



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

***“CARACTERIZACIÓN NEUROPSICOFISIOLÓGICA Y NEURORRETROALIMENTACIÓN DE FUENTES DE CORRIENTE EN ADULTOS MAYORES SANOS CON RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO”***

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**DOCTOR EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

**Lic. Mauricio González López**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Thalía Fernández Harmony  
Instituto de Neurobiología, UNAM

COMITÉ TUTOR

Dra. Gina Lorena Quirarte  
Instituto de Neurobiología, UNAM  
Dr. Juan José Sánchez Sosa  
Facultad de Psicología, UNAM  
Dr. Rodolfo Solís Vivanco  
Facultad de Psicología, UNAM  
Dra. Thalía Harmony Baillet  
Instituto de Neurobiología, UNAM

**Juriquilla, Qro., Septiembre 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**A todos ustedes que, aunque ya no están con nosotros,  
se mantienen vivos en nuestros corazones:**

**A mi papá, Gerardo.**

**A mis abuelas, Cristina y Bertha.**

**A mis amigos, Verito, Moni, Tavo y Mariana.**

**A la Mtra. Irma Zaldivar, quien me introdujo en el apasionante  
mundo de la psicofisiología.**

**A la Dra. Josefina Ricardo, quien siempre me brindó su consejo y  
su cariño a lo largo de este proceso.**

**No, no se han ido del todo...**

## AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, Adriana, por todo su apoyo durante este proceso y por su infinito amor. A mis hermanas, Daniela y María. A Sergio, quien ha sido un segundo padre para mí. A toda mi familia, mis tíos y mis primos, que siempre muestran un gran cariño.

A todos los adultos mayores que participaron en el estudio.

A mis grandes amigas y consejeras: Yuria y Caro.

A mis amigos Mane, Alan, Alex, Martha y Ali con quienes he compartido grandes momentos.

A todos mis amigos de Ultimate y todos mis amigos del INB.

A los miembros de mi Comité Tutor, la Dra. Gina Quirarte y el Dr. Juan José Sánchez Sosa, gracias por todas sus enseñanzas y por acompañarme a lo largo de este proceso.

A los sinodales, la Dra. Thalía Harmony y el Dr. Rodolfo Solís, gracias por todas sus observaciones y el gran papel que han jugado en mi formación académica.

A todos mis compañeros de laboratorio, en especial a aquellos que contribuyeron directamente en este proyecto: Susi, Cati, Sergio, Francisca, Jorge y Javier.

A Ana Cristina Medina por su apoyo con las mediciones de cortisol. A Adriana González por su asistencia en la Unidad de Proteogenómica del INB.

A Héctor Belmont y Tere Álvarez por todo su apoyo técnico.

Finalmente, a la Dra. Thalía Fernández, Thalita, gracias por todas las enseñanzas y por tu amistad.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) por la beca otorgada durante la realización de mi doctorado (Beca 608617).

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
CAPÍTULO 1 .....	20
Localización de las fuentes de corriente del EEG en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo.	
CAPÍTULO 2 .....	35
Conectividad funcional de la red cerebral por defecto en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo.	
CAPÍTULO 3 .....	50
Atención involuntaria y funciones ejecutivas en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo.	
CAPÍTULO 4 .....	72
Regulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo: un estudio exploratorio.	
CAPÍTULO 5 .....	82
Neurorretroalimentación de fuentes de corriente en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo: una prueba de concepto.	
CONCLUSIONES GENERALES .....	91
APÉNDICE: CARÁTULA DE ARTÍCULO PUBLICADO .....	94
REFERENCIAS .....	95

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>AB</b>	Área de Brodmann
<b>AUCg</b>	Área bajo la curva con respecto a la base
<b>AUCi</b>	Área bajo la curva con respecto al incremento
<b>BOLD</b>	Dependiente de la oxigenación de la sangre
<b>DMN</b>	Red cerebral por defecto
<b>dMPFC</b>	Corteza prefrontal dorsomedial
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>FE</b>	Funciones ejecutivas
<b>GC</b>	Grupo control
<b>GDS</b>	Escala de deterioro global
<b>GR</b>	Grupo con riesgo de deterioro cognitivo
<b>HF+</b>	Formación Hipocampal
<b>HPA</b>	Hipotálamo-pituitario-adrenal
<b>IPC</b>	Corteza parietal inferior
<b>IRM</b>	Imagen por resonancia magnética
<b>LORETA</b>	Tomografía electromagnética de baja resolución
<b>LTC</b>	Corteza temporal lateral
<b>MEG</b>	Magnetoencefalograma
<b>NRA</b>	Neurorretroalimentación
<b>PCC/Rsp</b>	Cíngulo Posterior / Corteza retrospenial
<b>PREs</b>	Potenciales relacionados con eventos
<b>RMC</b>	Respuesta matutina del cortisol
<b>TNC</b>	Trastornos neurocognitivos
<b>VARETA</b>	Tomografía electromagnética de resolución variable
<b>vMPFC</b>	Corteza prefrontal ventromedial

## RESUMEN

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la prevalencia de trastornos neurocognitivos debido al incremento general en la esperanza de vida ya que la edad avanzada es el principal factor de riesgo para estos trastornos. El exceso de actividad theta en el electroencefalograma, detectado mediante un análisis cuantitativo y normativo, ha sido descrito como un marcador de riesgo de deterioro cognitivo en adultos mayores sanos.

Considerando lo anterior, se realizaron cuatro estudios en los que se compararon dos grupos de adultos mayores sanos: 1) aquellos con un electroencefalograma normal y 2) aquellos con un exceso de potencia absoluta theta. En éstos, se emplearon diversas técnicas neurobiológicas como potenciales relacionados con eventos, análisis de conectividad funcional y análisis de niveles de cortisol en saliva, así como baterías neuropsicológicas para poder caracterizar el proceso patológico de naturaleza subclínica que podría subyacer a este exceso de actividad theta. Además, se realizó un quinto estudio en el que se exploró la viabilidad de un tratamiento de neuroretroalimentación de fuentes de corriente cuyo objetivo era el de disminuir la actividad theta en el grupo con riesgo de deterioro cognitivo.

Cada uno de los estudios se presenta como un capítulo independiente con sus antecedentes, método, resultados y discusión. En general, se encontró que los participantes con riesgo de deterioro cognitivo ya exhiben evidencia de cambios a nivel neurobiológico, aunque no haya diferencias conductuales entre los grupos.

Debido a que el deterioro cognitivo no suele detectarse hasta que son evidentes los síntomas conductuales, la identificación temprana por medio del electroencefalograma, que es una herramienta relativamente económica, podría llevar a intervenciones tempranas que, incluso, pudieran retrasar la aparición de los síntomas.

## ABSTRACT

Over the past few decades, there has been an increase in the prevalence of neurocognitive disorders due to longer life expectancy, as aging is the primary risk factor for these conditions. An excess of theta activity detected by a quantitative and normative electroencephalography (qEEG) analysis has been identified as a risk factor for cognitive decline in healthy elderly individuals.

Considering this, we conducted four studies comparing two groups of healthy elderly individuals: 1) those with normal qEEG results, and 2) those with abnormally high theta absolute power values. In these studies, we employed several neurobiological tools, such as event-related potentials, functional connectivity analyses, and salivary cortisol analyses, as well as neuropsychological tests, to better understand the subclinical pathological process that may be occurring in the latter group. Additionally, a fifth study was conducted to assess the feasibility of a LORETA neurofeedback protocol aimed at reducing theta activity in older adults with excess theta activity.

Each study is presented as a separate chapter, including background, methods, results, and discussion sections. Overall, we found that participants at risk of cognitive decline already exhibited changes at a neurobiological level, despite no differences in behavioral performance between the groups.

These findings suggest that the risk for developing cognitive decline is often not detected until the clinical syndrome is established, regardless of its cause. Therefore, early identification through qEEG, which is a low-cost technique, may lead to timely interventions that could even delay the onset of symptoms.



## INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida ha experimentado un aumento progresivo a lo largo de los años a nivel mundial. En el caso específico de México, en el 2021, la esperanza media de vida alcanzó aproximadamente los 75.4 años y los adultos mayores representan el 11.6% de la población. Se ha proyectado que alcance los 76.7 años en el 2030, además de que para el 2050 la población de adultos mayores de 60 años constituirá, aproximadamente, el 27% de la población (CONAPO, 2018, 2021). Considerando que el envejecimiento acarrea diversos problemas tanto de índole físico como cognitivo, se vuelve relevante el estudio de los mecanismos que subyacen dicho fenómeno.

Se ha observado que los adultos mayores sanos presentan deterioro en ciertas funciones cognitivas, como son la atención selectiva, la atención dividida, la velocidad de procesamiento, la memoria episódica reciente y la memoria de trabajo (Salthouse, 2010).

Asimismo, la edad es el principal factor de riesgo para la incidencia de trastornos neurocognitivos (TNC), por lo que –con el aumento en la esperanza de vida– también ha aumentado la prevalencia de estos trastornos, la cual llega a ser tan alta como del 30% en los adultos mayores de 85 años (American Psychiatric Association [APA], 2013). Entre las áreas cognitivas afectadas en estos trastornos, se encuentran principalmente la memoria y las funciones ejecutivas. Además, dependiendo de su etiología y de la localización del daño cerebral, los TNC afectan de manera diferencial distintos aspectos del procesamiento cognitivo de los individuos.

Es importante señalar que, independientemente de la importancia que tiene la investigación en los procesos patológicos que acompañan al envejecimiento, el presente proyecto busca caracterizar en términos neuropsicofisiológicos a una población que es, típicamente, considerada sana. Esto contribuiría a la investigación encaminada a poder distinguir entre aquellos individuos con un envejecimiento cognitivo sano y aquellos otros que podrían estar cursando algún tipo de proceso patológico

de carácter subclínico; *i.e.*, que aún no presenta síntomas evidentes o que, incluso, podría estar enmascarado por procesos compensatorios que –eventualmente – no fueren suficientes.

Tanto en el ámbito científico como en el clínico es común que la evaluación de la función cognitiva de un individuo se haga mediante métodos conductuales que, por lo general, han sido estandarizados y cuya puntuación permite establecer un criterio de normalidad en relación con bases de datos normativas que consideran la edad y, en algunos casos, el nivel de escolaridad del individuo. Con respecto a esto, un antecedente directo del proyecto es un estudio longitudinal realizado por Prichep *et al.* (2006), en el cual se evaluó a voluntarios mayores de 60 años y se realizó un seguimiento a siete años. Los voluntarios de este estudio tuvieron, inicialmente, puntuaciones normales en escalas clínicas de deterioro cognitivo, así como puntajes dentro de rangos normales en pruebas neuropsicológicas. Siguiendo la idea anterior, estos sujetos serían considerados sanos bajo estos criterios. Sin embargo, también se registró un electroencefalograma (EEG) al momento de la evaluación conductual basal. Una vez que se repitió la evaluación conductual alrededor de siete años después, se observó que un porcentaje de ellos había desarrollado deterioro cognitivo al cabo de ese tiempo. A pesar de que las pruebas conductuales correspondían a sujetos sanos, se observó que en el registro electroencefalográfico un compuesto de medidas cuantitativas podía discriminar con una alta sensibilidad (~95%) a aquellos sujetos que desarrollarían deterioro cognitivo, siendo el exceso de actividad en el rango de frecuencias de la banda theta (4-8 Hz) el mejor predictor electroencefalográfico de deterioro (comparando con una base de datos normativa). Esta idea se retomará en el capítulo uno y se describirán los estudios que apoyan estos resultados.

La evidencia anterior nos ha llevado a plantear que, muy probablemente, exista un traslape de poblaciones que están siendo consideradas como una sola y que esto puede dar cuenta de la gran variabilidad e inconsistencia observada en los estudios realizados en la población de adultos mayores

"sanos". Este planteamiento ha llevado al desarrollo del presente proyecto de investigación que propone: a) evaluar el uso del EEG como una técnica que permita la identificación temprana de riesgo de deterioro cognitivo, utilizando técnicas funcionales como los Potenciales Relacionados con Eventos (PREs) para explorar el funcionamiento neurocognitivo de la población de adultos mayores sanos con exceso de actividad theta y b) el desarrollo de un protocolo de intervención basado en Neuroretroalimentación (NRA) que pueda normalizar la actividad electroencefalográfica theta y la determinación de su eficacia clínica.

Se ha propuesto, además, que cambios en la actividad circadiana del cortisol en adultos mayores puede contribuir a las diferencias observadas en términos de desempeño cognitivo, sugiriendo que la exposición prolongada a glucocorticoides (y la desregulación que lo acompaña) llega a suprimir la neurogénesis en áreas hipocampales y que causa atrofia dendrítica y pérdida sináptica (Cerqueira et al., 2005; Wellman, 2001), esta idea se retomará en el capítulo cuatro.

Entonces, como se mencionó anteriormente, el proyecto se centra en una población de adultos mayores que no presentan evidencia clínica de deterioro cognitivo y el objetivo general consiste en caracterizar en términos neuropsicofisiológicos a una población de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo. A continuación, se presentan los antecedentes relevantes para todo el proyecto y que servirán de base para cada uno de los estudios realizados.

### Envejecimiento neurocognitivo

El envejecimiento está asociado a la disminución de ciertas habilidades cognitivas. Estos cambios a nivel cognitivo pueden desarrollarse como parte de un envejecimiento normal o presentarse de manera más acentuada en el envejecimiento patológico y, generalmente, afectan el rendimiento funcional cotidiano de los adultos mayores.

Salthouse (2009, 2010) menciona que no todas las variables cognitivas presentan una relación negativa con la edad, especialmente aquellas que hacen énfasis en el conocimiento adquirido a lo largo de la vida, por lo que se les conoce como habilidades cristalizadas. En contraste, algunas otras habilidades, como el razonamiento secuencial, son consideradas habilidades fluidas y son más vulnerables a los efectos del envejecimiento.

En el caso de la atención, se ha observado un decremento en el desempeño de tareas asociadas a esta función cognitiva con la edad, sin embargo, no se han reportado muchas diferencias en tareas en las que se requiere dividir la atención con respecto a aquellas que involucran la atención a un solo estímulo (atención selectiva *versus* atención dividida) (Salthouse, Fristoe, Lineweaver, & Coon, 1995). Asimismo, los adultos mayores se distraen más fácilmente de una tarea que los jóvenes (Carlson, Hasher, Connelly, & Zacks, 1995) y tienen peor desempeño en tareas de ejecución continua, lo cual refleja un decremento en el proceso de atención sostenida (Mani, Bedwell, & Miller, 2005).

Por otro lado, la memoria de trabajo también presenta un decremento como consecuencia de la edad en tareas de procesamiento espacial, verbal y aritmética. Este decremento se ha observado en tres componentes principales de la memoria de trabajo: la capacidad de almacenamiento, la eficiencia de procesamiento y la efectividad en la coordinación entre actividades simultáneas, estudiadas por medio de distintas tareas, entre ellas las tareas de amplitud lectora y computacional bajo el marco teórico del modelo de memoria de trabajo de Baddeley (Baddeley y Hitch, 1974). Borella, Carretti y Beni (2008) reportan una serie de estudios y metaanálisis más recientes donde se confirma esta relación negativa entre la memoria de trabajo y el envejecimiento. Asimismo, ellos realizaron un estudio en participantes adultos de 20 a 86 años donde utilizaron dos tareas verbales y una visoespacial en la que se observó esta misma disminución de la memoria de trabajo con la edad ( $R^2 > 0.45$ ,

$p < 0.001$  para las tres tareas). Además aplicaron una tarea de inhibición, donde también se observó un decremento en el desempeño de la tarea con la edad, lo cual es evidencia de que el envejecimiento afecta a estas funciones ejecutivas (ver también Salthouse, 2005).

También hay evidencia de un decremento en la ejecución de tareas relacionadas con la memoria declarativa como función de la edad. Ronnlund et al. (2005) revisan la evidencia que existe sobre los efectos de la edad en los dos tipos de memoria declarativa: memoria semántica y memoria episódica. Ellos mencionan que la investigación ha mostrado un deterioro en la memoria episódica con la edad, mientras que la memoria semántica parece mantenerse estable hasta la vejez. Sin embargo, debido a dificultades metodológicas para alcanzar estos resultados, ellos realizaron un estudio tanto longitudinal como transversal para determinar los papeles que juegan diversas variables como el efecto de la práctica, la muerte experimental y los efectos de cohorte. Como resultado, llegaron a la conclusión de que el declive en la memoria episódica comienza alrededor de los 60 años, mientras que la memoria semántica incrementa con la edad hasta ese mismo punto y, posteriormente, comienza a deteriorarse, aunque mucho más lentamente que la memoria episódica.

Al estudiar los procesos relacionados con el lenguaje, se ha encontrado que algunos de ellos también se deterioran con la edad mientras que otros se mantienen estables o incluso mejoran. Un ejemplo de estos últimos son las tareas de vocabulario y de recuperación semántica (Laver, 2000; Taylor y Burke, 2002), donde se ha visto que los adultos mayores tienen puntuaciones más altas que los jóvenes. Por otro lado, se ha observado que los adultos mayores tienen más dificultad que los jóvenes en tareas de recuperación fonológica u ortográfica, en las cuales reportan un mayor número de experiencias de “punta de la lengua”, las cuales se vuelven más frecuentes con la edad; se ha establecido que las representaciones fonéticas son más vulnerables al envejecimiento cognitivo que las representaciones semánticas (Shafto, Burke, Stamatakis, Tam, & Tyler, 2007).

Por otro lado, también se han reportado cambios funcionales en la actividad cerebral basal durante el envejecimiento, evaluados mediante EEG. Rossini et al. (2007) reportan una disminución en la potencia del ritmo alfa como función de la edad en regiones parietales, occipitales y temporales. Asimismo, describen aumento de las ondas lentas (delta y theta), tanto en términos topográficos como de potencia, todo esto en comparación con sujetos jóvenes. Esto es consistente con la disminución de la velocidad de procesamiento que se ha observado durante el envejecimiento y que será detallado en la siguiente sección. Estos cambios comienzan a observarse a partir de los 60 años aproximadamente y serán descritos con mayor detalle en el capítulo uno.

Tomando en cuenta la evidencia expuesta hasta el momento, se han postulado diversos modelos con el fin de explicar los cambios observados como producto del envejecimiento. A continuación, se describen de forma breve los modelos teóricos de envejecimiento de corte (neuro)cognitivo más relevantes.

### Modelos teóricos de envejecimiento cognitivo

Se han postulado diversos modelos teóricos para explicar los datos obtenidos con respecto al envejecimiento cognitivo. Thomas et al. (2010) exponen algunas teorías del envejecimiento cognitivo normal, las cuales han sido basadas en datos donde se observan déficits en tareas típicamente asociadas a regiones frontales, temporales y subcorticales, aunque las principales teorías se han enfocado en los deterioros en funciones ejecutivas, asociadas a la corteza frontal. Sin embargo, ninguna de las explicaciones da cuenta de la gran variabilidad de resultados observados en tareas experimentales de desempeño cognitivo. A continuación, se presentan de manera breve las más representativas.

La primera de estas explicaciones, propuesta por Craik y Byrd (1982) es la Teoría de los Recursos. Ésta asume que los recursos atencionales son una forma de “energía mental” utilizada como

combustible para el funcionamiento efectivo de los procesos cognitivos y que la cantidad de recursos disponible de manera instantánea y que es necesaria para llevar a cabo cierto proceso en un determinado tiempo disminuye con la edad. Estos recursos atencionales son limitados y más utilizados por aquellos procesos controlados que por los automáticos. Debido a este decremento en los recursos atencionales, se dan los deterioros en el desempeño cognitivo de los individuos con la edad.

En contraste, Hasher y Zacks (1988) proponen que los aspectos excitatorios de la atención se encuentran bien preservados en los adultos mayores y que el problema se encuentra en el control inhibitorio, dando lugar a la Teoría de la Inhibición. Al haber un decremento en el control inhibitorio, la información que no es relevante para una tarea específica tiene entrada a la memoria de trabajo. Esto ocasiona un deterioro en el procesamiento que lleva a errores en el desempeño, incluyendo aspectos atencionales y de codificación y recuperación de la memoria de referencia.

Más tarde, Salthouse (1996) propone la Teoría de la Velocidad de Procesamiento, en la cual menciona que la velocidad de procesamiento de información disminuye a medida que envejecemos y esto limita progresivamente las capacidades cognitivas de los individuos. El deterioro en el desempeño cognitivo se relaciona con una disminución en la velocidad por medio de dos mecanismos: los de tiempo limitado y los de simultaneidad. El enlentecimiento provoca que las operaciones cognitivas no puedan ser ejecutadas correctamente y que los resultados del procesamiento que se dio anteriormente ya no estén disponibles cuando se completa el procesamiento posterior.

Mientras que las teorías expuestas anteriormente se desprendieron de observaciones conductuales y son de naturaleza cognitiva, más recientemente se han propuesto modelos neurocognitivos que consideran, tanto estos datos, como la evidencia neurobiológica que se ha obtenido por medio de técnicas de imagenología cerebral funcional y estructural, así como de técnicas electrofisiológicas. Estos

modelos no necesariamente son excluyentes entre sí, ni tampoco excluyen a los modelos de carácter cognitivo expuestos anteriormente.

El primero de ellos, propuesto por Cabeza (2002) con base en diversos estudios funcionales del sistema nervioso central durante varias tareas cognitivas establece que –bajo condiciones similares– la actividad prefrontal durante cierta tarea de procesamiento cognitivo es menos lateralizada en adultos mayores que en jóvenes. Este modelo de reducción de la asimetría hemisférica en adultos mayores (HAROLD, por sus siglas en inglés) cuenta con sustento empírico y es consistente con otras teorías de orden psicológico.

Un aspecto importante por considerar es si esta reducción en la asimetría en adultos mayores tiene una función o si es producto de los efectos del envejecimiento, por lo que el autor propone una primera dimensión con dos enfoques funcionales que no son necesariamente incompatibles: el enfoque de compensación y el de dediferenciación.

El enfoque de compensación sugiere que el incremento en la bilateralidad observado al realizar cierta tarea ayuda a contrarrestar los déficits neurocognitivos asociados a la edad. Por otro lado, el enfoque de dediferenciación implica que esta bilateralidad es producto de una disminución relacionada con la edad en la especificidad neuronal para llevar a cabo algún proceso cognitivo, por lo que más neuronas o áreas cerebrales llevarían a cabo una tarea que antes era efectuada por un menor grupo neuronal específico (Cabeza, 2002).

Otro aspecto relevante para este modelo es el origen de la bilateralidad, por lo que se considera una segunda dimensión con dos enfoques: el psicogénico y el neurogénico; los cuales pueden verse a su vez desde los dos enfoques funcionales. El primero implicaría que los adultos mayores muestran mayor bilateralidad que los jóvenes al utilizar estrategias cognitivas diferentes. Si se considera que estas estrategias tienen un efecto que implique un beneficio en el desempeño, entonces se están



combinando los enfoques compensatorio y psicogénico; mientras que, si se considera que con el envejecimiento estas estrategias cognitivas son menos especializadas, entonces se combinan los enfoques de dediferenciación y psicogénico. Sin embargo, también es posible que la reducción en la asimetría se deba a alteraciones estructurales, ya sea en ciertas regiones cerebrales o en las conexiones entre ellas, y entonces se vería el origen de esta bilateralidad desde un enfoque neurogénico, que también puede combinarse con los enfoques funcionales. Por ejemplo, con el enfoque de compensación diríamos estas alteraciones tienen beneficios en el desempeño cognitivo de los adultos mayores; mientras que con el de dediferenciación se concluiría que el aumento de bilateralidad refleja la desintegración de áreas y conexiones neuronales (Cabeza, 2002).

Es importante aclarar que, la descripción de Cabeza sobre ambas dimensiones, la funcional y la del origen, también tiene cabida en los demás modelos de corte neurocognitivo.

El modelo PASA (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008) establece que el envejecimiento cognitivo está asociado a una disminución de la actividad occipital al mismo tiempo que incrementa la actividad frontal, a lo cual llaman un cambio postero-anterior en el envejecimiento (PASA, por sus siglas en inglés). Este patrón fue observado independientemente de las tareas, cuando se tomó en cuenta el desempeño entre los grupos evaluados.

Park y Reuter-Lorenz (2009) proponen que tanto los datos conductuales como la reducción en la asimetría y los demás hallazgos neurobiológicos pueden entenderse bajo la Teoría de Andamiaje del Envejecimiento y la Cognición. Ellos definen al andamiaje como un proceso dinámico inherente al cerebro y presente a lo largo de la vida, el cual mantiene la homeostasis de las funciones neurocognitivas y que resulta de cambios funcionales en el cerebro para fortalecer conexiones existentes o formar nuevas conexiones para compensar el funcionamiento de aquellas que se han debilitado o perdido. Entre los puntos importantes de la teoría se encuentran: 1) que la corteza prefrontal es el

principal foco para el andamiaje, 2) que éste se da como respuesta a retos cognitivos y 3) que los adultos mayores tienen menor eficiencia para generar “andamios” que los jóvenes y, por lo tanto, esto explica la disminución en la función cognitiva con la edad. Esto es compatible con el punto de vista de compensación que propone el modelo HAROLD.

Como último punto a considerar, es importante mencionar que los tres modelos son consistentes con el punto de vista compensatorio. Además, los tres modelos neurocognitivos expuestos hacen énfasis en el papel de la corteza prefrontal en estos mecanismos compensatorios.

Tomando en cuenta los estudios sobre envejecimiento cognitivo y los modelos teóricos que se han propuesto, en el presente trabajo se presenta evidencia que refuerza la hipótesis planteada de que, en efecto, existen –al menos– dos poblaciones de adultos mayores. Cabe aclarar que en la mayoría de los estudios mencionados no se evalúan marcadores de riesgo de deterioro cognitivo. A continuación, se enuncia la justificación y el objetivo general del proyecto de investigación para, posteriormente, dar paso a los experimentos realizados.

### *Justificación*

Debido al incremento en la esperanza de vida que se ha observado en la población; la investigación en los procesos involucrados en el envejecimiento cognitivo es muy importante para que el deterioro cognitivo que acompaña tanto al envejecimiento normal como al patológico pueda ser cada vez mejor atendido. Con los antecedentes anteriormente descritos como marco teórico, se han formulado las siguientes preguntas de investigación:

1. ¿Existen diferencias neurofisiológicas, evaluadas mediante el análisis de fuentes de corriente del EEG y la respuesta del eje HPA, entre adultos mayores sanos con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (exceso de theta) y aquellos con electroencefalograma normal?

2. ¿Existen diferencias en términos de funciones ejecutivas y atención involuntaria, evaluada conductual y electrofisiológicamente, entre adultos mayores sanos con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (exceso de theta) y aquellos con electroencefalograma normal?

3. ¿Qué efecto tiene la NRA de fuentes de corriente sobre la actividad electroencefalográfica y los procesos cognitivos en la población con riesgo de deterioro cognitivo?

Como se ha mencionado anteriormente de manera breve, el exceso de actividad theta en el EEG de adultos mayores se ha reportado como un buen predictor del deterioro cognitivo futuro, por lo que, si hubiese diferencias en los distintos parámetros evaluados, se apoyaría la idea de que actualmente existen al menos dos subpoblaciones de adultos mayores que, generalmente, son tratadas como una sola. Asimismo, podría considerarse una medida de la efectividad de una intervención cuyo objetivo sea normalizar el EEG.

Lo anterior es relevante debido a que una identificación de riesgo de deterioro cognitivo puede llevar a un tratamiento cuyo objetivo sea disminuir el progreso de los cambios que podrían ya haber empezado a gestarse, aunque aún no sean evidentes en términos conductuales (clínicos). Finalmente, el proyecto busca hacer aportaciones de tipo metodológico para futuras investigaciones de retroalimentación biológica y de procesos cognitivos relacionados con el envejecimiento.

#### Objetivo general del proyecto

El objetivo general del proyecto de investigación propuesto consiste en caracterizar en términos neuropsicofisiológicos a una población de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo.

El proyecto consta de cinco experimentos los cuales se describirán en orden, tomando en cuenta el método, los resultados y la discusión particular de cada experimento para después proporcionar una discusión general del proyecto, así como las conclusiones de los resultados de cada experimento.

Con el fin de cumplir con el objetivo general del proyecto y presentarlo de manera clara, se exponen los cinco experimentos planteados en este proyecto de manera independiente. Por lo tanto, este documento se encuentra organizado en cinco capítulos. En el primero, se exponen los resultados obtenidos de un experimento cuyo objetivo fue localizar las fuentes de corriente de actividad theta incrementada en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo. El segundo capítulo presenta un análisis de conectividad funcional en ambos grupos, con especial énfasis en la direccionalidad de la conectividad entre los nodos de la red cerebral por defecto (DMN, por sus siglas en inglés). El tercer capítulo muestra los resultados de la comparación de variables cognitivas, evaluadas mediante baterías neuropsicológicas y PREs, entre este grupo de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro y un grupo control de adultos mayores sanos con EEG normal. El cuarto capítulo describe un experimento en el cual se comparan ambas poblaciones en términos neuroendocrinos, en el cual se midieron los niveles basales de cortisol y se evaluó la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal mediante una prueba de supresión de dexametasona. Finalmente, en el quinto capítulo, se muestran los resultados de las evaluaciones cognitivas después de un tratamiento de NRA de fuentes de corriente. Los objetivos específicos de cada experimento serán descritos en el capítulo correspondiente.

### *Declaración Ética*

El proyecto fue sometido a evaluación por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología de la UNAM para su aprobación y ha sido realizado atendiendo a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (AMA, 2019).

## CAPÍTULO 1

### **Localización de las fuentes de corriente del EEG en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo**

#### *Introducción*

El EEG mide la actividad eléctrica del cerebro mediante electrodos colocados sobre el cuero cabelludo de las personas. Esta herramienta provee información sobre el funcionamiento del cerebro con una alta resolución temporal y ha demostrado ser una herramienta útil en el estudio de neuropsicopatología, ya que la actividad eléctrica registrada refleja la interacción entre múltiples grupos neuronales. Se puede llevar a cabo un análisis cuantitativo de la señal registrada para determinar la potencia, entre otras medidas, de frecuencias específicas o de rangos (bandas) de frecuencia particulares. Los valores obtenidos del análisis cuantitativo del EEG de un sujeto particular pueden, entonces, ser comparados con valores normativos para determinar si algún parámetro de su EEG se desvía de los valores esperados para su edad. Esta herramienta parece ser útil en la predicción del desarrollo de deterioro cognitivo a mediano plazo en adultos mayores aun cuando no existan, todavía, signos clínicos.

Prichep et al. (2006) llevaron a cabo un estudio longitudinal con 44 adultos mayores sanos y aplicaron la Escala de Deterioro Global (GDS, por sus siglas en inglés; Reisberg et al., 1982), la cual establece la magnitud de deterioro cognitivo en una escala que va del 1 al 7. Se seleccionó solamente a aquellos participantes cuyo puntaje en la GDS era igual a 2, que implica quejas subjetivas de memoria sin evidencia objetiva de deterioro cognitivo. Una puntuación en la GDS de 3 implica TNC menor y un puntaje mayor o igual a 4 coincide con los criterios para diagnosticar TNC mayor. Asimismo, se registraron los EEGs de los participantes y se realizaron evaluaciones neuropsicológicas. Alrededor de 7 años después (el tiempo fue variable entre participantes), se volvió a aplicar

la GDS y se dividió a la muestra en dos grupos: aquellos que mantuvieron el puntaje de 2 en la GDS, es decir, que no desarrollaron deterioro cognitivo (*Non-Decliners* [ND]) y aquellos que obtuvieron un puntaje mayor, es decir, que desarrollaron algún tipo de deterioro cognitivo (*Decliners* [D]). Se encontró que, en los EEGs registrados siete años antes, había un exceso de potencia absoluta y relativa theta (4-7.5 Hz), un exceso de potencia absoluta delta (1.5-3.5 Hz) y un déficit de potencia relativa beta (13-19.5 Hz) del grupo D, mientras que las medidas cuantitativas de los EEGs del grupo ND se encontraban dentro de rangos normales, lo anterior en comparación con una base de datos normativa. Por lo tanto, ellos concluyeron que el mejor predictor electroencefalográfico de deterioro cognitivo en la vejez es el exceso de actividad theta.

Posteriormente, Prichep (2007) realizó un análisis para determinar las fuentes de corriente utilizando tomografía electromagnética de resolución variable (VARETA, por sus siglas en inglés) en el cual pudo observar que las fuentes de theta más anormales en el grupo D se encontraban en el hipocampo y en la corteza parietal.

Estudios más recientes apoyan sus resultados. Un cociente theta/gamma anormalmente alto se ha relacionado con deterioro en la memoria (Moretti et al., 2009). Esta misma medida distingue a pacientes con TNC menor que, posteriormente, desarrollan TNC mayor de aquellos que mantienen el diagnóstico de TNC menor (Moretti et al., 2011) y se relaciona con mayor atrofia de los ganglios basales, determinada mediante imagen por resonancia magnética (IRM) (Moretti, Paternicò, Binetti, Zanetti, & Frisoni, 2012).

Además, otras investigaciones han establecido que la actividad de frecuencias bajas (delta y theta) se relaciona con marcadores genéticos de enfermedad de Alzheimer (EA) en adultos sanos (Stomrud et al., 2010) y en participantes con demencia (Hata et al., 2017). Más aún, (Musaeus et al., 2018)

han sugerido que la actividad theta correlaciona de manera positiva con deterioro cognitivo en una muestra de más de 400 sujetos.

Considerando los estudios mencionados, nuestro grupo de investigación ha hipotetizado que el EEG podría distinguir entre dos poblaciones de adultos mayores sanos. Por lo tanto, se ha definido a un grupo de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo cuando presentan un exceso de potencia absoluta de la banda theta en su EEG con respecto a una base de datos normativa, aunque sus evaluaciones neuropsicológicas resulten dentro de los límites normales. Utilizando este criterio, nuestro grupo de investigación ha reportado que este grupo presenta patrones atípicos en sus PREs en comparación con sujetos de la misma edad, pero con EEG normal. González-López (2015) confirmó que existen diferencias entre estos dos grupos, tanto en términos de amplitud como de latencia del componente positivo tardío (LPC, por sus siglas en inglés) durante una tarea de decisión léxica; éstas no se hicieron evidentes al analizar las variables conductuales de la tarea. Asimismo, (Sánchez-Moguel et al., 2018) observaron diferencias entre estos dos grupos en una tarea Stroop en términos de la amplitud del componente P300, siendo mayor la de los sujetos con exceso de theta. A diferencia del estudio de González-López, en este sí se observaron diferencias conductuales pues fue mayor el efecto de interferencia conductual en el grupo con EEG normal. Esto posiblemente fue ocasionado porque no hubo una detección adecuada del conflicto en el grupo con exceso de theta, lo cual es sugerido por su ausencia de efecto N500. En otro artículo con PREs, Alatorre-Cruz, et al. (2019) reportaron diferencias en el procesamiento sintáctico entre ambos grupos en una condición de alta carga de memoria de trabajo durante una tarea de lenguaje, pero no en la condición de baja carga de memoria de trabajo. Por último, Castro-Chavira et al. (2016) observaron diferencias en el grosor cortical, mediante morfometría basada en voxels, en áreas frontales y parietales entre los dos grupos, lo cual interpretaron en términos de mecanismos compensatorios en el grupo con riesgo.

Una limitación importante del EEG como técnica para evaluar el funcionamiento cerebral es su baja resolución espacial. Esto significa que la actividad registrada no puede ser atribuida directamente a alguna región cerebral específica. Esto se ve exacerbado por el efecto de conducción de volumen. Además, la señal se ve afectada por un efecto de la referencia escogida, lo cual se ve reflejado en todos los canales registrados (cuando se trata de un montaje referencial). La identificación de las fuentes de corriente que dan lugar a la distribución de voltaje observado en la superficie (el EEG) constituye el llamado problema inverso que -matemáticamente- es un problema mal planteado pues hay más variables (generadores) que ecuaciones (electrodos). Sin embargo, se han desarrollado métodos que permiten una estimación del problema inverso al imponer restricciones específicas y, de esta manera, llegar a aproximaciones bastante precisas de las fuentes generadoras de la actividad electroencefalográfica. Los distintos métodos difieren en sus algoritmos y las restricciones que imponen a los modelos. Quizá el más común sea la tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA, por sus siglas en inglés) (Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui et al., 2018).

Los antecedentes mencionados nos han llevado a la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son las estructuras cerebrales donde se encuentran las fuentes de corriente responsables de las anomalías electroencefalográficas registradas en el grupo con riesgo de deterioro cognitivo (*i.e.*, con exceso de actividad theta)?

#### Objetivo específico

Determinar las regiones corticales responsables de las diferencias en potencia absoluta theta observadas en el EEG de superficie y explorar las fuentes de corriente de las otras tres bandas de frecuencia (delta, alfa y beta).



### Hipótesis

El grupo de adultos mayores con riesgo de deterioro cognitivo presentará una mayor actividad theta en las fuentes de corriente corticales de su EEG con respecto al grupo control. En línea con el estudio de Prichep (2007), este exceso de actividad theta será más evidente en regiones parietales y parahipocampales.

### Diseño.

Se llevó a cabo un diseño de grupos independientes, mediante un tipo de estudio transversal con alcance correlacional.

### Participantes

El experimento se realizó con 60 voluntarios sanos mayores de 60 años (media = 67.64, d.e. = 4.76, 41 mujeres). Todos ellos atravesaron por una serie de evaluaciones (detalladas a continuación) con el fin de asegurar el cumplimiento de los criterios de inclusión:

- Firmar un consentimiento informado
- Escolaridad mínima de secundaria terminada
- Ser diestros
- No presentar deterioro o padecimientos clínicos que se hicieran evidentes en la evaluación neuropsicológica.
- Presentar un EEG normal, en el caso del grupo control, o un exceso de potencia absoluta theta en al menos una derivación para el grupo experimental (*i.e.*,  $z[PA\theta] > 1.96$ ), considerando la eliminación de un factor de escala aplicando una corrección de poder geométrico.

- Análisis clínicos de sangre dentro de rangos normales (química sanguínea, biometría hemática, perfil lipídico, hormona estimulante de tiroides)

Entre los criterios de exclusión se encuentran el padecimiento de una enfermedad psiquiátrica o neurológica (incluyendo abuso de sustancias), así como presentar enfermedades metabólicas no controladas (*e.g.*, diabetes, hipercolesterolemia, hipotiroidismo). Vale aclarar que estos son los criterios globales para todo el proyecto.

Los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con los resultados del EEG inicial. El grupo con riesgo (GR), *i.e.* aquellos adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo ( $n = 30$ ), fue conformado por aquellos voluntarios cuyo valor  $z$  de potencia absoluta theta era mayor que 1.96 en al menos una derivación; mientras que el grupo control (GC) ( $n = 30$ ) fue conformado por los voluntarios con un EEG normal, tanto en el análisis cualitativo, como en el análisis cuantitativo del mismo (*i.e.*, valores  $z$  de potencia absoluta entre -1.64 y 1.64). Cabe aclarar que aquellos sujetos que no cumplían con los criterios para formar parte de alguno de estos dos grupos, *e.g.*, por presentar valores  $z$  de potencia absoluta entre 1.64 y 1.96, no fueron incluidos en el estudio.

El análisis estadístico de los datos sociodemográficos para determinar que no existieran diferencias importantes entre los grupos se llevó a cabo por medio del paquete estadístico SPSS v. 25, utilizando pruebas  $t$  en las variables continuas y la prueba chi-cuadrada para la variable categórica. Los grupos no difirieron en términos de edad, sexo, coeficiente intelectual o escolaridad (Tabla 2.1).

### Procedimiento

Todos los voluntarios acudieron al Laboratorio de Psicofisiología del Instituto de Neurobiología de la UNAM para sus evaluaciones. Éstas consistieron en la aplicación de una entrevista semi-estructurada, aplicación de WAIS-III-R, NEUROPSI breve, registro de EEG, consulta con una geronto-

psiquiatra, aplicación de GDS y una visita a un gabinete de análisis clínicos para su toma de muestra de sangre.

### Registro de EEG

El EEG en reposo, para determinar tanto el grupo al que pertenecían los participantes como para realizar el análisis de sus fuentes de corriente, fue registrado mediante 19 electrodos de Ag/AgCl montados en un gorro elástico (Electro-Cap International) de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20. Todos los electrodos estaban referidos a ambos lóbulos auriculares cortocircuitados, tratándose de un montaje monopolar o referencial. Se utilizó un amplificador MEDICID™ IV (Neuronic Mexicana, SA, Mexico) y el software *Track Walker*™ v. 2.0 con una frecuencia de muestreo de 200 Hz, filtro pasa-bajas de 50 Hz con una ganancia de 20,000. Las impedancias fueron mantenidas por debajo de los 5 K $\Omega$ . El registro se realizó en tres condiciones: a) en reposo con ojos cerrados (aproximadamente 10 min), b) durante hiperventilación (3 min) como fase de activación para descartar algún tipo de actividad paroxística y c) recuperación (3 min).

Posteriormente, se llevó a cabo la edición de los registros por un experto en electroencefalografía, considerando solamente para la edición los primeros minutos en reposo con ojos cerrados. Se seleccionaron 24 segmentos libres de artefacto con una duración de 2.56 s cada uno, por lo que cada voluntario contaba con un total de 61.44 s de EEG dividido en 24 épocas. Después, se realizó el análisis cuantitativo del EEG con los segmentos seleccionados para determinar los valores de potencia absoluta y potencia relativa para cada banda: delta (1.56–3.89 Hz), theta (3.9–7.5 Hz), alfa (7.51–12.5 Hz) y beta (12.51–19.15 Hz). A los valores de potencia absoluta se les aplicó una corrección de poder geométrico (Hernández et al., 1994) para disminuir la variabilidad y eliminar actividad generada por fuentes no-cerebrales. Estos valores fueron comparados con una base de datos normativa (Valdés et al., 1990) para calcular los puntajes z correspondientes. Cada individuo

fue asignado a uno de los dos grupos: los participantes cuyo puntaje z de la potencia absoluta theta fue mayor que 1.96 fueron asignados al GR y los participantes con EEG normal fueron asignados al GC. Los participantes que no satisfacían una de estas dos condiciones fueron excluidos del estudio. El espectro de potencias promedio para cada grupo se ilustra en la Figura 2.1, donde se observa que el EEG de los participantes del GC es, en términos generales, más lento que el de aquellos sin riesgo.

**Tabla 2.1. Datos demográficos y evaluación psimotétrica de inteligencia utilizando WAIS-III-R del grupo Control (GC) y el grupo con Riesgo (GR).**

	GC	GR	Estadístico	<i>p</i>
N	30	30		
Sexo	21m/ 9h	17m/13h	$\chi^2 (1) = 1.15$	0.28
Historia Familiar de Demencia	26 no / 4sí	26 no / 4 sí	$\chi^2 (1) = 0.00$	1.00
Puntaje GDS	26(1) / 4(2)	25(1)/5(2)	$\chi^2 (1) = 0.13$	0.72
Edad	66.9 (4.4)	68.26 (4.78)	$t(58) = 1.15$	0.25
Años de Escolaridad	15.73 (4.09)	14.7 (2.92)	$t(58) = 1.13$	0.26
ICV	122.8 (9.02)	124.26 (7.89)	$t(58) = 0.66$	0.51
IOP	105.73 (13.42)	105.40 (13.52)	$t(58) = 0.09$	0.92
IMT	105.33 (8.57)	106.56 (6.99)	$t(58) = 1.11$	0.27
IVP	109.5 (17.68)	105.1 (16.12)	$t(58) = 1.01$	0.31
CIT	104.16 (21.13)	107.6 (10.53)	$t(58) = 0.79$	0.43

ICV, índice de comprensión verbal; IOP, índice de organización perceptual;

IMT, índice de memoria de trabajo; IVP, índice de velocidad de procesamiento; CIT, coeficiente intelectual total.

### Determinación de fuentes de corriente del EEG

Todos los registros electroencefalográficos fueron transformados a formato ASCII para poder ser importados al *software* de LORETA del *KEY Institute for Brain-Mind Research*. Se forzó la referencia promedio para el cálculo de las matrices crospectrales para, posteriormente, analizar la distribución de las fuentes de corriente. Los 24 segmentos libres de artefacto de cada voluntario fueron analizados para calcular las fuentes de corriente en un rango de frecuencias de 1.5 a 20 Hz. Las fuentes de corriente de cada individuo fueron calculadas utilizando eLORETA para las siguientes bandas de frecuencia: delta (1.5 - 3.9 Hz), theta (4.0 – 7.9 Hz), alfa (8.0 – 12.5 Hz) y beta (12.6 - 20.0 Hz). Nótese que la definición de bandas de frecuencia en el *software* de LORETA no es exactamente la misma que la empleada en el *software* de NEURONIC, sin embargo, son muy aproximadas y no deberían tener un efecto importante en los resultados pues las bandas individuales que toma cada *software* no se empalman entre bandas. Las reconstrucciones de la densidad de corriente fueron proyectadas en un modelo cerebral MNI152 (Mazziotta et al., 2001). Es importante señalar que, aunque los registros electroencefalográficos de 19 canales no constituyen el ideal para los análisis de fuentes de corriente, se ha mostrado que las soluciones encontradas con ellos son bastante precisas (Grech et al., 2008; Soler, Giraldo, Lundheim, & Molinas, n.d.; Thatcher, Biver, Soler, Lubar, & Koberda, 2020).

### Análisis estadístico

El análisis empleado para este estudio está basado en un método no-paramétrico de pruebas estadísticas basadas en permutaciones (Nichols & Holmes, 2002). Las principales ventajas de esta aproximación para el análisis de datos electrofisiológicos tienen que ver con la ausencia de supuestos sobre la distribución paramétrica de los datos y su capacidad para conducir de manera adecuada

comparaciones múltiples controlando el error tipo I (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2001; Camargo, Azuaje, Wang, & Zheng, 2008).

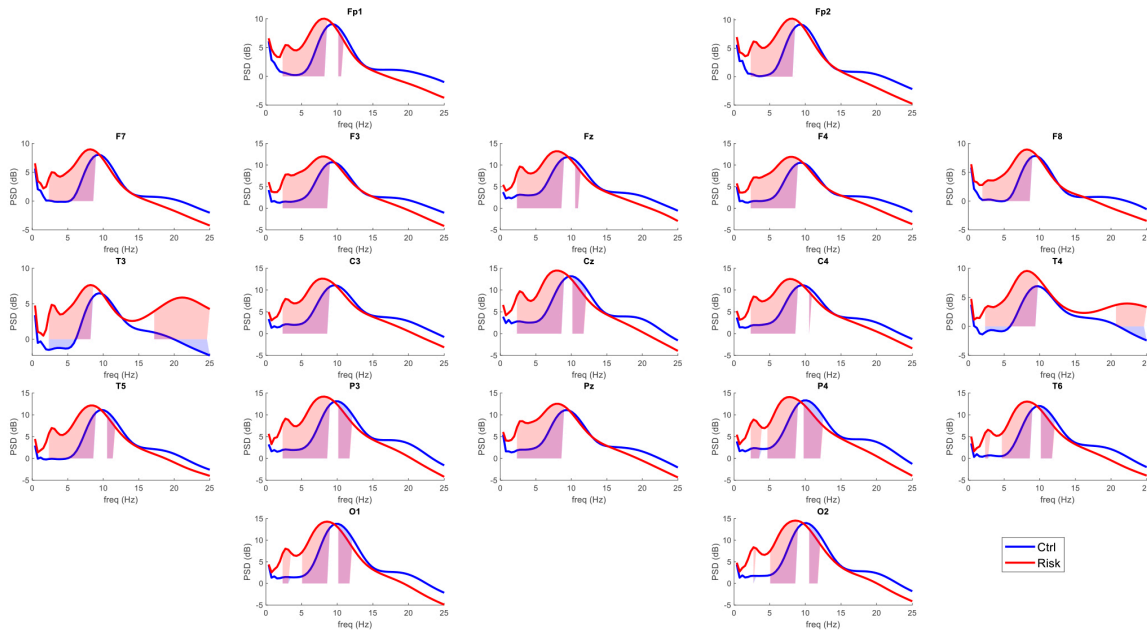


Figura 2.1. Espectros de potencia promedio por grupo. En rojo, espectro de potencia promedio correspondiente al grupo con riesgo para las 19 derivaciones del sistema internacional 10-20. En azul, espectro de potencia promedio para el grupo control. Las áreas sombreadas indican diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

Para las señales de eLORETA, se llevó a cabo un mapeo estadístico no-paramétrico que se basa en pruebas de permutaciones y está incluido en el software de LORETA. Los datos de las densidades de corriente fueron normalizados para cada sujeto, esto es, promediadas a través de todas las frecuencias y voxels del volumen cerebral. Este procedimiento reduce la variabilidad entre sujetos y ajusta la densidad de potencia del EEG a una distribución normal (Kiebel y Holmes, 2004). La permutación aleatoria de los estadísticos permite la corrección de las comparaciones múltiples y, por lo tanto, controlar el error tipo I (Nichols y Holmes, 2002). Las diferencias en cada banda de

frecuencia se evaluaron mediante pruebas t independientes para cada voxel. Posteriormente, se llevaron a cabo 5000 aleatorizaciones para establecer el umbral crítico de t para  $p < 0.01$ . Dado que se analizaron 4 bandas de frecuencia, se decidió usar el valor de probabilidad más conservador.

### Resultados

La Figura 2.1 muestra los espectros de potencia promedio por grupo, donde se puede observar una diferencia muy llamativa entre ellos, particularmente en las frecuencias delta y theta en todas las derivaciones, pero también en alfa en regiones posteriores y en beta en regiones temporales. Lo anterior apunta a un enlentecimiento general de la señal electroencefalográfica en el grupo con riesgo en comparación con el grupo control, excepto en las derivaciones temporales (T3 y T4) en las cuales se aprecia una mayor potencia de las frecuencias beta en el GR.

En el caso de eLORETA, el valor crítico para la prueba de significancia bilateral, después del proceso de aleatorización, fue de  $t = 4.49$  y corresponde a una significancia de  $p < 0.01$ . Las fuentes de corriente theta fueron significativamente mayores en el GR en las áreas de Brodmann (AB) 6 (corteza premotora), 7 (*precuneus*), 13 (ínsula), 20 (giro temporal inferior) y 21 (giro temporal medial) de ambos hemisferios, mientras que las fuentes de corriente de las bandas alfa y beta fue significativamente menores en regiones posteriores {AB alfa: 17 (corteza estriada), 18 y 19 (corteza extraestriada), 20 (giro temporal inferior), 37 (giro fusiforme); AB beta: 18 (corteza extraestriada), 23 y 31 (cíngulo posterior), 29 y 30 (corteza retrosplenial), 40 (giro supramarginal)}. No se encontraron diferencias entre grupos en las fuentes de corriente de la banda delta. De manera interesante, no se observan diferencias en términos de las fuentes de corriente de la actividad electroencefalográfica en regiones frontales. Los mapas de las diferencias en las fuentes de corriente de las cuatro bandas de potencia entre el GR y el GC se ilustran en la Figura 2.2, la cual muestra solamente las áreas que excedieron el umbral de significancia.

## Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo la identificación de las áreas corticales responsables de los valores anormalmente altos de potencia absoluta theta observados en el EEG de adultos mayores sanos. El uso de un algoritmo como eLORETA permite controlar los efectos del volumen conductor y minimizar aquellos derivados de la referencia escogida (Pascual-Marqui, 2007; Pascual-Marqui et al., 2018).

Solamente un trabajo previo ha estudiado la distribución de las fuentes de corriente de la banda theta en adultos mayores sanos (Prichep, 2007). Este estudio reporta solamente el valor de la banda discreta más anormal; sin embargo, tiene la ventaja de que fue un estudio longitudinal, en el cual se pudo relacionar esta actividad con un eventual deterioro cognitivo. Los participantes que, en el estudio de Prichep (2007), presentaron un exceso de fuentes de corriente theta en el hipocampo, el giro hipocampal, la amígdala y la corteza parietal, desarrollaron un deterioro cognitivo alrededor de 7 años después.

Aunque el presente estudio es de naturaleza transversal, complementa el estudio previo en el sentido de que provee información con respecto a las demás bandas de potencia utilizando un algoritmo de localización más preciso y confirma lo observado por Prichep (2007).

Como en el estudio de Prichep (2007), nosotros observamos mayores FC de la banda theta en áreas temporoparietales y, además, pudimos observar una menor actividad alfa y beta en regiones posteriores del GR. Estos hallazgos también son consistentes con los estudios realizados en adultos mayores sanos utilizando otro tipo de marcadores.



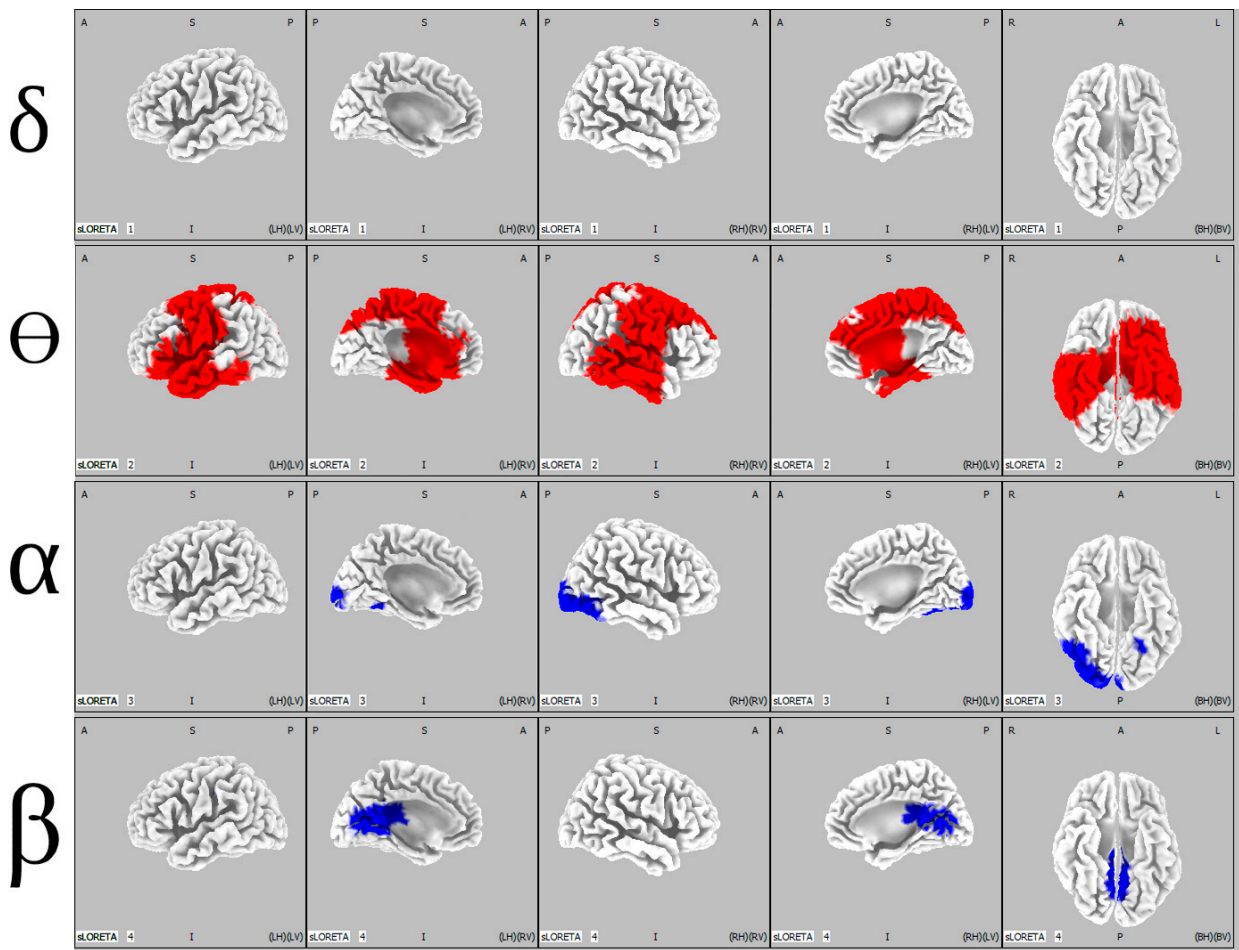


Figura 2.2. Mapas probabilísticos de la comparación entre los grupos de las fuentes de corriente para cada banda de frecuencias. En rojo: voxeles que excedieron el valor crítico después de la corrección para la comparación  $GR > GC$ . En azul: voxeles que excedieron el valor crítico después de la corrección para la comparación  $GC > GR$ .

Se ha relacionado la actividad theta del EEG de áreas posteriores derechas con un incremento del cociente tau-fosforilada/ $\beta$ -amyloide<sub>1-42</sub> (p-tau/ $A\beta_{42}$ ) en líquido cefalorraquídeo (considerados biomarcadores de EA), el cual a su vez está relacionado con un decremento en la velocidad de procesamiento cognitivo (Stomrud et al., 2010). Sin embargo, la mayoría de los estudios de envejecimiento patológico se han realizado en individuos con expresión clínica de TNC, incluso cuando se ha propuesto que la fase preclínica de la EA podría desarrollarse, incluso, una década previo al establecimiento de síntomas. Por ello, la interpretación de nuestros hallazgos girará en torno a esto.

Se ha mostrado que un incremento de actividad lenta (*i.e.*, delta y theta) del EEG en reposo, es una característica de la EA (Jelic et al., 2000; Lehmann et al., 2007; D. V. Moretti, Pievani, et al., 2009; D. V. Moretti et al., 2011b; P. M. Rossini et al., 2006; van der Hiele et al., 2007) y esto, además, se ha relacionado con una disfunción del sistema colinérgico (Jeong, 2004). Aunque nosotros no encontramos diferencias en términos de las fuentes de corriente de actividad delta entre los grupos, sí se observan a nivel de la potencia absoluta en la superficie. Esto podría ser resultado de una mayor variabilidad entre sujetos de las fuentes de corriente delta y que, por lo tanto, no resultaran significativas al momento de realizar las comparaciones y las correcciones. Además, Fernández et al. (2003, 2013) compararon pacientes con deterioro cognitivo contra sujetos mayores sanos utilizando magnetoencefalografía, y encontraron una relación negativa entre la actividad lenta en áreas posteriores y el volumen hipocampal, lo cual se reflejaba en el estado cognitivo de los participantes. En pacientes con EA, las fuentes de corriente theta en áreas temporales se asoció con menores niveles de A $\beta$ 42 en líquido cefalorraquídeo, lo cual es un indicador de mayores depósitos de A $\beta$ 42 en el tejido neural (Hata et al., 2017). También, la actividad theta se ha relacionado con hipoperfusión (Pozzi et al., 1996; Rodriguez et al., 1999) e hipometabolismo (Szeliés et al., 1992) en adultos mayores, utilizando herramientas de neuroimagen.

Como se mencionó anteriormente, un enlentecimiento general del EEG se ha reportado en pacientes con TNC, incluyendo una reducción de actividad alfa y beta (Brigo & Mecarelli, 2019) tal como fue observado en el GR. Además, una menor concentración de A $\beta$ 42 y una mayor concentración de t-tau y p-tau, biomarcadores de neurodegeneración en adultos con EA, se han relacionado con un déficit de actividad alfa y beta (Smailovic et al., 2018). Esto puede sugerir que el GR, aunque aparentemente sano, podría estar gestando un proceso patológico de la misma naturaleza. Por otra parte, la ausencia de diferencias en regiones frontales puede ser resultado de

procesos compensatorios en el GR, como sugieren algunos modelos de envejecimiento expuestos en la introducción general.

Con respecto a las AB específicas en las que se observó un enlentecimiento del GR con respecto al GC, estas áreas son nodos importantes de diversas redes neuronales involucradas en el procesamiento cognitivo; siendo especialmente relevantes la red de saliencia y la red atencional. Dada la naturaleza del estudio, una caracterización a profundidad de una posible desregulación de estas redes no es factible. Sin embargo, en el siguiente capítulo se expone un estudio en el que se exploró la conectividad funcional de la red cerebral por defecto.

## CAPÍTULO 2

### **Conectividad funcional de la red cerebral por defecto en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo**

Como se ha mencionado en las secciones anteriores, los TNC se clasifican de acuerdo a su etiología, siendo la EA el más común (APA, 2013). Se ha sugerido que los rasgos fisiopatológicos de la EA pueden empezar a desarrollarse desde años hasta décadas antes del inicio de los síntomas (Jack Jr & Holtzman, 2013), y se han encontrado deposiciones de proteína beta-amiloide ( $\beta$ A) en el 20-50% de adultos mayores sanos y sin alteraciones cognitivas evidentes (Buckner et al., 2005; Hedden et al., 2009). Dado que las intervenciones tempranas, antes de la aparición de los síntomas clínicos, podrían ser más efectivas; la investigación sobre detección temprana de EA o la identificación de marcadores con buen poder predictivo ha cobrado cada vez mayor relevancia.

El Instituto Nacional de Envejecimiento de los Estados Unidos y la Asociación Alzheimer (NIA-AA) han emitido recomendaciones sobre la detección de biomarcadores en la etapa preclínica de la enfermedad. Estos biomarcadores son la Tomografía por Emisión de Positrones empleando el Compuesto Pittsburgh B (PIB-PET, por sus siglas en inglés), el análisis de concentraciones de proteína tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo y la evaluación de atrofia de la sustancia gris mediante IRM (Jack Jr et al., 2018; Sperling et al., 2011). Sin embargo, aunque todas estas herramientas han sido validadas y recomendadas para la investigación, tienen un valor limitado en escenarios clínicos cotidianos, especialmente en países en vía de desarrollo, debido a sus costos elevados o a su naturaleza invasiva.

Una herramienta no invasiva y relativamente económica para evaluar la función cerebral es el EEG. El EEG provee información funcional sobre el cerebro con una excelente resolución temporal y ha probado ser una herramienta valiosa para el estudio de neuropsicopatología, ya que la actividad

registrada refleja la interacción global de múltiples grupos neuronales. A medida que la investigación sobre las fases preclínicas de la EA y otras demencias ha recibido mayor atención, también así la validación de biomarcadores electroencefalográficos (Maestú et al., 2019). Como se describió en el Capítulo 1, el exceso de actividad theta en el EEG parece ser un buen predictor de riesgo de deterioro cognitivo a mediano plazo en adultos mayores sanos (Prichep et al., 2006; Prichep, 2007). Posteriormente, Musaeus et al. (2018) también han sugerido que la actividad theta está relacionada positivamente con el deterioro cognitivo empleando una muestra de casi 400 sujetos. Además, se ha establecido que la actividad de baja frecuencia del EEG está relacionada con marcadores de EA en el líquido cefalorraquídeo tanto en participantes sanos (Stomrud et al., 2010) como en pacientes con demencia (Hata et al., 2017).

Ya que el encéfalo está organizado en redes funcionales y la EA es considerada un “síndrome de desconexión” (Delbeuck, Collette, & Van der Linden, 2007; Delbeuck, Van der Linden, & Collette, 2003), el estudio de la actividad electroencefalográfica debería ir más allá de la caracterización del funcionamiento de regiones aisladas. Existen numerosos estudios que han evaluado la conectividad funcional empleando técnicas de EEG y de magnetoencefalograma (MEG) y que han mostrado cambios a lo largo del continuo de la EA (Musaeus, Nielsen, & Høgh, 2019; Nobukawa et al., 2020; Yu et al., 2016; ver Lejko, Larabi, Herrmann, Aleman, & Ćurčić-Blake, 2020 para un revisión reciente de la conectividad de la actividad alfa y un meta-análisis).

De particular interés para el presente estudio es la DMN, la cual involucra distintas áreas cerebrales que son inhibidas durante la realización de tareas que involucran atención a estímulos externos (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008) y ha sido vinculada con procesos de memoria episódica y tareas enfocadas a estímulos internos (para una revisión reciente de la DMN ver Buckner & DiNicola, 2019).

La investigación ha mostrado que la conectividad funcional de la DMN cambia en función de la edad (Staffaroni et al., 2018) y que esta conectividad funcional se encuentra disminuida en los TNC (Binnewijzend et al., 2012; Cha et al., 2013; Gili et al., 2011; Klaassens et al., 2017). Además, las regiones anatómicas que conforman la DMN coinciden con aquellas en las que se observa una mayor deposición de  $\beta$ A, un rasgo fisiopatológico de la EA, y que, esta carga de  $\beta$ A está relacionada con la conectividad funcional de la DMN (Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Nakamura et al., 2018). También ha habido reportes de una reducción en la desactivación de la DMN durante tareas cognitivas en sujetos portadores del alelo APOE  $\epsilon$ 4, un marcador genético de riesgo de EA (Persson et al., 2008; Trachtenberg et al., 2012).

La mayoría de los estudios sobre conectividad funcional se realizan mediante el análisis de la señal dependiente de la oxigenación de la sangre (BOLD, por sus siglas en inglés) detectada mediante IRM, lo cual refleja correlatos neurales del funcionamiento cerebral. Además, las imágenes por tensor de difusión obtenidas mediante IRM permiten extraer mapas probabilísticos de tractos de sustancia blanca. Estas dos técnicas han sido el estándar de oro para investigar la conectividad cerebral de forma no invasiva y con una buena resolución espacial. Sin ánimos de menospreciar el valor y las ventajas de estas técnicas, es importante enfatizar que no reflejan la dinámica neuronal de forma directa. La señal BOLD es resultado de un proceso hemodinámico lento (en el orden de los segundos) que correlaciona con la actividad neuronal. Por ello, no cuenta con la resolución temporal adecuada para esclarecer procesos rápidos en el cerebro. Las imágenes por tensor de difusión, por otro lado, proveen información sobre la estructura cerebral pero no pueden revelar de manera precisa las vías que influyen sobre la comunicación neural.

Las técnicas de EEG y MEG son capaces de subsanar estas limitaciones. Su vínculo directo con los potenciales locales de campo y los eventos sinápticos, así como su alta resolución temporal,

permiten el rastreo de los procesos neurales que subyacen a la cognición humana (Hämäläinen, Hari, Ilmoniemi, Knuutila, & Lounasmaa, 1993; Lopes da Silva, 2011, 2013). Una estimación precisa de las fuentes de corriente de esta actividad provee, entonces, una representación de las dinámicas neurales. Por lo tanto, el análisis de conectividad basado en EEG (o MEG) constituye una aproximación interesante al estudio de las redes funcionales del cerebro en reposo (Schoffelen & Gross, 2009; Smit, Stam, Posthuma, Boomsma, & De Geus, 2008).

En este estudio nos enfocamos en el análisis por frecuencias de la actividad de las fuentes de corriente del EEG y su conectividad funcional empleando el algoritmo de BC-VARETA (Gonzalez-Moreira, Paz-Linares, Areces-Gonzalez, Wang, & Valdes-Sosa, 2018). Este análisis se basa en las matrices de espectros cruzados, que resumen todas las propiedades estadísticas multivariadas de segundo orden de la actividad de fuentes en cada frecuencia, incluyendo la conectividad funcional. El algoritmo BC-VARETA logra una resolución espacial incrementada debido a la inferencia Bayesiana con probabilidades crospectrales definidas a priori a partir de la señal de EEG (Gonzalez-Moreira et al., 2018; Paz-Linares et al., 2018).

### Objetivo específico

Explorar la conectividad funcional de la DMN mediante un análisis de fuentes de corriente y la viabilidad del análisis empleando registros de EEG de 19 canales mediante la cuantificación del índice de pendiente de fase en un grupo de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo (con exceso de actividad theta) en comparación con un grupo control conformado por adultos mayores sanos con EEG normal.

### Hipótesis

El grupo de adultos mayores con riesgo de deterioro cognitivo presentará un patrón de conectividad funcional entre los nodos que componen a la DMN diferente al que se observa en un grupo control sin riesgo.

### Diseño.

Se llevó a cabo un diseño de grupos independientes, mediante un tipo de estudio transversal con alcance correlacional.

### Participantes.

Se reclutaron 60 voluntarios mayores de 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión globales del proyecto (descritos en las páginas 23-24). Todos los participantes se sometieron a evaluaciones neuropsicológicas, geriátricas y a análisis clínicos de sangre (las características de los participantes fueron detalladas en el Capítulo 1).

Los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con los resultados de su EEG: aquellos con exceso de actividad theta ( $z(\text{PA}\theta) > 1.96$ ) conformaron el grupo de riesgo de deterioro cognitivo (GR) ( $n = 30$ ), y aquellos con EEG normal conformaron el grupo control (GC) ( $n = 30$ ). El procedimiento de registro del EEG fue detallado en el Capítulo 1.

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado; los grupos no difirieron en términos de sexo, edad, escolaridad o puntajes de WAIS (ver Tabla 2.1).

### Análisis de la actividad de los generadores y conectividad funcional

El análisis de la actividad de las fuentes de corriente y la conectividad funcional se llevó a



cabo calculando las matrices de espectro cruzado mediante la transformada de Fourier a partir de la definición de las siguientes bandas de frecuencia: delta [0.5–3.5 Hz], theta (3.5–7.5 Hz], alfa 1 (7.5–10 Hz], alfa 2 (10–12.5 Hz], beta1 (12.5–15.5 Hz], beta 2 (15.5–20 Hz] y beta 3 (20–25 Hz].

Se seleccionaron las regiones anatómicas que constituyen la DMN descritas por Buckner et al. (2008), las cuales han sido empleadas en numerosos estudios sobre la DMN: corteza prefrontal dorsomedial (dMPFC), cíngulo posterior y corteza retrosplenial (PCC/Rsp), corteza parietal inferior (IPC), corteza temporal lateral (LTC), corteza prefrontal ventromedial (vMPFC) y formación hipocampal (HF+), que incluye a las cortezas entorrinal y parahipocampal.

Los detalles matemáticos del algoritmo BC-VARETA sobrepasan el alcance del presente escrito pero pueden ser consultados a detalle en González-López et al. (2022).

### Análisis estadístico

El análisis empleado para este estudio está basado en un método no-paramétrico de pruebas estadísticas basadas en permutaciones (Nichols & Holmes, 2002) cuyas ventajas para el análisis de datos fisiológicos fueron descritas en el cap. 2.

Para las pruebas basadas en permutaciones, la distribución estadística se obtiene empíricamente a partir de los datos simulando situaciones que pudieran haber surgido si la hipótesis nula fuera cierta con los datos obtenidos. Para construir cada distribución se emplearon 5,000 permutaciones aleatorias. La significancia estadística fue evaluada contando el número de permutaciones cuyo valor era superior al del estadístico observado y dividiendo entre el total de permutaciones. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula fue establecido en  $p = 0.05$ . Por último, se realizó la corrección de comparaciones múltiples empleando estadísticas basadas en píxeles, las cuales dependen de

la creación de una distribución de los píxeles de cada iteración de permutaciones con el valor estadístico más extremo.

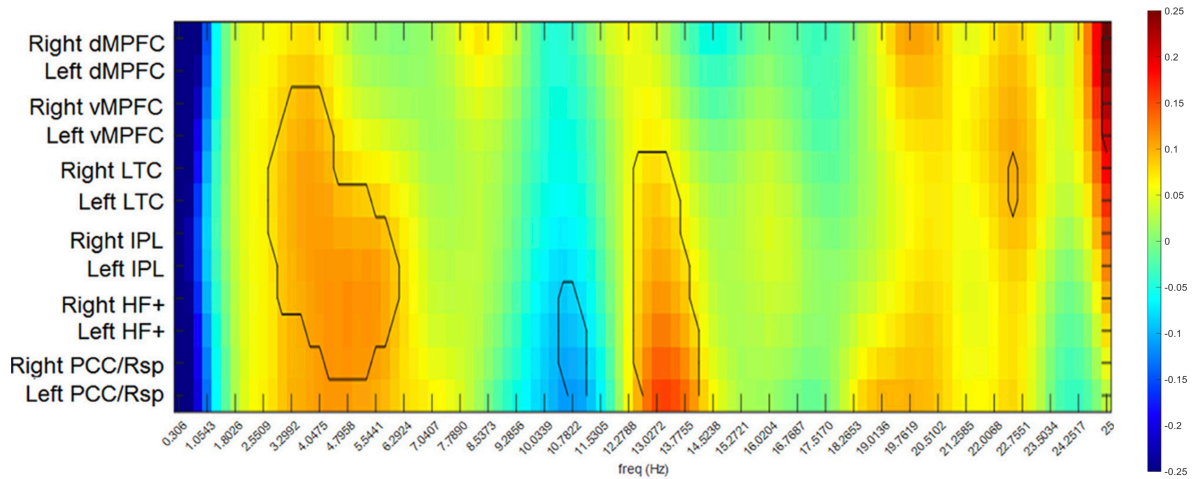


Figura 3.1. Diferencias entre grupos en la fuerza de conectividad funcional para cada nodo de la DMN. Los colores cálidos indican valores más altos de conectividad en el GR que en el GC. Los colores fríos indican valores más altos en el GC que en el GR. El contorno indica aquellas comparaciones que alcanzaron el umbral de significancia ( $p < 0.05$ ). Abreviaciones: corteza prefrontal dorsomedial (dMPFC), cíngulo posterior y corteza retrosplenial (PCC/Rsp), corteza parietal inferior (IPC), corteza temporal lateral (LTC), corteza prefrontal ventromedial (vMPFC) y formación hipocampal (HF+).

## Resultados

Las diferencias en términos de la fuerza de conectividad a través de las frecuencias analizadas se muestran en la Figura 3.1. Esta fuerza de conectividad representa la relación de cada nodo de la DMN con todos los demás nodos de la red. Los participantes del GR mostraron valores de conectividad significativamente más elevados que aquellos del GC en casi todos los nodos de la DMN en frecuencias de las bandas delta y theta, con excepción de la dMPFC bilateral y la PCC/Rsp izquierda. De manera similar, el GR mostró una mayor fuerza de conectividad en la banda beta 1 para todos

los nodos excepto por las cortezas prefrontales mediales. En contraste, el GR mostró valores de conectividad disminuidos para la banda alfa 2 en las formaciones hipocampales y las PCC/Rsp.

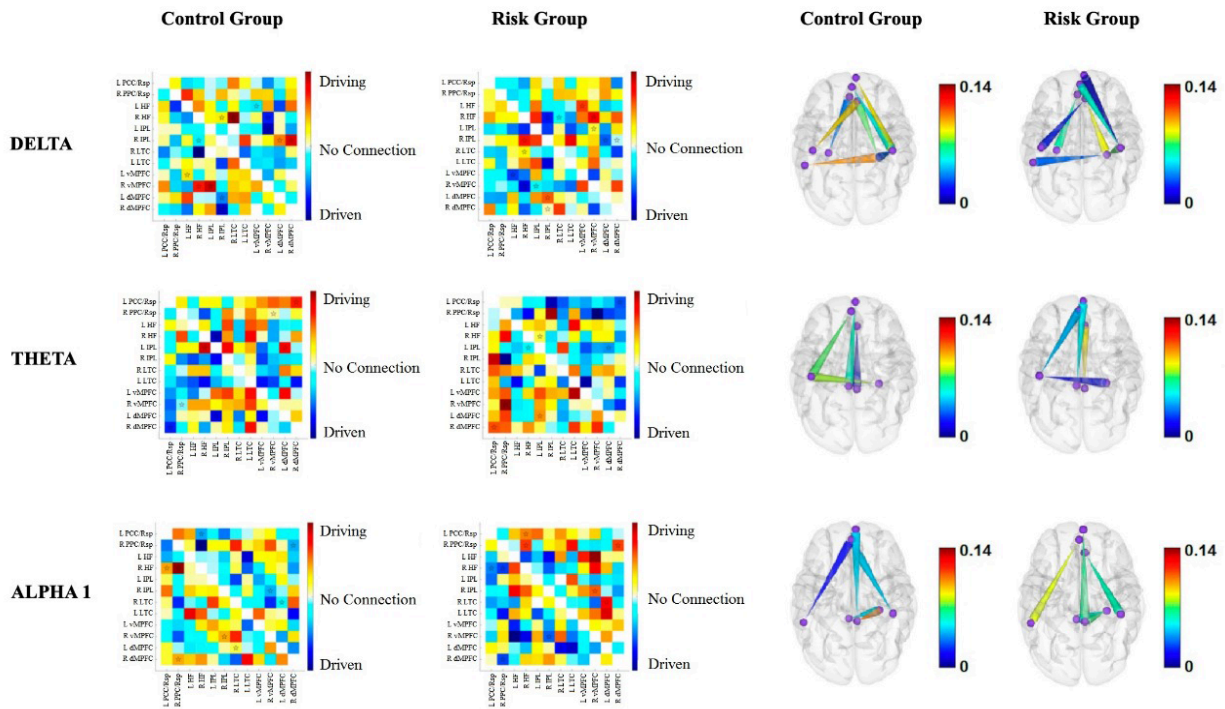


Figura 3.2. Conectividad funcional entre los nodos de la DMN para delta, theta y alfa 1. Las primeras dos columnas corresponden a las matrices de conectividad funcional del GC y el GR, respectivamente. Los colores cálidos indican los nodos manejadores y los colores fríos los nodos manejados. Las conexiones que exceden el umbral de probabilidad ( $p < 0.05$ ) están indicadas con una estrella y se muestran en los mapas corticales de las últimas dos columnas. La dirección está representada por conos, donde los vértices indican a los nodos manejados y las bases a los nodos manejadores. La escala de color representa la fuerza de la conectividad.

Las Figuras 3.2 y 3.3 muestran los resultados sobre la direccionalidad de la conectividad para cada grupo. La mayoría de las diferencias consisten en una reversión del flujo de información entre pares de nodos de la DMN. A continuación, se describen estos resultados de forma breve:

*Delta.* Las diferencias de conectividad intrahemisféricas son más pronunciadas en el hemisferio derecho. Además, el hemisferio izquierdo parece ser el principal conductor de los nodos del hemisferio derecho en el GR, a diferencia de lo que ocurre en el GC (Figura 3.2)

*Theta.* De forma interesante, los nodos prefrontales de la DMN parecen ser conductores de nodos posteriores en el GR, con valores de conectividad más elevados en el hemisferio derecho (Figura 3.2).

*Alfa 1.* Los nodos prefrontales son manejados por nodos posteriores en el GR, lo cual es más evidente en el hemisferio derecho (Figura 3.2).

*Alfa 2.* Los resultados en esta banda no parecen tener un patrón obvio como en el caso de las frecuencias más lentas. De manera notable, la LTC izquierda es manejada por cuatro nodos de ambos hemisferios en el GR, a diferencia del GC en el que la LTC izquierda es quien maneja a tres de estos cuatro nodos. Además, dos conexiones son más fuertes en el GR, *i.e.*, el influjo a la LTC izquierda desde la dMPFC izquierda y desde la HF+ derecha (Figura 3.3).

*Beta 1.* Así como en la banda delta, el hemisferio izquierdo maneja al hemisferio derecho en beta 1. Sin embargo, las conexiones intrahemisféricas para esta banda son más pronunciadas en el hemisferio izquierdo para el GR (Figura 3.3).

*Beta 2.* De manera interesante, las conexiones que difirieron entre los grupos para esta banda son los cuatro nodos de la corteza medial prefrontal. Ambas dMPFCs manejan a las vMPFCs y van del hemisferio izquierdo al derecho en el caso del GR (Figura 3.3).

*Beta 3.* Como con otras bandas de frecuencia, las conexiones interhemisféricas involucraron el manejo del hemisferio izquierdo sobre el derecho para el GR. Adicionalmente, las diferencias en conectividad intrahemisférica involucraron solamente al hemisferio derecho (Figura 3.3)

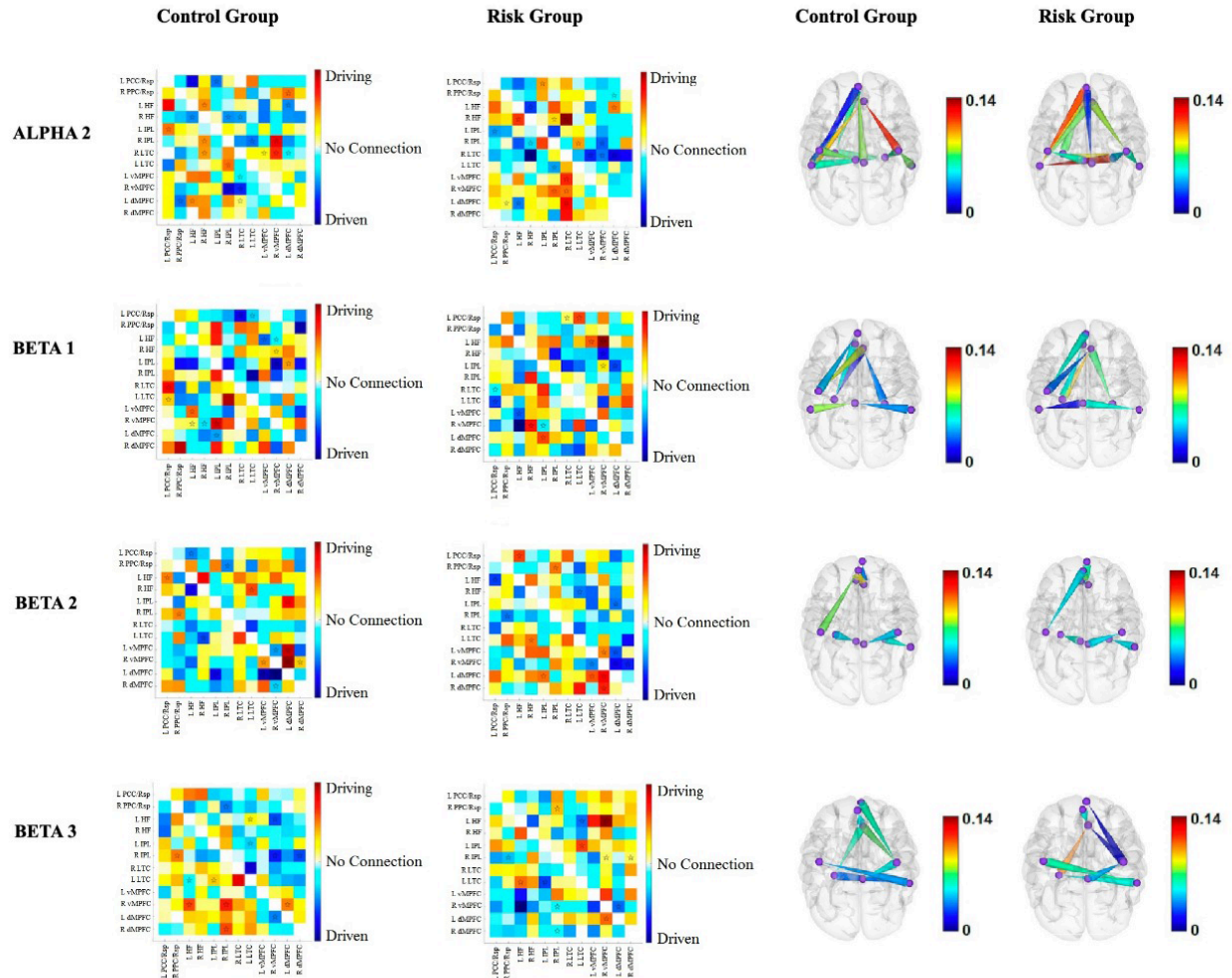


Figura 3.3. Conectividad funcional entre los nodos de la DMN para alfa 1, beta 1, beta 2 y beta 3. Las primeras dos columnas corresponden a las matrices de conectividad funcional del GC y el GR, respectivamente. Los colores cálidos indican los nodos manejadores y los colores fríos los nodos manejados. Las conexiones que exceden el umbral de probabilidad ( $p < 0.05$ ) están indicadas con una estrella y se muestran en los mapas corticales de las últimas dos columnas. La dirección está representada por conos, donde los vértices indican a los nodos manejados y las bases a los nodos manejadores. La escala de color representa la fuerza de la conectividad.

### Discusión

Los resultados del presente estudio complementan la escasa literatura con respecto a adultos mayores sanos con algún marcador de riesgo de deterioro cognitivo. El grupo experimental de este estudio consistió de un grupo de adultos mayores sanos con exceso de actividad theta en su EEG,

considerado como un marcador electroencefalográfico de riesgo de deterioro cognitivo a mediano plazo (Lehmann et al., 2007; Prichep et al., 2006b). El exceso de actividad lenta (delta y theta) es una característica de los TNC (Jelic et al., 2000; Lehmann et al., 2007; Moretti, Pievani, et al., 2009; Moretti et al., 2011b; Rossini et al., 2006; van der Hiele et al., 2007), y se ha asociado con una disfunción colinérgica (Jeong, 2004). Además, Fernández et al. (2003, 2013) han comparado pacientes con deterioro cognitivo con participantes sanos empleando MEG y han encontrado una relación negativa entre la actividad lenta en regiones posteriores y el estado cognitivo y el volumen hipocampal. Asimismo, la actividad theta se ha asociado con hipoperfusión (Pozzi et al., 1996; Rodriguez et al., 1999) e hipometabolismo (Széles et al., 1992) empleando herramientas de neuroimagen. En pacientes con EA, algunos biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como un decremento en proteína  $\beta$ -amyloide<sub>1-42</sub> y un incremento en p- y t-tau, se han relacionado con un decremento de actividad alfa y beta (Smailovic et al., 2018).

Considerado esto, en este estudio se buscó caracterizar el funcionamiento de la DMN en una muestra de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo, comparando los resultados con un grupo de participantes control con EEG normal. Para interpretar los hallazgos, se asume que los patrones normales de conectividad son aquellos observados en el GC, ya que mostraron niveles normales en sus medidas cuantitativas de EEG y el EEG provee información sobre la integridad del funcionamiento cerebral de los individuos (Speckmann, Elger, & Gorji, 2011). Por lo tanto, cualquier diferencia en el patrón de conectividad entre los grupos podría indicar la presencia de condiciones importantes y, posiblemente, patológicas.

Se observó una mayor fuerza de conectividad en las frecuencias lentas (delta y theta) en el GR que en el GC. El incremento de la conectividad de delta y theta se ha descrito previamente al comparar grupos de adultos mayores con adultos jóvenes, se ha sugerido que esto podría reflejar la pérdida de

eficiencia de conexión entre regiones cerebrales como resultado de una desconexión progresiva. Los estudios sobre la mayor conectividad delta (Kasakawa et al., 2016; Sankari, Adeli, & Adeli, 2011) y theta (Canuet et al., 2012; Kasakawa et al., 2016; Sankari et al., 2011) en personas con EA en comparación con sujetos control apoyan esta idea. Además, también observamos una menor conectividad de alfa 2 en el GR, lo cual también ha sido previamente descrito como una consecuencia natural del envejecimiento al comparar adultos mayores con adultos sanos. Estudios previos han mostrado una relación negativa entre la conectividad delta y el desempeño cognitivo (Hsiao, Wang, Yan, Chen, & Lin, 2013). Por otro lado, la conectividad de la banda theta no parece tener una relación clara con el desempeño cognitivo; mientras que algunos estudios reportan una relación negativa entre estas variables (*e.g.*, Hsiao et al., 2013), otros han mostrado una relación positiva entre ellas (Blinowska et al., 2017; Dunkin, Osato, & Leuchter, 1995). En el caso del decremento de la conectividad de alfa 2, éste se ha visto acentuado en pacientes con EA (Canuet et al., 2012) y deterioro cognitivo leve (Babiloni et al., 2019) al compararlos con sujetos control. Esta menor conectividad en frecuencias alfa 2, además, se ha relacionado con un peor desempeño cognitivo (Fonseca, Tedrus, Prandi, Almeida, & Furlanetto, 2011; Hsiao et al., 2013). Por otro lado, Teipel et al. (2010) mostraron una relación positiva entre la conectividad de alfa y la integridad de los tractos de sustancia blanca en el cerebro.

Con respecto a los resultados mencionados, Gorges et al. (2017) proponen un modelo hipotético de los cambios en la conectividad funcional en relación con el desempeño conductual durante el curso de un proceso patológico como la EA. De acuerdo con este modelo, una primera etapa de funcionamiento cerebral anormal involucra un incremento inicial de la conectividad. Este incremento inicial se ha explicado de dos maneras: 1) como consecuencia de la pérdida de influencia inhibitoria sobre la corteza, producto del proceso patológico mencionado (Douaud, Filippini, Knight, Talbot, & Turner, 2011) o 2) como un mecanismo compensatorio de reorganización neuronal que recluta más

neuronas a medida que la reserva neural del individuo se agota, mitigando así los efectos adversos de este proceso en las fases tempranas y resultando en un desempeño conductual dentro de rangos esperados. Esta segunda explicación pudiera ser el caso del GR, en el que los incrementos de conectividad pudieran ser el reflejo de una respuesta compensatoria adaptativa.

En un metaanálisis que consideró los resultados de 126 estudios con IRM, se encontraron patrones de conectividad incrementados en pacientes con traumatismo craneoencefálico y esclerosis múltiple, así como patrones de hiperconectividad en enfermedad de Parkinson. En contraste, los estudios que compararon pacientes con EA con sujetos con cognición normal mostraron un decremento de la conectividad que empeoraba a medida que progresaba la enfermedad (Hillary et al., 2015). Esto es consistente con la segunda etapa del funcionamiento cerebral anormal del modelo propuesto por Gorges et al. (2017). La atrofia neuronal global y la pérdida de tejido en regiones temporales mediales y de la corteza parietal son consecuencias comunes de la EA y esto implica una disminución del volumen cerebral (Alves, Soares, Sampaio, & Gonçalves, 2013). Cuando la pérdida de recursos neurales alcanza un umbral crítico, el incremento de la conectividad ya no será efectivo para hacer frente a las demandas (Gorges et al., 2017). La disponibilidad de recursos neurales juega un papel fundamental en la respuesta del sistema cuando hay una atrofia significativa (como en la EA), ya que el flujo de la información a través de nodos críticos sería interrumpido y esto resulta en un malfuncionamiento general de la red. (Jeong, Tombor, Albert, Oltvai, & Barabási, 2000; Stam et al., 2009). Este umbral crítico está determinado por una combinación de factores asociados con la reserva cognitiva (Stern, 2012) y la localización de la interrupción de la red (*i.e.*, el nodo afectado). Una vez que este umbral crítico se alcanza, el patrón de déficits de conectividad se hará evidente y progresará junto con la enfermedad. El incremento de la fuerza de la conectividad en las bandas lentas en el GR podría ser interpretado como una pérdida de eficiencia en la comunicación entre los nodos de la DMN.



Cuando se examinó la dirección del flujo de la información entre los nodos de la DMN, *i.e.*, su interacción causal, también llamada conectividad efectiva, se observaron diferencias interesantes entre el GR y el GC. Hay, sorprendentemente, muy escasa información sobre la dirección de la conectividad en la DMN en relación con el envejecimiento y la mayoría de los estudios han empleado fMRI que, como se mencionó previamente, carece de la resolución temporal del EEG y es una medida indirecta de la actividad cerebral. Luo et al. (2019) exploraron las diferencias en conectividad efectiva entre dos grupos de adultos mayores sanos, uno de los cuales consistía en portadores del alelo APOE  $\epsilon 4$ , un marcador genético de riesgo de EA. Ellos encontraron un incremento significativo de la conectividad efectiva desde la IPC a la corteza prefrontal en el grupo con APOE  $\epsilon 4$ . Además, también encontraron que la fuerza de conectividad estaba relacionada positivamente con el desempeño en tareas de memoria, pero sólo en el grupo control. Con respecto al presente estudio, un hallazgo interesante fue el cambio en la dirección de conectividad entre estas regiones de forma bilateral en el GR. Específicamente, mientras que las IPCs manejaban la dMPFC ipsilateral en el GC, lo opuesto sucedió con el GR (hemisferio izquierdo: theta y beta 1, hemisferio derecho: delta y beta 3). Esto podría ser el resultado de un rol compensatorio de la dMPFC sobre la IPC, lo cual estaría en línea con distintos modelos de envejecimiento neurocognitivo que enfatizan la importancia de la corteza prefrontal como principal fuente de andamiaje durante el envejecimiento (Festini, Zahodne, & Reuter-Lorenz, 2018).

La mayoría de los estudios que han explorado cómo afecta la EA a la conectividad efectiva de la DMN han encontrado cambios en los patrones de conectividad que involucran al PCC/Rsp (Scherr et al., 2021; Yang et al., 2017). Zhong et al. (2014) describen al PCC como un nodo importante de convergencia de la DMN y encontraron una conectividad decremada en esta área en pacientes con EA. Cuando se examinaron las diferencias entre grupos que involucran al PCC/Rsp se observó que esta área es manejada diferencialmente por otros nodos de la red en la mayoría de las bandas en

el GC, excepto en frecuencias theta, en las que la PCC/Rsp maneja las áreas prefrontales derechas, y en alfa 2, en la que maneja a la dMPFC izquierda. Lo opuesto sucedió en el GR, donde la PCC/Rsp manejó otros nodos y es manejada por áreas prefrontales. En el GR, los nodos prefrontales manejan a nodos posteriores (IPL izquierda y PCC/Rsp bilateral), a diferencia del GC. El PCC/Rsp es considerada una de las áreas cerebrales más interconectadas con el resto del cerebro (Cavanna & Trimble, 2006; Hagmann et al., 2008). Además, el PCC/Rsp y la IPL son los mayores nodos de la DMN, como se ha visto en patrones bidireccionales de interacción (Deshpande, Santhanam, & Hu, 2011). Adicionalmente, cuando se consideraron las conexiones unidireccionales, Deshpande et al. (2011) describieron que la corteza prefrontal y el hipocampo reciben la mayoría de la información de otras áreas de la red, lo que puede representar procesos de integración cognitiva. Esto va en línea con lo observado en este estudio en la conectividad de theta en el GC, mientras que en el GR la corteza prefrontal maneja otros nodos y, como se mencionó anteriormente, podría reflejar un rol compensatorio de áreas prefrontales sobre el resto de los nodos de la DMN.

Una potencial limitación de este estudio es el uso de un número limitado de canales (19 canales) para la obtención de la solución inversa utilizando BC-VARETA. Es importante hacer énfasis en que, en un escenario clínico promedio, los clínicos no suelen tener acceso a equipos de más de 19 canales. Varios estudios han explorado la precisión de la localización de la actividad con diferentes números de canales y, al parecer, cuando la relación señal-ruido es adecuada, las soluciones con los registros de 19 canales son bastante precisas (Grech et al., 2008; Soler et al., n.d.; Thatcher et al., 2020), lo cual tiene implicaciones positivas en escenarios clínicos. Los hallazgos del presente estudio contribuyen al conocimiento existente al proponer que un proceso patológico podría estar en curso en adultos mayores sanos con exceso de actividad theta en su EEG.

## CAPÍTULO 3

### **Atención involuntaria y funciones ejecutivas en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo**

#### *Introducción*

Generalmente, la evaluación cognitiva de un individuo se hace mediante pruebas conductuales que, típicamente, han sido estandarizadas en una población particular y cuya puntuación permite establecer un criterio de normalidad al compararlo con bases de datos normativas; éste es el caso de las baterías neuropsicológicas.

Como se mencionó en el Capítulo 1, existe evidencia que nos ha llevado a plantear que, muy probablemente, exista un traslape de poblaciones diferentes de adultos mayores sanos que están siendo consideradas como una sola y que esto puede dar cuenta de la gran variabilidad observada en los estudios sobre envejecimiento cognitivo. Recordando los modelos cognitivos y neuronales de envejecimiento, la corteza prefrontal y los procesos cognitivos asociados a ella juegan un papel muy importante en el envejecimiento saludable.

La corteza prefrontal es un área extensamente conectada con el resto del sistema nervioso, por lo que participa en un número importante de procesos cognitivos y en la modulación de las redes neuronales encargadas de ellos. Estas funciones son relevantes en aspectos de la vida cotidiana de las personas, sobre todo en aquellos de naturaleza compleja. Es por ello que se ha empezado a utilizar el término funciones ejecutivas (FE) de manera relativamente reciente para describir al conjunto de procesos superiores que se encargan de la regulación de otros procesos cognitivos. Lezak (2004) define a las FE como los procesos integrativos que dirigen las tareas propositivas y orientadas a metas.

En un inicio, se propuso que las FE dependían exclusivamente de la corteza prefrontal (*e.g.*, Owen et al., 1990), aunque algunos autores como Mesulam (1990) ya comenzaban a hablar sobre su influencia en redes neuronales complejas. Siguiendo esto, actualmente se considera a las FE (así como a los procesos cognitivos, en general) un producto de la actividad de redes neuronales complejas que involucran, además, a otras áreas cerebrales. Müller, et al. (2015) publicaron un estudio donde, después de una cuidadosa revisión de tres metaanálisis, definieron una red neuronal de demandas múltiples a partir de áreas relacionadas con la memoria de trabajo, atención sostenida y control inhibitorio y su “intersección” anatómica y funcional. La red que describen está compuesta de siete regiones: el cíngulo medial y área motora suplementaria, ínsula anterior izquierda y derecha, giro prefrontal inferior bilateral, el giro frontomedial derecho y la corteza parietal inferior derecha. Posteriormente, Camilleri et al. (2018) propusieron una red de demandas múltiples extendida, la cual incluye áreas cerebrales que son dependientes de las demandas de una tarea particular. Por ello, sería más adecuado considerar a las FE como un macroconstructo, en lugar de un proceso o conjunto de procesos cognitivos específicos.

Se ha demostrado que el envejecimiento tiene un efecto importante sobre las FE. Brennan et al. (1997) llevaron a cabo un estudio donde utilizaron la prueba de Torres de Hanoi para evaluar el funcionamiento ejecutivo de adultos jóvenes y adultos mayores, encontrando una disminución en el desempeño de la tarea en el grupo de adultos mayores. Esto confirmó lo que se había descrito en investigaciones previas que utilizaron diferentes tareas, por ejemplo, una prueba de generación de conceptos (Levine, Stuss, & Milberg, 1995).

En años más recientes, se han llevado a cabo estudios de neuroimagen funcional con el fin de explicar los cambios cerebrales que dan origen a este declive en el desempeño de tareas de FE a medida que el individuo envejece. Los procesos ejecutivos que más se han estudiado durante el

envejecimiento son la memoria de trabajo, el control inhibitorio y el cambio de tareas o flexibilidad mental. Spreng et al. (2017) llevaron a cabo un metaanálisis sobre todos los estudios, hasta ese momento, que reportaban cambios con la edad mediante estudios de neuroimagen en los 3 dominios cognitivos mencionados; sólo incluyeron aquellos que involucraban grupos de participantes sanos. Ellos reportan un incremento en la actividad prefrontal lateral de ambos hemisferios de los adultos mayores en comparación con los jóvenes para los procesos de memoria de trabajo y flexibilidad, así como un aumento de la actividad prefrontal medial para los tres procesos. Ellos concluyen que este patrón diferenciado de activación neuronal en tareas de memoria de trabajo y flexibilidad, indica una mayor dependencia de recursos neurales y cognitivos para poder lograr un resultado en tareas orientadas a metas. Reportan también una disminución en los patrones de conectividad fronto-parietales –que se asocian a procesos de memoria de trabajo y solución de problemas, y que están relacionados con el decremento en el desempeño conductual– y una disminución en la modulación de la actividad de la DMN.

La disminución de las capacidades ejecutivas relacionada con el envejecimiento se refleja en diferentes aspectos funcionales de los individuos. Por ejemplo, se ha reportado un decremento en conductas asociadas a la teoría de la mente, como la conducta prosocial (Lecce et al., 2019); así como en la habilidad para llevar a cabo tareas complejas de la vida cotidiana como manejar (Adrian, Moessinger, Charles, & Postal, 2019), tocar instrumentos musicales que dependen de la coordinación bimanual (Bugos, 2019) o en funciones metacognitivas (Calso, Besnard, & Allain, 2019).

Como se mencionó anteriormente, la conducta es resultado de una serie de procesos cognitivos y la evaluación conductual no permite desmenuzar temporalmente el procesamiento que lleva a cabo el individuo para llegar a ese resultado. Este problema tampoco lo resuelven los métodos de neuroimagen como la IRMf, puesto que es una técnica que, a pesar de tener una gran resolución espacial,

tiene el inconveniente de contar con una baja resolución temporal. Sin embargo, existen técnicas electrofisiológicas con gran resolución temporal que permiten estudiar los diferentes procesos cognitivos embebidos en la realización de cierta tarea, tal es el caso de los PREs, los cuales reflejan la actividad eléctrica cerebral asociada a un evento particular que puede ser de naturaleza sensorial, motora o cognitiva. Una vez obtenidos los PREs, se suelen analizar componentes específicos. Los componentes de los PREs son deflexiones de voltaje asociadas a un proceso cognitivo específico. Estos componentes se analizan en términos de su amplitud (voltaje), polaridad (positiva o negativa), latencia (tiempo desde la presentación del estímulo) y topografía (localización en el cuero cabelludo). Cuando se comparan dos condiciones de una tarea, suele interesar el “efecto”, es decir, la diferencia en los parámetros del componente entre las condiciones.

Diversos estudios han comparado diferentes medidas de componentes específicos de PREs en relación con el envejecimiento. Se ha reportado que la latencia del efecto P300, generalmente asociado a procesos atencionales, aumenta y su amplitud disminuye linealmente como función de la edad (Rossini et al., 2007). Por otro lado, McEvoy et al. (2001) reportan un aumento en la amplitud del componente P200 conforme aumenta la edad de los individuos en todas las condiciones de su tarea y muestra una distribución más frontal. De la misma manera, Wang et al. (2012) observaron mayor amplitud del componente N100 visual de adultos mayores comparados con un grupo de jóvenes. Por otro lado, utilizando un paradigma *oddball*, Anderer et al. (1996) reportan aumento de las latencias de las ondas N1, N2, P2 y P3 como función de la edad. Todos estos estudios evidencian cambios en los procesos atencionales durante el envejecimiento.

Un proceso cognitivo indispensable para que la información pueda ser procesada por el cerebro es la atención que, como se ha descrito, sufre cierto deterioro durante la vejez. La atención puede ser de dos tipos de acuerdo con la fuente de origen de la respuesta de atención (Näätänen, Gaillard, &

Mäntysalo, 1980; Näätänen, 1990). La atención voluntaria se refiere a nuestra capacidad para atender, voluntaria y selectivamente, a alguna fuente de estímulo de nuestro entorno; así, más que por un estímulo, está determinada internamente por nuestros motivos, por la autoinstrucción o por la obediencia a las instrucciones dadas por el experimentador. Por otro lado, cuando más que el individuo, cierto estímulo es el que origina una respuesta de atención en el organismo (comúnmente, cambios repentinos inesperados en un entorno constante o estímulos fuertes o amenazantes en un entorno menos constante), este tipo de atención se caracteriza como involuntaria y parece estar estrechamente relacionada con el reflejo de orientación (Vindogradova, Sokolov, & Vinogradova, 1975). En otras palabras, la atención involuntaria involucra la orientación hacia estímulos no considerados, pero potencialmente relevantes para la tarea que el individuo realiza en ese momento.

El proceso de atención involuntaria tiene una ventaja evolutiva importante, puesto que permite a los individuos orientar su atención a un estímulo que pudiera tener un impacto en su supervivencia. Sin embargo, no resultaría adaptativo orientar la atención constantemente a estímulos irrelevantes para la tarea que se realiza en un momento dado, puesto que interferiría constantemente con el procesamiento de información del individuo. Además, los procesos cognitivos superiores, como las funciones ejecutivas, juegan un papel de control sobre la atención, por lo que existe una relación bidireccional entre atención y funcionamiento ejecutivo.

Una forma común de evaluar la atención involuntaria es mediante la tarea de discriminación temporal (Schroger y Wolff, 1998) durante la cual, además, se puede registrar el EEG de manera simultánea para obtener PREs. La tarea consiste en la presentación de estímulos auditivos de diferentes duraciones a los cuales los participantes deben contestar en función de su duración (*i.e.*, si el estímulo es "corto" o "largo"). Sin embargo, durante esta tarea, no todos los estímulos se presentan con el mismo tono; la mayoría de los estímulos se presentan con un tono particular (estímulo estándar)

mientras que un bajo porcentaje de ellos se presenta en otro tono (estímulo raro). Aunque la frecuencia del tono es irrelevante para la tarea, para el experimento es fundamental, pues el cambio en las características físicas del estímulo (cambio de tono) provoca un redireccionamiento momentáneo de la atención. En general, se ha observado que los participantes presentan mayores tiempos de reacción cuando se presenta el estímulo raro en comparación con los estándar, así como un complejo psicofisiológico en el potencial-diferencia entre condiciones (*i.e.*, PRE[condición rara] - PRE[condición estándar]) que se ha denominado “potencial de distracción”, compuesto por tres deflexiones: la *Mismatch Negativity (MMN)*, la P3a y la negatividad de reorientación (RON) (Schroger y Wolff, 1998; Solís-Vivanco et al., 2011), las cuales se han asociado a tres etapas del procesamiento involucrado en el balance de sistemas *top-down* (*e.g.*, funciones ejecutivas) y *bottom-up* (atención involuntaria). Esto ha sido conceptualizado mediante un modelo de tres fases que coinciden con los componentes del potencial de distracción: 1) el monitoreo automático del contexto por medio de los procesos sensoriales y la detección de cambios en el ambiente (MMN), 2) la orientación de los recursos atencionales hacia el cambio detectado (P3a) y 3) la reorientación de esos recursos hacia la tarea original (RON).

Con respecto a este tema, se llevó a cabo un estudio en el que se encontró que el envejecimiento influye en la capacidad de reorientación de la atención en adultos mayores cuando se ha presentado un distractor no relevante para la tarea en curso, lo cual se hizo evidente mediante una mayor latencia en el grupo de adultos mayores de los componentes P3a y RON del potencial de distracción, donde ambos se encontraron retrasados 80 ms con respecto a un grupo de jóvenes (Horváth, Czigler, Birkás, Winkler, & Gervai, 2009). Esta misma tarea fue usada por Getzmann et al. (2013) para comparar un grupo de adultos jóvenes con dos grupos de adultos mayores: uno con buen desempeño y uno con mal desempeño en la tarea. Ellos observaron una menor amplitud del componente MMN en ambos grupos de adultos mayores, especialmente en el grupo de mal desempeño. Esto sugiere



que la detección de una desviación en las características del estímulo es menos eficiente y puede resultar en la necesidad de usar estrategias cognitivas más controladas (en oposición al uso de procesos automáticos). Además, el grupo de adultos mayores con buen desempeño muestra una menor amplitud de los componentes P3a y RON que el grupo de adultos mayores con mal desempeño y que el grupo de jóvenes, lo cual sugiere que en el grupo de mejor desempeño existe una mayor distracción y un mayor uso de recursos para reorientar la atención a las características relevantes para la tarea; el estudio concluye que, en general, los adultos mayores con peor desempeño deben utilizar más recursos cognitivos para compensar los déficits en el procesamiento atencional.

### Objetivos específicos

Determinar si existen diferencias cognitivas, evaluadas mediante una batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y una tarea de atención involuntaria, entre adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo y aquellos con EEG normal, por medio de variables conductuales y electrofisiológicas (PREs).

### Hipótesis

1. El grupo de adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (exceso de theta) tendrá un menor puntaje en pruebas estandarizadas de atención, memoria y/o funciones ejecutivas.
2. Existirán diferencias en la amplitud y topografía de los componentes MMN (*Mismatch Negativity*), P3a y RON (*reorientation negativity*) de los PREs entre ambos grupos.
3. Habrá una mayor latencia de los componentes MMN (*mismatch negativity*), P3a y RON (*reorientation negativity*) en los PREs de los participantes del grupo con riesgo con respecto al grupo Control.

### Diseño.

Se llevó a cabo un estudio exploratorio de grupos independientes, mediante un diseño transversal con alcance exploratorio.

### Participantes.

Se reclutaron 17 voluntarios mayores de 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión globales del proyecto. Todos los participantes se sometieron a evaluaciones neuropsicológicas, geriátricas y a análisis clínicos de sangre (ver Capítulo 1).

Los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con los resultados de su EEG: aquellos con exceso de actividad theta ( $z(\text{PA}\theta) > 1.96$ ), los cuales conforman el grupo con riesgo de deterioro cognitivo (GR) ( $n = 9$ ), y aquellos con EEG normal que conforman el grupo control (GC) ( $n = 8$ ).

El procedimiento de registro del EEG fue detallado en el Capítulo 1.

### Pruebas neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica fue realizada utilizando las siguientes pruebas estandarizadas en la población mexicana:

- *WAIS-IV*. La escala de inteligencia para adultos de Weschler es probablemente la prueba de inteligencia más utilizada en el diagnóstico clínico y en investigación. Consta de 14 subpruebas, las cuales dan un coeficiente de inteligencia total, además de 4 índices: comprensión verbal, memoria de trabajo, organización perceptual y velocidad de procesamiento. Está normada por grupos de edad.

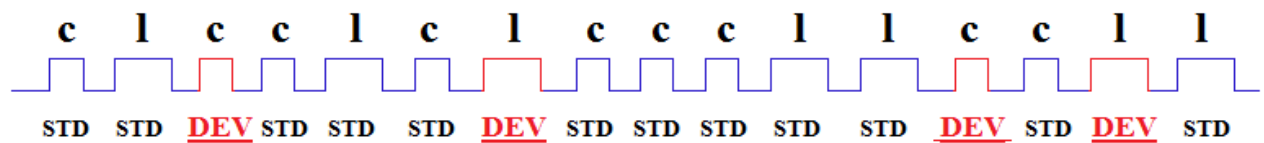
- *Neuropsi Atención y Memoria-2*. Esta batería neuropsicológica permite evaluar de manera detallada los procesos de atención y memoria. Entre los tipos de atención que evalúa, se encuentran

la atención selectiva, sostenida y control atencional, así como tipos de etapas de memoria incluyendo memoria de trabajo y memoria a corto y largo plazo para material verbal y visoespacial. El NEUROPSI se compone de 5 secciones, 3 áreas y 29 subpruebas. El instrumento cuenta con una base sólida de datos normativos que se obtuvieron de una población hispanohablante de los 6 a los 85 años.

- *BANFE-2*. La Batería Neuropsicológica de Funciones Ejecutivas y Lóbulos Frontales es un instrumento que agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de los procesos cognitivos que dependen principalmente de la corteza prefrontal. Este instrumento busca evaluar 15 procesos relacionados con las FE, los cuales se agrupan en tres áreas específicas, de acuerdo con su correlato anatómico y funcional: Orbitomedial, Prefrontal Anterior y Prefrontal Dorsolateral.

#### *Tarea de discriminación temporal*

Esta tarea fue empleada para el registro de los PREs y ha sido ampliamente usada para estudiar los efectos de la atención involuntaria. Esta tarea requiere que el participante indique, lo más rápido posible, si un estímulo auditivo es corto o largo. La tarea fue programada mediante el software Stim2 (Compumedics NeuroScan). En total se presentaron 800 estímulos. La mitad de los estímulos fueron de corta duración (250 ms) y la otra mitad de larga duración (500ms). Por otro lado, el 85% de los estímulos tuvo una frecuencia de 1000Hz (Condición Estándar,  $n = 640$ ) y el 15% de tuvo una frecuencia de 800Hz o 1200Hz (Condición Rara, 50% cada uno,  $n = 160$ ), esta característica de los estímulos es irrelevante para la tarea que realiza el sujeto, pero no para el análisis de los PREs (ver Figura 4.1). El tiempo entre ensayos fue de 1000 ms. Los participantes contestaron mediante una caja de respuestas incluida con el equipo de adquisición.



*Figura 4.1: Representación esquemática de la tarea. Cada pulso representa un estímulo (corto o largo, lo cual es relevante para la tarea del sujeto). Para el análisis de los PREs se consideran dos condiciones: estándar (STD, pulsos azules) o rara (DEV, pulsos rojos).*

Para la realización de la tarea, los participantes estaban sentados en una silla cómoda situada en una cámara faradizada y sonoamortiguada, alumbrada con luz tenue. Se colocaron audífonos de espuma conectados a la caja de estimulación del equipo NeuroScan (Compumedics NeuroScan) para entregar los estímulos.

Se realizó un pilotaje previo con 5 de los participantes, por medio de una tarea de discriminación de frecuencias, en el cual se obtuvo la curva psicofísica de discriminación. Lo anterior para asegurar que, efectivamente, la diferencia de frecuencias en los tonos de la tarea de los PREs fuera discriminable por los participantes.

#### Potenciales relacionados con eventos (PREs)

Los PREs se registraron durante una tarea de discriminación temporal (atención involuntaria) mediante 32 electrodos de Ag/AgCl montados en un gorro elástico (Electro-Cap) usando un amplificador NeuroScan SynAmps (Compumedics NeuroScan) y un software Scan 4.5 (Compumedics NeuroScan). Se realizó un montaje monopolar referenciado al lóbulo auricular derecho (A2). El EEG fue digitalizado mediante una frecuencia de muestreo de 500 Hz y filtrado mediante un filtro pasabandas de 0.1 a 100 Hz. La impedancia se mantuvo por debajo de los 5 K $\Omega$ . El registro del EEG

estaba sincronizado con la estimulación, quedando bien definido en el EEG qué intervalos seguían a un estímulo estándar o a un estímulo raro.

### Procesamiento de los PREs

Una vez registrados los EEGs durante la realización de la tarea, éstos fueron importados a EEGLab (Delorme & Makeig, 2004). Para su procesamiento, los EEGs fueron remuestreados a 100 Hz, con el fin de disminuir el número de variables para analizar, considerando que el número de participantes en el estudio fue relativamente bajo. Posteriormente, fueron filtrados mediante un filtro pasabandas de 0.5 – 30 Hz (24 dB/oct) y rereferenciados al promedio de ambos lóbulos auriculares (A1-A2). Después, se eliminó el artefacto ocular, por medio de un análisis de componentes independientes. Posteriormente, se empleó el paquete ERPLab (Lopez-Calderon & Luck, 2014) para la obtención de los PREs. Se definieron épocas de 1200 ms, considerando un intervalo preestímulo de 200 ms y un intervalo post-estímulo de 1000 ms. Se seleccionaron las épocas (segmentos de EEG) sincronizadas a todos los eventos auditivos, ya fuera a la condición estándar (STD) o a la condición rara (DEV). Una vez seleccionadas las épocas, se realizó una corrección de línea base a partir del tiempo pre-estímulo. Se rechazaron los segmentos cuyo voltaje excediera los 100  $\mu$ V y se procedió a promediar las épocas para una y otra condición por separado obteniendo, así, para cada individuo, el potencial correspondiente a cada condición. Por último, se obtuvo el potencial-diferencia de cada participante restando el potencial asociado a los estímulos STD al potencial asociado a los estímulos DEV (*i.e.*,  $PRE[DEV] - PRE[STD]$ ).

Una vez obtenidos los PREs por condición y la onda diferencia de cada participante, se calculó el Gran Promedio del potencial diferencia de cada grupo. Para los análisis estadísticos, se siguió la aproximación basada en *jackknives*. Esta aproximación consiste en calcular varios Gran Promedio excluyendo a uno de los participantes. Esto es, se obtienen tantos Gran Promedio Parciales

(*jackknives*) como participantes hay en cada grupo y es sobre ellos que se realiza el análisis estadístico. Esta aproximación ha demostrado ser muy útil pues constituye un método preciso para la cuantificación de los parámetros maximizando el poder estadístico sin inflar la probabilidad de error Tipo I (Kiesel, Miller, Jolicœur, & Brisson, 2008; Luck, 2014; Ulrich & Miller, 2001).

El análisis de amplitud se llevó a cabo mediante la comparación del voltaje punto-a-punto de los potenciales *jackknife* de cada grupo. Para determinar la latencia, se encontró el punto temporal que correspondía al pico máximo (o mínimo para los componentes negativos) en las ventanas definidas en las derivaciones Fz, Cz y Pz para cada potencial *jackknife* de cada grupo. Las ventanas fueron definidas con base en la inspección visual del Gran Promedio del potencial diferencia sin dividir por grupos a los participantes ( $n = 17$ ). Las ventanas de análisis para determinar el punto temporal del pico de voltaje máximo fueron las siguientes: MMN = [50 – 250 ms], P3a = [250 – 450 ms] y RON [550 – 700 ms]. Una vez calculados, la latencia de cada componente fue definida como el promedio del punto temporal correspondiente al pico máximo en las tres derivaciones mencionadas.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos neuropsicológicos y de las latencias de los PREs se llevó a cabo mediante un análisis no-paramétrico de permutaciones, cuyas ventajas han sido descritas en capítulos anteriores. Para detectar diferencias confiables entre las condiciones de los PREs de cada grupo, el potencial diferencia se sometió a una prueba de muestras independientes de permutaciones a dos colas basada en el estadístico  $t_{\max}$  (Blair & Karniski, 1993) utilizando un nivel de alfa de 0.05. Todos los puntos temporales entre 0 y 990 ms en los 31 electrodos fueron incluidos en la prueba (*i.e.*, 3,069 comparaciones totales). Se emplearon 2,500 permutaciones aleatorias para estimar la distribución de la hipótesis nula (*i.e.*, no diferencias entre condiciones).

El análisis estadístico del voltaje de los potenciales diferencia se llevó a cabo punto-a-punto, es decir, comparando el voltaje en cada punto temporal del potencial entre los grupos, mediante el *toolbox* de Estadística Univariada Masiva para EEGLab (Groppe, Urbach, & Kutas, 2011), el cual arroja los valores estadísticos corregidos por comparaciones múltiples. Se realizaron comparaciones pareadas para evaluar el efecto entre las condiciones y comparaciones entre-grupos para evaluar diferencias entre ellos. El umbral de significancia fue establecido como  $p < 0.05$ .

### Resultados.

No se observó ninguna diferencia entre grupos en términos de su evaluación neuropsicológica en los puntajes globales de Neuropsi (Atención y Funciones Ejecutivas, Memoria, Total) ni en los puntajes de BANFE-2 (Anterior, Orbitomedial, Dorsolateral, Total). Esto confirma que, a pesar de ser baterías de evaluación neuropsicológica específicas, los puntajes generales no son sensibles al proceso patológico preclínico que pueden estar gestando los participantes del grupo con riesgo de deterioro cognitivo ( $p_{\min} = 0.238$ ). La Figura 4.1 muestra las medianas por grupo de los puntajes por área y de los puntajes totales de las pruebas empleadas.

La Figura 4.3. muestra los grandes promedios de los potenciales de distracción de la onda diferencia para cada grupo. Los potenciales de cada condición se muestran en la Figura 4.4 para el grupo control y en la Figura 4.5 para el grupo con riesgo. La distribución topográfica de la amplitud de las ventanas seleccionadas para cada componente se ilustra en la Figura 4.6.

En el caso del potencial de distracción, se observó un efecto significativo del grupo sobre los voltajes del potencial diferencia en todas las derivaciones. Con base en la estimación del análisis de permutaciones, se derivó un valor crítico de  $t$  de  $\pm 5.016$  ( $gl = 15$ ). Es decir, cualquier diferencia entre los grupos que excediera el valor de  $t$  de  $\pm 5.016$  fue considerado significativo. La Figura 4.7 muestra las diferencias significativas entre los grupos a lo largo de todo el potencial.

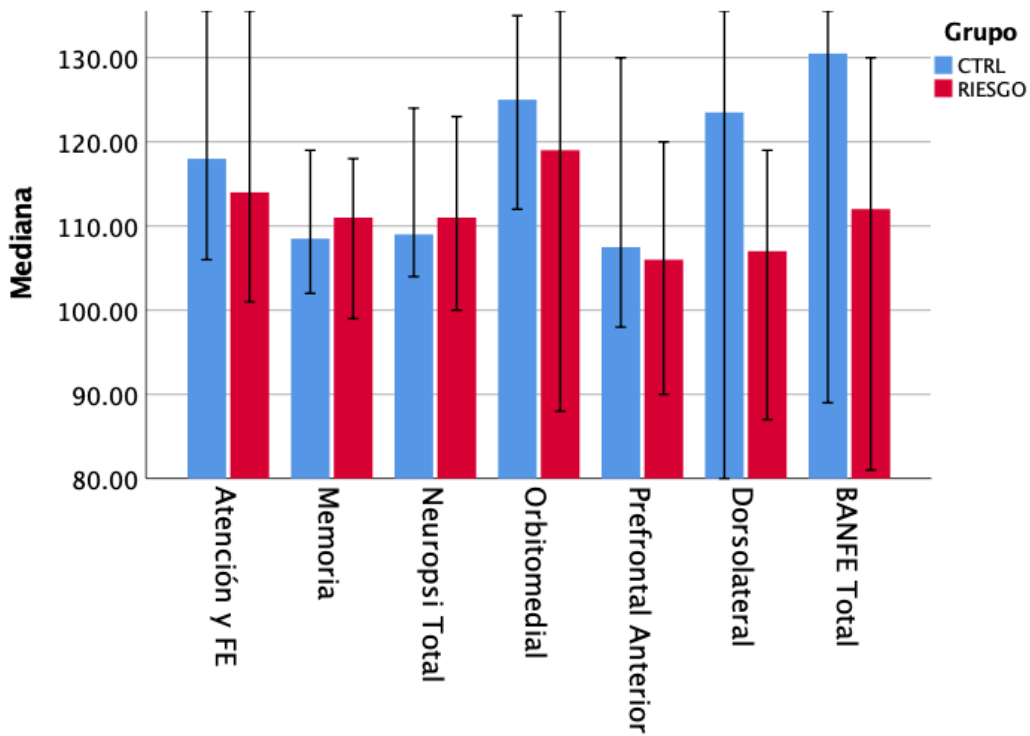
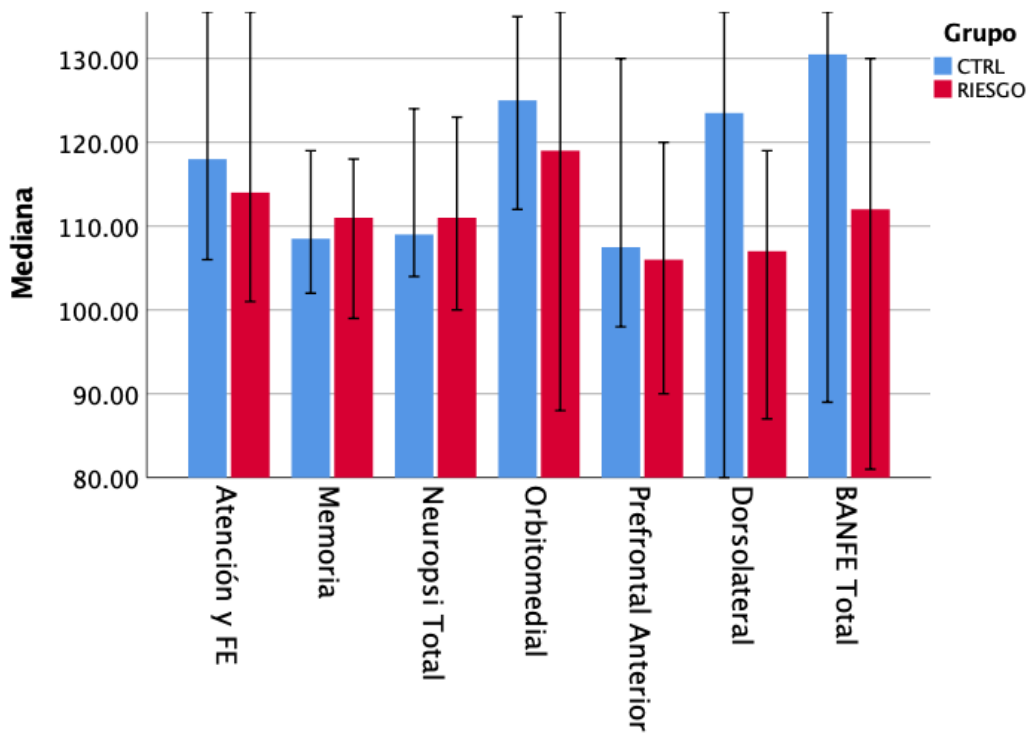


Figura 4.2. Medianas por grupo de los puntajes totales de Neuropsi, BANFE y WAIS con intervalos de confianza al 95%. En azul: Grupo Control. En rojo: Grupo con Riesgo.



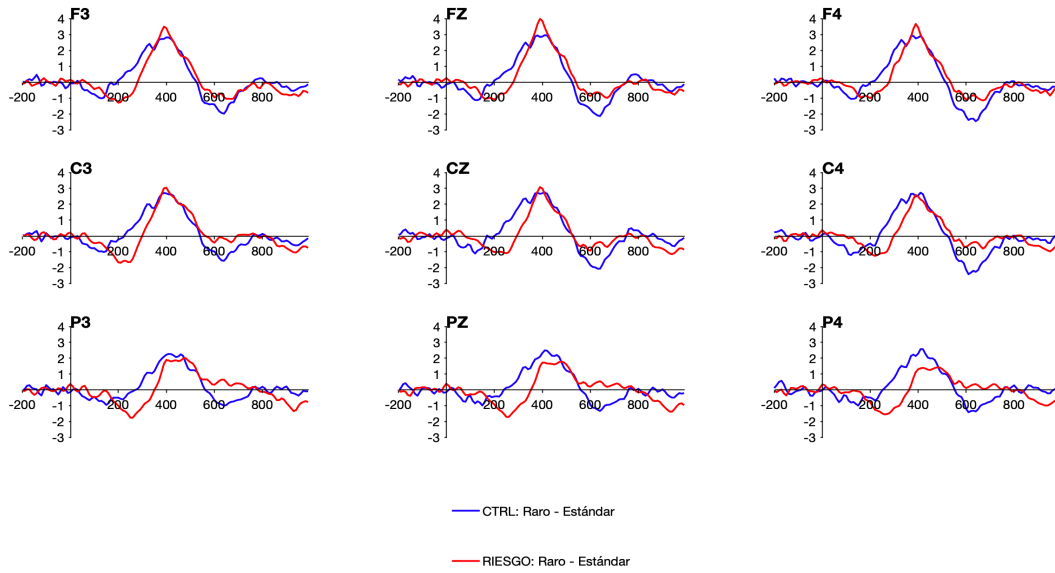


Figura 4.3. Grandes promedios de los Potenciales de Distracción para el grupo con riesgo (en rojo) y el grupo control (en azul).

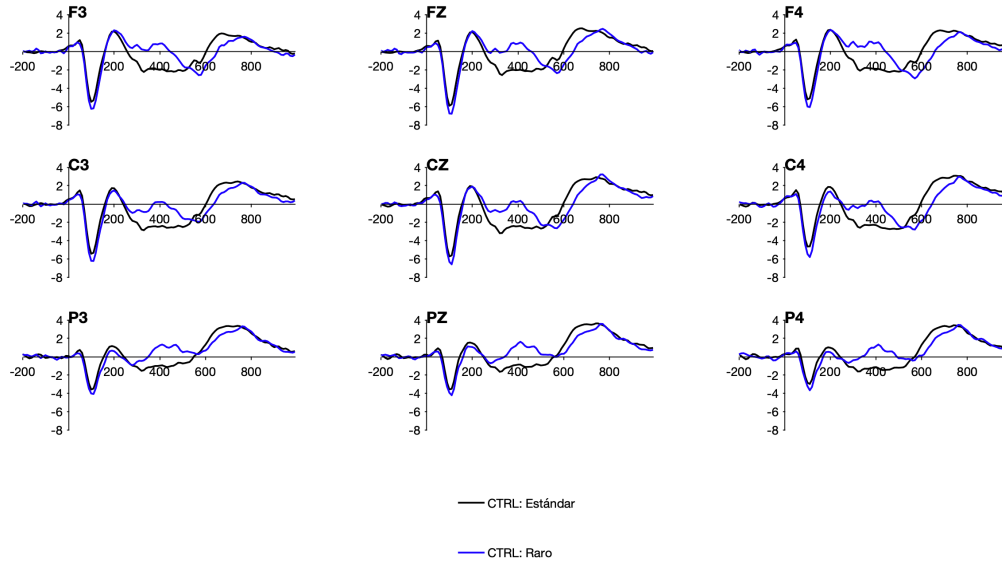


Figura 4.4. Grandes promedios para el grupo control (GC) de las condiciones estándar (en negro) y raro (en azul).

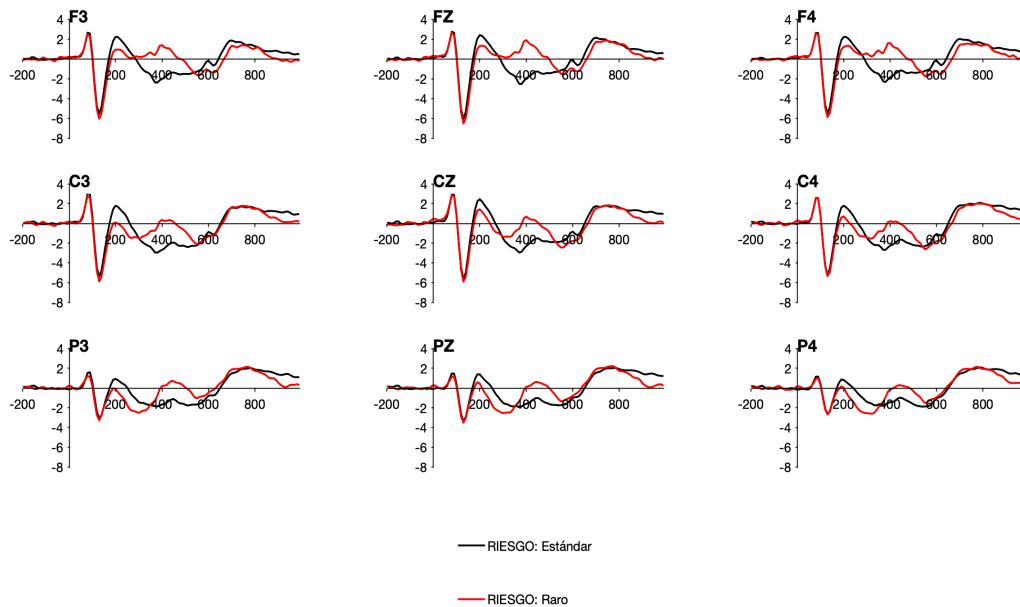


Figura 4.5. Grandes promedios para el grupo con riesgo (GR) de las condiciones estándar (en negro) y raro (en rojo).

El análisis de permutaciones para las comparaciones intragrupo (*i.e.*, el efecto entre las condiciones para cada grupo) derivó un valor crítico de  $t$  de  $\pm 8.08$  ( $g = 7$ ) para el grupo control y de  $\pm 6.783$  ( $g = 8$ ) para el grupo con riesgo. La Figura 4.8 muestra las diferencias significativas entre las condiciones para el grupo control a lo largo de todo el potencial y la Figura 4.9 muestran las diferencias significativas entre las condiciones para el grupo con riesgo.

Las latencias de los componentes en el potencial diferencia se definieron de la manera antes mencionada y se compararon entre los grupos por medio de un análisis de permutaciones. Solamente se observó un efecto significativo del grupo en la latencia del componente MMN ( $g = 10.55$ ,  $p = 0.0001$ ). No se observó un efecto significativo del grupo para los componentes P3a y RON. La Figura 4.10 muestra las medianas de las latencias de cada componente para cada grupo.

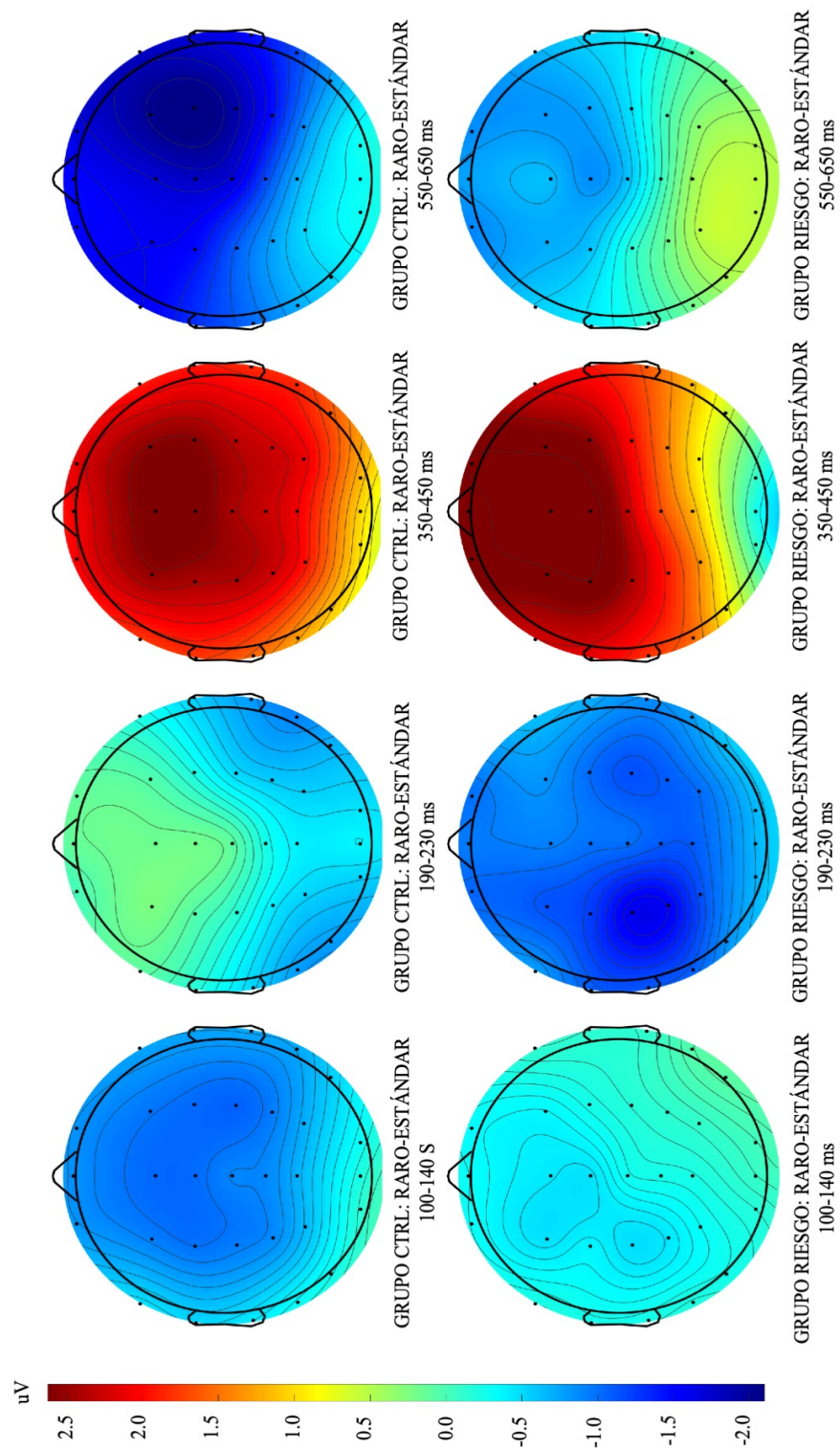


Figura 4.6. Mapas topográficos de amplitud media en las latencias indicadas para los componentes MMN, P3a y RON para el Grupo Control y el Grupo con Riesgo (GR).

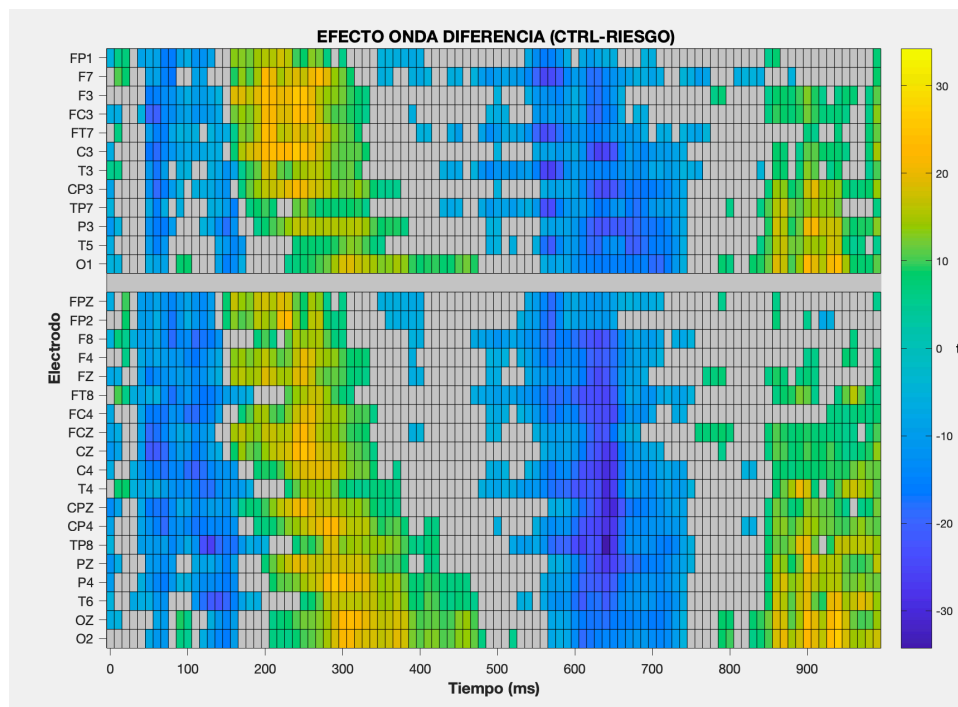


Figura 4.7. Puntajes  $t$  tras el análisis de permutaciones del potencial diferencia ENTRE GRUPOS. Solamente se encuentran coloreados los puntos que excedieron el valor  $t$  crítico.

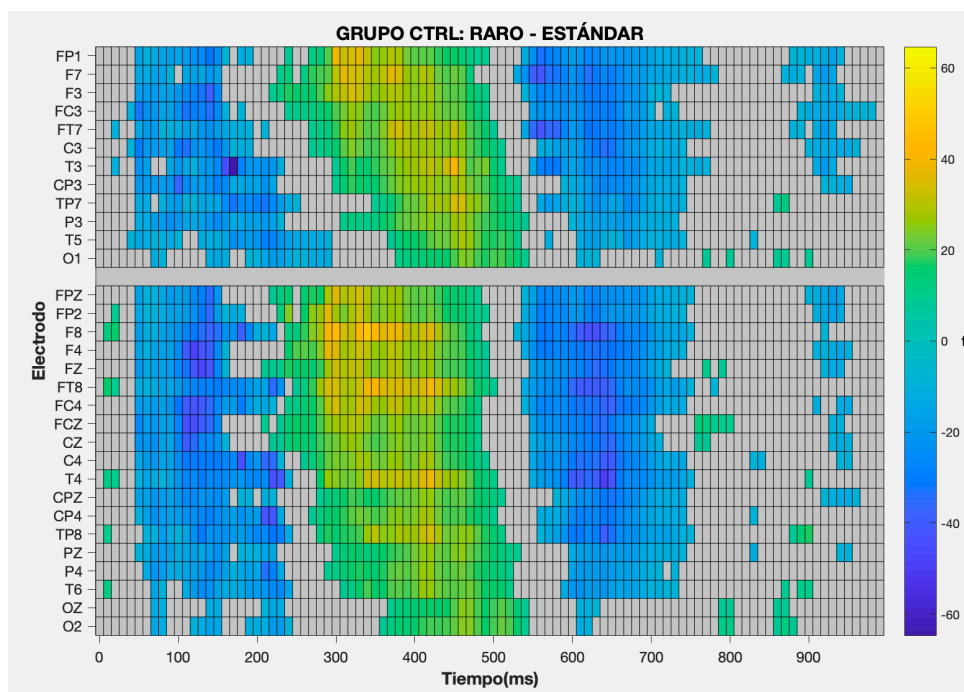


Figura 4.8. Puntajes  $t$  tras el análisis de permutaciones del potencial diferencia, es decir, ENTRE CONDICIONES para el Grupo Control. Solamente se encuentran coloreados los puntos que excedieron el valor  $t$  crítico.

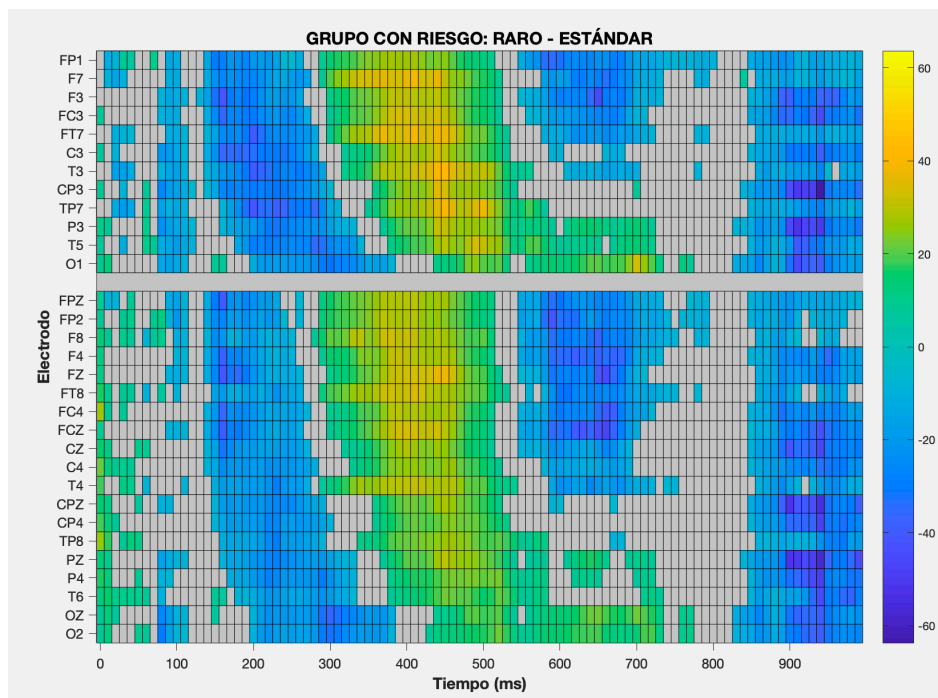


Figura 4.9. Figura 4.8. Puntajes *t* tras el análisis de permutaciones del potencial diferencia, es decir, ENTRE CONDICIONES para el Grupo con Riesgo. Solamente se encuentran coloreados los puntos que excedieron el valor *t* crítico.

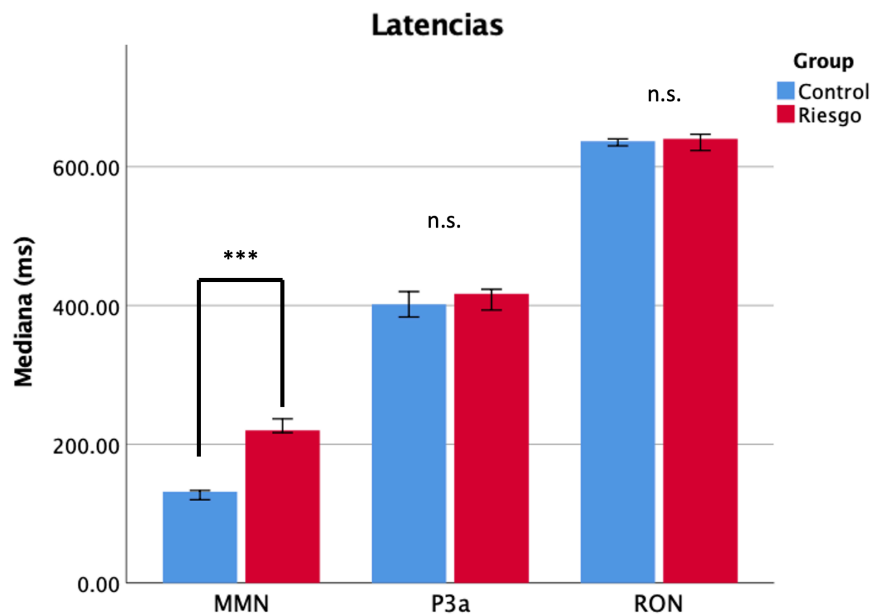


Figura 4.10. Valores en ms del pico de voltaje máximo (o mínimo) promedio en Fz, Cz y Pz para los componentes mismatch negativity (MMN), P3a y reorientation negativity (RON) para los dos grupos con intervalos de confianza al 95%. En azul: grupo control (GC). En rojo: grupo con riesgo (GR).

## Discusión

El objetivo de este estudio fue explorar si las baterías neuropsicológicas más utilizadas en la práctica clínica pueden distinguir entre dos poblaciones de adultos mayores sanos, una de las cuales presenta actividad electroencefalográfica anormal que se ha asociado con deterioro cognitivo a mediano plazo. Además, se exploró si existen diferencias entre ambas poblaciones en términos del procesamiento cognitivo en una tarea auditiva de discriminación de duraciones, con atención involuntaria al tono, donde se evaluó el potencial de distracción.

Las baterías neuropsicológicas constan de diferentes subpruebas encaminadas a evaluar diferentes aspectos del funcionamiento cognitivo de las personas. Para ello, se realiza una estandarización y normalización en población sana y los puntajes de un individuo se comparan con estas normas. Sin embargo, como se ha mencionado a lo largo del proyecto, los criterios de normalidad se basan en la presencia de sintomatología clínica, por lo que no toman en cuenta un posible proceso patológico de naturaleza subclínica. Esto quiere decir que, muy probablemente, el grupo de adultos mayores en los que se estandarizaron las baterías incluía tanto a adultos mayores sanos como a aquellos que pudieran tener cambios neurobiológicos que, eventualmente, generarían síntomas clínicos de deterioro cognitivo. La batería en que se observó mayor diferencia, aunque no significativa, fue BANFE, por lo tanto, valdría la pena investigar con una muestra más grande y en un estudio confirmatorio si, efectivamente, no hay evidencia de un desempeño diferente entre grupos.

Con respecto a los PREs, se observaron diferencias de voltaje del potencial diferencia en los tres componentes del potencial de distracción, así como en sus distribuciones topográficas de amplitud. En el caso de la MMN, el grupo con riesgo evidenció un mayor efecto (mayor amplitud del potencial diferencia) que el grupo control, así como una mayor latencia. La MMN se ha asociado con la detección automática de cambios en el contexto auditivo. Estudios previos realizados en pacientes

mayores con patología han mostrado resultados diversos. Por ejemplo, Solís-Vivanco et al. (2011) no encontraron diferencias en la amplitud ni en la latencia de la MMN entre pacientes sanos y pacientes con enfermedad de Parkinson. Tampoco Papadaniil et al. (2016) encontraron diferencias en términos de la MMN entre adultos mayores sanos y aquellos con deterioro cognitivo leve, pero sí en aquellos con EA. Estos hallazgos también se han encontrado en otros estudios que reportan cambios en la MMN solamente cuando el deterioro relacionado con la enfermedad es más avanzado (Pekkonen, Ahveninen, & Teräväinen, 2000; Pekkonen, Jousmäki, Reinikainen, & Partanen, 1995). Sin embargo, se ha recomendado estudiar el efecto de la repetición (es decir, del tiempo total de la tarea) sobre la amplitud y latencia de los componentes MMN y P3a dividiendo a la tarea en “secciones” para su análisis y comparando el inicio con el final, ya que al obtener los grandes promedios de toda la tarea, se podría perder información valiosa en términos de la dinámica temporal de los potenciales (Sur & Golob, 2020). Es importante señalar que en el caso del presente estudio se siguió la aproximación de *jackknives*, la cual eleva de manera importante el poder estadístico de las comparaciones y puede dar cuenta de resultados distintos a los de otros estudios previos. Considerando los resultados presentes, el GR parece tomar más tiempo en detectar el cambio en las características físicas del estímulo (reflejado en la mayor latencia) así como necesitar más recursos neuronales para ello (reflejado en una mayor amplitud y distribución topográfica del componente).

La P3a es considerada un correlato electrofisiológico de la respuesta de orientación y se han encontrado relaciones directas entre su amplitud y el desempeño en la tarea de cartas de Wisconsin, que evalúa funciones ejecutivas (Tsuchiya, Yamaguchi, & Kobayashi, 2000). En el caso de este componente, observamos diferencias de voltaje y de distribución topográfica de la amplitud entre los grupos: el grupo con riesgo muestra un efecto P3a más focalizado en regiones frontales y con menor amplitud que el grupo control. En pacientes con deterioro cognitivo leve y EA se ha reportado una menor amplitud y una mayor latencia de la onda P3a que en controles sanos (Papadaniil et al., 2016).

Un metaanálisis que fue llevado a cabo por Howe et al. (2014) reveló una mayor diferencia en términos de la P3a en derivaciones frontales al estudiar pacientes con deterioro cognitivo leve y EA y al compararlos con sujetos sanos. Se observó una distribución más posterior de este componente en los pacientes con EA que en los participantes de los otros dos grupos. El hecho de que hayamos encontrado que la amplitud de la P3a fue significativamente menor para el GR que para el GC sugiere que los sujetos con riesgo de deterioro hacían un menor uso de recursos neuronales para la orientación de la atención hacia los estímulos infrecuentes, sin que se viera afectada la dinámica temporal de esta fase del procesamiento.

Por último, también observamos diferencias de voltaje y de distribución topográfica de la amplitud entre los grupos del componente RON, el cual se ha asociado a la redirección de la atención hacia las características del estímulo que son relevantes para la tarea en curso, en este caso la duración del tono. El GR mostró un menor efecto que el grupo control para este componente, lo cual podría indicar un déficit en el proceso de reorientación de la atención.

En conclusión, parece haber una relación entre la amplitud de los componentes del potencial de distracción y la presencia de un exceso de actividad theta en el EEG. Además, el exceso de actividad theta parece afectar la latencia del componente MMN, pero no de los otros dos. Futuros estudios deberían de ir encaminados a confirmar la relación explorada en este estudio, así como la relación de este potencial con el desempeño en tareas de funciones ejecutivas en adultos mayores.



## CAPÍTULO 4

### **Regulación del eje hipotálamo -pituitario-adrenal en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo: un estudio exploratorio**

#### *Introducción*

Como se mencionó en el primer capítulo, la corteza prefrontal es un área del cerebro que lleva a cabo diversos procesos de compensación durante el envejecimiento cognitivo. Además, como se revisó en el capítulo anterior, tiene correlatos anatómicos y funcionales con diversos procesos cognitivos superiores denominados en conjunto “Funciones Ejecutivas”. La corteza prefrontal, junto con el hipocampo, son dos áreas cerebrales vulnerables al proceso de envejecimiento. Ambas regiones de la corteza cerebral tienen en común, entre otras cosas, un elevado número de receptores a glucocorticoides, producto final de la actividad del eje neuroendocrino hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) (Joëls & Baram, 2009; Patel et al., 2000).

Por otro lado, se ha encontrado que la exposición a largo plazo a niveles de concentración altos de glucocorticoides puede llevar a daño del tejido cerebral (Lupien, Maheul, & Weekes, 2005). Como la mayoría de los sistemas neuroendocrinos, la secreción de hormonas por parte del eje HPA se encuentra regulada por mecanismos de retroalimentación negativa, lo cual mantiene a los glucocorticoides en niveles adecuados (Keller-Wood y Dallman, 1984). Nuevamente, la corteza prefrontal y el hipocampo conforman parte de una vía indirecta que inhibe la secreción de glucocorticoides (Sapolsky, Romero, & Munck, 2000).

Sabemos que la actividad del eje HPA cambia a lo largo de la vida y se ha propuesto que este cambio es debido a la exposición acumulada a glucocorticoides, lo cual puede producir paulatinamente una regulación a la baja de los receptores de glucocorticoides, especialmente en el hipocampo y la

corteza prefrontal (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986). Esta reducción en el número de receptores resultaría, entonces, en una desregulación del mecanismo de retroalimentación negativa del eje, provocando así un incremento en los niveles basales de glucocorticoides que acentuará aún más el efecto sobre la retroalimentación negativa del eje.

Entre los estudios que apoyan esta idea, se encuentran algunos que han mostrado una disminución en la densidad y la afinidad de los receptores de glucocorticoides con la edad, especialmente en las áreas mencionadas anteriormente (Giordano et al., 2005; Mizoguchi et al., 2009; Perlman, Webster, Herman, Kleinman, & Weickert, 2007). Además, también se ha visto que los adultos mayores presentan una disminución en la eficacia del mecanismo de retroalimentación negativa del eje HPA posterior a la administración de dexametasona o cortisol (ambas moléculas de la familia de los glucocorticoides) (Kudielka, Schmidt-Reinwald, Hellhammer, & Kirschbaum, 1999; Otte et al., 2005) o después de la exposición a un agente estresor (Almela et al., 2011; Strahler, Berndt, Kirschbaum, & Rohleder, 2010).

Hasta el momento se han mencionado estudios sobre los cambios en la actividad del eje HPA con la edad, sin embargo, también existe evidencia de que estos cambios tienen una relación importante con el funcionamiento cognitivo de los adultos mayores.

Primero, se ha propuesto que cambios en la actividad circadiana del eje HPA en adultos mayores puede contribuir a las diferencias observadas en términos de desempeño cognitivo, sugiriendo que la exposición prolongada a glucocorticoides (y la desregulación que lo acompaña) llega a suprimir la neurogénesis en áreas hipocampales y tiene efectos estructurales en áreas frontales, causando atrofia dendrítica y pérdida sináptica (Cerqueira et al., 2005; Wellman, 2001). Reportes sobre la relación entre niveles elevados de glucocorticoides y una disminución del volumen hipocampal apoyan esta idea (Huang et al., 2009).

En cuanto a los niveles basales de cortisol, generalmente se considera que una elevada secreción de éste, cuando se encuentra por arriba de los rangos normales, correlaciona negativamente con el desempeño cognitivo (Evans et al., 2011; Franz et al., 2011; Gerritsen, Comijs, Deeg, Penninx, & Geerlings, 2011; Lee et al., 2007, 2008). Esto se suma a otros hallazgos en los que un menor volumen hipocampal y una desregulación del eje HPA, la cual se evaluó mediante pruebas de supresión de dexametasona como fue mencionado anteriormente, se relacionan con déficits en procesos cognitivos (Elgh et al., 2006).

En el caso específico de las FE, Shields, Bonner, y Moons (2015) reportaron un peor desempeño en tareas de memoria de trabajo ante la administración aguda de un glucocorticoide. Finalmente, Iturria-Medina, et al. (2016) revisaron diversos biomarcadores y determinaron que un nivel elevado de cortisol basal es uno de los marcadores que presenta valores más anormales en personas que desarrollarían EA y proponen que está relacionado de igual forma con una mala regulación del eje HPA, sugiriendo que podría llegar a ser considerado un biomarcador temprano de deterioro cognitivo.

### Objetivos Específicos

1. Determinar si existen diferencias en la respuesta matutina del cortisol entre adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo y aquellos con EEG normal.
2. Determinar si existen diferencias en términos de la retroalimentación negativa del eje HPA entre adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo y aquellos con EEG normal.

### Hipótesis

1. Los adultos mayores sanos del GR presentarán niveles basales de cortisol más elevados que aquéllos del GC.

2. Los adultos pertenecientes al GR exhibirán una menor regulación del eje HPA, reflejada como una menor supresión de secreción de éste, tras una dosis de dexametasona (*i.e.*, una disminución en la retroalimentación negativa del eje HPA).

### Diseño.

Se llevó a cabo un diseño de grupos independientes, mediante un diseño transversal con alcance exploratorio.

### Participantes

Se reclutaron 23 voluntarios mayores de 60 años que cumplieron con los criterios de inclusión globales del proyecto. Todos los participantes se sometieron a evaluaciones neuropsicológicas, geriátricas y a análisis clínicos de sangre.

Los participantes se clasificaron en dos grupos de acuerdo con los resultados de su EEG: aquellos con exceso de actividad theta ( $z(\text{PA}\theta) > 1.96$ ), los cuales conforman el GR ( $n = 12$ ), y aquellos con EEG normal que conforman el GC ( $n = 11$ ). El procedimiento de registro del EEG fue detallado en el Capítulo 1.

### Medición de cortisol.

La respuesta matutina de cortisol (RMC) fue evaluada mediante la recolección de saliva inmediatamente después de despertar, así como a los 30 y 45 minutos después de despertar durante dos días consecutivos. En la noche del segundo día, los participantes tomaron una dosis de 0.5 mg de dexametasona y repitieron el proceso anterior para el día 3. La administración de dexametasona tuvo como objetivo evaluar la retroalimentación negativa del eje HPA.

Las tomas de muestras de saliva se realizaron mediante *Salivettes* (Sarstedt, Alemania). Es importante mencionar que las tomas de saliva ambulatorias tienen la ventaja de poseer validez ecológica, sin embargo, también pueden implicar un grado de error asociado con una pobre adherencia al protocolo. Para asegurar una correcta interpretación de los datos, se entregó el material en dispositivos especiales de almacenamiento (MemsCap), los cuales registran la hora en que es tomado un *Salivette* y esto fue acompañado de autorregistros para tener control del horario de la toma de muestras. En caso de que el participante cometiera un error, se le solicitaba iniciar el procedimiento de nuevo.

A continuación, se describe el protocolo de recolección de saliva, el cual se ha empleado en diversos estudios sobre la relación de la actividad del eje HPA y la cognición (*e.g.*, Pulpulos et al., 2014).

El proceso de recolección se realizó durante 4 días consecutivos típicos, es decir, no en fines de semana, solicitando a los participantes que iniciarán el lunes posterior a recibir el material:

Día 0. Toma de muestra de saliva ambulatoria antes de acostarse.

Días 1 y 2. Cuatro tomas de muestra de saliva ambulatorias: una inmediatamente después de despertar, una a los 30 min de haber despertado, una a los 45 min de haber despertado y una antes de acostarse. En el día 2 deberán tomar una dosis de 0.5 mg de dexametasona después de la toma de saliva nocturna.

Día 3. Tres tomas de saliva ambulatorias (post-dexametasona): una inmediatamente después de despertar, una a los 30 min de haber despertado y una a los 45 min después de haber despertado.

### Procesamiento de las muestras

Una vez recolectada cada muestra, los participantes las refrigeraron en sus hogares y, una vez finalizado todo el proceso, las regresaron al laboratorio junto con los frascos. Las muestras fueron

inmediatamente congeladas a una temperatura de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  para ser analizadas posteriormente. Se corroboró que los datos de cada frasco correspondieran con el registro de los participantes en fecha y hora, para asegurar que las muestras podían pasar a ser procesadas.

El análisis de la concentración de cortisol en cada muestra de saliva se llevó a cabo por duplicado, mediante inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) utilizando kits de la marca ALPCO. Para esto, se descongelaron las muestras y se llevó a cabo el siguiente procedimiento:

1. Centrifugado a 3,000 rpm de los Salivettes con las muestras durante 5 min. Posteriormente, se almacenaron las muestras centrifugadas.
2. Se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de las soluciones estándar, control y de las muestras de saliva, con puntas nuevas en los pozos asignados.
3. Se agregaron 50  $\mu\text{l}$  del conjugado enzimático en cada pozo, mezclando durante 10 segundos y se dejaron incubar durante 60 minutos a temperatura ambiente.
4. Se enjuagaron 4 veces los pocillos con la solución de enjuague y se agregaron 200  $\mu\text{l}$  de solución de sustrato en cada pozo.
5. Nuevamente, se dejó incubar por 30 minutos a temperatura ambiente.
6. Para detener la reacción, se añadieron 50  $\mu\text{l}$  de solución de paro en cada pozo.
7. Finalmente, se determinó la absorbancia de cada pozo a  $540\pm 10\text{ nm}$  por medio de un espectrofotómetro.

#### *Análisis de la respuesta matutina del cortisol*

Para la cuantificación de la RMC, se obtuvo el área bajo la curva por medio del método trapezoide, resultando en dos medidas por día: 1) el área bajo la curva con respecto a la base (AUC<sub>g</sub>) y 2) el área bajo la curva del incremento (AUC<sub>i</sub>). La AUC<sub>i</sub> refleja la naturaleza dinámica de la secreción de cortisol tras despertar, mientras que la AUC<sub>g</sub> es considerada una medida de la secreción total,

por lo que es un indicador de los niveles basales de cortisol de un individuo. Para una descripción detallada de estas medidas, así como de las fórmulas utilizadas ver Pruessner et al. (2003). Las medidas de AUCi y AUCg de los días 1 y 2, fueron promediadas por sujeto. La Figura 5.1 muestra los perfiles promedio de la RMC, en unidades de concentración salivar de cortisol (nmol/l) para cada uno de los grupos.

Una vez calculados estos valores, se realizó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon sobre las medidas repetidas (Días 1 y 2 vs. Día 3) para determinar que, en efecto, se haya suprimido la liberación de cortisol tras la dosis de dexametasona. Para explorar las diferencias entre los grupos, se utilizó la prueba de Mann-Whitney para explorar diferencias entre los grupos para las variables AUCg y AUCi para el promedio de los días 1 y 2 (línea base). Se realizó el mismo procedimiento para las variables AUCg y AUCi para el día 3 (después de la administración de dexametasona). Además, se calculó el porcentaje de cambio del día 3 con respecto al promedio de los días 1 y 2 como indicador de la retroalimentación negativa del eje HPA para explorar diferencias entre grupos.

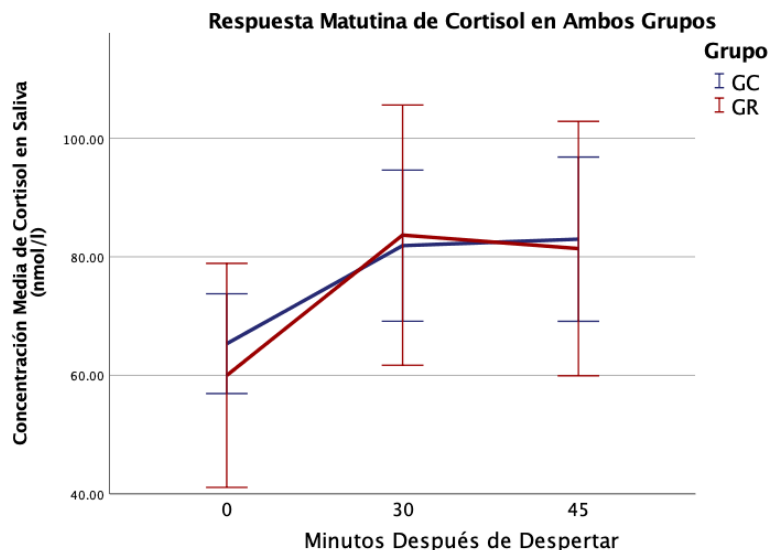


Figura 5.1. Respuesta Matutina de Cortisol (RMC) promedio con intervalos de confianza al 95% para el grupo control (en azul) y el grupo con riesgo (en rojo).

## Resultados.

El análisis de la liberación total de cortisol, medida como el AUCg, evidenció una disminución de los niveles totales de cortisol tras la dosis de dexametasona en ambos grupos ( $p < 0.001$ ). Además, también se observó un decremento de cortisol tras despertar, definido como el AUCi, en ambos grupos ( $p < 0.001$ ). La diferencia entre ambos valores se ilustra en la Figura 5.2 para cada uno de los grupos.

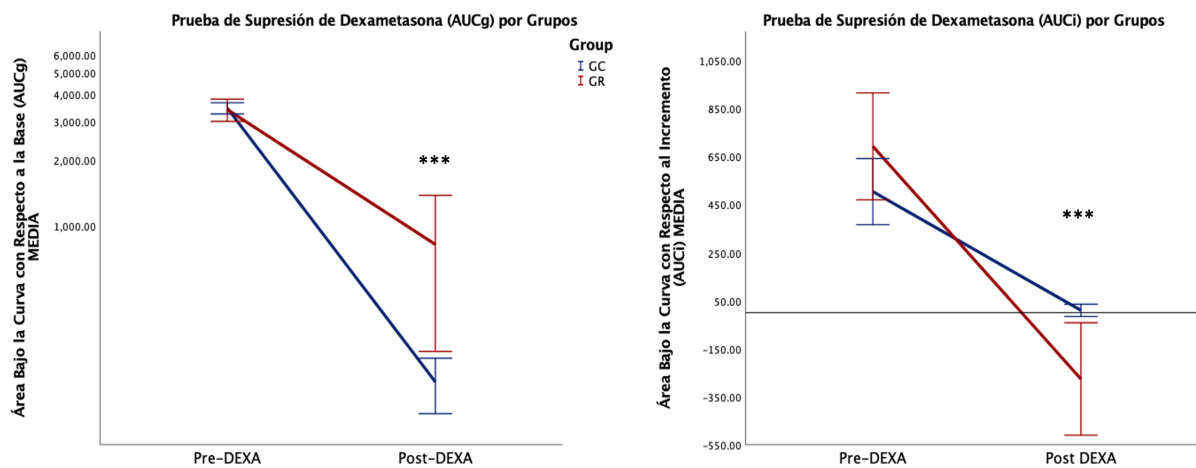


Figura 5.2. Valores de AUCg (izquierda) y de AUCi (derecha) antes y después de la administración de 0.5 mg de dexametasona en el grupo control (azul) y el grupo con riesgo (rojo). \*\*\*  $p < 0.001$

No se observó un efecto significativo del grupo sobre las variables AUCg y AUCi en las medidas de línea base, después de la administración de dexametasona, ni en la diferencia de éstas. Tampoco lo fue la interacción entre ambos factores (Grupo X Tiempo). Las medianas por grupo de las mediciones en la condición de línea base pueden observarse en la Figura 5.3.



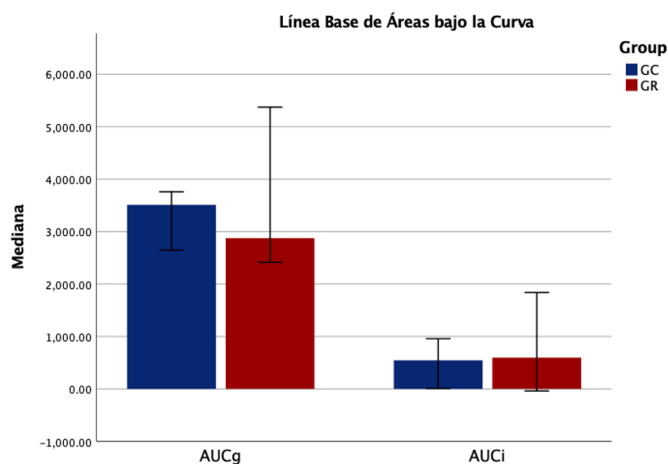


Figura 5.3. Medianas de AUC basales en ambos grupos con intervalos de confianza al 95%. En azul: grupo control (GC), en rojo: grupo con riesgo (GR).

### Discusión

El objetivo de este estudio fue explorar si los adultos mayores sanos con exceso de actividad theta en su EEG presentan niveles basales de cortisol más elevados y una disminución de la supresión de cortisol tras la administración de dexametasona, en comparación con un grupo control con EEG normal.

A pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre ambos grupos, las medidas descriptivas sugieren una mayor variabilidad en el grupo de adultos mayores sanos con exceso de actividad theta que en el grupo con EEG normal. Además, parece que la administración de dexametasona produce un menor efecto cuando se toma en cuenta la liberación total de cortisol (AUCg) en el GR, mientras que parece haber un mayor efecto en términos de la disminución del incremento (AUCi).

Los estudios sobre el eje HPA en adultos mayores no parecen ser muy concluyentes. Mientras que algunos estudios han encontrado una relación positiva entre la liberación total de cortisol sobre el

funcionamiento cognitivo de los participantes (*e.g.*, Evans et al., 2012), otros han encontrado un patrón inverso (*e.g.*, Almela et al., 2014). Sin embargo, los estudios mencionados no parecen ser muy rigurosos en cuanto a sus criterios de inclusión y esto puede dar cuenta, al menos en parte, de la variabilidad de los resultados. Por otro lado, Sudheimer et al. (2014) sugieren que la actividad del eje HPA por sí sola no explica estos factores de manera muy precisa, sino que hay que tomar en cuenta las interacciones de éste con mecanismos inflamatorios. Además de la respuesta matutina del cortisol, Geerlings et al. (2015) estudiaron los niveles vespertinos en adultos mayores sanos y encontraron una relación negativa del cortisol con el volumen cortical y el desempeño cognitivo. Esta relación no la encontraron con el cortisol matutino, sin embargo, hay que tener en cuenta que sólo midieron el cortisol 45 min después de despertar y no tomaron diferentes medidas para evaluar la dinámica de la RMC.

En el caso de deterioro cognitivo leve y la EA se ha observado un incremento en los niveles basales de cortisol con respecto a grupos controles de individuos mayores sanos (Arsenault-Lapierre, Chertkow, & Lupien, 2010) y estos niveles están relacionados con el estado cognitivo de los pacientes (Venero et al., 2013). Además, también se ha encontrado una menor supresión de la liberación de cortisol tras la administración de dexametasona en individuos con deterioro cognitivo leve no amnésico en comparación con adultos mayores sanos (Quinlan et al., 2010). Esta relación, pero en mayor magnitud, también se ha encontrado en pacientes con demencia (Lara et al., 2013).

De acuerdo con los resultados de este estudio, podemos pensar que el exceso de actividad theta en el EEG, es un reflejo, al menos en parte, del inicio de una desregulación del eje HPA y su mecanismo de retroalimentación negativa, más que de los niveles basales de cortisol. Por lo tanto, valdría la pena realizar un estudio confirmatorio donde se evalúe esta variable en una muestra de tamaño adecuado.

## CAPÍTULO 5

### **Neurorretroalimentación de fuentes de corriente en adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo: una prueba de concepto.**

#### *Introducción*

La psicofisiología es el estudio científico de los fenómenos sociales, psicológicos y conductuales que se relacionan y se manifiestan a través de principios y eventos fisiológicos que suceden en los organismos funcionales (Cacioppo, Tassinary, & Berntson, 2007). Por otro lado, el término “psicofisiología clínica” se refiere a la especialidad de la psicología que utiliza el conocimiento derivado de la investigación científica para ayudar a las personas a cambiar su funcionamiento fisiológico por medio de distintas técnicas cognitivas y conductuales, entre las que destaca la retroalimentación biológica.

La retroalimentación biológica es una técnica psicofisiológica que le permite al individuo aprender a regular y cambiar su actividad fisiológica con el propósito de mejorar su salud y su desempeño como persona (Sociedad Mexicana de Bio y Neurorretroalimentación, s.f.). Lo anterior se logra por medio del condicionamiento operante de alguna o varias señales fisiológicas (como pueden ser la frecuencia cardíaca, la temperatura periférica o algún parámetro del EEG), otorgando un reforzador cuando el individuo logre modificar la señal en el sentido deseado. Es común que se utilice el término Neurorretroalimentación (NRA o el término en inglés *Neurofeedback*) cuando la señal a retroalimentar es reflejo de la actividad del sistema nervioso central, *e.g.*, la potencia absoluta de una banda de frecuencias del EEG.

La NRA ha sido utilizado para disminuir la potencia absoluta de la banda de frecuencias theta en adultos mayores sanos con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (exceso de actividad

theta). Becerra et al. (2012) reportaron una mejoría en procesos cognitivos y una normalización del EEG después de un tratamiento de NRA en un grupo experimental comparado con un grupo placebo que recibió una retroalimentación simulada. En un estudio posterior, Alatorre-Cruz et al. (2022) replicaron estos resultados y mostraron que los cambios inducidos por el protocolo de NRA se mantuvieron un año después de concluido. En nuestro conocimiento, esta es la única aplicación de la NRA que se ha estudiado de manera preventiva.

En los últimos años han surgido más equipos y software para llevar a cabo la retroalimentación de diferentes parámetros del EEG, tales como la coherencia entre dos o más pares de derivaciones o la posibilidad de retroalimentar la actividad en áreas corticales utilizando algoritmos como LORETA para determinar las fuentes de corriente. Los desarrolladores de estos softwares profesan que entrenar a los individuos con base en la densidad de fuentes de corriente es más efectivo y se logra el aprendizaje en un menor número de sesiones, puesto que se retroalimenta directamente la actividad eléctrica generada en la región (o regiones) de interés clínico (Thatcher, Lubar, & Koberda, 2019). Sin embargo, aún no existen estudios metodológicos que provean evidencia concluyente de que esto sea así.

Se ha utilizado la retroalimentación de fuentes de corriente del EEG para tratar algunos aspectos de deterioro de funciones ejecutivas y como una forma de mejorar los procesos cognitivos en poblaciones jóvenes (*e.g.* Lambos y Williams, 2015), sin embargo éstos no han sido estudios controlados o con una muestra de tamaño suficiente. No obstante, no existen estudios que aborden la eficacia de esta modalidad de retroalimentación en adultos mayores sanos.

Es por ello que el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la NRA utilizando las fuentes de corriente del EEG, desarrollando un protocolo dirigido a normalizar los valores de potencia absoluta theta en las fuentes más anormales de los individuos que conforman el grupo con riesgo de

deterioro cognitivo. El uso de estos protocolos tiene ciertas implicaciones, *i.e.*, es más costoso tanto en términos monetarios como en el tiempo requerido para la instrumentación. Por esto, es importante determinar si estas implicaciones representan una ventaja en términos de costo-beneficio para los participantes, en contraste con el entrenamiento típico de una sola derivación en el EEG de superficie.

### Objetivo específico

Explorar la viabilidad de un tratamiento de NFB que refuerce la disminución de las fuentes de corriente theta, mediante la evaluación de su eficacia sobre las variables de funciones ejecutivas, atención y memoria en una población de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo.

### Hipótesis

En aquellos adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo donde se haya hecho evidente el aprendizaje en el entrenamiento de NFB, se observará una mejora concomitante en procesos atencionales, memoria y funciones ejecutivas.

### Diseño

Se llevó a cabo una prueba de concepto, con el fin de establecer la viabilidad del tratamiento propuesto mediante un estudio de medidas repetidas (pre-post).

### Participantes

El estudio se realizó en 9 participantes con riesgo de deterioro cognitivo (exceso de actividad theta) los cuales cumplieron con los criterios de inclusión generales del proyecto (*cf.* Capítulo 1). Todos ellos fueron evaluados en los dominios: atención, memoria y funciones ejecutivas. Para evaluar estos dominios, se utilizaron dos baterías neuropsicológicas ampliamente usadas en México en

escenarios clínicos: NEUROPSI Atención y Memoria y BANFE-2. Ambas baterías fueron construidas y estandarizadas en la población mexicana y, además, tienen la ventaja de haber sido normadas no solamente por grupos de edad, sino también por años de escolaridad. Esto representa una ventaja puesto que, se ha descrito que la escolaridad actúa como un factor protector en temas del deterioro cognitivo relacionado con la edad (Stern, 2009). Las especificaciones del registro de EEG son mencionadas en el Capítulo 1.

Posteriormente, se realizó un segundo EEG y un análisis de sus fuentes de corriente (basado en sLORETA; Pascual-Marqui, 2011) para determinar las 10 áreas de Brodmann con las fuentes de corriente de la banda de frecuencias theta más anormales, comparando con una base de datos normativa.

### Neuroretroalimentación

El entrenamiento de NRA de fuentes de corriente se realizó en las áreas seleccionadas utilizando el software NeuroGuide (Applied Neuroscience) y un equipo de registro Neurofield Q20. Se retroalimentó la disminución de potencia absoluta theta en las fuentes de corriente más anormales para cada participante.

El entrenamiento consistió en 20 sesiones, las cuales se distribuyeron con una frecuencia de 3 sesiones por semana, con 6 bloques de entrenamiento de 5 minutos cada uno. Se seleccionó un valor umbral tal que el reforzador se entregara entre el 60 y el 80% del tiempo, modificándolo según esta regla. Para obtener el reforzador, el participante debía disminuir su actividad theta por debajo del umbral por lo menos en el 70% de las áreas definidas y llevar la actividad en esa dirección en el 30% restante. Una vez que los participantes terminaron el entrenamiento, se dejaron pasar dos meses para llevar a cabo las evaluaciones postratamiento. El tiempo transcurrido entre las evaluaciones pre- y postratamiento fue de un año, como mínimo, en todos los casos.

### Análisis estadístico

Primero, se buscó determinar de manera individual si la NRA indujo un aprendizaje en cada participante. Para esto, se obtuvo la curva de aprendizaje y, a partir de ella, una función acumulativa de los umbrales empleados en el cuarto bloque de cada sesión.

Posteriormente, se ajustó un modelo lineal y un modelo cuadrático a cada conjunto de puntos de la función acumulativa. Se decidió si un participante aprendió o no con base en el ajuste de los modelos. Cuando un participante no aprendió, el modelo lineal explica mejor los datos, mientras que el modelo cuadrático los explica mejor cuando hay aprendizaje (coeficiente negativo en el término cuadrático) o cuando empeora (coeficiente positivo en el término cuadrático).

### Resultados

Después de ajustar los modelos lineal y cuadrático y haberlos comparado estadísticamente, se determinó que, de los 9 participantes, cuatro de ellos disminuyeron su umbral como consecuencia del tratamiento, mientras que uno no aprendió y 4 de ellos no solamente no aprendieron, sino que empeoraron a lo largo de las sesiones. La Tabla 6.1 muestra a cada participante, la  $R^2$  asociada a la comparación entre modelos, la probabilidad asociada a esta  $R^2$  y la decisión con respecto al aprendizaje.

El cambio para las medidas, es decir, la diferencia entre el puntaje total antes y después del tratamiento, se ilustra en la Figura 6.1. En ella se puede observar que no parece haber una relación entre el efecto de la NRA en términos de aprendizaje y el sentido del cambio (si se presentó) en los puntajes de las baterías.

*Tabla 6.1. R<sup>2</sup> y p asociadas a la comparación de los modelos lineal y cuadrático por participante, así como la decisión en cuanto al aprendizaje de la NRA.*

	R <sup>2</sup>	p	
E005	0.676	< 0.001	Empeoró
E021	0.902	< 0.001	Empeoró
E023	0.940	< 0.001	Mejóro
E034	0.572	< 0.001	Mejóro
E037	0.717	< 0.001	Empeoró
E039	0.467	0.002	Empeoró
E043	0.834	< 0.001	Mejóro
E045	0.798	< 0.001	Mejóro
E048	0.167	0.103	Igual

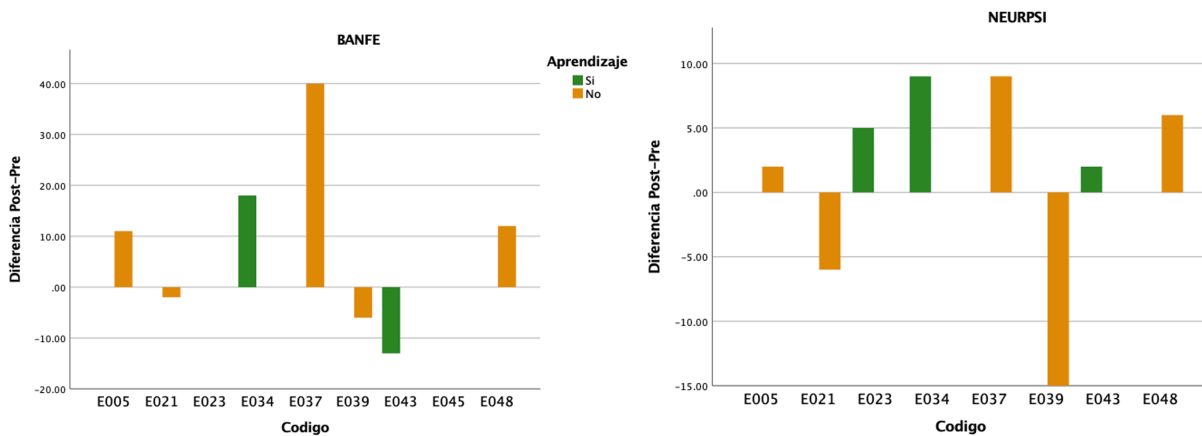
### Discusión

El presente estudio constituyó una prueba de concepto, cuyo objetivo era evaluar la viabilidad de un entrenamiento de neurofeedback en adultos mayores sanos con exceso de actividad theta en su EEG. Para ello, se definió un protocolo individualizado cuyo fin era reforzar la disminución de la actividad theta en las 10 áreas de Brodmann más anormales (determinadas mediante sLORETA) de cada participante.

En este estudio, solamente cuatro de los nueve participantes pudieron aprender a regular su actividad electroencefalográfica. Esto puede deberse a que el software empleado (Neuroguide) para la



retroalimentación, emplea umbrales  $z$  absolutos, es decir, administra el reforzador cuando la actividad del sujeto en las fuentes de corriente tiende a cero.



*Figura 6.1. Diferencia en los puntajes totales de BANFE (izquierda) y Neuropsi (derecha) para cada sujeto. El código de color distingue entre los participantes que aprendieron en el sentido deseado (en verde) y aquellos que no aprendieron como consecuencia del tratamiento (naranja).*

Esto tiene diversos problemas, pues la anomalía tiene que ver con criterios estadísticos y la base de datos normativa de Neuroguide está elaborada por grupos de edad, en el cual se agrupan a todos los adultos, tanto jóvenes como mayores. En segundo lugar, cuando un participante disminuye su actividad theta pero por alguna razón excede el umbral negativo, no obtiene reforzador. Lo anterior puede mermar el potencial de aprendizaje de los participantes.

Otro factor que hay que tomar en cuenta, es que no parece haber un efecto del aprendizaje que es producto del NFB, con los cambios observados en las variables neuropsicológicas, puesto que hay mejora tanto en participantes que aprendieron, como en participantes que no aprendieron. Por ello, no podemos concluir que las mejoras observadas sean consecuencia del NFB. El hecho de que algunos participantes hayan mejorado en sus puntajes, puede deberse a cambios en su estilo de vida

que se dieron como consecuencia de su participación en el proyecto, puesto que todos estaban al tanto de presentar un riesgo de deterioro cognitivo. Además, el hecho de asistir a las evaluaciones y a las sesiones de NFB implica un entrenamiento metacognitivo, independientemente de haber aprendido o no a regular su actividad eléctrica cerebral. Finalmente, el tiempo transcurrido entre la evaluación previa y la evaluación postratamiento también puede jugar un papel, a pesar de que se haya mantenido similar entre los participantes.

Estudios previos, como el de Becerra y cols. (2012) han demostrado efectos de la NRA sobre la cognición en comparación con un grupo que recibió un entrenamiento placebo, con base en la derivación con el exceso de actividad theta más anormal. Además, este mismo protocolo se empleó en un segundo estudio del mismo grupo de investigación en el que se observó que el efecto permanece un año después del tratamiento (Alatorre-Cruz, et al., 2022). En el caso de adultos mayores sanos, se han propuesto otros protocolos con el fin de mejorar el desempeño en tareas cognitivas. Angelakis et al. (2007) observaron una mejora en variables cognitivas tras el entrenamiento del aumento del pico alfa en POz en adultos mayores (n=2). En contraste, Juhel (2011) no encontró un efecto del entrenamiento de la potencia alfa en derivaciones centrales sobre la memoria, aunque ellos solamente dieron 4 sesiones de retroalimentación. Con respecto a DCL, Marlats et al. (2020), reportan una mejora en diversas medidas cognitivas de 20 pacientes tras 20 sesiones de retroalimentación del cociente SMR/theta en Cz.

Todos los estudios anteriores se han realizado con base en la actividad eléctrica de una derivación y con un solo parámetro (ya sea en términos absolutos o en forma de un cociente) a retroalimentar, pudiendo observar un aprendizaje como producto de la retroalimentación y cambios en las variables cognitivas. Basar la retroalimentación en las fuentes de corriente pudiera constituir una tarea muy compleja para los adultos mayores y no parece tener efectos importantes en aquellos que

aprendieron en comparación con los que no modificaron su actividad. Por ello, no parece constituir un beneficio para ellos y, no solo esto, sino que también representa un costo incrementado que no parece valer la pena cuando se compara con el NFB tradicional.

## CONCLUSIONES GENERALES

El objetivo de este proyecto fue el de caracterizar, en términos neuropsicofisiológicos, a una población de adultos mayores sanos con riesgo de deterioro cognitivo determinado mediante un marcador electroencefalográfico, *i.e.*, exceso de actividad theta. Para ello se llevaron a cabo cinco estudios en los que se evaluó la actividad de los generadores corticales de la actividad registrada en el EEG, la conectividad funcional de la red cerebral por defecto, la atención involuntaria y las funciones ejecutivas y la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, comparando con un grupo control de adultos mayores sanos con EEG normal. Además, se exploró la eficacia de un tratamiento de neuroretroalimentación de fuentes de corriente sobre el desempeño en pruebas neuropsicológicas en el grupo con riesgo de deterioro cognitivo.

En el primer estudio se exploró cuáles son las fuentes de corriente corticales responsables del exceso de actividad theta en el EEG del grupo de adultos mayores con riesgo de deterioro cognitivo, así como las diferencias en las otras bandas comparando con el grupo control. Observamos que el grupo con riesgo presenta mayor actividad theta en fuentes temporoparietales en comparación con el grupo control, así como menor actividad alfa y beta en regiones posteriores, sin diferencias significativas en las fuentes de corriente delta.

Posteriormente, hicimos un análisis de conectividad funcional entre los nodos de la red cerebral por defecto. En este estudio encontramos que el grupo con riesgo presenta una mayor conectividad funcional en la banda de frecuencias theta entre la mayoría de los nodos, una mayor conectividad en la banda de frecuencias beta entre algunos de ellos y una menor conectividad en el rango de frecuencias alfa 2 entre regiones hipocampales y posteriores.

Al explorar las diferencias mediante pruebas neuropsicológicas, no observamos un efecto significativo entre los grupos en ninguno de los puntajes globales. Sin embargo, al evaluar las diferencias

en el procesamiento cognitivo mediante potenciales relacionados con eventos durante una tarea auditiva de discriminación de duraciones, sí existieron diferencias en la amplitud y la distribución topográfica de los tres componentes del potencial de distracción: la *mismatch negativity*, la P3a y la *reorientation negativity*. Además, existieron diferencias en la latencia del componente *mismatch negativity*, pero no en las latencias de los otros dos componentes. Lo anterior sugiere que, en esta población, los índices globales de las pruebas neuropsicológicas no son lo suficientemente sensibles para detectar el posible riesgo de deterioro cognitivo en este punto.

Dado que los niveles elevados de glucocorticoides y una desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal han sido descritos como factores de riesgo importantes para el desarrollo del deterioro cognitivo durante el envejecimiento, decidimos realizar un estudio exploratorio para determinar si existían diferencias entre ambos grupos en estas variables. Aunque no observamos diferencias significativas en términos de la liberación basal de cortisol ni de la supresión de la liberación de éste tras la administración de dexametasona, parecen haber tendencias interesantes que valdría la pena estudiar mediante un estudio confirmatorio con una muestra mayor. Además, los datos sugieren una interacción entre los factores Grupo y Tiempo tras la administración de dexametasona en el área bajo la curva de la respuesta matutina de cortisol con respecto al incremento.

Finalmente, exploramos el efecto de un tratamiento de neuroretroalimentación de fuentes de corriente sobre las variables neuropsicológicas del grupo con riesgo. En éste observamos que solamente cuatro de los nueve participantes del estudio aprendieron a regular la actividad theta en las áreas seleccionadas para su entrenamiento. Además, no parece haber relación entre el aprendizaje logrado durante el entrenamiento y los cambios evaluados mediante las pruebas neuropsicológicas. Esto en contraposición con estudios previos de nuestro grupo de investigación en los que se ha establecido la eficacia de un protocolo tradicional de Neurofeedback en una sola derivación donde se ha entrenado la disminución de la actividad theta en la derivación más anormal.

Los resultados de los estudios previos parecen apoyar la idea de que pudieran existir, al menos, dos subpoblaciones de adultos mayores sanos y que, típicamente, son considerada como una sola cuando se determina la normalidad neurocognitiva exclusivamente mediante evaluaciones conductuales. Lo anterior es relevante debido a que suele observarse gran variabilidad en los estudios sobre envejecimiento cognitivo y esto pudiera deberse, al menos en parte, a la mezcla de estas dos poblaciones. Por ello, considerar al EEG cuantitativo como un criterio para conformar los grupos control en los estudios de envejecimiento cognitivo pudiera constituir una aproximación viable para aislar los efectos cognitivos del envejecimiento *per se* de aquellos relacionados con el desarrollo de algún proceso patológico que, por el momento, pudiera ser de naturaleza subclínica debido a la existencia de procesos plásticos cerebrales de tipo compensatorio.

Es importante señalar que la muestra de adultos mayores evaluada en este proyecto tiene un sesgo positivo importante en términos socioeconómicos y educativos. Esto constituye una limitación del proyecto pues estos factores han sido descritos como factores que contribuyen a la reserva cognitiva de los individuos y ésta, a su vez, como un factor protector en el desarrollo de trastornos neurocognitivos. Por lo tanto, sería importante buscar replicar estos hallazgos con una muestra más variada en cuanto a sus características socioeconómicas y educativas.



## OPEN ACCESS

EDITED BY  
Görsev Yener,  
Izmir University of Economics, Turkey

REVIEWED BY  
Abdul Rauf Anwar,  
University of Engineering and  
Technology, Pakistan  
Mark Schmidt,  
Janssen Research and Development,  
Belgium

\*CORRESPONDENCE  
Thalía Fernández  
thaliafn@yahoo.com.mx

SPECIALTY SECTION  
This article was submitted to  
Dementia and Neurodegenerative  
Diseases,  
a section of the journal  
Frontiers in Neurology

RECEIVED 02 August 2022  
ACCEPTED 08 November 2022  
PUBLISHED 30 November 2022

CITATION  
González-López M,  
Gonzalez-Moreira E,  
Arecos-González A, Paz-Linares D and  
Fernández T (2022) Who's driving? The  
default mode network in healthy  
elderly individuals at risk of cognitive  
decline. *Front. Neurol.* 13:1009574.  
doi: 10.3389/fneur.2022.1009574

COPYRIGHT  
© 2022 González-López,  
Gonzalez-Moreira, Arecos-González,  
Paz-Linares and Fernández. This is an  
open-access article distributed under  
the terms of the [Creative Commons  
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,  
distribution or reproduction in other  
forums is permitted, provided the  
original author(s) and the copyright  
owner(s) are credited and that the  
original publication in this journal is  
cited, in accordance with accepted  
academic practice. No use, distribution  
or reproduction is permitted which  
does not comply with these terms.

# Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline

Mauricio González-López<sup>1</sup>, Eduardo Gonzalez-Moreira<sup>1,2,3</sup>,  
Ariosky Arecos-González<sup>3,4</sup>, Deirel Paz-Linares<sup>3,5</sup> and  
Thalía Fernández<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, Mexico, <sup>2</sup>Center for Biomedical Imaging and Neuromodulation, Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, United States, <sup>3</sup>MOE Key Lab for Neuroinformation, The Clinical Hospital of Chengdu Brain Science Institute, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China, <sup>4</sup>Faculty of Technical Sciences, University of Pinar del Río "Hermanos Saiz Montes de Oca," Pinar del Río, Cuba, <sup>5</sup>Neuroinformatics Department, Cuban Neuroscience Center, Havana, Cuba

**Introduction:** Age is the main risk factor for the development of neurocognitive disorders, with Alzheimer's disease being the most common. Its physiopathological features may develop decades before the onset of clinical symptoms. Quantitative electroencephalography (qEEG) is a promising and cost-effective tool for the prediction of cognitive decline in healthy older individuals that exhibit an excess of theta activity. The aim of the present study was to evaluate the feasibility of brain connectivity variable resolution electromagnetic tomography (BC-VARETA), a novel source localization algorithm, as a potential tool to assess brain connectivity with 19-channel recordings, which are common in clinical practice.

**Methods:** We explored differences in terms of functional connectivity among the nodes of the default mode network between two groups of healthy older participants, one of which exhibited an EEG marker of risk for cognitive decline.

**Results:** The risk group exhibited increased levels of delta, theta, and beta functional connectivity among nodes of the default mode network, as well as reversed directionality patterns of connectivity among nodes in every frequency band when compared to the control group.

**Discussion:** We propose that an ongoing pathological process may be underway in healthy elderly individuals with excess theta activity in their EEGs, which is further evidenced by changes in their connectivity patterns. BC-VARETA implemented on 19-channels EEG recordings appears to be a promising tool to detect dysfunctions at the connectivity level in clinical settings.

## KEYWORDS

healthy aging, EEG connectivity, default mode network, cognitive decline, BC-VARETA, functional connectivity

## REFERENCIAS

- Adrian, J., Moessinger, M., Charles, A., & Postal, V. (2019). Exploring the contribution of executive functions to on-road driving performance during aging: A latent variable analysis. *Accident Analysis & Prevention, 127*, 96–109.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aap.2019.02.010](https://doi.org/10.1016/j.aap.2019.02.010)
- Alatorre-Cruz, Graciela C, Fernández, T., Castro-Chavira, S. A., González-López, M., Sánchez-Moguel, S. M., & Silva-Pereyra, J. (2022). One-year follow-up of healthy older adults with electroencephalographic risk for neurocognitive disorder after neurofeedback training. *Journal of Alzheimer's Disease, 85*(4), 1767–1781.
- Alatorre-Cruz, Graciela Catalina, Silva-Pereyra, J., Fernández, T., & Rodríguez-Camacho, M. A. (2019). Poor working memory performance in healthy elderly adults with electroencephalographic risk of cognitive decline affects syntactic processing. *Clinical Neurophysiology, 130*(12), 2222–2230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.009>
- Almela, M., Hidalgo, V., van der Meij, L., Pulpulos, M. M., Villada, C., & Salvador, A. (2014). A low cortisol response to acute stress is related to worse basal memory performance in older people. *Frontiers in Aging Neuroscience, 6*, 157.
- Almela, M., Hidalgo, V., Villada, C., Espín, L., Gómez-Amor, J., & Salvador, A. (2011). The impact of cortisol reactivity to acute stress on memory: Sex differences in middle-aged people. *Stress, 14*(2), 117–127.
- Alves, J., Soares, J. M., Sampaio, A., & Gonçalves, Ó. F. (2013). Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging and Behavior, 7*(3), 353–361.
- AMA. (2019). *Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th Editio). Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Anderer, P., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain



potentials: Effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99(5), 458–472.  
[https://doi.org/10.1016/S0013-4694\(96\)96518-9](https://doi.org/10.1016/S0013-4694(96)96518-9)

Angelakis, E., Stathopoulou, S., Frymiare, J. L., Green, D. L., Lubar, J. F., & Kounios, J. (2007). EEG Neurofeedback: A Brief Overview and an Example of Peak Alpha Frequency Training for Cognitive Enhancement in the Elderly. *The Clinical Neuropsychologist*, 21(1), 110–129.  
<https://doi.org/10.1080/13854040600744839>

Arsenault-Lapierre, G., Chertkow, H., & Lupien, S. (2010). Seasonal effects on cortisol secretion in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 31(6), 1051–1054. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.07.011>

Babiloni, C., Del Percio, C., Pascarelli, M. T., Lizio, R., Noce, G., Lopez, S., ... Nobili, F. (2019). Abnormalities of functional cortical source connectivity of resting-state electroencephalographic alpha rhythms are similar in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Lewy body diseases. *Neurobiology of Aging*, 77, 112–127.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 8, pp. 47–89). Elsevier.

Becerra, J., Fernandez, T., Roca-Stappung, M., Diaz-Comas, L., Galan, L., Bosch, J., ... Harmony, T. (2012). Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(2), 357–367.

Belmonte, M., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Permutation testing made practical for functional magnetic resonance image analysis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(3), 243–248.

Binnewijzend, M. A. A., Schoonheim, M. M., Sanz-Arigita, E., Wink, A. M., van der Flier, W. M., Tolboom, N., ... van Berckel, B. N. M. (2012). Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 2018–2028.

Blair, R. C., & Karniski, W. (1993). An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. *Psychophysiology*, 30(5), 518–524.

- Blinowska, K. J., Rakowski, F., Kaminski, M., Fallani, F. D. V., Del Percio, C., Lizio, R., & Babiloni, C. (2017). Functional and effective brain connectivity for discrimination between Alzheimer's patients and healthy individuals: A study on resting state EEG rhythms. *Clinical Neurophysiology*, *128*(4), 667–680.
- Borella, E., Carretti, B., & Beni, R. De. (2008). Working memory and inhibition across the adult life-span. *Acta Psychologica*, *128*, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2007.09.008>
- Brennan, M., Welsh, M. C., & Fisher, C. B. (1997). Aging and executive function skills: An examination of a community-dwelling older adult population. *Perceptual and Motor Skills*, *84*(3\_suppl), 1187–1197.
- Brigo, F., & Mecarelli, O. (2019). *Aging and Degenerative Disorders BT - Clinical Electroencephalography* (O. Mecarelli, Ed.). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-04573-9\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-030-04573-9_41)
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). *The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease*.
- Buckner, R. L., & DiNicola, L. M. (2019). The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(10), 593–608.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Morris, J. C. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7709–7717.
- Bugos, J. A. (2019). The Effects of Bimanual Coordination in Music Interventions on Executive Functions in Aging Adults . *Frontiers in Integrative Neuroscience* , Vol. 13, p. 68. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnint.2019.00068>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults : The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.85>
- Cacioppo, J. T., Tassinary, L. G., & Berntson, G. (2007). *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press.

- Calso, C., Besnard, J., & Allain, P. (2019). Frontal Lobe Functions in Normal Aging: Metacognition, Autonomy, and Quality of Life. *Experimental Aging Research*, *45*(1), 10–27. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2018.1560105>
- Camargo, A., Azuaje, F., Wang, H., & Zheng, H. (2008). Permutation-based statistical tests for multiple hypotheses. *Source Code for Biology and Medicine*, *3*(1), 1–8.
- Camilleri, J. A., Müller, V. I., Fox, P., Laird, A. R., Hoffstaedter, F., Kalenscher, T., & Eickhoff, S. B. (2018). Definition and characterization of an extended multiple-demand network. *NeuroImage*, *165*, 138–147. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.020>
- Canuet, L., Tellado, I., Couceiro, V., Fraile, C., Fernandez-Novoa, L., Ishii, R., ... Cacabelos, R. (2012). *Resting-state network disruption and APOE genotype in Alzheimer's disease: a lagged functional connectivity study*.
- Carlson, M. C., Hasher, L., Connelly, S. L., & Zacks, R. T. (1995). Aging , Distraction , and the Benefits of Predictable Location. *Psychology and Aging*, *10*(3), 427–436.
- Castro-Chavira, S. A., Barrios, F. A., Pasaye, E. H., Alatorre-Cruz, G. C., & Fernández, T. (2016). Compensatory larger cortical thickness in healthy elderly individuals with electroencephalographic risk for cognitive decline. *NeuroReport*, *27*(9), 710–715. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000602>
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*(3), 564–583.
- Cerqueira, J. J., Pêgo, J. M., Taipa, R., Bessa, J. M., Almeida, O. F. X., & Sousa, N. (2005). Morphological correlates of corticosteroid-induced changes in prefrontal cortex-dependent behaviors. *Journal of Neuroscience*, *25*(34), 7792–7800.
- Cha, J., Jo, H. J., Kim, H. J., Seo, S. W., Kim, H., Yoon, U., ... Lee, J. (2013). Functional alteration patterns of default mode networks: comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *European Journal of Neuroscience*, *37*(12), 1916–1924.
- CONAPO. (2018). Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-

2050. Retrieved February 25, 2023, from CONAPO website:

<https://www.gob.mx/conapo/acciones-y-programas/conciliacion-demografica-de-mexico-1950-2015-y-proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>

CONAPO. (2021). 11 de julio “Día Mundial de la Población.”

Craik, F., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. The role of attentional Resources. In F. Craik (Ed.), *Aging and Cognitive Procecess* (p. 191). New York: Plenum Press.

Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior–anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201–1209.

Delbeuck, X., Collette, F., & Van der Linden, M. (2007). Is Alzheimer’s disease a disconnection syndrome?: Evidence from a crossmodal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia*, *45*(14), 3315–3323.

Delbeuck, X., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Alzheimer’s disease as a disconnection syndrome? *Neuropsychology Review*, *13*(2), 79–92.

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9–21.

Deshpande, G., Santhanam, P., & Hu, X. (2011). Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data. *NeuroImage*, *54*(2), 1043–1052.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.024>

Douaud, G., Filippini, N., Knight, S., Talbot, K., & Turner, M. R. (2011). Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, *134*(12), 3470–3479.

Dunkin, J. J., Osato, S., & Leuchter, A. F. (1995). Relationships between EEG coherence and neuropsychological tests in dementia. *Clinical Electroencephalography*, *26*(1), 47–59.

Elgh, E., Åstot, A. L., Fagerlund, M., Eriksson, S., Olsson, T., & Näsman, B. (2006). Cognitive

- dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 59(2), 155–161.
- Evans, P. D., Fredhoi, C., Loveday, C., Hucklebridge, F., Aitchison, E., Forte, D., & Clow, A. (2011). The diurnal cortisol cycle and cognitive performance in the healthy old. *International Journal of Psychophysiology*, 79(3), 371–377.
- Evans, P., Hucklebridge, F., Loveday, C., & Clow, A. (2012). The cortisol awakening response is related to executive function in older age. *International Journal of Psychophysiology*, 84(2), 201–204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.02.008>
- Fernández, A., Arrazola, J., Maestú, F., Arno, C., Gil-Gregorio, P., Wienbruch, C., & Ortiz, T. (2003). Correlations of hippocampal atrophy and focal low-frequency magnetic activity in Alzheimer disease: Volumetric MR imaging - Magnetoencephalographic study. *American Journal of Neuroradiology*, 24(3), 481–487.
- Fernández, A., Turrero, A., Zuluaga, P., Gil-Gregorio, P., del Pozo, F., Maestu, F., & Moratti, S. (2013). MEG delta mapping along the healthy aging-Alzheimer's disease continuum: diagnostic implications. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(3), 495–507.
- Festini, S. B., Zahodne, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2018). *Theoretical Perspectives on Age Differences in Brain Activation: HAROLD, PASA, CRUNCH—How Do They STAC Up?* <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190236557.013.400>
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M. A. S., Prandi, L. R., Almeida, A. M., & Furlanetto, D. S. (2011). Alzheimer's disease: relationship between cognitive aspects and power and coherence EEG measures. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69, 875–881.
- Franz, C. E., O'Brien, R. C., Hauger, R. L., Mendoza, S. P., Panizzon, M. S., Prom-Wormley, E., ... Lupien, S. (2011). Cross-sectional and 35-year longitudinal assessment of salivary cortisol and cognitive functioning: the Vietnam Era twin study of aging. *Psychoneuroendocrinology*, 36(7), 1040–1052.
- Geerlings, M. I., Sigurdsson, S., Eiriksdottir, G., Garcia, M. E., Harris, T. B., Gudnason, V., & Launer, L. J. (2015). Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*, 85(11), 976 LP – 983.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001931>

- Gerritsen, L., Comijs, H. C., Deeg, D. J. H., Penninx, B. W. J. H., & Geerlings, M. I. (2011). Salivary cortisol, APOE- $\epsilon$ 4 allele and cognitive decline in a prospective study of older persons. *Neurobiology of Aging*, *32*(9), 1615–1625.
- Getzmann, S., Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2013). Does age increase auditory distraction? Electrophysiological correlates of high and low performance in seniors. *Neurobiology of Aging*, *34*(8), 1952–1962.
- Gili, T., Cercignani, M., Serra, L., Perri, R., Giove, F., Maraviglia, B., ... Bozzali, M. (2011). Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(1), 58–66.
- Giordano, R., Bo, M., Pellegrino, M., Vezzari, M., Baldi, M., Picu, A., ... Ghigo, E. (2005). Hypothalamus-pituitary-adrenal hyperactivity in human aging is partially refractory to stimulation by mineralocorticoid receptor blockade. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(10), 5656–5662.
- González-López, M., Gonzalez-Moreira, E., Areces-González, A., Paz-Linares, D., & Fernández, T. (2022). Who's driving? The default mode network in healthy elderly individuals at risk of cognitive decline. *Frontiers in Neurology*, *13*.
- Gonzalez-Moreira, E., Paz-Linares, D., Areces-Gonzalez, A., Wang, R., & Valdes-Sosa, P. A. (2018). Third generation MEEG source connectivity analysis toolbox (BC-VARETA 1.0) and validation benchmark. *ArXiv Preprint ArXiv:1810.11212*.
- Gorges, M., Roselli, F., Müller, H.-P., Ludolph, A. C., Rasche, V., & Kassubek, J. (2017). Functional connectivity mapping in the animal model: principles and applications of resting-state fMRI. *Frontiers in Neurology*, *8*, 200.
- Grech, R., Cassar, T., Muscat, J., Camilleri, K. P., Fabri, S. G., Zervakis, M., ... Vanrumste, B. (2008). Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *5*(1), 1–33.
- Groppe, D. M., Urbach, T. P., & Kutas, M. (2011). Mass univariate analysis of event-related brain

- potentials/fields I: A critical tutorial review. *Psychophysiology*, 48(12), 1711–1725.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C. J., Wedeen, V. J., & Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biology*, 6(7), e159.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *Psychology of Learning and Motivation*, 22, 193–225.
- Hata, M., Tanaka, T., Kazui, H., Ishii, R., Canuet, L., Pascual-Marqui, R. D., ... Iwase, M. (2017). Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer’s Disease Correlate With Electroencephalography Parameters Assessed by Exact Low-Resolution Electromagnetic Tomography (eLORETA). *Clinical EEG and Neuroscience*, 48(5), 338–347. <https://doi.org/10.1177/1550059416662119>
- Hedden, T., Van Dijk, K. R. A., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *Journal of Neuroscience*, 29(40), 12686–12694.
- Hernández, J. L., Valdés, P., Biscay, R., Virues, T., Szava, S., Bosch, J., ... Clark, I. (1994). A global scale factor in brain topography. *International Journal of Neuroscience*, 76(3–4), 267–278. <https://doi.org/10.3109/00207459408986009>
- Hillary, F. G., Roman, C. A., Venkatesan, U., Rajtmajer, S. M., Bajo, R., & Castellanos, N. D. (2015). Hyperconnectivity is a fundamental response to neurological disruption. *Neuropsychology*, 29(1), 59.
- Horváth, J., Czigler, I., Birkás, E., Winkler, I., & Gervai, J. (2009). Age-related differences in distraction and reorientation in an auditory task. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1157–1172.
- Howe, A. S., Bani-Fatemi, A., & De Luca, V. (2014). The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Brain and Cognition*, 86, 64–74.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.015>

- Hsiao, F.-J., Wang, Y.-J., Yan, S.-H., Chen, W.-T., & Lin, Y.-Y. (2013). Altered oscillation and synchronization of default-mode network activity in mild Alzheimer's disease compared to mild cognitive impairment: an electrophysiological study. *PLoS One*, *8*(7), e68792.
- Huang, C.-W., Lui, C.-C., Chang, W.-N., Lu, C.-H., Wang, Y.-L., & Chang, C.-C. (2009). Elevated basal cortisol level predicts lower hippocampal volume and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*, *16*(10), 1283–1286.
- Iturria-Medina, Y., Sotero, R. C., Toussaint, P. J., Mateos-Pérez, J. M., & Evans, A. C. (2016). Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications*, *7*(1), 11934.
- Jack Jr, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Karlawish, J. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(4), 535–562.
- Jack Jr, C. R., & Holtzman, D. M. (2013). Biomarker modeling of Alzheimer's disease. *Neuron*, *80*(6), 1347–1358.
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., ... Wahlund, L. O. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: Longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *21*(4), 533–540. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00153-6](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00153-6)
- Jeong, H., Tombor, B., Albert, R., Oltvai, Z. N., & Barabási, A.-L. (2000). The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*, *407*(6804), 651–654.
- Jeong, J. (2004, July). EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 115, pp. 1490–1505. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.01.001>
- Joëls, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 459–466. <https://doi.org/10.1038/nrn2632>
- Juhel, J. (2011). The effects of neurofeedback training on memory performance in elderly



- subjects. *Psychology*, 2(08), 846.
- Kasakawa, S., Yamanishi, T., Takahashi, T., Ueno, K., Kikuchi, M., & Nishimura, H. (2016). Approaches of phase lag index to EEG signals in Alzheimer's disease from complex network analysis. In *Innovation in Medicine and Healthcare 2015* (pp. 459–468). Springer.
- Keller-Wood, M. E., & Dallman, M. F. (1984). Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocrine Reviews*, 5(1), 1–24.
- Kiebel, S., & Holmes, A. P. (2004). The general linear model. In K. J. Friston & E. D. P. Ashburner (Eds.), *Human Brain Function: Vol. Part II* (2nd ed.). Elsevier Science.
- Kiesel, A., Miller, J., Jolicœur, P., & Brisson, B. (2008). Measurement of ERP latency differences: A comparison of single-participant and jackknife-based scoring methods. *Psychophysiology*, 45(2), 250–274.
- Klaassens, B. L., van Gerven, J., van der Grond, J., de Vos, F., Möller, C., & Rombouts, S. A. R. B. (2017). Diminished posterior precuneus connectivity with the default mode network differentiates normal aging from Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 97.
- Kudielka, B. M., Schmidt-Reinwald, A. K., Hellhammer, D. H., & Kirschbaum, C. (1999). Psychological and endocrine responses to psychosocial stress and dexamethasone/corticotropin-releasing hormone in healthy postmenopausal women and young controls: the impact of age and a two-week estradiol treatment. *Neuroendocrinology*, 70(6), 422–430.
- Lambos, W. A., & Williams, R. A. (2015). *Chapter 9 - Treating Anxiety Disorders Using Z-Scored EEG Neurofeedback* (R. W. Thatcher & J. F. B. T.-Z. S. N. Lubar, Eds.). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801291-8.00009-1>
- Lara, V. P., Caramelli, P., Teixeira, A. L., Barbosa, M. T., Carmona, K. C., Carvalho, M. G., ... Gomes, K. B. (2013). High cortisol levels are associated with cognitive impairment no-dementia (CIND) and dementia. *Clinica Chimica Acta*, 423, 18–22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.013>

- Laver, G. D. (2000). A Speed-Accuracy Analysis of Word Recognition in Young and Older Adults. *Psychology and Aging, 15*(4), 705–709. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.15.4.705>
- Lecce, S., Ceccato, I., Rosi, A., Bianco, F., Bottiroli, S., & Cavallini, E. (2019). Theory of mind plasticity in aging: The role of baseline, verbal knowledge, and executive functions. *Neuropsychological Rehabilitation, 29*(3), 440–455. <https://doi.org/10.1080/09602011.2017.1308871>
- Lee, B. K., Glass, T. A., McAtee, M. J., Wand, G. S., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., & Schwartz, B. S. (2007). Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Archives of General Psychiatry, 64*(7), 810–818.
- Lee, B. K., Glass, T. A., Wand, G. S., McAtee, M. J., Bandeen-Roche, K., Bolla, K. I., & Schwartz, B. S. (2008). Apolipoprotein e genotype, cortisol, and cognitive function in community-dwelling older adults. *American Journal of Psychiatry, 165*(11), 1456–1464.
- Lehmann, C., Koenig, T., Jelic, V., Prichep, L., John, R. E., Wahlund, L. O., ... Dierks, T. (2007). Application and comparison of classification algorithms for recognition of Alzheimer's disease in electrical brain activity (EEG). *Journal of Neuroscience Methods, 161*(2), 342–350. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.10.023>
- Lejko, N., Larabi, D. I., Herrmann, C. S., Aleman, A., & Ćurčić-Blake, B. (2020). Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease, (Preprint)*, 1–42.
- Levine, B., Stuss, D. T., & Milberg, W. P. (1995). Concept generation: Validation of a test of executive functioning in a normal aging population. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 17*(5), 740–758.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA.
- Lopes da Silva, F. (2011). Neurocognitive processes and the EEG/MEG. In D. L. Schomer & F. Lopes da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (6th editio). Lippincott Williams & Wilkins.

- Lopes da Silva, F. (2013). EEG and MEG : Relevance to Neuroscience. *Neuron*, *80*(5), 1112–1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017>
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*, 213.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Luo, X., Li, K., Jia, Y. L., Zeng, Q., Jiaerken, Y., Qiu, T., ... (ADNI), for the A. D. N. I. (2019). Altered effective connectivity anchored in the posterior cingulate cortex and the medial prefrontal cortex in cognitively intact elderly APOE  $\epsilon$ 4 carriers: a preliminary study. *Brain Imaging and Behavior*, *13*(1), 270–282. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9857-5>
- Lupien, S. J., Maheul, F. S., & Weekes, N. (2005). Glucocorticoids: effects on human cognition. In *Techniques in the Behavioral and Neural Sciences* (Vol. 15, pp. 387–402). Elsevier.
- Maestú, F., Cuesta, P., Hasan, O., Fernández, A., Funke, M., & Schulz, P. E. (2019). The importance of the validation of M/EEG with current biomarkers in Alzheimer’s disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 17.
- Mani, T. M., Bedwell, J. S., & Miller, L. S. (2005). Age-related decrements in performance on a brief continuous performance test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *20*, 575–586. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.008>
- Marlats, F., Bao, G., Chevallier, S., Boubaya, M., Djabelkhir-Jemmi, L., Wu, Y.-H., ... Azabou, E. (2020). SMR/Theta Neurofeedback Training Improves Cognitive Performance and EEG Activity in Elderly With Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*, 147. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00147>
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... Mazoyer, B. (2001, August 29). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, Vol. 356, pp. 1293–1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- Mcevoy, L. K., Pellouchoud, E., Smith, M. E., & Gevins, A. (2001). Neurophysiological signals of working memory in normal aging. *Cognitive Brain Research*, *11*, 363–376.

- Mesulam, M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 28(5), 597–613.
- Mizoguchi, K., Ikeda, R., Shoji, H., Tanaka, Y., Maruyama, W., & Tabira, T. (2009). Aging attenuates glucocorticoid negative feedback in rat brain. *Neuroscience*, 159(1), 259–270.
- Moretti, D. V., Pievani, M., Fracassi, C., Binetti, G., Rosini, S., Geroldi, C., ... Frisoni, G. B. (2009). Increase of theta/Gamma and Alpha3/Alpha2 ratio is associated with amygdalo-hippocampal complex atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(2), 349–357.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1059>
- Moretti, D. V., Fracassi, C., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., Zanetti, O., ... Frisoni, G. B. (2009). Increase of theta/gamma ratio is associated with memory impairment. *Clinical Neurophysiology*, 120(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.11.012>
- Moretti, D. V., Frisoni, G. B., Fracassi, C., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., ... Zanetti, O. (2011a). MCI patients' EEGs show group differences between those who progress and those who do not progress to AD. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 563–571.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.003>
- Moretti, D. V., Frisoni, G. B., Fracassi, C., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., ... Zanetti, O. (2011b). MCI patients' EEGs show group differences between those who progress and those who do not progress to AD. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 563–571.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.003>
- Moretti, D. V., Paternicò, D., Binetti, G., Zanetti, O., & Frisoni, G. B. (2012). EEG markers are associated to gray matter changes in thalamus and basal ganglia in subjects with mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 60(1), 489–496.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.086>
- Mormino, E. C., Smiljic, A., Hayenga, A. O., H. Onami, S., Greicius, M. D., Rabinovici, G. D., ... Madison, C. M. (2011). Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2399–2407.

- Müller, V. I., Langner, R., Cieslik, E. C., Rottschy, C., & Eickhoff, S. B. (2015). Interindividual differences in cognitive flexibility: influence of gray matter volume, functional connectivity and trait impulsivity. *Brain Structure and Function*, *220*(4), 2401–2414.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-014-0797-6>
- Musaeus, C. S., Engedal, K., Høgh, P., Jelic, V., Mørup, M., Naik, M., ... Andersen, B. B. (2018). EEG Theta Power Is an Early Marker of Cognitive Decline in Dementia due to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *64*(4). <https://doi.org/10.3233/JAD-180300>
- Musaeus, C. S., Nielsen, M. S., & Høgh, P. (2019). Altered low-frequency EEG connectivity in mild cognitive impairment as a sign of clinical progression. *Journal of Alzheimer's Disease*, *68*(3), 947–960.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., & Mäntysalo, S. (1980). Brain potential correlates of voluntary and involuntary attention. *Progress in Brain Research*, *54*, 343–348.
- Näätänen, Risto. (1990). The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Sciences*, *13*(2), 201–233.
- Nakamura, A., Cuesta, P., Fernández, A., Arahata, Y., Iwata, K., Kuratsubo, I., ... Fukuda, K. (2018). Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, *141*(5), 1470–1485.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, *15*(1), 1–25.
- Nobukawa, S., Yamanishi, T., Kasakawa, S., Nishimura, H., Kikuchi, M., & Takahashi, T. (2020). Classification methods based on complexity and synchronization of electroencephalography signals in Alzheimer's disease. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 255.
- Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(1), 80–91.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning

- and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021–1034.
- Papadaniil, C. D., Kosmidou, V. E., Tsolaki, A., Tsolaki, M., Kompatsiaris, I. (Yiannis), & Hadjileontiadis, L. J. (2016). Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography approach. *Brain Research*, 1648, 425–433. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.043>
- Park, D. C., & Reuter-lorenz, P. A. (2009). The Adaptive Brain : Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annual Reviews Psychology*, 60, 173–196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>.The
- Pascual-Marqui, R. D. (2007). *Discrete, 3D distributed, linear imaging methods of electric neuronal activity. Part I: exact, zero error localization*. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/0710.3341>
- Pascual-Marqui, R. D., Faber, P., Kinoshita, T., Kochi, K., Milz, P., Nishida, K., & Yoshimura, M. (2018). Comparing EEG/MEG neuroimaging methods based on localization error, false positive activity, and false positive connectivity. *BioRxiv*, 269753. <https://doi.org/10.1101/269753>
- Patel, P. D., Lopez, J. F., Lyons, D. M., Burke, S., Wallace, M., & Schatzberg, A. F. (2000). Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *Journal of Psychiatric Research*, 34(6), 383–392.
- Paz-Linares, D., Gonzalez-Moreira, E., Martinez-Montes, E., Valdes-Hernandez, P. A., Bosch-Bayard, J., Bringas-Vega, M. L., & Valdes-Sosa, P. A. (2018). Caulking the leakage effect in MEEG source connectivity analysis. *ArXiv Preprint ArXiv:1810.00786*.
- Pekkonen, E., Ahveninen, J., & Teräväinen, H. (2000). Auditory discrimination is preserved in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 5(11), S142.
- Pekkonen, E., Jousmäki, V., Reinikainen, K., & Partanen, J. (1995). Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 95(1), 47–52.

- Perlman, W. R., Webster, M. J., Herman, M. M., Kleinman, J. E., & Weickert, C. S. (2007). Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiology of Aging*, 28(3), 447–458.
- Persson, J., Lind, J., Larsson, A., Ingvar, M., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., ... Nyberg, L. (2008). Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6), 1679–1687.
- Pozzi, D., Vázquez, S., Petracchi, M., Dancygier, G., García, H., & Starkstein, S. (1996). Quantified electroencephalographic correlates of relative frontal or parietal hypoperfusion in dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8(1), 26–32.  
<https://doi.org/10.1176/jnp.8.1.26>
- Prichep, L. S. (2007). Quantitative EEG and Electromagnetic Brain Imaging in Aging and in the Evolution of Dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097(1), 156–167.  
<https://doi.org/10.1196/annals.1379.008>
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., ... Reisberg, B. (2006a). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging*, 27(3), 471–481.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021>
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., ... Reisberg, B. (2006b). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging*, 27, 471–481.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021>
- Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., & Hellhammer, D. H. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28(7), 916–931.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00108-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00108-7)
- Pulopulos, M. M., Hidalgo, V., Almela, M., Puig-Perez, S., Villada, C., & Salvador, A. (2014). Hair cortisol and cognitive performance in healthy older people. *Psychoneuroendocrinology*, 44, 100–111.

- Quinlan, P., Nordlund, A., Lind, K., Gustafson, D., Edman, Å., & Wallin, A. (2010). Thyroid hormones are associated with poorer cognition in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(3), 205–211.
- Rodriguez, G., Nobili, F., Copello, F., Vitali, P., Gianelli, M. V, Taddei, G., ... Mariani, G. (1999). 99mTc-HMPAO regional cerebral blood flow and quantitative electroencephalography in Alzheimer's disease: a correlative study. *Journal of Nuclear Medicine*, *40*(4), 522–529.
- Ronnlund, M., Nyberg, L., Backman, L., & Nilsson, L.-G. (2005). Stability , Growth , and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory : Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychology and Aging*, *20*(1), 3–18. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.20.1.3>
- Rossini, P. M., Del Percio, C., Pasqualetti, P., Cassetta, E., Binetti, G., Dal Forno, G., ... Babiloni, C. (2006). Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience*, *143*(3), 793–803. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.049>
- Rossini, Paolo M, Rossi, S., Babiloni, C., & Polich, J. (2007). Clinical neurophysiology of aging brain : From normal aging to neurodegeneration. *Progress in Neurobiology*, *83*, 375–400. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.07.010>
- Salthouse, T. A. (1996). The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403–428.
- Salthouse, T. A. (2005). Relations Between Cognitive Abilities and Measures of Executive Functioning. *Neuropsychology*, *19*(4), 532–545. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.4.532>
- Salthouse, T. A. (2009). Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *15*, 650–661. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990385>
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *16*, 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>



- Salthouse, T. A., Fristoe, N. M., Lineneweaver, T. T., & Coon, V. E. (1995). Aging of attention : Does the ability to divide decline ? *Memory & Cognition*, *23*(1), 59–71.
- Sánchez-Moguel, S. M., Alatorre-Cruz, G. C., Silva-Pereyra, J., González-Salinas, S., Sanchez-Lopez, J., Otero-Ojeda, G. A., & Fernández, T. (2018). Two Different Populations within the Healthy Elderly: Lack of Conflict Detection in Those at Risk of Cognitive Decline. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00658>
- Sankari, Z., Adeli, H., & Adeli, A. (2011). Intrahemispheric, interhemispheric, and distal EEG coherence in Alzheimer’s disease. *Clinical Neurophysiology*, *122*(5), 897–906.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, *7*(3), 284–301.
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, *21*(1), 55–89.
- Scherr, M., Utz, L., Tahmasian, M., Pasquini, L., Grothe, M. J., Rauschecker, J. P., ... Riedl, V. (2021). Effective connectivity in the default mode network is distinctively disrupted in Alzheimer’s disease—A simultaneous resting-state FDG-PET/fMRI study. *Human Brain Mapping*, *42*(13), 4134–4143.
- Schoffelen, J., & Gross, J. (2009). Source connectivity analysis with MEG and EEG. *Human Brain Mapping*, *30*(6), 1857–1865.
- Schroger, E., & Wolff, C. (1998). Behavioral and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm. *Cognitive Brain Research*, *7*, 71–87.
- Shafto, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2007). On the Tip-of-the-Tongue : Neural Correlates of Increased Word-finding Failures in Normal Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(12), 2060–2070.
- Shields, G. S., Bonner, J. C., & Moons, W. G. (2015). Does cortisol influence core executive functions? A meta-analysis of acute cortisol administration effects on working memory, inhibition, and set-shifting. *Psychoneuroendocrinology*, *58*, 91–103.

- Smailovic, U., Koenig, T., Kåreholt, I., Andersson, T., Kramberger, M. G., Winblad, B., & Jelic, V. (2018). Quantitative EEG power and synchronization correlate with Alzheimer's disease CSF biomarkers. *Neurobiology of Aging*, *63*, 88–95.
- Smit, D. J. A., Stam, C. J., Posthuma, D., Boomsma, D. I., & De Geus, E. J. C. (2008). Heritability of “small-world” networks in the brain: A graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity. *Human Brain Mapping*, *29*(12), 1368–1378.
- Soler, A., Giraldo, E., Lundheim, L., & Molinas, M. (n.d.). *Relevance-based channel selection for EEG source reconstruction: An approach to identify low-density channel subsets*.
- Solis-vivanco, R., Ricardo-garcell, J., Rodríguez-camacho, M., Prado-alcalá, R. A., Rodríguez, U., & Rodríguez-violante, M. (2011). Neuroscience Letters Involuntary attention impairment in early Parkinson ' s disease : An event-related potential study. *Neuroscience Letters*, *495*, 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.03.058>
- Speckmann, E., Elger, C., & Gorji, A. (2011). Neurophysiological basis of EEG and DC potentials. In D. L. Schomer & F. Lopes da Silva (Eds.), *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields* (6th editio). Lippincott Williams & Wilkins.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... Montine, T. J. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *7*(3), 280–292.
- Spreng, R. N., Shoemaker, L., & Turner, G. R. (2017). *Chapter 8 - Executive Functions and Neurocognitive Aging* (E. B. T.-E. F. in H. and D. Goldberg, Ed.). <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803676-1.00008-8>
- Staffaroni, A. M., Brown, J. A., Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Deng, J., Neuhaus, J., ... Saloner, R. (2018). 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. *Journal of Neuroscience*, *38*(11), 2809–2817.
- Stam, C. J., de Haan, W., Daffertshofer, A., Jones, B. F., Manshanden, I., van Cappellen van

- Walsum, A. M., ... Scheltens, P. (2009). Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, *132*(1), 213–224. <https://doi.org/10.1093/brain/awn262>
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006–1012.
- Stomrud, E., Hansson, O., Minthon, L., Blennow, K., Rosén, I., & Londos, E. (2010). Slowing of EEG correlates with CSF biomarkers and reduced cognitive speed in elderly with normal cognition over 4 years. *Neurobiology of Aging*, *31*(2), 215–223. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.025>
- Strahler, J., Berndt, C., Kirschbaum, C., & Rohleder, N. (2010). Aging diurnal rhythms and chronic stress: distinct alteration of diurnal rhythmicity of salivary  $\alpha$ -amylase and cortisol. *Biological Psychology*, *84*(2), 248–256.
- Sudheimer, K. D., O'Hara, R., Spiegel, D., Powers, B., Kraemer, H. C., Neri, E., ... Dhabhar, F. S. (2014). Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly . *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 6, p. 153. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00153>
- Sur, S., & Golob, E. J. (2020). Neural correlates of auditory sensory memory dynamics in the aging brain. *Neurobiology of Aging*, *88*, 128–136. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.020>
- Szelies, B., Grond, M., Herholz, K., Kessler, J., Wullen, T., & Heiss, W. D. (1992). Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *110*(1–2), 46–56. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90008-9](https://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90008-9)
- Taylor, J. K., & Burke, D. M. (2002). Asymmetric Aging Effects on Semantic and Phonological Processes : Naming in the Picture – Word Interference Task. *Psychology and Aging*, *17*(4), 662–676. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.4.662>
- Teipel, S. J., Bokde, A. L. W., Meindl, T., Amaro Jr, E., Soldner, J., Reiser, M. F., ... Hampel, H. (2010). White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage*, *49*(3), 2021–2032.

- Thatcher, R. W., Biver, C. J., Soler, E. P., Lubar, J., & Koberda, J. L. (2020). Advances in electrical neuroimaging, brain networks and neurofeedback protocols. In *Smart Biofeedback-Perspectives and Applications*. IntechOpen.
- Thatcher, R. W., Lubar, J. F., & Koberda, J. L. (2019). Z-Score EEG Biofeedback: Past, Present, and Future. *Biofeedback*, *47*(4), 89–103.
- Thomas, Dave, & Bonura. (2010). Theoretical perspectives on cognitive aging. In Armstrong & Morrow (Eds.), *Handbook of medical neuropsychology. Applications of cognitive neuroscience*. New York: Springer.
- Trachtenberg, A. J., Filippini, N., Ebmeier, K. P., Smith, S. M., Karpe, F., & Mackay, C. E. (2012). The effects of APOE on the functional architecture of the resting brain. *Neuroimage*, *59*(1), 565–572.
- Tsuchiya, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2000). Impaired novelty detection and frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, *38*(5), 645–654.
- Ulrich, R., & Miller, J. (2001). Using the jackknife-based scoring method for measuring LRP onset effects in factorial designs. *Psychophysiology*, *38*(5), 816–827.
- van der Hiele, K., Vein, A. A., Reijntjes, R. H. A. M., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., van Buchem, M. A., ... Middelkoop, H. A. M. (2007). EEG correlates in the spectrum of cognitive decline. *Clinical Neurophysiology*, *118*(9), 1931–1939.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.070>
- Venero, C., Díaz-Mardomingo, C., Pereda-Pérez, I., García-Herranz, S., Utrera, L., Valencia, A., & Peraita, H. (2013). Increased morning salivary cortisol levels in older adults with nonamnestic and multidomain mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(4), 488–498. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.007>
- Vindogradova, O. S., Sokolov, E. N., & Vinogradova, O. (1975). *Neuronal mechanisms of the orienting reflex*.
- Wang, Y., Fu, S., Greenwood, P., Luo, Y., & Parasuraman, R. (2012). Perceptual load , voluntary attention , and aging : An event-related potential study. *International Journal of*

- Wellman, C. L. (2001). Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *Journal of Neurobiology*, 49(3), 245–253.
- Yang, H., Wang, C., Zhang, Y., Xia, L., Feng, Z., Li, D., ... Shi, Y. (2017). Disrupted causal connectivity anchored in the posterior cingulate cortex in amnesic mild cognitive impairment. *Frontiers in Neurology*, 8, 10.
- Yu, M., Gouw, A. A., Hillebrand, A., Tijms, B. M., Stam, C. J., van Straaten, E. C. W., & Pijnenburg, Y. A. L. (2016). Different functional connectivity and network topology in behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: an EEG study. *Neurobiology of Aging*, 42, 150–162.
- Zhong, Y., Huang, L., Cai, S., Zhang, Y., von Deneen, K. M., Ren, A., ... Initiative, A. D. N. (2014). Altered effective connectivity patterns of the default mode network in Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuroscience Letters*, 578, 171–175.