G., Zheng, Y., Xiong, Z., Xia, R., Zhou, W., Wang, Q., Liang, S., Tao, J., & Chen, L. (2017). Alterations in resting-state functional connectivity of the default mode network in amnesic mild cognitive impairment: An fMRI study. *BMC Medical Imaging*, 17(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/S12880-017-0221-9/FIGURES/4>
- Li, S., Daamen, M., Scheef, L., Gaertner, F. C., Buchert, R., Buchmann, M., Buerger, K., Catak, C., Dobisch, L., Drzezga, A., Ertl-Wagner, B., Essler, M., Fliessbach, K., Haynes, J. D., Incesoy, E. I., Kilimann, I., Krause, B. J., Lange, C., Laske, C., ... Boecker, H. (2021). Abnormal Regional and Global Connectivity Measures in Subjective Cognitive Decline Depending on Cerebral Amyloid Status. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 79(2), 493-509. <https://doi.org/10.3233/JAD-200472>
- Li, W., Qin, W., Liu, H., Fan, L., Wang, J., Jiang, T., & Yu, C. (2013). Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *NeuroImage*, 78, 46-58. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.04.011>

- Li, X., & Zhang, Z. J. (2015). Neuropsychological and Neuroimaging Characteristics of Amnestic Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Selective Overview. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(10), 776-783. <https://doi.org/10.1111/CNS.12391>
- Li, X.-Y., Yuan, L.-X., Zhou, F.-F., Ding, C.-C., Guo, T.-F., Du, W.-Y., Jiang, J.-H., Jessen, F., Zang, Y.-F., & Han, Y. (2021). Convergent abnormalities of β -amyloid deposition, glucose metabolism, and fMRI activity in the dorsal precuneus in subjective cognitive decline. *medRxiv*, 2021.04.14.21255317. <https://doi.org/10.1101/2021.04.14.21255317>
- Liang, J., Li, Y., Liu, H., Zhang, S., Wang, M., Chu, Y., Ye, J., Xi, Q., & Zhao, X. (2020). Increased intrinsic default-mode network activity as a compensatory mechanism in aMCI: a resting-state functional connectivity MRI study. *Aging*, 12(7), 5907-5919. <https://doi.org/10.18632/AGING.102986>
- 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>
- Liu, J., Ji, J., Jia, X., & Zhang, A. (2020). Learning Brain Effective Connectivity Network Structure Using Ant Colony Optimization Combining With Voxel Activation Information. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 24(7), 2028-2040. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2019.2946676>
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Día, J. L., de la C  mara, C., Ventura, T., Morales As  n, F., Fernando Pascual, L., Monta  es, J.   ., & Aznar, S. (1999). Revalidaci  n y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)*, 112(20), 767-774.
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25-33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., M  rillat, S., & J  ncke, L. (2020). Functional dedifferentiation of associative resting state networks in older adults - A longitudinal study. *NeuroImage*, 214, 116680. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680>
- Marasco, R. A. (2020). Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *The American Journal of Managed Care*, 26(8 Suppl), S177-S183. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2020.88482>
- Marek, S., & Dosenbach, N. U. F. (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 20(2), 133. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>
- Martínez de la Iglesia, J., On  s Vilches, M. C., Due  as Herrero, R., Albert Colomer, C., Aguado Tabern  , C., & Luque Luque, R. (2002). The Spanish version of the Yesavage abbreviated questionnaire (GDS) to screen depressive dysfunctions in patients older than 65 years. *Medifam*, 12(10), 26-40. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1131-57682002001000003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- Martuzzi, R., Ramani, R., Qiu, M., & Shen, X. (2011). A whole-brain voxel based measure of intrinsic connectivity contrast reveals local changes in tissue connectivity with anesthetic without a priori assumptions. *ElsevierR Martuzzi, R Ramani, M Qiu, X Shen, X Papademetris, RT ConstableNeuroimage, 2011•Elsevier*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191100721X>

- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1, 1(1), 1-18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- Matsuoka, T., Ueno, D., Ismail, Z., Rubinstein, E., Uchida, H., Mimura, M., & Narumoto, J. (2021). Neural Correlates of Mild Behavioral Impairment: A Functional Brain Connectivity Study Using Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Alzheimer's Disease*, 83(3), 1221-1231. <https://doi.org/10.3233/JAD-210628>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939-944. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2011.03.005>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Mielke, M. M., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Lowe, V. J., Roberts, R. O., Geda, Y. E., Swenson-Dravis, D. M., Boeve, B. F., Senjem, M. L., Vemuri, P., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2012). Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. *Neurology*, 79(15), 1570-1577. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31826E2696>
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S., & Lapidus, K. A. B. (2016). Focus: The Aging Brain: The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 49. <https://pmc/articles/PMC4797836/>
- Monsell, S. E., Mock, C., Hassenstab, J., Roe, C. M., Cairns, N. J., Morris, J. C., & Kukull, W. (2014). Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*, 83(5), 434-440. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000650>
- Morris, J. C., Roe, C. M., Xiong, C., Fagan, A. M., Goate, A. M., Holtzman, D. M., & Mintun, M. A. (2010). APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Wiley Online Library:JC Morris, CM Roe, C Xiong, AM Fagan, AM Goate, DM Holtzman, MA MintunAnnals of neurology*, 2010•Wiley Online Library, 67(1), 122-131. <https://doi.org/10.1002/ana.21843>
- Murman, D. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, 36(03), 111-121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- Nashiro, K., Sakaki, M., Braskie, M. N., & Mather, M. (2017). Resting-state networks associated with cognitive processing show more age-related decline than those associated with emotional processing. *Neurobiology of Aging*, 54, 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.003>
- Nieto-Castanon, A. (2020). *Handbook of functional connectivity magnetic resonance imaging methods in CONN*.

<https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=L3TNDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA3&dq=conn+toolbox+handbook&ots=4aOLMnppcx&sig=GZwzdEAgiI0xzdsBfpH3rE-EsLs>

- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research*, 24(3), 218-226. <https://doi.org/10.3275/7800>
- Oh, H., Steffener, J., Razlighi, Q. R., Habeck, C., Liu, D., Gazes, Y., Janicki, S., & Stern, Y. (2015). A β -related hyperactivation in frontoparietal control regions in cognitively normal elderly. *Neurobiology of Aging*, 36(12), 3247-3254. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.016>
- Olsson, T. T., Klementieva, O., & Gouras, G. K. (2018). Prion-like seeding and nucleation of intracellular amyloid- β . *Neurobiology of Disease*, 113, 1-10. <https://doi.org/10.1016/J.NBD.2018.01.015>
- Oltu, B., Akşahin, M. F., & Kibaroglu, S. (2021). A novel electroencephalography based approach for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment detection. *Biomedical Signal Processing and Control*, 63, 102223. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102223>
- Orellana, C., Ferreira, D., Muehlboeck, J. S., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soininen, H., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & Westman, E. (2016). Measuring global brain atrophy with the brain volume/cerebrospinal fluid index: Normative values, cut-offs and clinical associations. *Neurodegenerative Diseases*, 16(1-2), 77-86. <https://doi.org/10.1159/000442443>
- Oschmann, M., Gawryluk, J. R., & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2020). A Longitudinal Study of Changes in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Functional Connectivity Networks During Healthy Aging. *Brain Connectivity*, 10(7), 377-384. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0724>
- Palmqvist, S., Tideman, P., Mattsson-Carlsson, N., Schindler, S. E., Smith, R., Ossenkoppele, R., Calling, S., West, T., Monane, M., Verghese, P. B., Braunstein, J. B., Blennow, K., Janelidze, S., Stomrud, E., Salvadó, G., & Hansson, O. (2024). Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care. *JAMA*, 332(15), 1245-1257. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2024.13855>
- Parhizkar, S., & Holtzman, D. M. (2022). APOE mediated neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Seminars in Immunology*, 59, 101594. <https://doi.org/10.1016/J.SMIM.2022.101594>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*, 60, 173-196. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PSYCH.59.103006.093656>
- Parker, A. F., Ohlhauser, L., Scarapicchia, V., Smart, C. M., Szeke, C., & Gawryluk, J. R. (2022). A Systematic Review of Neuroimaging Studies Comparing Individuals with Subjective Cognitive Decline to Healthy Controls. *Journal of Alzheimer's Disease*, 86(4), 1545-1567. <https://doi.org/10.3233/JAD-215249>
- Parker, A. F., Smart, C. M., Scarapicchia, V., & Gawryluk, J. R. (2020). Identification of Earlier Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Multimodal Neuroimaging Study of Individuals with Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 77(3), 1067-1076. <https://doi.org/10.3233/JAD-200299>

- Parnetti, L., Chipi, E., Salvadori, N., D'Andrea, K., & Eusebi, P. (2019). Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's Research and Therapy*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-018-0459-7>
- Pereiro, A. X., Ramos-Lema, S., Juncos-Rabadán, O., Facal, D., & Lojo-Seoane, C. (2015). Normative scores of the Cambridge Cognitive Examination-Revised in healthy Spanish population. *Psicothema*. <https://doi.org/10.7334/psicothema2014.169>
- Pereiro, A. X., Valladares-Rodríguez, S., Felpete, A., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., Mallo, S. C., Facal, D., Anido-Rifón, L., Belleville, S., & Juncos-Rabadán, O. (2021). Relevance of Complaint Severity in Predicting the Progression of Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Machine Learning Approach. *Journal of Alzheimer's Disease*, 82(3), 1229-1242. <https://doi.org/10.3233/JAD-210334>
- Pérez-Blanco, L., Felpete-López, A., Nieto-Vieites, A., Lojo-Seoane, C., Campos-Magdaleno, M., Fernández-Feijoo, F., Juncos-Rabadán, O., & Pereiro, A. X. (2024). Predicting progression of cognitive decline to dementia using dyadic patterns of subjective reporting: evidence from the CompAS longitudinal study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16, 1319743. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2024.1319743/BIBTEX>
- Persson, J., Pudas, S., Nilsson, L.-G., & Nyberg, L. (2014). Longitudinal assessment of default-mode brain function in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(9), 2107-2117. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.012>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2016). Mild Cognitive Impairment. *Continuum : Lifelong Learning in Neurology*, 22(2 Dementia), 404-418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 275(3), 214-228. <https://doi.org/10.1111/joim.12190>
- 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(3), 303-308. <https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.56.3.303>
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., ... R. M.-A. of, & 2001, undefined. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *jamanetwork.com*, 58(12), 1985-1992. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>
- Potvin, O., Dieumegarde, L., Duchesne, S., Initiative, the A. D. N., CIMA-Q, the, & groups, the C. (2022). NOMIS: Quantifying morphometric deviations from normality over the lifetime of the adult human brain. *bioRxiv*, 2021.01.25.428063. <https://doi.org/10.1101/2021.01.25.428063>
- Price, J. L., & Morris, J. C. (1999). *Tangles and Plaques in Nondemented Aging and «Preclinical» Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.1002/1531-8249>
- Qian, J., Wolters, F. J., Beiser, A., Haan, M., Ikram, M. A., Karlawish, J., Langbaum, J. B., Neuhaus, J. M., Reiman, E. M., Roberts, J. S., Seshadri, S., Tariot, P. N., Woods, B. M. C., Betensky, R. A., & Blacker, D. (2017). APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLOS Medicine*, 14(3), e1002254. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PMED.1002254>

- Rabin, L. A., Smart, C. M., Crane, P. K., Amariglio, R. E., Berman, L. M., Boada, M., Buckley, R. F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K. A., Gifford, K. A., Jefferson, A. L., Jessen, F., Katz, M. J., Lipton, R. B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M. M., Molinuevo, J. L., ... Sikkes, S. A. M. (2015). Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(S1), S63-S86. <https://doi.org/10.3233/JAD-150154>
- 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rami, L., Mollica, M. A., García-Sánchez, C., Saldafia, J., Sanchez, B., Sala, I., Valls-Pedret, C., Castellvi, M., Olives, J., & Molinuevo, J. L. (2014). The subjective cognitive decline questionnaire (SCD-Q): A validation study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 41(2), 453-466. <https://doi.org/10.3233/JAD-132027>
- Rao, Y. L., Ganaraja, B., Murlimanju, B. V., Joy, T., Krishnamurthy, A., & Agrawal, A. (2022). Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*, 12(2), 55. <https://doi.org/10.1007/S13205-022-03123-4>
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Leon, M. J. de, Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., Borenstein, J., George, A. E., Shulman, E., Steinberg, G., & Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101-114. <https://doi.org/10.1002/ddr.430150203>
- Reiss, A. B., Pinkhasov, A., Hellis, E., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2022). Informal Caregiving and Alzheimer's Disease: The Psychological Effect. *Medicina* 2023, Vol. 59, Page 48, 59(1), 48. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA59010048>
- Resnick, S. M., Sojkova, J., Zhou, Y., An, Y., Ye, W., Holt, D. P., Dannals, R. F., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ferrucci, L., Kraut, M. A., & Wong, D. F. (2010). Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology*, 74(10), 807-815. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3181D3E3E9>
- Richter, N., Michel, A., Onur, O. A., Kracht, L., Dietlein, M., Tittgemeyer, M., Neumaier, B., Fink, G. R., & Kukulja, J. (2017). White matter lesions and the cholinergic deficit in aging and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 53, 27-35. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2017.01.012>
- Risk, S. B., Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., Stubbs, B., & Mitchell, A. J. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439-451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Rivas-Fernández, M. A., Varela-López, B., Zurrón, M., Lindín, M., Díaz, F., & Galdo-Alvarez, S. (2024). Subjective cognitive decline is associated with altered patterns of brain activity and connectivity during performance of an old/new recognition memory task. *Biological Psychology*, 193, 108882. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2024.108882>
- Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Sanchez, A., & Rodriguez, M. (2019). The functional interaction of the brain default network with motor networks is modified by aging. *Behavioural Brain Research*, 372. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2019.112048>

- Roiser, J. P., Linden, D. E., Gorno-Tempinin, M. L., Moran, R. J., Dickerson, B. C., & Grafton, S. T. (2016). Minimum statistical standards for submissions to Neuroimage: Clinical. *NeuroImage: Clinical*, 12, 1045-1047. <https://doi.org/10.1016/J.NICL.2016.08.002>
- Rolls, E. T., Huang, C.-C., Lin, C.-P., Feng, J., & Joliot, M. (2020). Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*, 206, 116189. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116189>
- Roses, A. D. (1996). Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease. *Annual Review of Medicine*, 47, 387-400. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MED.47.1.387>
- Roth, M., Huppert, F., Mountjoy, C., & Tym, E. (2015). *CAMDEX-R: Prueba de Exploración Cambridge revisada para la valoración de los trastornos mentales en la vejez*. <https://pseaconsultores.com/wp-content/uploads/2020/10/CAMDEX-R.-Prueba-de-Exploracion-Cambridge-Revisada-para-la-Valoracion-de-los-Trastornos-Mentales-en-la-Vejez.pdf>
- Roth, M., Tym, E., Mountjoy, C. Q., Huppert, F. A., Hendrie, H., Verma, S., & Goddard, R. (1986). CAMDEX: A Standardised Instrument for the Diagnosis of Mental Disorder in the Elderly with Special Reference to the Early Detection of Dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 149(6), 698-709. <https://doi.org/10.1192/bjp.149.6.698>
- Rountree, S. D., Waring, S. C., Chan, W. C., Lupo, P. J., Darby, E. J., & Doody, R. S. (2007). Importance of Subtle Amnesic and Nonamnesic Deficits in Mild Cognitive Impairment: Prognosis and Conversion to Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(6), 476-482. <https://doi.org/10.1159/000110800>
- Saad, Z. S., Reynolds, R. C., Jo, H. J., Gotts, S. J., Chen, G., Martin, A., & Cox, R. W. (2013). Correcting brain-wide correlation differences in resting-state fMRI. *Brain Connectivity*, 3(4), 339-352. <https://doi.org/10.1089/BRAIN.2013.0156>
- Sandrini, M., Manenti, R., Brambilla, M., Cobelli, C., Cohen, L. G., & Cotelli, M. (2016). Older adults get episodic memory boosting from noninvasive stimulation of prefrontal cortex during learning. *Neurobiology of Aging*, 39, 210-216. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2015.12.010>
- Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D., McHugh, T. L., & Mamourian, A. C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, 67(5), 834-842. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000234032.77541.A2>
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X.-N., Holmes, A. J., Eickhoff, S. B., & Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cerebral Cortex*, 28(9), 3095-3114. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx179>
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepen, N., Kölsch, H., Popp, J., Daamen, M., Psych, D., Gorris, D., Heneka, M. T., Boecker, H., Biersack, H. J., Maier, W., Schild, H. H., Wagner, M., & Jessen, F. (2012). Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*, 79(13), 1332-1339. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E31826C1A8D>
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the «default system» of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457-467. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>

- Schridde, U., Khubchandani, M., Motelow, J. E., Sanganahalli, B. G., Hyder, F., & Blumenfeld, H. (2008). Negative BOLD with Large Increases in Neuronal Activity. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1814-1827. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM208>
- Schultz, A. P., Chhatwal, J. P., Hedden, T., Mormino, E. C., Hanseeuw, B. J., Sepulcre, J., Huijbers, W., LaPoint, M., Buckley, R. F., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2017). Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the Default Mode and Salience Networks Track with Amyloid and Tau in Clinically Normal Individuals. *Journal of Neuroscience*, 37(16), 4323-4331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017>
- Seeley, W. W. (2019). The Salience Network: A Neural System for Perceiving and Responding to Homeostatic Demands. *Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878-9882. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1138-17.2019>
- Serra, L., Bonarota, S., Di Domenico, C., Caruso, G., Giulietti, G., Caltagirone, C., Cercignani, M., & Bozzali, M. (2023). Preclinical Brain Network Abnormalities in Patients with Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 95(3), 1119-1131. <https://doi.org/10.3233/JAD-230536>
- Sheikh, J. I., & Yesavage, J. A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*, 5, 165-173. https://doi.org/10.1300/J018v05n01_09
- Shirer, W. R., Jiang, H., Price, C. M., Ng, B., & Greicius, M. D. (2015). Optimization of rs-fMRI Pre-processing for Enhanced Signal-Noise Separation, Test-Retest Reliability, and Group Discrimination. *NeuroImage*, 117, 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.015>
- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., Siddarth, P., Bookheimer, S. Y., Miller, K. J., Lavretsky, H., Burggren, A. C., Cole, G. M., Vinters, H. V., Thompson, P. M., Huang, S.-C., Satyamurthy, N., Phelps, M. E., & Barrio, J. R. (2006). PET of Brain Amyloid and Tau in Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*, 355(25), 2652-2663. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA054625>
- Smitha, K. A., Akhil Raja, K., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T. R., & Kesavadas, C. (2017). Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>, 30(4), 305-317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>
- Snitz, B. E., Wang, T., Cloonan, Y. K., Jacobsen, E., Chang, C.-C. H., Hughes, T. F., Kamboh, M. I., & Ganguli, M. (2018). Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Elsevier*, 14(6), 734-742. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.12.003>
- Snowdon, D. A. (1997). Aging and Alzheimer's disease: Lessons from the Nun Study. *Gerontologist*, 37(2), 150-156. <https://doi.org/10.1093/GERONT/37.2.150>
- Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M. J. (2012). Epidemiology of Dementias and Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 600-608. <https://doi.org/10.1016/J.ARCMED.2012.11.003>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303-317. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.016>

- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(34), 12569-12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 467-473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., Ewers, M., Franzmeier, N., Kempermann, G., Kremen, W. S., Okonkwo, O., Scarmeas, N., Soldan, A., Udeh-Momoh, C., Valenzuela, M., Vemuri, P., & Vuoksima, E. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>
- Sun, Y., Dai, Z., Li, Y., Sheng, C., Li, H., Wang, X., Radiology, X. C., & 2016, undefined. (2016). Subjective cognitive decline: mapping functional and structural brain changes—a combined resting-state functional and structural MR imaging study. *pubs.rsna.org* Y Sun, Z Dai, Y Li, C Sheng, H Li, X Wang, X Chen, Y He, Y Han *Radiology*, 2016•pubs.rsna.org, 281(1), 185-192. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151771>
- Sun, Y., Yang, F.-C., Lin, C.-P., Han, Y., & Ching-Po Lin, C. (2015). Biochemical and neuroimaging studies in subjective cognitive decline: progress and perspectives. *Wiley Online Library* Y Sun, FC Yang, CP Lin, Y Han *CNS neuroscience & therapeutics*, 2015•Wiley Online Library, 21(10), 768-775. <https://doi.org/10.1111/cns.12395>
- Tahami Monfared, A. A., Byrnes, M. J., White, L. A., & Zhang, Q. (2022). Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurology and Therapy*, 11(2), 553-569. <https://doi.org/10.1007/S40120-022-00338-8/TABLES/4>
- Thompson, P. M., Hayashi, K. M., De Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W. (2003). Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*, 23(3), 994-1005. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003>
- 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>
- van Dam, N. T., Sano, M., Mitsis, E. M., Grossman, H. T., Gu, X., Park, Y., Hof, P. R., & Fan, J. (2013). Functional Neural Correlates of Attentional Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *PLOS ONE*, 8(1), e54035. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0054035>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010a). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519-534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010b). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519-534. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2010.03.008>

- Van Der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., Von Frencckell, R., & Seron, X. (1989). *Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM)*.
<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/241972/1/QuestionnaireQAM.pdf>
- Van Dijk, K. R. A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: Theory, properties, and optimization. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 297-321.
<https://doi.org/10.1152/JN.00783.2009/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0011098670015.JPEG>
- Van Harten, A. C., Smits, L. L., Teunissen, C. E., Visser, P. J., Koene, T., Blankenstein, M. A., Scheltens, P., & Van Der Flier, W. M. (2013). Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*, 81(16), 1409-1416.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182A8418B>
- Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C. E., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Pascual-Leone, A., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2017). Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology*, 88(18), 1759-1767.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003889>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 471861. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2019.00234/BIBTEX>
- Vatansever, D., Manktelow, A. E., Sahakian, B. J., Menon, D. K., & Stamatakis, E. A. (2017). Angular default mode network connectivity across working memory load. *Human Brain Mapping*, 38(1), 41-52. <https://doi.org/10.1002/HBM.23341>
- Vergara, I., Bilbao, A., Orive, M., Garcia-Gutierrez, S., Navarro, G., & Quintana, J. M. (2012). Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-130/TABLES/3>
- Vergheze, P. B., Castellano, J. M., Garai, K., Wang, Y., Jiang, H., Shah, A., Bu, G., Frieden, C., & Holtzman, D. M. (2013). ApoE influences amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$ association in physiological conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(19). <https://doi.org/10.1073/PNAS.1220484110>
- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoëke, C., Macaulay, S. L., Martins, R., Maruff, P., Ames, D., Rowe, C. C., & Masters, C. L. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357-367.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9)
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a Frontoparietal Control System Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6), 3328-3342. <https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>
- Viviano, R. P., & Damoiseaux, J. S. (2020). Functional neuroimaging in subjective cognitive decline: Current status and a research path forward. *Alzheimer's Research and Therapy*, 12(1), 1-18.
<https://doi.org/10.1186/S13195-020-00591-9/METRICS>
- Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., Wahlund, L.-O., Larsson, E.-M., Westman, E., & Alzheimer's, D. N. I. (2014). The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and

- Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 264.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00264>
- Vossel, S., Geng, J. J., & Fink, G. R. (2014). Dorsal and Ventral Attention Systems: Distinct Neural Circuits but Collaborative Roles. *The Neuroscientist*, 20(2), 150-159.
<https://doi.org/10.1177/1073858413494269>
- Walker, L. C., Schelle, J., & Jucker, M. (2016). The Prion-Like Properties of Amyloid- β Assemblies: Implications for Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(7).
<https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A024398>
- Wang, J., Wang, K., Liu, T., Wang, L., Suo, D., Xie, Y., Funahashi, S., Wu, J., & Pei, G. (2022). Abnormal Dynamic Functional Networks in Subjective Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 16, 885126.
<https://doi.org/10.3389/FNCOM.2022.885126/BIBTEX>
- Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4(1), 1419.
<https://doi.org/10.3389/FNSYS.2010.00016/BIBTEX>
- Wang, Q., Chen, B., Zhong, X., Hou, L., Zhang, M., Yang, M., Wu, Z., Chen, X., Mai, N., Zhou, H., Lin, G., Zhang, S., & Ning, Y. (2022). Static and dynamic functional connectivity variability of the anterior-posterior hippocampus with subjective cognitive decline. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-022-01066-9>
- Wang, X., Huang, W., Su, L., Xing, Y., Jessen, F., Sun, Y., Shu, N., & Han, Y. (2020). Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 15(1), 1-27. <https://doi.org/10.1186/S13024-020-00395-3/FIGURES/2>
- Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDonald, B. C., Magee, T. R., Farlow, M. R., Gao, S., O'Neill, D. P., & 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., Qiao, K., Chen, G., Sui, D., Dong, H.-M., Wang, Y.-S., Li, H.-J., Lu, J., Zuo, X.-N., & Han, Y. (2019). Functional Connectivity Changes Across the Spectrum of Subjective Cognitive Decline, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroinformatics*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fninf.2019.00026>
- Ward, A. M., Schultz, A. P., Huijbers, W., Van Dijk, K. R. A., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2014). The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Human Brain Mapping*, 35(3), 1061-1073.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22234>
- Wechsler, D. (2002). *WAIS-III: test de inteligencia para adultos de Wechsler*.
<https://biblioteca.uazuay.edu.ec/buscar/item/79282>
- Wei, Y. C., Kung, Y. C., Huang, W. Y., Lin, C., Chen, Y. L., Chen, C. K., Shyu, Y. C., & Lin, C. P. (2022). Functional Connectivity Dynamics Altered of the Resting Brain in Subjective Cognitive Decline. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 817137.
<https://doi.org/10.3389/FNAGI.2022.817137/BIBTEX>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125-141.
<https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>

- Williams, T., Borchelt, D. R., & Chakrabarty, P. (2020). Therapeutic approaches targeting Apolipoprotein E function in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration* 2020 15:1, 15(1), 1-19. <https://doi.org/10.1186/S13024-020-0358-9>
- Wolfgruber, S., Polcher, A., ... A. K.-J. of, & 2017, undefined. (s. f.). Cerebrospinal fluid biomarkers and clinical progression in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad161252>
- Xi, Q., Zhao, X. H., Wang, P. J., Guo, Q. H., Yan, C. G., & He, Y. (2012). Functional MRI study of mild alzheimer's disease using amplitude of low frequency fluctuation analysis. *Chinese Medical Journal*, 125(5), 858-862. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0366-6999.2012.05.023>
- Yang, L., Yan, Y., Wang, Y., Hu, X., Lu, J., Chan, P., Yan, T., & Han, Y. (2018). Gradual Disturbances of the Amplitude of Low-Frequency Fluctuations (ALFF) and Fractional ALFF in Alzheimer Spectrum. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 423937. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2018.00975/BIBTEX>
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Younes, L., Albert, M., Moghekar, A., Soldan, A., Pettigrew, C., & Miller, M. I. (2019). Identifying changepoints in biomarkers during the preclinical phase of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(APR). <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2019.00074/FULL>
- Zannis, V. I., Breslow, J. L., Utermann, G., Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., Havel, R. J., Goldstein, J. L., Brown, M. S., Schonfeld, G., Hazzard, W. R., & Blum, C. (1982). *Journal of lipid research*.
- Zhang, J., Zhang, Y., Wang, J., Xia, Y., Zhang, J., & Chen, L. (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 211. <https://doi.org/10.1038/S41392-024-01911-3>
- Zhu, D., Chang, J., Freeman, S., Tan, Z., Xiao, J., Gao, Y., & Kong, J. (2014). Changes of functional connectivity in the left frontoparietal network following aphasic stroke. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00167>
- Zott, B., Busche, M. A., Sperling, R. A., & Konnerth, A. (2018). What happens with the circuit in Alzheimer's disease in mice and humans? *Annual Review of Neuroscience*, 41, 277-297. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-080317-061725>
- Zou, Q. H., Zhu, C. Z., Yang, Y., Zuo, X. N., Long, X. Y., Cao, Q. J., Wang, Y. F., & Zang, Y. F. (2008). An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *Journal of Neuroscience Methods*, 172(1), 137-141. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2008.04.012>

Sección VII. Anexos

13.1. ANEXO I: ARTÍCULOS PUBLICADOS

13.1.1. Artículo 1:

Varela-López, B., Cruz-Gómez, Á. J., Lojo-Seoane, C., Díaz, F., Pereiro, A. X., Zurrón, M., Lindín, M., & Galdo-Álvarez, S. (2022). Cognitive reserve, neurocognitive performance, and high-order resting-state networks in cognitively unimpaired aging. *Neurobiology of Aging*, 117, 151–164. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.012>.

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, España (Varela-López, B., Díaz, F., Zurrón, M., Lindín, M., y Galdo-Álvarez, S.)

Grupo de Psicofisiología y Neuroimagen, Instituto de Investigación Biomédica de Cádiz (INIBICA), Andalucía, Cádiz, España (Cruz-Gómez, Á. J.)

Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad de Santiago de Compostela, España (Lojo-Seoane y Pereiro, A. X)

Contribución específica en la publicación: Varela-López, B. realizó los análisis formales, estableciendo el marco metodológico, teórico, y participando en la adquisición de los datos. Además, realizó la redacción del primer borrador del manuscrito y la interpretación de los resultados.

Permiso de la revista: No aplica, estudio publicado como *open access*.

Empleado en el capítulo 10.

Índices de calidad:

Índice de impacto (2022): 4,7

Cuartil (2022): Q2 en la categoría GERIATRICS & GERONTOLOGY y NEUROSCIENCES.

Citas (a 19 de Diciembre de 2024): 14 (fuente: Web of Science)

Cognitive reserve, neurocognitive performance, and high-order resting-state networks in cognitively unimpaired aging

Benjamín Varela-López ^a, Álvaro Javier Cruz-Gómez ^b, Cristina Lojo-Seoane ^c, Fernando Díaz ^a, A.X. Pereiro ^c, Montserrat Zurrón ^a, Mónica Lindín ^a, Santiago Galdo-Álvarez ^a  

- ^a Department of Clinical Psychology and Psychobiology, Universidade de Santiago de Compostela, Galicia, Spain
- ^b Psychophysiology and Neuroimaging Group, Institute of Biomedical Research Cadiz (INIBICA), Andalusia, Cadiz, Spain
- ^c Department of Developmental and Educational Psychology, Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Received 24 December 2021, Revised 6 May 2022, Accepted 7 May 2022, Available online 28 May 2022, Version of Record 24 June 2022.

 [What do these dates mean?](#)



Show less 

 Add to Mendeley  Share  Cite

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2022.05.012> 

[Get rights and content](#) 

Under a Creative Commons license 

 open access

13.1.2. Artículo 2:

Varela-López, B., Zurrón, M., Lindín, M., Díaz, F., & Galdo-Alvarez, S. (2024). Compensation versus deterioration across functional networks in amnesic mild cognitive impairment subtypes. *GeroScience*, 1–18. <https://doi.org/10.1007/S11357-024-01369-9/>

Contribución específica en la publicación: Varela-López, B. realizó los análisis formales, estableciendo el marco metodológico, teórico y participando en la adquisición de los datos. Además, realizó la redacción del primer borrador del manuscrito y la interpretación de los resultados.

Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, España
Grupo de Investigación en Neurociencia Cognitiva (NeuCogA-Aging), Instituto de Psicología, USC (IPsiUS), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

Contribución específica en la publicación: Varela-López, B. realizó los análisis formales, estableciendo el marco metodológico y teórico, y participando en la adquisición de los datos. Además, realizó la redacción del manuscrito y la interpretación de los resultados.

Permiso de la revista: No aplica, estudio publicado como *open access*.

Empleado en el capítulo 12

Índices de calidad:

Índice de impacto (2023): 5.3

Cuartil (2023): Q1 en la categoría GERIATRICS & GERONTOLOGY.

Citas (a 19 de Diciembre de 2024): 14 (fuente: Web of Science)

[Home](#) > [GeroScience](#) > [Article](#)

Compensation versus deterioration across functional networks in amnestic mild cognitive impairment subtypes

ORIGINAL ARTICLE | [Open access](#) | Published: 05 October 2024

(2024) [Cite this article](#)

[Download PDF](#) 

✓ You have full access to this [open access](#) article



[GeroScience](#)

[Aims and scope](#) →

[Submit manuscript](#) →

13.2. ANEXO II: CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación en el que se enmarca esta Tesis Doctoral fue aprobado por el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia (Xunta de Galicia, España). Asimismo, los tres estudios incluidos en la Tesis se realizaron cumpliendo las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964.

Título del Proyecto: "Estudio longitudinal del deterioro cognitivo en el envejecimiento normal, DCL y EA. Efectos de un programa integrado de estimulación cognitiva por videojuegos y estimulación eléctrica transcraneal".

Código de Registro: 2017/498. Dictamen emitido por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo y el Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia, dependiente de la Secretaría Xeral de la Consellería de Sanidade de la Xunta de Galicia.

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 22 de junio de 2022 el estudio:

Título: Identificación temprana del riesgo de demencia a través de marcadores psicológicos y biológicos en un estudio longitudinal sobre el Declive Cognitivo Subjetivo (DCS) (IDENTIRISK-SCD)

Versión: Versión 1 de protocolo y Versión 2 de HIP/CI

Promotor/a: Arturo X. Pereiro Rozas

Investigador/a: Arturo X. Pereiro Rozas

Código de Registro: 2022/116

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen **FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.



Comité Territorial de Santiago y Lugo
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complexo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.
- 2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

M^a Cristina Arijón Barazal. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Raúl Franco Gutiérrez. Médico especialista en Cardiología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Ana M^a Hermida Cao. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Yago Leira Feijoo. Licenciado en Odontología.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,





Este trabajo analiza la conectividad funcional en reposo como herramienta para estudiar el continuum del Alzheimer. En el envejecimiento sano, la reserva cognitiva mejora la eficiencia de redes atencionales, favoreciendo la preservación cognitiva. En el DCS, se observó hiperconectividad en la DMN, más pronunciada en individuos con atrofia hipocámpica, junto con alteraciones en su interacción con redes de tarea. En el DCLa, la DMN mostró hiperconectividad solo en el subtipo multidominio y una disfunción en su relación con la red de saliencia progresiva en el DCLa. Además, se identificaron mecanismos de compensación y deterioro mediados por la red de control frontoparietal en el DCLa. Estos hallazgos respaldan el desarrollo de biomarcadores funcionales y terapias para etapas tempranas de la EA.