



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**DIFERENCIAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES
EVALUADAS POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN ADULTOS
SANOS MAYORES DE 60 AÑOS CON RIESGO
ELECTROENCEFALOGRÁFICO DE DETERIORO COGNITIVO**

TESIS

que para obtener el grado de
Doctora en Ciencias

Presenta

Susana Angelica Castro Chavira

Directora de Tesis

DRA. THALÍA FERNÁNDEZ HARMONY

Instituto de Neurobiología

Comité Tutor

DR. FERNANDO ALEJANDRO BARRIOS ÁLVAREZ

Instituto de Neurobiología

DR. HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ

Instituto Nacional de Medicina Genómica

Juriquilla – Querétaro.

Junio, 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutelar certificamos que la tesis elaborada por: Susana Angelica Castro Chavira cuyo título es: “Diferencias estructurales y funcionales evaluadas por resonancia magnética en adultos sanos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Doctora en Ciencias Biomédicas y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente

Dra. Ana Brígida Clorinda Arias Álvarez

Secretaria (Tutora)

Dra. Thalía Fernández Harmony

Vocal

Dr. Sarael Alcauter Solórzano

Vocal

Dr. Hugo Merchant Nancy

Vocal

Dr. Juan Fernández Ruiz

Dra. Aurea Orozco Rivas

Coordinadora del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por la enseñanza tanto académica como en valores que me ha brindado a lo largo de mis estudios de licenciatura, maestría y doctorado y por la proyección nacional e internacional que como su alumna he recibido.

Al programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, académicos y administrativos por su extraordinaria y única labor en la formación de futuros investigadores mexicanos en el área de las Ciencias Biomédicas.

Al Instituto de Neurobiología, por la gran calidad con la que se forma a sus estudiantes y se llevan a cabo tanto divulgación como investigación científica en sus instalaciones.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca con registro no. 210873 que me otorgó para realizar mis estudios de doctorado.

A PAPIIT por el financiamiento con número IN225414 otorgado para la realización de este proyecto.

A la Dra. Thalía Fernández Harmony por su gran labor como tutora, guía y amiga. Thalita, gracias, sobre todo, por darme la oportunidad de aprender haciendo y por enseñarme que ciencia no es lo único que un excelente investigador necesita saber.

Al Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez por su dedicación y apoyo como cotutor. Doctor, agradezco mucho su invaluable enseñanza y apoyo académico a lo largo del doctorado y más allá.

Al Dr. Humberto Nicolini Sánchez por su labor como cotutor a lo largo del doctorado.

A la Dra. Ana Brígida Clorinda Arias Álvarez, el Dr. Sarael Alcauter Solórzano, el Dr. Hugo Merchant Nancy y el Dr. Juan Fernández Ruiz por su labor como jurado, profesores y revisores de esta tesis.

A la Dra. Sofía Y. Díaz Miranda por su apoyo y enseñanza desde la maestría; gracias Doctora por sus sabias palabras, por su aprecio y por las oportunidades que me ha dado.

A la Dra. Gina Lorena Quirarte por su enseñanza en el campo de la investigación, su apoyo y amistad.

Al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaráz, por tu apoyo técnico en resonancia magnética, enseñanza, apoyo académico y amistad.

Al Dr. Roberto A. Prado Alcalá por su amistad y apoyo.

A la Dra. Verónica Rodríguez Córdoba por tu enseñanza, ayuda y amistad.

A la Dra. Thalía Haramony Baillet por su apoyo e impulso a este proyecto de investigación.

A Héctor Belmont Tamayo por su apoyo técnico tanto en el laboratorio B-06, como en el laboratorio de Psicofisiología de Unidad de Investigación en Neurodesarrollo.

Al técnico académico Leopoldo González Santos por su apoyo técnico en resonancia magnética.

A todos los miembros del equipo de la Unidad de Resonancia Magnética por su invaluable ayuda y excelente disposición en todo momento: Lic. Javier García Correa, Ángeles, Alejandra, Jackson, Juan José Ortiz Retana, Dr. Héctor Barragán Campos.

A mi compañera de doctorado y amiga Azalea Reyes Aguilar, por tu ayuda y apoyo tanto académico como personal, así como por los comentarios sobre esta tesis.

A Edgar Morales Ramírez por tu apoyo técnico y enseñanza con el software para resonancia magnética y general, y sobre todo gracias por tu amistad.

A los integrantes de la Unidad de Cómputo del Instituto de Neurobiología: Ing. Ramón Martínez Olvera, Ing. Omar González Hernández, M. en C. Alberto Lara Ruvalcaba, e Ing. Sandra Hernández García.

Al personal administrativo por su muy valioso apoyo en todos los trámites realizados de principio a fin del doctorado, especialmente a la M. en C. Leonor Casanova Rico, María del Carmen Mendoza López, Lupita, Lourdes Lara y Tere Álvarez.

A los adultos mayores que participaron en este estudio dedicando su tiempo y esfuerzo para asistir a las diversas sesiones.

AGRADECIMIENTOS

Con mi más profundo agradecimiento a todas y cada una de las personas que han hecho posible éste paso en mi vida. Gracias por acompañarme en este trayecto y en la vida.

Mamá y papá, los llevo siempre conmigo en mi pensar y actuar. Gracias por su amor, ejemplo y dedicación que han moldeado y forman parte de la persona que ahora soy.

Hermano, gracias por ser mi compañero y amigo en la aventura de la vida: de la cuna a la tumba.

A Andrea, Dany y Lety por ser mi llamado a la vida.

A Joyce, por tu amistad, amor y respeto. Te quiero mucho, cuñada.

A mi abuelita Carlota por ser un ejemplo de amor a la vida y por el amor que me das. A mis abuelos Mamá Evita, Papá Trini y Roberto: gracias por las semillas que con su vida plantaron para dar fruto en mí. Gracias, sobre todo, por la inspiración para hacer del envejecimiento mi tema de investigación.

A mis padrinos, Tía Queta y Tío Mariano, por impulsarme y por su amor manifestado en consejos y palabras de aliento.

A mis tíos Mary y Pedro por su apoyo a lo largo de la vida, y por su respeto y cariño.

A mis tíos Graciela, Roberto, Irma, Arturo, Sara, Elena, Oscar, Mireya y Jorge por su impulso y cariño.

A mis primos, todos y cada uno, por los juegos, la plática y la identidad como parte de una misma familia.

A Maricarmen, Eduardo, Mariana, Daniel, Allan, Emi y David por enseñarme otra forma de ser familia e incluirme en la suya.

A mis amigos Velia, Tonantzin, Felipe, Ivett, Brenda y Selene por las pláticas, las risas, las chelas, pero sobre todo por ser una parte muy importante de mi vida.

A mis amigos y compañeros de laboratorio Javier, Milene, Marisol, Sergio, Caty, Sonia, Mauricio, Benito y Lucero.

A mi compañera y amiga Lupita García Gomar, por tu compañerismo y amistad.

A mis amigos Erika, Eurídice, Laura, Martha, Rafa, Jesús, Adriana, Isaac e Israel.

DEDICATORIA

Dedicada a Diego y Gaby, los amo profundamente; y a mí misma, porque el doctorado ha constituido, además de mucho aprendizaje, un hito en la construcción de mi amor propio.

RESUMEN

El exceso de actividad electroencefalográfica (EEG) *theta* se ha descrito como un predictor preciso de deterioro cognitivo que aparece al menos 7 años antes de la presentación de síntomas. Para probar si este predictor de deterioro cognitivo correlaciona con cambios estructurales en el cerebro de adultos mayores sanos, se compararon las imágenes de resonancia magnética estructural de individuos sanos con exceso de actividad *theta* (grupo con riesgo de deterioro cognitivo, GR; n = 14) contra las imágenes de controles sanos con actividad EEG normal (grupo control, GC; n = 14). Los análisis demográficos y neuropsicológicos mostraron diferencias significativas en sólo dos características: más años de educación y mejor rendimiento en la tarea de proceso visoespacial en el GC. Aunque los resultados de morfometría basada en vóxeles no fueron concluyentes, mostraron tendencias hacia volúmenes más grandes en los lóbulos prefrontales y parietales, y volúmenes más pequeños en el lóbulo temporal derecho, lóbulo occipital derecho y cerebelo izquierdo para el GR; estas tendencias concuerdan con lo propuesto por el modelo de desplazamiento posterior-anterior en el envejecimiento. Los análisis de grosor cortical mostraron una correlación significativa entre el grosor cortical y los años de educación en la corteza prefrontal y en las regiones temporales inferiores. Además, se encontró mayor grosor cortical en el GR, independiente de la edad y los años de educación, en la región superior temporal derecha. Estos resultados sugieren cambios en el grosor cortical de estructuras relacionadas con la memoria y función visoespaciales en individuos sanos cognitivamente normales antes de la aparición de deterioro cognitivo. La combinación de los resultados funcionales y los estructurales podría reflejar cambios compensatorios diferentes entre los grupos, relacionados con el deterioro estructural del cerebro que funcionalmente se manifiestan tanto en aumento en la intensidad de la respuesta hemodinámica, como en un aumento en la extensión de dicha respuesta en forma bilateral en los adultos mayores con EEG normal y en un gradiente postero-anterior en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo. Por lo tanto, el rendimiento de personas sanas de edad avanzada con riesgo EEG de deterioro cognitivo podría ser sólo un poco diferente de lo normal debido a mecanismos de compensación que les permiten cumplir las tareas de la vida diaria y que enmascaran cambios estructurales durante la etapa preclínica de los trastornos neurocognitivos.

ABSTRACT

Excess theta electroencephalographic (EEG) activity has been described as an accurate predictor for cognitive decline at least 7 years before the onset of symptoms. To test whether this predictor for cognitive decline correlates with structural changes in the brains of healthy elderly individuals, MRI structural images of healthy individuals with excess theta (group activity with a risk of cognitive impairment, GR; n = 14) were compared with MRI images of healthy controls with normal EEG activity (control group, GC; n = 14). Neuropsychological and epidemiological analyzes showed significant differences in only two features: more years of education and better performance in the visuospatial process task in the GC. Voxel-based morphometry results were not conclusive, but tendencies to larger volumes in the prefrontal and parietal lobes, and to smaller volumes in the right temporal lobe, right occipital lobe, and left cerebellum for the GR group were found. These tendencies are consistent with the proposed by the model of posterior-anterior shift in aging. Cortical-thickness analyzes yielded a significant correlation between cortical thickness and years of education in the prefrontal and inferior-temporal regions, and larger cortical thickness in the GR, independent of age and years of education, in the right superior-temporal region. These results suggest changes in the cortical thickness of structures related to memory and visuospatial functions in healthy, cognitively normal individuals before the onset of cognitive decline. The combination of the functional and structural results could reflect different compensatory changes across the groups, related to structural deterioration of the brain which functionally manifest in both increased intensity of the hemodynamic response, and a bilaterally increase in the extent of the response in older adults with normal EEG and in a posterior-anterior gradient in older adults with electroencephalographic risk of cognitive impairment. Therefore, the performance of healthy elderly with EEG risk for cognitive decline may only be slightly different from normal due to compensation mechanisms that allow them to fulfill daily-life tasks and mask structural changes during the preclinical stage of neurocognitive disorders.

ÍNDICE

Resumen	viii
<i>Abstract</i>	ix
Introducción	5
Marco Teórico	7
1. Envejecimiento	7
2. El Cerebro Humano durante el Envejecimiento	8
2.1 Envejecimiento Cerebral en el Adulto Mayor	8
2.2 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)	9
2.2.1 Morfometría Basada en Vóxeles	11
2.2.2 Grosor Cortical	12
2.3 IRM Estructural del Cerebro en el Adulto Mayor	13
3. Cognición en Adultos Mayores	13
3.1 Desorden Neurocognitivo Asociado a la Edad	15
3.1.1 Procesos Cognitivos Afectados en el Desorden Neurocognitivo	16
3.1.1.1 Memoria Semántica	16
3.1.1.2 Memoria de Trabajo	16
4. Actividad Eléctrica Cerebral en el Adulto Mayor	17
4.1 Electroencefalograma (EEG)	17

4.2	Análisis Cuantitativo del EEG	18
4.3	EEG de Reposo en el Adulto Mayor	19
5.	Respuesta Hemodinámica y Actividad Cerebral en el Adulto Mayor	21
5.1	IRM Funcional del Cerebro del Adulto Mayor	22
5.1.1	IRM Funcional Durante Tareas	22
	Justificación	24
	Planteamiento del Problema	25
	Objetivos	25
	Hipótesis	26
	Material y Métodos	27
	Sujetos	27
	Entrevista	29
	Análisis Clínicos	29
	Evaluación Psicométrica	29
	Evaluación Neuropsicológica	30
	Evaluación Psiquiátrica	30
	EEG en Reposo	31
	IRM Estructural	31
	Morfometría Basada en Vóxeles	32

Grosor Cortical	33
IRM Funcional durante Tareas	34
Tarea de Memoria Semántica: Decisión Léxica	34
Tarea de Memoria de Trabajo: Sternberg Numérica	35
Resultados	38
Características Demográficas	38
Evaluación Psicométrica	38
Evaluación Neuropsicológica	38
IRM Estructural	38
Morfometría Basada en Vóxeles	38
Grosor Cortical	39
IRM Funcional durante Tareas	42
Tarea de Memoria Semántica: Decisión Léxica	42
Tarea de Memoria de Trabajo: Sternberg Numérica	45
Discusión	49
Referencias	57
Apéndice	67

“Más sabe el diablo por viejo que por diablo”

Sabiduría popular

“Nunca antes en la historia de la humanidad ha habido tantos viejos como ahora. Se habla mucho de la vejez, se publican toda clase de libros sobre ella, se promulgan leyes para protegerla y se crean formas sociales de consumo destinadas a ella. Pero, a pesar de todo ello, nadie quiere ser considerado viejo. La propia vejez, o su proximidad, es sentida por el hombre actual como un tabú, ‘algo a lo que no quiere pertenecer’, porque produce una mezcla de temor, rechazo, tristeza y resignación, junto con la esperanza de que la ciencia consiga paliar sus aspectos negativos”.

El tabú de la vejez

Ma. José Navarro García

(Navarro García, 1999)

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la proporción de adultos mayores respecto al total de la población ha ido incrementando a medida que la esperanza de vida aumenta. En 2010, la población de adultos mayores de 60 años en México constituía el 10.1 % de la población (INEGI, 2014; Figura 1) y, de acuerdo con estimaciones del Consejo Nacional de Población, se espera que para el año 2050 dicha proporción sea de alrededor del 28% (CONAPO, 2002 en INEGI, 2005). Esta tendencia se observa también a nivel mundial, Figura 2 (Organización Mundial de la Salud, 2015; United Nations, 2015).

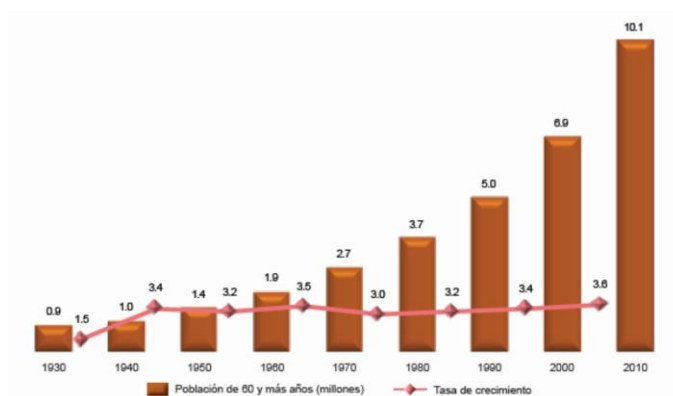


Figura 1. Población de adultos mayores de 60 años y tasa de crecimiento promedio anual, 1930-2010 (Modificada de INEGI, 2014).

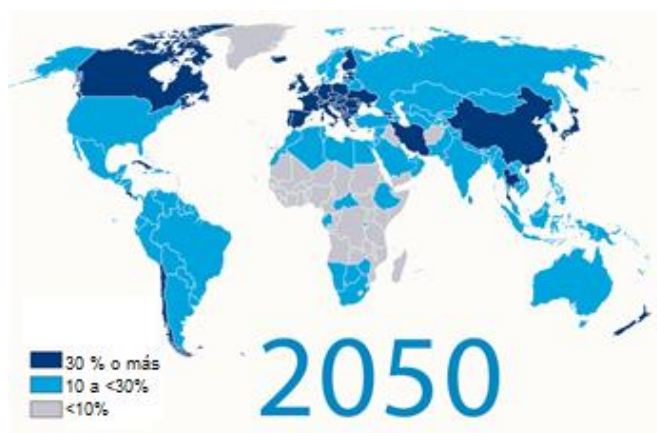


Figura 2. Estimación de la organización mundial de la salud del porcentaje de adultos mayores de 60 años para el año 2050. En gris, países que tendrán un porcentaje de adultos mayores de menos del 10 %; en azul claro, países con entre 10 y menos del 30% de adultos mayores; y en azul marino, países que tendrán un porcentaje de adultos mayores de 30% o más. Modificado de World Health Organization, 2016.

El envejecimiento poblacional, incremento de la proporción de adultos mayores en la población, se encuentra en vías de convertirse en una de las transformaciones sociales más significativas del siglo XXI con implicaciones para casi todos los sectores de la sociedad, incluyendo los mercados laboral y financiero, la demanda de bienes y servicios, tales como vivienda, transporte y protección social, así como estructuras familiares y lazos intergeneracionales (United Nations, 2015). Este grupo poblacional ha incrementado su tamaño a un ritmo que duplica al de la población total del país (INEGI, 2014).

Existen diversas perspectivas que abordan el envejecimiento, como la gerontología, la geriatría, la biología y la psicología. Operacionalmente, se denomina adultos mayores a las personas con una edad igual o mayor a los 60 o 65 años dependiendo del abordaje propuesto. Tanto las Naciones Unidas como la Organización Mundial de la Salud y el INEGI, en sus reportes más recientes, consideran a las personas de 60 años de edad en adelante en el grupo de adultos mayores (INEGI, 2014; Organización Mundial de la Salud, 2015; United Nations, 2015); acorde a lo anterior, en este trabajo se denomina adultos mayores a los individuos de 60 años de edad o más.

MARCO TEÓRICO

1. Envejecimiento

A medida que el número de estudios sobre el envejecimiento se ha ido incrementando, la definición de envejecimiento ha ido cambiando también, ya que, hasta hace unos años, el envejecimiento era considerado un estado patológico y, por tanto, los desórdenes neurocognitivos diagnosticados no sólo como asociados al envejecimiento, sino como característicos de la edad (Gramunt Fombuena, 2010).

Desde el punto de vista biomédico, el envejecimiento se define como un proceso deletéreo, progresivo, intrínseco y universal que con el tiempo ocurre en todo ser vivo a consecuencia de la interacción de la genética del individuo con su medio ambiente y que conduce a pérdidas funcionales y a la muerte (Strehler, 1977). Por tanto, esta definición incluye los siguientes cuatro postulados:

- El envejecimiento es universal: Un fenómeno asociado con el proceso de envejecimiento ocurre en diferentes grados en todos los individuos de una especie.
- El envejecimiento es intrínseco: Las causas que originan el envejecimiento son endógenas, no dependen de factores extrínsecos.
- El envejecimiento es progresivo: Los cambios que conducen al envejecimiento ocurren de manera progresiva a lo largo de la vida (Viña, Borrás, & Miquel, 2007).
- El envejecimiento es deletéreo: es decir, que conduce a la muerte.

Durante el envejecimiento normal, se presentan cambios en los niveles molecular, genético, celular, tisular y funcional tanto en modelos animales como en humanos con respecto a jóvenes (Torrades, 2004). A medida que aumenta la edad, diversos factores externos impactan al sistema nervioso: mientras que algunos, como el ejercicio, la restricción calórica en la dieta y la estimulación cognitiva son protectores, otros, como la diabetes, la depresión y algunos factores alimentarios, acentúan su deterioro (Wolkow, Zou, & Mattson, 2010). Además, la susceptibilidad a factores externos aumenta y la capacidad para mantener la homeostasis disminuye en los diversos sistemas que conforman el cuerpo humano durante el envejecimiento. Se considera que la

nutrición, el ejercicio físico, la actividad mental y la participación social adecuados propician un estado de salud óptimo durante esta etapa, además de contribuir a disminuir el estrés, que es un factor que deteriora la calidad de vida (Gramunt Fombuena, 2010).

Por otra parte, el modelo de Regulación Latente Asociada a la Vida Temprana (LEARn, por sus siglas en inglés) postula que las influencias de la vida temprana, como la exposición a los metales, la variación nutricional, la variación en la atención materna y otros factores de estrés modifican los posibles niveles de expresión de genes asociados al trastorno de forma latente. Tales cambios latentes son mantenidos por marcadores epigenéticos en las secuencias promotoras de estos genes, tales como cambios en la metilación del ADN, la oxidación del ADN, y la organización de la cromatina. Más tarde en la vida, los genes modificados por LEARn requerirían factores desencadenantes adicionales para expresarse a niveles patológicos (Lahiri & Maloney, 2010).

2. El Cerebro Humano durante el Envejecimiento

2.1 Envejecimiento Cerebral en el Adulto Mayor

El envejecimiento no necesariamente se acompaña de un decremento cuantificable en las funciones cerebrales, las cuales pueden permanecer conservadas, por lo que el deterioro cognitivo en adultos mayores constituye un proceso patológico que ha sido abordado desde diversas perspectivas (Torrades, 2004).

Así, el envejecimiento comprende tanto el efecto propio de la edad sobre el sistema nervioso, descrito como “normal”, como las enfermedades neurodegenerativas con inicio asociado al envejecimiento, las cuales no son características de edades avanzadas. Ambos tipos de envejecimiento, normal y patológico, involucran estrés oxidativo elevado, metabolismo energético perturbado, la acumulación de agregados de proteínas y cambios en las vías para reemplazo celular, regeneración y reparación (Wolkow et al., 2010).

El funcionamiento del sistema nervioso de un adulto mayor recae en el funcionamiento apropiado de muchos otros sistemas corporales. Un declive en cualquiera de estos sistemas puede causar pérdidas en el funcionamiento cerebral que pueden resultar en deterioro cognitivo o motor. El envejecimiento normal no está asociado con alguna disminución significativa en el número o

densidad de neuronas. Las neuronas reciben el soporte de otras células del sistema nervioso. Las células de Schwann y los oligodendrocitos son tipos celulares de soporte neuronal cuya función primaria es proveer la mielina que aísla los axones neuronales, permitiendo una rápida señalización en el sistema nervioso. Los astrocitos proveen nutrientes a las neuronas y la microglía les ofrece protección inmune. Parece no haber cambios estereotípicos en estas poblaciones celulares durante el envejecimiento normal. La relativa estabilidad estructural del cerebro durante el envejecimiento es consistente con observaciones clínicas de funcionamiento mental y cognitivo estable durante la edad avanzada en ausencia de enfermedad. En contraste, las enfermedades neurodegenerativas causan una vasta pérdida neuronal en patrones característicos de ciertas enfermedades. Las principales enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento son enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica (Wolkow et al., 2010).

2.2 Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La imagen por resonancia magnética es una técnica basada en los principios de resonancia magnética nuclear empleados para producir imágenes de alta resolución del interior del cuerpo humano mediante un magneto superconductor que produce un fuerte campo magnético de alta homogeneidad. Ciertos núcleos atómicos, incluyendo los núcleos de hidrógeno en agua y lípidos que componen una gran proporción de la mayoría de organismos biológicos, poseen propiedades magnéticas, que responden a la aplicación de un pulso de radiofrecuencia induciendo cierto voltaje en un circuito eléctrico circundante, el cual es detectado por una antena colocada en el área circundante al organismo del que se realiza la imagen. La fuente de esta señal de radiofrecuencia puede ser asignada a una posición específica utilizando gradientes de campo magnético para variar la fuerza del campo magnético y, por tanto, la frecuencia de resonancia correspondiente de un punto a otro. Las características de la señal dependen de las propiedades magnéticas del microambiente de los spines, la fuerza de la señal depende del número de spines involucrados lo que permite determinar la cantidad de tejido, mientras que la tasa a la que la señal decae depende de diversos factores, conocidos como tiempos de relajación, que describen la interacción de los *spines* con su medio. Los métodos de adquisición, específicamente las secuencias de pulsos, han sido desarrollados para sensibilizar la señal de resonancia magnética a una o más de estas

propiedades, produciendo imágenes con contraste de tejido fuerte, además de sintonizable (Amaro & Barker, 2006).

Las secuencias pesadas a T1 (Figura 3) corresponden a la magnetización longitudinal, que está determinada por la devolución de energía por parte de los protones. El tiempo T1 es dependiente del tipo de tejido en el que los protones se encuentran inmersos (Geido, 2009), lo que permite realizar análisis estructurales del cerebro (Huettel, Song, & McCarthy, 2009).

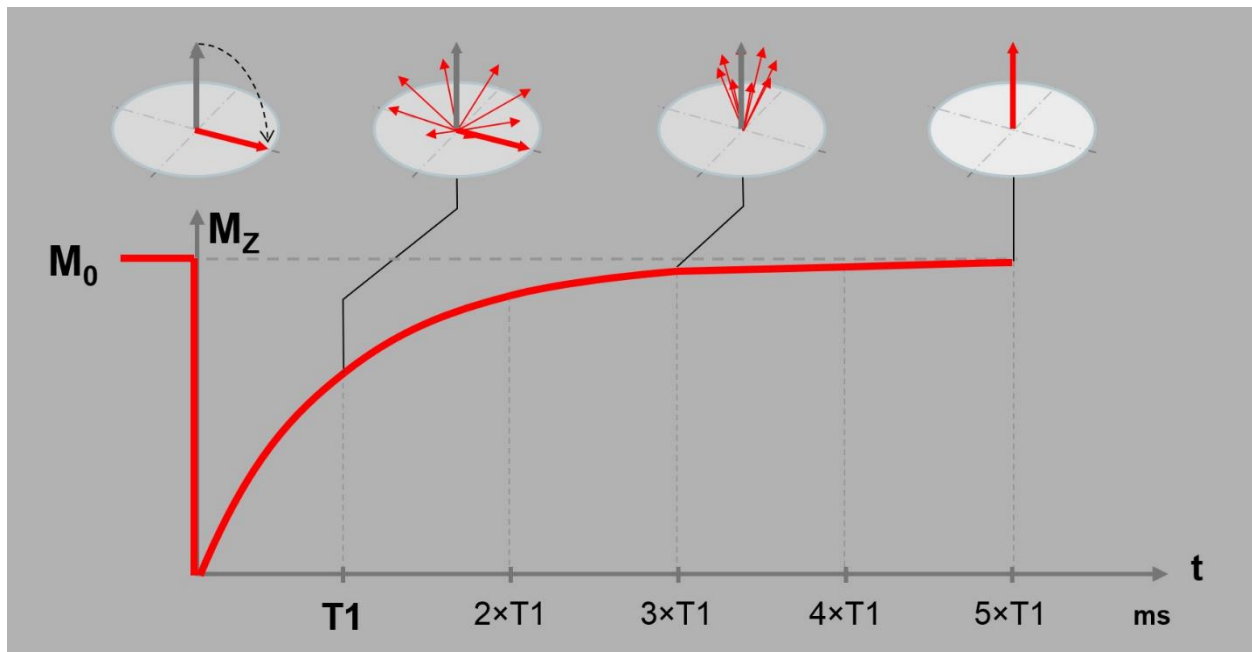


Figura 3. Gráfica de la magnetización longitudinal en función del tiempo. Se observa que a medida que transcurre el tiempo después del pulso, se recupera la magnetización transversal, M_0 , paralela al campo magnético principal. Modificada de Geido, 2009.

Las secuencias pesadas a T2 y T2* (Figura 4) corresponden a la magnetización longitudinal, que está determinada por las diferencias de fase acumuladas y también es dependiente del tipo de tejido en el que los protones se encuentran inmersos; sin embargo, T2* está determinada, además, por las inhomogeneidades locales del campo magnético, lo que hace a estas imágenes sensibles a la cantidad de hemoglobina desoxigenada presente. Así, las secuencias pesadas a T2* permiten analizar la respuesta hemodinámica del cerebro, ya sea durante reposo o durante una tarea, es decir, permiten realizar un análisis fisiológico del cerebro (Huettel et al., 2009).

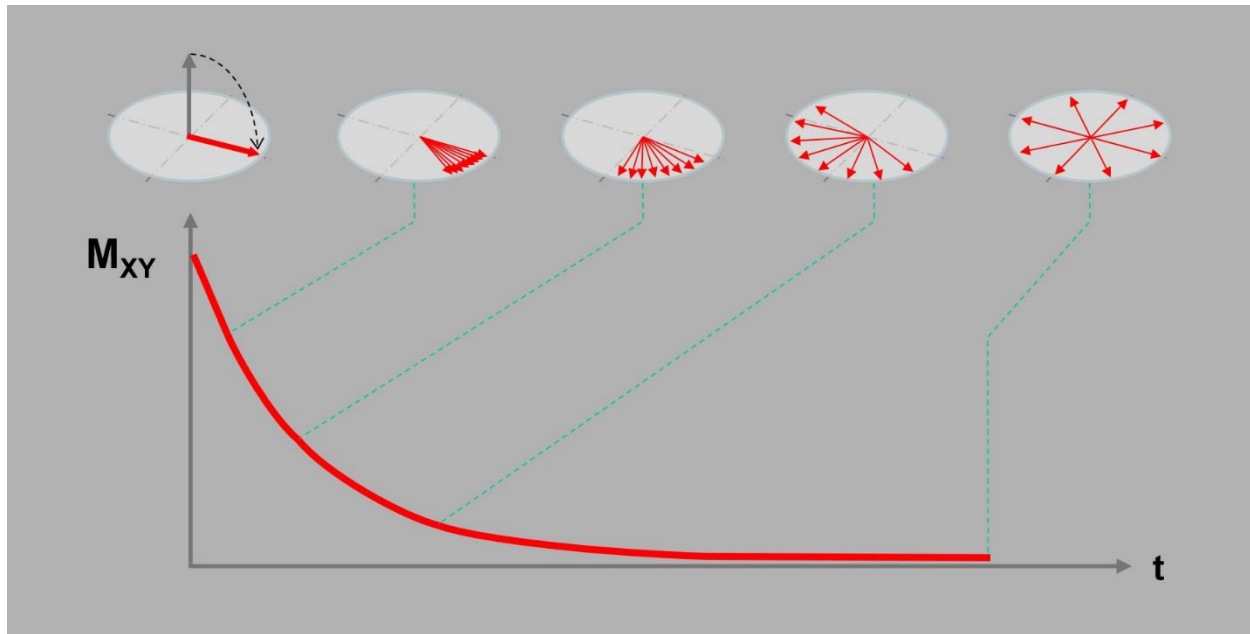


Figura 4. Gráfica de la magnetización transversal en función del tiempo después del pulso de radiofrecuencia. Se observa que a medida que el tiempo, t , transcurre, la magnetización transversal, M_{XY} , disminuye al recuperarse el desfase de la precesión de los spines. Modificada de Geido, 2009.

Para la cuantificación y el análisis de las IRM estructurales, las técnicas más empleadas son la morfometría basada en vóxeles (VBM) y el análisis de grosor cortical.

En un estudio realizado con adultos mayores que compara los resultados obtenidos por VBM con los obtenidos por medidas de grosor cortical, Hutton y colaboradores concluyen que aunque los cambios en el grosor cortical pueden ser detectados en la medición de volumen de sustancia gris mediante VBM, debido a que el volumen es también dependiente del área de la superficie y por tanto posiblemente del plegamiento cortical, la VBM es menos sensible a los cambios específicos en el grosor comparada con la medición de grosor cortical. Por tanto, cuando se usan juntos, estos métodos pueden separar los cambios subyacentes en la sustancia gris; por lo que se consideran complementarios (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009).

2.2.1 Morfometría Basada en Vóxeles

La morfometría basada en vóxeles (VBM, por sus siglas en inglés) es un método de análisis de IRM estructural para caracterizar el volumen cerebral regional y las diferencias en la concentración

de tejidos (Good et al., 2001). Consiste en la normalización de las imágenes a un espacio común y, posteriormente, después de corregir inuniformidades en la intensidad, los vóxeles son clasificados como sustancia gris, sustancia blanca y líquido céfalo raquídeo. El valor en cada vóxel en los segmentos de tejido resultantes puede ser considerado como representativo de la proporción del tejido correspondiente a ese vóxel. Después del suavizado de los segmentos de sustancia gris para crear campos distribuidos normalmente de la cantidad de sustancia gris, pueden realizarse comparaciones por vóxel de todo el cerebro en un modelo de regresión. Típicamente el proceso de ajuste inicial involucra plegamiento lineal y no lineal de las imágenes, lo que significa que los vóxeles necesitan ser extendidos y comprimidos para ajustar a los diferentes sujetos. Los valores de los vóxeles pueden ser modulados (escalados) para considerar la extensión y compresión regionales de manera que el valor resultante en cada vóxel pueda ser considerado una medida de volumen absoluto local. En la corteza, el volumen de la sustancia gris local es dependiente del grosor cortical y/o del área de la superficie local (Hutton et al., 2009). El resultado del método es un mapa estadístico paramétrico que muestra regiones en las que la concentración de sustancia gris difiere entre grupos significativamente (Ashburner & Friston, 2000).

Durante el envejecimiento normal se ha reportado un decremento lineal general en el volumen de la sustancia gris global asociado a la edad (Good et al., 2001). La VBM ha sido también utilizada para identificar diferencias sutiles en la sustancia gris asociadas a desórdenes neurológicos de patología cerebral conocida, como la enfermedad de Alzheimer, en los que se ha encontrado atrofia en la sustancia gris cortical, evidenciada por una disminución en el volumen cortical, asociada a deterioro cognitivo (Bonekamp et al., 2010) y a anomalías en el EEG de base (Babiloni et al., 2013).

2.2.2 Grosor Cortical

Por otra parte, la estimación del grosor cortical basado en imágenes pesadas a T1 representa una alternativa metodológica viable a las mediciones volumétricas para la evaluación de cambios corticales sutiles en el cerebro humano. El cálculo del grosor cortical involucra inicialmente la segmentación de las imágenes en sustancia gris, sustancia blanca y líquido cefalorraquídeo, al igual que en la VBM. Sin embargo, los pasos subsecuentes consisten en la identificación de límites o superficies corticales internas y externas. Lo cual se logra utilizando información de la imagen y la geometría de la superficie para construir o ajustar una representación de las superficies de las

sustancias gris y blanca. El grosor en cada punto de la superficie de la sustancia gris está dado por una medida de distancia entre puntos correspondientes de las dos superficies. La medición del grosor cortical en diferentes sujetos requiere asociar las regiones anatómicas de las superficies corticales correspondientes, lo cual puede llevarse a cabo alineando los patrones de plegamiento corticales (Hutton et al., 2009).

2.3 Resonancia Magnética Estructural del Cerebro en el Adulto Mayor

Las alteraciones morfológicas durante el envejecimiento pueden acelerarse en áreas particulares de la corteza, lo cual fue descrito por Raz (2000) como un "patrón de mosaico de deterioros diferenciales y preservación relativa". La vulnerabilidad preferencial de la corteza prefrontal, en particular, se ha demostrado a través de diversos estudios. En un estudio de grosor cortical en 106 individuos sanos entre 18 y 93 años de edad se reportó que el adelgazamiento relacionado con la edad fue generalizado y se extendió a varias regiones corticales. Se encontró adelgazamiento cortical prominente en corteza sensorial primaria (lóbulo occipital / calcarino), somatosensorial primaria y motora (giro pre / post central y surco central) y corteza de asociación (corteza prefrontal lateral inferior), con mayor significancia estadística en regiones prefrontal inferior, precentral y supramarginal (Salat et al., 2004).

Estudios utilizando mediciones tanto de VBM como de grosor cortical basado en superficie para analizar un único grupo de datos ha reportado diferencias en los resultados de los dos métodos, por lo que sus análisis resultan complementarios (Hutton et al., 2009). Mayor volumen y grosor cortical han sido asociados a un mejor desempeño ejecutivo. La fuerza de la asociación entre índices cognitivos y neuroanatómicos dependía de la tarea ejecutiva utilizada. El volumen de la corteza prefrontal mostro más correlación con la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin que con las pruebas de dígitos en regresión, de trazos y de fluidez verbal (Yuan & Raz, 2014).

3. Cognición en Adultos Mayores

El estudio neurocognitivo en los adultos mayores ha permitido identificar características del desempeño cognitivo de este grupo de edad. Se ha reportado que los procesos mentales alterados con mayor frecuencia en personas de la tercera edad son los relacionados con la memoria, sin

embargo, procesos tales como atención, lenguaje y áreas de ejecución también presentan signos de deterioro (Buckner, 2004). Se ha postulado que estos cambios están relacionados con disminución en la velocidad de procesamiento, reducción en recursos atencionales y deterioro en el control inhibitorio (Glisky, 2007).

A partir de éstos y otros hallazgos y de la incorporación de diversas aproximaciones metodológicas como la tomografía por emisión de positrones (PET), la imagen por resonancia magnética (IRM), tanto estructural como funcional, y los potenciales relacionados con eventos (ERP) se han propuesto diversos modelos, brevemente descritos a continuación, para explicar los mecanismos subyacentes a los cambios neurocognitivos en los adultos mayores.

La hipótesis frontal del envejecimiento asume que el deterioro de los lóbulos frontales relacionado con el proceso normal de envejecimiento conduce a deterioro cognitivo similar al observado en pacientes con lesión de lóbulo frontal. El deterioro cognitivo es mostrado en términos de disfunción en la memoria de trabajo, déficits atencionales y disfunción ejecutiva; considerando que la disfunción ejecutiva comprende dificultades en procesos como planeación, flexibilidad cognitiva, inhibición y auto-monitoreo (Rodríguez-Aranda & Sundet, 2006).

El modelo HAROLD o de "reducción de la asimetría hemisférica en los adultos mayores" fue propuesto a partir de estudios de IRM funcional sobre memoria, percepción y control inhibitorio en los que se encontró que los adultos mayores tienden a mostrar una menor lateralización hemisférica en la actividad prefrontal que los adultos jóvenes (Cabeza, 2002). Un posible mecanismo es que la activación bilateral en adultos mayores refleje un mecanismo compensatorio del deterioro cognitivo asociado a la edad, en el que regiones cerebrales adicionales son reclutadas para la resolución de tareas que los adultos jóvenes resuelven exitosamente usando un sólo hemisferio. Una explicación alternativa (no excluyente) sugiere una reducción en la especialización de los módulos neuronales con la edad (dediferenciación), de ahí la disminución de la especificidad hemisférica en el reclutamiento neural activado por tarea. Otro hallazgo que soporta la explicación de la dediferenciación proviene de la evidencia de correlaciones más altas entre las habilidades cognitivas básicas en adultos mayores.

La teoría del andamiaje de la cognición en el envejecimiento (STAC, por sus siglas en inglés) propone que a lo largo de la vida se produce reclutamiento de circuitos neuronales adicionales en

respuesta a demandas crecientes de tarea para soportar estructuras cuya función se ha imposibilitado, hecho ineficiente o ambas, por tanto, el andamiaje podría ser innecesario a menos que las demandas de la tarea excedieran la capacidad de las estructuras existentes para responder a un desafío. Un principio central del modelo STAC sostiene que la capacidad de utilizar o reclutar redes secundarias podría reflejar un componente esencial del envejecimiento cognitivo saludable. En adultos mayores, el andamiaje podría ser necesario para llevar a cabo tareas incluso relativamente básicas que se han hecho más complicadas debido al deterioro acumulado de los circuitos neurales. Nuevos andamios pueden ser creados o andamios existentes que fueron desarrollados temprano en la vida o en respuesta a un nuevo aprendizaje pueden ser reclutados. Por tanto, este reclutamiento de los circuitos neuronales adicionales en respuesta a las demandas de las tareas desafiantes se refleja en el aumento de la activación regional del cerebro, principalmente en la corteza frontal (Woodard & Sugarman, 2012).

El modelo Región-Activación-Desempeño (Han, Bangen, & Bondi, 2009) infiere que la función de la señal incrementada es combatir el deterioro cognitivo en presencia de recursos neuronales disminuidos, y puede ser indicativa de un mayor riesgo para el subsecuente deterioro cognitivo.

Un modelo más específico a partir de diversos estudios de neuroimagen funcional sobre envejecimiento cognitivo es el del cambio postero-anterior en el envejecimiento (PASA) que describe reducción en la actividad occipital y aumento de la actividad frontal relacionados con la edad, los cuales son atribuidos a compensación funcional (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008).

3.1 Desorden Neurocognitivo Asociado a la Edad

Con la finalidad de hacer más precisa su definición conceptual y clasificación, los términos deterioro cognitivo leve y demencia fueron recientemente sustituidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su edición DSM-5 por el término desorden neurocognitivo menor y mayor, respectivamente. Por tanto, se define al desorden neurocognitivo como al grupo de trastornos adquiridos en el que el déficit clínico primario se encuentra en al menos una de las funciones cognitivas, las cuales están asociadas a regiones particulares del cerebro, vías nerviosas, o redes cortico-subcorticales (Blazer, 2013). Entre estas funciones cognitivas se encuentran: atención compleja, aprendizaje y memoria, capacidad ejecutiva, lenguaje, habilidad

visuoconstruccional-perceptual y cognición social (Ganguli et al., 2011). Está claramente establecido que el aumento en la prevalencia de estos trastornos cognitivos se asocia al aumento en la edad (Becerra et al., 2012; Mejía-Arango, Miguel-Jaimes, Villa, Ruiz-Arregui, & Gutiérrez-Robledo, 2007).

Se ha reportado que adultos mayores cognitivamente normales sin evidencia de deterioro cognitivo, evaluados utilizando medidas neuropsicológicas estándares, frecuentemente presentan una acumulación sustancial de patología *beta* amiloidea tanto en tomografías por emisión de positrones (PET) utilizando el Compuesto B de Pittsburgh (PiB) como en estudios *post mortem*, lo cual podría constituir un indicador temprano de una fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer (Rentz et al., 2011).

3.1.1 Procesos Cognitivos Afectados en el Desorden Neurocognitivo

3.1.1.1 Memoria de Trabajo

Los adultos mayores exhiben deterioro significativo en tareas que involucran manipulación activa, reorganización o integración de los contenidos de la memoria de trabajo. La memoria de trabajo es un constructo cognitivo multidimensional que consiste en un sistema de capacidad limitada que involucra la manipulación activa de la información que está siendo mantenida en la atención focal. Aunque existe un consenso general en que la memoria de trabajo se encuentra deteriorada en los adultos mayores, existe un desacuerdo respecto a los mecanismos involucrados. Existen tres teorías de envejecimiento que explican los déficits de memoria de trabajo: una propone una reducción de los recursos atencionales, otra se enfoca en la reducción de la velocidad de procesamiento de la información y la tercera atribuye los problemas en memoria de trabajo a fallas en el control inhibitorio (Glisky, 2007).

3.1.1.2 Memoria Semántica

La memoria semántica se refiere al almacén personal de conocimiento general acerca del mundo. Se ha reportado que los adultos mayores no tienen alteraciones significativas en la memoria semántica (Glisky, 2007); sin embargo, estudios que evalúan la memoria semántica mediante ERP, reportan deterioro cognitivo en éste tipo de memoria durante el envejecimiento normal (King & Kutas, 1995).

Adicionalmente, se ha reportado que cambios neuropatológicos tempranos en estructuras del lóbulo temporal medial son responsables no sólo de los síntomas de memoria episódica sino también de una pobre recuperación semántica en la etapa más temprana de demencia (S. L. Rogers & Friedman, 2008; Venneri et al., 2008). En un estudio reciente de resonancia magnética funcional durante tareas de memoria semántica y episódica así como identificación del gen para la Apolipoproteína E (APOE) $\epsilon 4$ en el que se exploró si estos parámetros eran predictores de deterioro cognitivo, se encontró que la tarea de memoria semántica era mejor predictor de deterioro cognitivo que la tarea de memoria episódica (Hantke et al., 2013).

4. Actividad Eléctrica Cerebral en el Adulto Mayor

4.1 Electroencefalograma (EEG)

El electroencefalograma (EEG) se define como el registro de las diferencias del potencial eléctrico entre dos regiones cerebrales en la superficie del cuero cabelludo (Niedermeyer, 2005). El EEG representa la actividad sincrónica de las neuronas corticales. Esta sincronización es controlada por estructuras subcorticales, fundamentalmente por ciertos núcleos talámicos que actúan como los marcapasos sincronizadores de las actividades rítmicas corticales. Por el contrario, otras regiones más caudales que van desde el hipotálamo hasta la porción rostral del bulbo constituyen estructuras de-sincronizadoras (Barea Navarro, 2012).

Al registrar la actividad eléctrica cerebral se observan variaciones rítmicas en bandas de frecuencias distintivas que presentan características específicas de acuerdo a su amplitud, topografía, morfología, simetría interhemisférica, carácter de ocurrencia, reactividad y modulación. La frecuencia en el EEG está estrechamente relacionada con la conducta (a diferencia de otras características como la amplitud) ya que varía dependiendo del estado de actividad, reposo o fase de sueño en que se encuentre el individuo. Clásicamente se definen cuatro bandas de frecuencia: *delta* (δ) (1-3.5 Hz); *theta* (θ) (4-7.5 Hz); *alpha* (α) (8-12.5 Hz); y *beta* (β) (13-19 Hz); estos intervalos corresponden a los de la base de datos normativa empleada en este estudio (Valdés et al., 1990).

4.2 Análisis Cuantitativo del EEG

El EEG tiene una naturaleza oscilatoria, de manera que la frecuencia de las oscilaciones viene a ser su principal descriptor. Por ello, el análisis cuantitativo del EEG más empleado es el análisis de frecuencias del EEG. Para realizar este análisis partimos del supuesto de que el EEG es una serie de tiempo *cuasi* estacionaria. El método más usado es el análisis espectral de frecuencias de Fourier que descompone una onda compleja en una suma lineal de componentes de onda más elementales. Estas ondas son de tipo sinusoidal y permiten un análisis lineal que transforma a la señal de voltaje (en el dominio del tiempo) en una señal de potencias (en el dominio de las frecuencias). En el análisis de banda ancha, la potencia absoluta (PA) de una banda determinada (*delta*, *theta*, *alpha* o *beta*) es el área comprendida entre la curva de la potencia y el eje de las X en el intervalo de frecuencias de dicha banda. La potencia relativa (PR) corresponde a la proporción que cada banda tiene con respecto a la PA total, por lo que es igual a la PA de una determinada banda dividida entre la suma de las PA de todas las bandas (Figura 5).

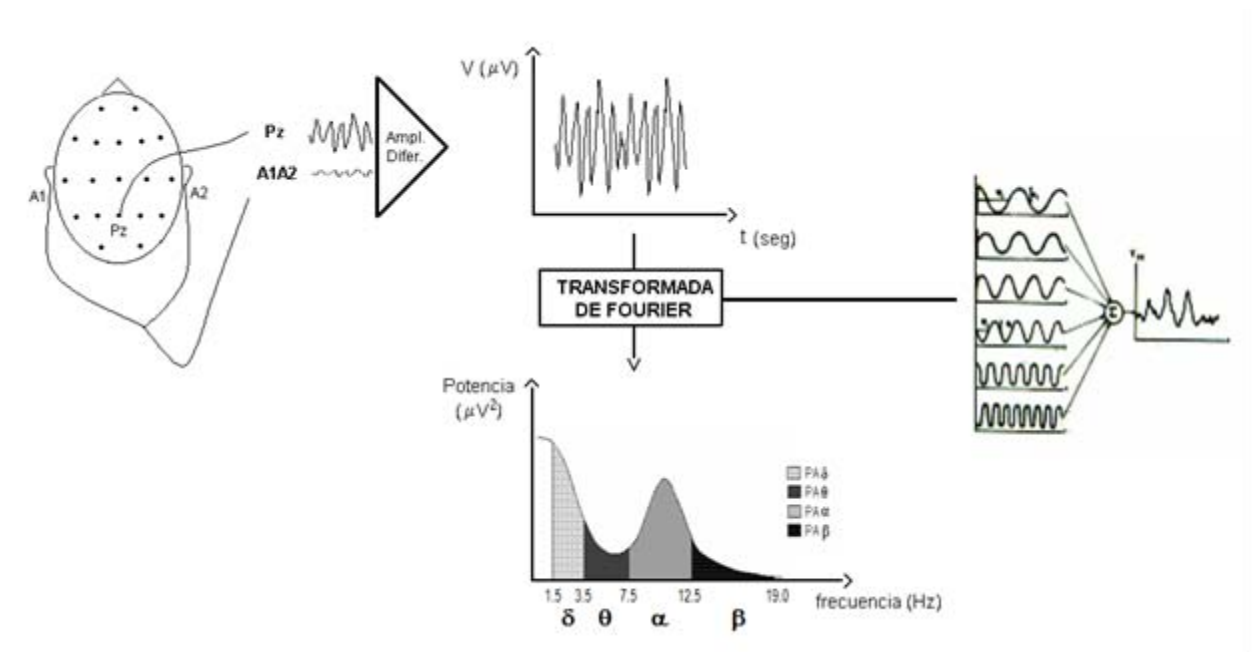


Figura 5. Análisis cuantitativo del electroencefalograma (EEG). La señal es registrada empleando un amplificador diferencial que resta la señal de la referencia a la señal del electrodo activo dando como resultado una gráfica de la variación del voltaje en función del tiempo, es decir, el EEG. Empleando la transformada rápida de Fourier, la señal es descompuesta en las frecuencias que la conforman, lo que permite obtener un espectro de potencias en función de las frecuencias.

Para dar un criterio de normalidad se requiere transformar las PA y PR a puntajes Z que permitan compararlos con normas correspondientes a la edad de la población de estudio. Se emplea la siguiente fórmula: $Z = (x - \mu) / \sigma$, donde x es el valor de la medida (PA o PR) que se quiere transformar, y μ y σ son la media y la desviación estándar de esa medida, respectivamente, para los sujetos de la base de datos normativa de la misma edad del sujeto analizado.

4.3 EEG de Reposo en el Adulto Mayor

Entre los cambios electroencefalográficos encontrados en adultos mayores se han reportado decrementos en la frecuencia (Schomer & Lopes da Silva, 2011) y la amplitud del ritmo *alpha* occipital (Coben, Chi, Snyder, & Storandt, 1990) y una reorganización topográfica de este ritmo que se extiende a regiones frontales (Gasser, Bächer, & Möcks, 1982). Además, se observan ondas *theta* dispersas asociadas con un incremento difuso en la potencia de *theta* y la aparición ocasional de ondas *delta*, principalmente en derivaciones temporales y predominantemente en el hemisferio izquierdo (Gil-Nagel, 2002). Según Schomer & Lopes da Silva (2011) estos cambios se deben a la presencia de cierta patología cerebral, ya sea vascular o degenerativa; ya que adultos mayores, aún en la novena década de la vida, podrían mostrar poco o ningún decremento en la frecuencia *alpha*. Sin embargo, estos mismos cambios se han observado exacerbados en sujetos con alteraciones cognitivas como los diagnosticados con deterioro cognitivo leve o demencia (Czigler et al., 2006; Prichep et al., 2006).

Se han realizado varios estudios de seguimiento durante el envejecimiento que incluyen sujetos normales, sujetos con deterioro cognitivo leve y sujetos con demencia. Entre ellos destaca el estudio de Prichep et al. (2006), en el cual los sujetos fueron seguidos por 7 años; este estudio incluyó sujetos normales con queja subjetiva de memoria no comprobable objetivamente (GDS=2, ver método). Concluyeron que un exceso de actividad en el rango de frecuencias *theta* es un excelente predictor de deterioro cognitivo (Figura 6). Usando un método de regresión logística, obtuvieron un coeficiente de determinación de 0.93 ($p < 0.001$) entre los rasgos del EEG de base y la probabilidad de un deterioro futuro, con una exactitud de predicción global del 90%, lo que indica alta sensibilidad y especificidad para los valores del EEG como predictores del estado futuro de sujetos normales.

Otro estudio con adultos mayores sanos ($n = 21$), con deterioro cognitivo leve ($n = 12$) y con enfermedad de Alzheimer ($n=8$) en el que se evaluó el poder predictivo de variables cognitivas y electroencefalográficas arrojó que las variables electroencefalográficas con mejor poder predictivo eran la potencia relativa *theta* con ojos cerrados, la reactividad de *alpha* ante apertura de ojos y la activación de *alpha* con tareas de memoria (van der Hiele et al., 2008), lo cual apoya el resultado de Prichep et al. (2006).

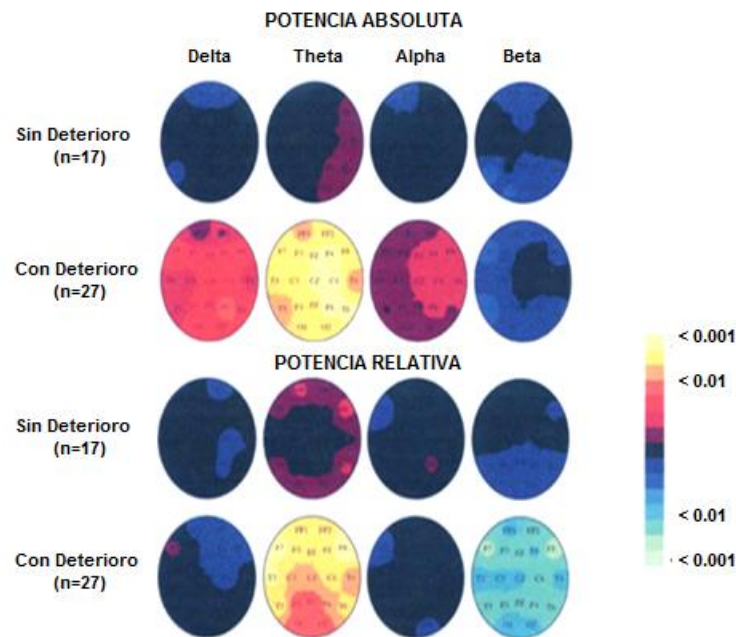


Figura 6. Mapas de puntuaciones Z para las potencias absoluta (filas superiores) y relativa (filas inferiores) en el electroencefalograma de adultos mayores con queja subjetiva de memoria registrados 7 a 10 años antes de la segunda evaluación del GDS que permitió la clasificación en dos grupos: sin deterioro y con deterioro posterior. La escala es una escala de probabilidades en la que los colores cálidos representan exceso y los fríos déficit con respecto a una base de datos normativa por edades. Puede observarse que la Potencia Absoluta y la Potencia Relativa de los sujetos que no sufrieron deterioro estaba dentro de límites normales, mientras que en los sujetos que sufrieron deterioro se observaba: a) exceso moderado de Potencia Absoluta delta generalizado y de Potencia Absoluta *alpha* en el hemisferio derecho, b) déficit de Potencia Relativa *beta* y, principalmente, c) exceso severo de Potencia Absoluta y Potencia Relativa *theta*. Modificado de Prichep et al., 2006.

El registro de EEG de base en un adulto normal durante vigilia contiene una pequeña proporción de frecuencias *theta* y ritmo *theta* no organizado. La actividad electroencefalográfica lenta (*theta* y *delta*) ha sido correlacionada con actividad colinérgica y vías colinérgicas centrales. La actividad

rítmica en la banda de frecuencia *theta* en humanos durante tareas, similar a como ocurre en otras especies, podría representar un estado dinámico que surge de las redes hipocampales, conformadas por células piramidales e interneuronas en canasta positivas a parvalbúmina, axoaxónicas, biestratificadas y con expresión de cistoquinina, involucradas en navegación espacial y en procesos de memoria (Schomer & Lopes da Silva, 2011). Cabe resaltar que existe una distinción entre el ritmo *theta* característicamente frontomedial registrado en cuero cabelludo y el ritmo *theta* hipocampal. Se ha reportado que parece haber relaciones entre el hipocampo y *theta* frontomedial pero los vínculos podrían ser esporádicos y dependientes de frecuencia (sólo presente en frecuencias altas de *theta*). Sin embargo, se ha relacionado al cíngulo anterior, tanto en ratas como en humanos, con la actividad *theta* frontal; por lo que éste podría ser el generador de *theta* frontomedial o un relevo de *theta* proveniente de otras fuentes incluyendo al hipocampo (Mitchell, McNaughton, Flanagan, & Kirk, 2008).

5. Respuesta Hemodinámica y Actividad Cerebral en el Adulto Mayor

Los procesos sensoriales, motores y cognitivos se realizan a través de señalización e integración dentro de ensambles neuronales, y esta actividad neuronal requiere energía en forma de trifosfato de adenosina o ATP. Debido a que el cerebro no almacena energía, se debe crear la energía de ATP a través de oxidación de la glucosa. Tanto el oxígeno como la glucosa son suministrados a través de un aumento en el flujo sanguíneo. El aumento del flujo sanguíneo y la liberación de oxígeno descargan desoxihemoglobina de los capilares, vénulas y venas pequeñas. La presencia de desoxihemoglobina reduce la intensidad de señal de RM y al desplazar la desoxihemoglobina con hemoglobina oxigenada, el incremento en el flujo sanguíneo resulta en un incremento local de la señal de RM. Este cambio en la señal de RM, llamada señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*, es decir, dependiente del nivel de oxígeno en sangre), permite la evaluación indirecta de la actividad neuronal local durante tareas (Figura 7, Huettel et al., 2009).

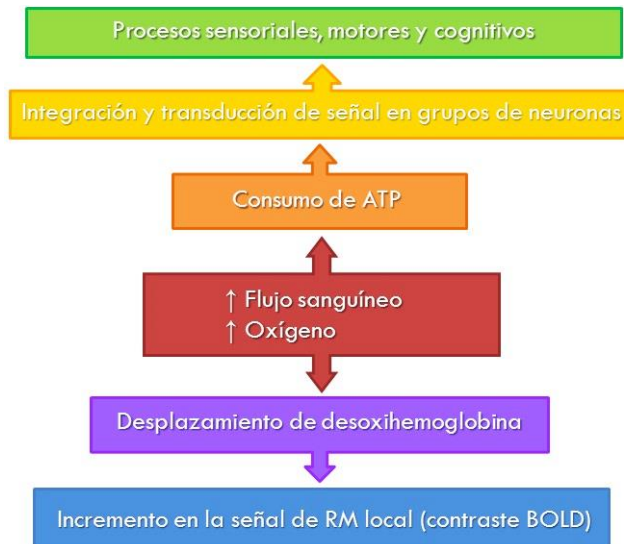


Figura 7. Representación de la relación entre la señal de RM funcional y los procesos sensoriales, motores y cognitivos. Modificado de Huettel et al., 2009.

5.1 Resonancia Magnética Funcional del Cerebro del Adulto Mayor

La IRM funcional permite el mapeo del funcionamiento de varias regiones del cerebro humano a través de la obtención de imágenes ecoplanares permitiendo la observación dinámica de los sustratos neurales involucrados en el procesamiento cognitivo. La obtención de imágenes ecoplanares constituye una técnica rápida de resonancia magnética capaz de producir imágenes tomográficas completas en un tiempo de repetición (TR) (Hornak, 2011).

Diversos estudios de neuroimagen funcional han encontrado diferentes patrones de activación cerebral en adultos jóvenes y mayores durante la realización de tareas de memoria. Uno de dichos patrones involucra mayor activación bilateral en adultos mayores para tareas que activan sólo regiones cerebrales unilaterales en adultos jóvenes. Esta activación incrementada ha sido observada particularmente en un subgrupo de adultos mayores de “alto rendimiento” (Glisky, 2007).

5.1.1 Resonancia Magnética Funcional Durante Tareas

Los datos de RM funcional son colectados en series de tiempo que pueden ser examinadas para encontrar cambios asociados a una tarea experimental. Los análisis de IRM funcional buscan detectar pequeños cambios asociados a la tarea en la señal BOLD (dependiente del nivel de oxígeno en sangre) mientras que ignoran la fluctuación en la señal debida a otros factores.

Estudios de IRM funcional muestran que los adultos mayores exhiben mayor magnitud y extensión de la activación de la señal BOLD en comparación con jóvenes durante la ejecución de una tarea de fluidez verbal. Dicha activación incrementada podría reflejar reclutamiento compensatorio asociado con deterioro funcional y estructural (Woodard & Sugarman, 2012). También se ha reportado correlación negativa entre la activación de la corteza temporal izquierda y la edad en sujetos sin deterioro cognitivo en una versión de la tarea semántica de Pirámides y Palmeras (McGeown, Shanks, Forbes-McKay, & Venneri, 2009). Gold, Jiang, Jicha, & Smith (2010) reportaron que adultos mayores normales (sin deterioro cognitivo) presentaron activación en regiones occipitotemporales y corteza frontal inferior durante una tarea de decisión léxica con palabras y pseudopalabras. Por otra parte, durante una tarea de memoria de trabajo tipo Sternberg con consonantes, Schneider-Garces et al. (2010) reportaron mayor extensión en las áreas de activación (comparados con jóvenes), así como activación en ambos hemisferios.

El diseño experimental empleado en este proyecto, el cual se describirá con mayor detalle posteriormente, es un diseño por eventos, en el que se presentan estímulos como eventos individuales o ensayos, lo que permite intercalar al azar ensayos control y ensayos que evalúan el proceso cognitivo en estudio.

JUSTIFICACIÓN

Debido al incremento en el porcentaje de la población perteneciente al grupo de adultos mayores de 60 años, es necesario el estudio del envejecimiento y las patologías asociadas a éste. Particularmente, el deterioro cognitivo es una importante causa de disminución de la calidad de vida en los adultos mayores. Ya que el deterioro cognitivo asociado a la edad es progresivo, se requiere no sólo diagnosticarlo tempranamente, sino predecir su aparición, de manera que la aplicación de tratamientos preventivos sea posible. El exceso de actividad electroencefalográfica en la banda de frecuencia *theta* permite predecir el deterioro cognitivo entre 7 y 10 años antes de su aparición, sin embargo, se desconocen las diferencias estructurales y funcionales en cuanto a la respuesta hemodinámica del cerebro que presentan los individuos con dicho exceso de actividad *theta*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En estudios previos se ha demostrado que el exceso de actividad *theta* en el EEG de adultos mayores es un predictor de deterioro cognitivo. Dado que se sabe que la actividad eléctrica cerebral tiene un sustrato estructural y que dicha actividad eléctrica permite llevar a cabo funciones cognitivas, ¿qué diferencias estructurales y funcionales existen entre adultos mayores sanos con exceso de actividad *theta* en el EEG como indicador de riesgo de deterioro cognitivo y sus controles con EEG normal?

OBJETIVO GENERAL

Identificar características funcionales y estructurales cerebrales en adultos mayores sanos con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo mediante imágenes por resonancia magnética.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Identificar características demográficas y conductuales en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.
- Identificar características cerebrales estructurales en el volumen cortical cerebral en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.
- Identificar características estructurales en el grosor cortical cerebral de los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.
- Identificar diferencias conductuales y en la respuesta hemodinámica durante una tarea de memoria semántica evaluada mediante decisión léxica en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.
- Identificar diferencias conductuales y en la respuesta hemodinámica durante una tarea de memoria de trabajo tipo Sternberg numérico en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.

HIPÓTESIS

- Los adultos sanos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo tienen un desempeño menos eficiente y menor número de años de estudio que sus controles con EEG normal.
- Los adultos sanos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo muestran menor volumen en regiones vulnerables al deterioro cognitivo, como la corteza prefrontal, que sus controles con EEG normal.
- Los adultos sanos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo muestran menor grosor cortical cerebral en regiones vulnerables al deterioro cognitivo que sus controles con EEG normal.
- Los adultos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo muestran un desempeño más bajo y menor extensión e intensidad en la respuesta hemodinámica ante una tarea de memoria semántica evaluada mediante decisión léxica que sus controles con EEG normal.
- Los adultos mayores de 60 años con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo muestran un desempeño más bajo y menor extensión e intensidad en la respuesta hemodinámica ante una tarea de memoria de trabajo tipo Sternberg numérico que sus controles con EEG normal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se reclutó un grupo de 80 voluntarios mediante entrevistas de radio y televisión locales así como conferencias y pláticas informativas en el Centro Gerontológico Plan Vida del DIF de Querétaro. Se seleccionaron 28 adultos sanos mayores de 60 años que cumplieron los criterios de inclusión y, de acuerdo con la normalidad de su actividad eléctrica cerebral, se formaron dos grupos: con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (riesgo; $n = 14$), es decir, con exceso de actividad *theta*, y sin riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (control; $n = 14$), es decir, con EEG normal.

Los voluntarios y sus datos fueron tratados de acuerdo con lo estipulado en la Declaración de Helsinki y de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana para Experimentos con Sujetos Humanos.

Se firmaron formas de consentimiento informado por duplicado, las cuales fueron previamente aprobadas por el Comité de Bioética en Investigación del Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Adicionalmente, sujetos y experimentadores llenaron y firmaron un formato especial para cada sesión de resonancia magnética, el cual fue previamente aprobado por el Comité de la Unidad de Investigación en Resonancia Magnética. El proyecto en su conjunto fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación del Instituto de Neurobiología.

Criterios de Inclusión

- Secundaria terminada.
- Activos (trabajo o estudio).
- Diestros.
- Puntuación normal ($GDS \leq 2$) en la Escala Global de Deterioro (aplicada por la Médico Psicogerontóloga Marbella Espino).

- Exámenes neurológico y psiquiátrico normales aplicados por la Médico Psicogerontóloga Marbella Espino mediante entrevista.
- Puntuación igual o mayor que 24 en la escala Mini-Mental aplicada por la Médico Psicogerontóloga Marbella Espino.
- Puntuación mayor que 85 en la escala Weschler de inteligencia (WAIS-III).
- Puntuación menor que 8 en la escala AUDIT para consumo de alcohol.
- Puntuación menor que 5 en la escala global de depresión de Yesavage (GDSS).
- Puntuación mayor que 69% en el Cuestionario sobre calidad en el disfrute y satisfacción de la vida (Q-LES-Q).
- Valor de la PA *theta* exacerbado en al menos una derivación en el registro de EEG ($Z PA\theta > 1.96$).
- Consentimientos informados firmados por cada sujeto y dos testigos.

Criterios de Exclusión

- Presentar enfermedad psiquiátrica.
- Presentar diabetes, anemia, hipercolesterolemia o hipertensión no controladas.
- Presentar enfermedades tiroideas no controladas.
- Tener historial de traumas craneoencefálicos o accidentes cerebrovasculares.
- Tener joyas o piercings en el cuerpo; huesos fracturados que hayan sido tratados con varillas, placas, tornillos, clavijas o clavos de metal; cualquier tipo de prótesis; cualquier tipo de implante en el oído; marcapasos cardiaco o cables de derivación; tatuajes o maquillaje permanente; dispositivos intrauterinos (DIU); cualquier fragmento metálico u objeto ajeno al cuerpo; dentaduras postizas o placas parciales; grapas aórticas; grapas para aneurisma cerebral; grapas quirúrgicas o suturas de hilo de alambre; implante o dispositivo electrónico; implantes de articulaciones; implante de malla metálica; válvula cardiaca; electrodos o cables; neuroestimulante o cables de derivación; bomba de insulina u otro tipo de infusión; endoprótesis o filtro o espiral metálico; dispositivos de bypass; o fragmentos metálicos de munición explosiva.

Sesión informativa

Se informó previamente a los sujetos sobre los procedimientos del estudio en pláticas grupales a las que se les invitó mediante la promoción del proyecto.

Entrevista

Se aplicó un cuestionario en el que se registraron:

- Antecedentes médicos y psiquiátricos de enfermedad cardíaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva, dependencia a sustancias y depresión.
- Años de instrucción escolar.
- Ingreso mensual promedio en el último año.
- Actividades que impliquen procesos cognitivos como lectura, actividad manual, trabajo y/o actividad física durante 5 o más horas a la semana.
- Queja leve subjetiva de memoria reportada por el propio sujeto.
- Lista de verificación para resonancia magnética llenada por el sujeto y verificada por el aplicador.

Análisis Clínicos

Se realizaron tomas de muestras de sangre para análisis clínicos de glucosa, perfil de lípidos (lípidos totales, colesterol total, colesterol de alta densidad, colesterol de baja densidad, colesterol de muy baja densidad e índice aterogénico), biometría hemática y hormona estimulante de la tiroides.

Evaluación Psicométrica

Escala Weschler de Inteligencia para Adultos (WAIS-III)

La escala WAIS-III es un instrumento de aplicación individual con normas y especificaciones para su aplicación que evalúa habilidades intelectuales en adultos entre 16 y 89 años de edad. Produce puntuaciones normalizadas por edad para los coeficientes intelectuales: verbal (CIV), de ejecución (CIE) y total (CIT); Cada escala (CIV y CIE) está constituida a su vez por las siguientes subescalas:

Escala Verbal: Vocabulario, Semejanzas, Aritmética, Retención de dígitos, Información, Comprensión y Sucesión de letras y números.

Escala de Ejecución: Figuras incompletas, Dígitos y símbolos – claves, Diseño con cubos, Matrices, Ordenación de dibujos, Búsqueda de símbolos y Ensamble de objetos.

Además, la escala WAIS-III permite obtener cuatro índices: memoria de trabajo (IMT), organización perceptual (IOP), velocidad de procesamiento (IVP) y comprensión verbal (ICP).

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

Escala diseñada para detectar trastornos relacionados con el consumo de alcohol y con confiabilidad superior a 0.8. Una puntuación mayor a 7 sugiere alto riesgo de abuso del alcohol.

Evaluación Neuropsicológica

NEUROPSI Evaluación Neuropsicológica Breve en Español

Prueba neuropsicológica con datos normativos para la población mexicana (hasta los 85 años de edad) en 8 subescalas: Orientación, Atención y concentración, Codificación, Lenguaje, Lectura, Escritura, Funciones ejecutivas y Evocación.

Evaluación Psiquiátrica

Global Deterioration Scale (GDS)

La escala global de deterioro evalúa el grado de deterioro cognitivo tanto autoinformado por el sujeto y sus familiares como por el Mini-Examen Cognoscitivo, con puntajes entre 1 y 7, los cuales han sido ampliamente utilizados tanto en investigación como en la clínica (B Reisberg, Ferris, de Leon, & Crook, 1982; Barry Reisberg et al., 2008).

GDS = 1 - Sin quejas subjetivas y objetivas de deterioro.

GDS = 2 - Presencia de quejas subjetivas de memoria no comprobables objetivamente.

GDS = 3 - Deterioro cognitivo leve

GDS = [4-7] - Demencia, desde leve hasta profunda

Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)

Versión española del *Mini-Mental Status Examination* (MMSE) de Folstein et al. (1975) y validada por Lobo et al. (1979-94) que evalúa el estado cognitivo general en adultos.

Global Depression Scale (GDSS) de Yesavage

Escala que permite detectar la presencia de depresión en adultos.

Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (Q-LES-Q)

Cuestionario que mide el grado de disfrute y satisfacción experimentada por un sujeto en salud física, sentimientos, trabajo, labores domésticas, actividades de ocio, relaciones sociales y actividades generales. Considera que un individuo está satisfecho y disfruta adecuadamente su vida si su puntaje es igual o mayor al 70%.

Electroencefalograma (EEG) en Reposo

Se realizó un registro electroencefalográfico utilizando el Sistema MEDICID IV y el software *TrackWalker*, en las 19 derivaciones del sistema internacional 10-20 empleando como referencia los lóbulos de las orejas cortocircuitados (Figura 8). Se seleccionaron 24 segmentos de 2.56 ms libres de artefactos y se obtuvo la potencia absoluta (PA) y relativa (PR) en las bandas *delta*, *theta*, *alpha* y *beta*. Se llevaron a cabo al menos dos registros EEG para determinar la derivación con el valor Z de la PA *theta* más anormal.

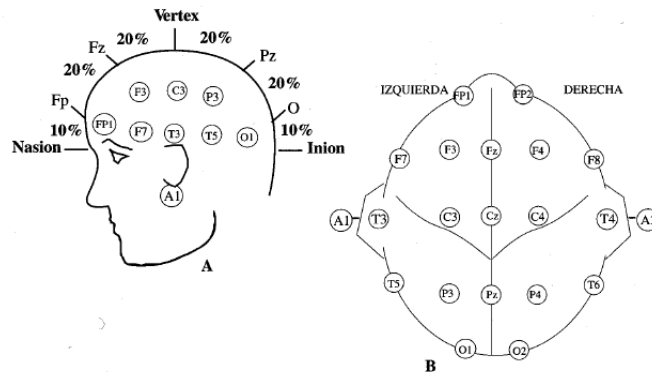


Figura 8. Posición de los electrodos en el Sistema Internacional 10-20 con electrodos de referencia en los lóbulos de las orejas (A1 y A2). En A se muestra una vista de perfil. En B, vista superior. Tomado de (Barea Navarro, 2012).

Adquisición de IRM Estructural

Las imágenes se adquirieron en el resonador Discovery MR750 GE de 3T de la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología del Campus UNAM Juriquilla. Para el

análisis estructural, se obtuvieron imágenes anatómicas axiales tridimensionales de alta resolución pesadas a T1 utilizando una secuencia FSPGR BRAVO. Se obtuvieron 124 imágenes sagitales por sujeto a una resolución de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. También se adquirieron imágenes sagitales pesadas a T2 que permitieron descartar posibles hallazgos radiológicos.

Morfometría Basada en Vóxeles (VBM)

Con la finalidad de identificar las diferencias en la distribución de la sustancia gris entre GC y GR, se analizaron imágenes estructurales pesadas a T1 utilizando el protocolo VBM (Good et al., 2001) y las herramientas FSL (S. Smith et al., 2004) del software FSL (Douaud et al., 2007). Para el procedimiento de pre-procesamiento, los cerebros fueron extraídos y luego la sustancia gris segmentada. Posteriormente, se llevó a cabo el registro no lineal al espacio estándar MNI 152 (Andersson, Jenkinson, & Smith, 2007). Se creó una plantilla simétrica izquierda-derecha, estudio-específica con las imágenes de todos los sujetos mediante el cálculo de promedios y girando a lo largo del eje x. A continuación, las imágenes nativas de la sustancia gris fueron registradas de forma no lineal a la plantilla. Para evitar alteración local debido al componente no lineal de la transformación espacial, las imágenes fueron moduladas también. Posteriormente, las imágenes moduladas fueron suavizadas con sigma de 3 mm utilizando un Kernel Gaussiano isotrópico. Se utilizaron pruebas no paramétricas basadas en permutaciones con corrección para múltiples comparaciones en el espacio para llevar a cabo el análisis del Modelo Lineal General (GLM) por vóxeles. La herramienta ‘*randomise*’ del software FSL se utilizó para la inferencia no paramétrica de permutaciones en los datos de neuroimagen (Winkler, Ridgway, Webster, Smith, & Nichols, 2014). Finalmente, para hacer más precisas las inferencias incluyendo la correcciones por comparaciones múltiples en el espacio, se empleó inferencia no paramétrica basada en permutaciones con base en el GLM, 5000 permutaciones (Nichols & Holmes, 2002).

Los resultados en sustancia gris fueron corregidos por comparaciones múltiples empleando una mejora de clúster libre de umbral o *threshold-free cluster enhancement* (TFCE), la cual evita el uso de un umbral arbitrario para la formación de clústeres inicial (Figura 9, S. M. Smith & Nichols, 2009).

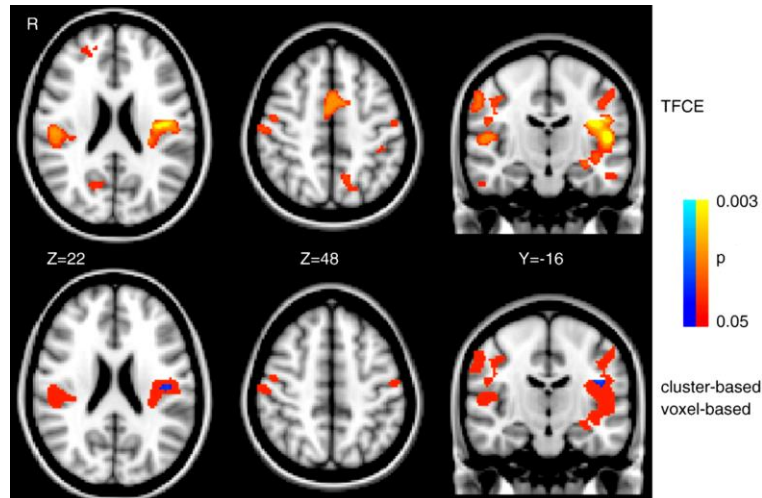


Figura 9. Tipos de análisis de morfometría basada en vóxeles (VBM). Imágenes obtenidas del análisis de datos reales comparando un grupo de adolescentes con esquizofrenia y sus controles. Comparación de tres métodos de determinación de umbral: TFCE, basado en clústeres o cluster-based y basado en vóxeles o voxel-based. Determinación de umbral en $P < 0.05$ para los tres métodos, corregidos por comparaciones múltiples a través del espacio empleando pruebas de permutaciones. Modificada de (S. M. Smith & Nichols, 2009)

Grosor Cortical

Las imágenes fueron preprocesadas utilizando el filtro *Adaptive Optimized Nonlocal Means* (AONLM) del paquete para eliminación de ruido: *Image Denoising Package*. Este filtro fue diseñado para variar espacialmente el ruido típicamente presente en imágenes paralelas utilizando la estimación de ruido integrada (Manjon, Coupé, Martí-Bonmatí, Collins, & Robles, 2010).

A continuación, las imágenes sin ruido fueron procesadas con el software Free Surfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), y se llevó a cabo un análisis grupal estadístico en la aplicación Q-Dec del software mencionado anteriormente para calcular el promedio entre sujetos, por grupo, y realizar la inferencia sobre los datos morfométricos (Figura 10).

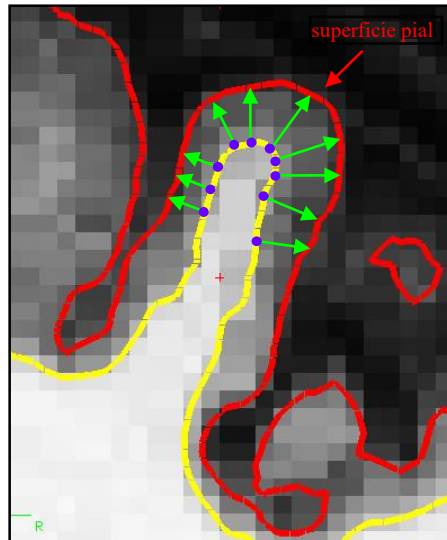


Figura 10. Medición del grosor cortical con el software Free Surfer. El grosor en cada punto de la superficie de la sustancia gris está dado por una medida de distancia entre puntos correspondientes de las dos superficies (Hutton et al., 2009). Figura modificada de R-fMRI Network, 2014.

Adquisición de IRM Funcional durante Tareas

En la misma sesión de resonancia, se obtuvieron imágenes ecoplanares pesadas a T2* durante la aplicación de paradigmas por eventos para evaluar memoria semántica (tarea de decisión léxica) y memoria de trabajo (Sternberg numérico), obteniendo 35 imágenes sagitales por sujeto a una resolución de 4 x 4 x 4 mm³ en TRs de 2 s.

Tarea de Memoria Semántica: Decisión Léxica

Se utilizó una tarea de decisión léxica para evaluar las diferencias en la respuesta hemodinámica en la memoria semántica de los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo con respecto a sus controles. Se presentaron 20 diapositivas, cada una con una palabra o una pseudopalabra formada por 5 letras; en total se presentaron 10 palabras y 10 pseudopalabras. Las pseudopalabras fueron formadas con las mismas sílabas contenidas en las palabras de manera que la única diferencia entre palabras y pseudopalabras era que las pseudopalabras no tenían un significado en español a pesar de compartir características morfológicas y fonéticas con las palabras. Todas las palabras denominaban objetos inanimados de manera que no se introdujeron componentes emotivos.

Además, se intercalaron aleatoriamente 144 eventos control, cada uno formado por cinco símbolos, en lugar de letras, de manera que los componentes de estimulación visual, luminosidad, toma de decisión y respuesta motora estuvieran también presentes y no fueran diferentes a los de las palabras o pseudopalabras. Las palabras y pseudopalabras estuvieron separadas entre sí por al menos 5 eventos control. Los sujetos debían presionar un botón con el pulgar derecho cuando aparecieran las palabras y otro botón con el pulgar izquierdo cuando aparecieran las pseudopalabras. En el caso de los ensayos control, los sujetos debían identificar la posición del asterisco, ya fuera en un extremo o en el otro del grupo de símbolos, y presionar con el pulgar derecho o izquierdo según fuera el caso (Figura 11). Los estímulos fueron presentados en una sola corrida con una duración total de 328 s.

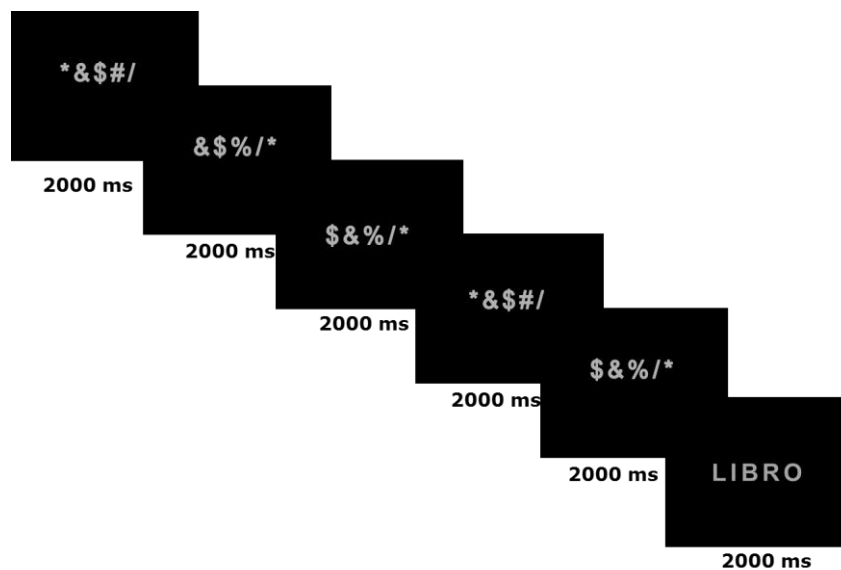


Figura 11. Secuencia de eventos de la tarea de decisión léxica.

Tarea de Memoria de Trabajo: Sternberg Numérica

Para evaluar la memoria de trabajo (MT) se empleó una tarea tipo Sternberg numérica en la que se presentaron dos tipos de estímulo: de baja carga de MT y de alta carga de MT; de este modo, se consideraron los efectos de la dificultad de la tarea y se utilizó una tarea control que permitió restar todos los procesos cognitivos que no conforman a la memoria de trabajo pero que se

emplearon durante la tarea. Ambos tipos de estímulos de MT estuvieron formados por grupos de cinco números: los estímulos de baja carga de MT consistieron en un grupo de dígitos conformado por un mismo dígito repetido cinco veces, y los estímulos de alta carga de MT consistieron en un grupo de dígitos conformado por cinco dígitos distintos; estos dígitos no podían ser consecutivos ni seguir alguna regla fácil de memorizar como por ejemplo, ser todos pares; además, cada dígito tuvo la misma frecuencia de presentación a través de todos los eventos.

Cada evento estuvo formado por una señal, el estímulo de MT, un intervalo de MT, el estímulo prueba y la indicación de respuesta. Cada sujeto debía presionar un botón con el pulgar derecho si el dígito prueba se encontraba en el grupo de dígitos estímulo o con el pulgar izquierdo en caso contrario (Figura 12). El promedio de duración de los intervalos entre eventos fue de 15 s (rango de 12 a 18 s). Cada corrida tuvo una duración de 540 s con 10 eventos de alta carga de MT y 10 eventos de baja carga de MT; de los 10 eventos para cada tipo de carga, la mitad contenía el dígito prueba en el grupo de dígitos estímulo y la otra mitad no lo contenía. La duración total de la tarea fue de 27 minutos distribuidos en tres corridas de 9 minutos cada una.

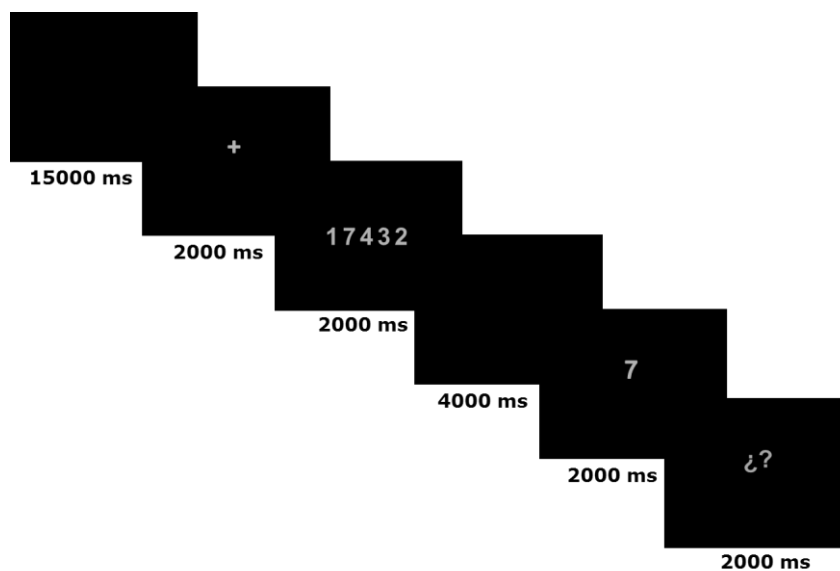


Figura 12. Secuencia de cada evento de la tarea de memoria de trabajo.

Análisis de Datos de Resonancia Magnética Funcional

El análisis de datos de resonancia magnética funcional se llevó a cabo utilizando la herramienta FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*), Versión 6.00, del *software* FSL (*FMRI's Software Library*, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). Los análisis estadísticos individuales se llevaron a cabo utilizando el GLM. Para los análisis por grupo y sus comparaciones, se emplearon clústeres grupales (*gclusters*) y los umbrales de los mapas estadísticos Z fueron determinados por $Z > 2.3$ y un umbral corregido de significancia del clúster de $P = 0.05$ (Worsley, 2001).

RESULTADOS

Características Demográficas

El grupo control (n =14) estuvo conformado por diez mujeres y cuatro hombres en un rango de edad de los 61 a los 78 años de edad (67.69 ± 5.02 SD).

El grupo con riesgo de deterioro cognitivo (n =14) estuvo conformado por ocho mujeres y seis hombres en un rango de edad de los 63 a los 83 años de edad (71.01 ± 6.17 SD).

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos por edad ni por género. Se encontró diferencia significativa entre grupos en el número de años de instrucción, con más años de estudio en el grupo control (20.14 años ± 5.35 SD) comparado con el grupo con riesgo (16.07 años ± 3.45 SD).

Evaluación Psicométrica

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Los sujetos de ambos grupos tuvieron coeficientes intelectuales superiores al promedio (datos no mostrados).

Evaluación Neuropsicológica

Para la prueba NEUROPSI, sólo la tarea de procesamiento visoespacial mostró diferencias significativas entre los grupos cuando se analizó mediante un análisis de permutaciones no paramétrico ($p = 0.01$), siendo mayor el puntaje del grupo control (11.46 ± 0.60 SD) que el del grupo con riesgo de deterioro (10.54 ± 0.95 SD).

IRM Estructural

Morfometría Basada en Vóxeles (VBM)

El análisis por MBV no mostró diferencias significativas entre los grupos; sin embargo, se observaron tendencias para mayor volumen cortical en el GC en cerebelo y regiones occipital y temporal medial, mientras que el GR tendió a presentar mayor volumen en regiones prefrontales (Figura 13, $p > 0.95$ no corregida).

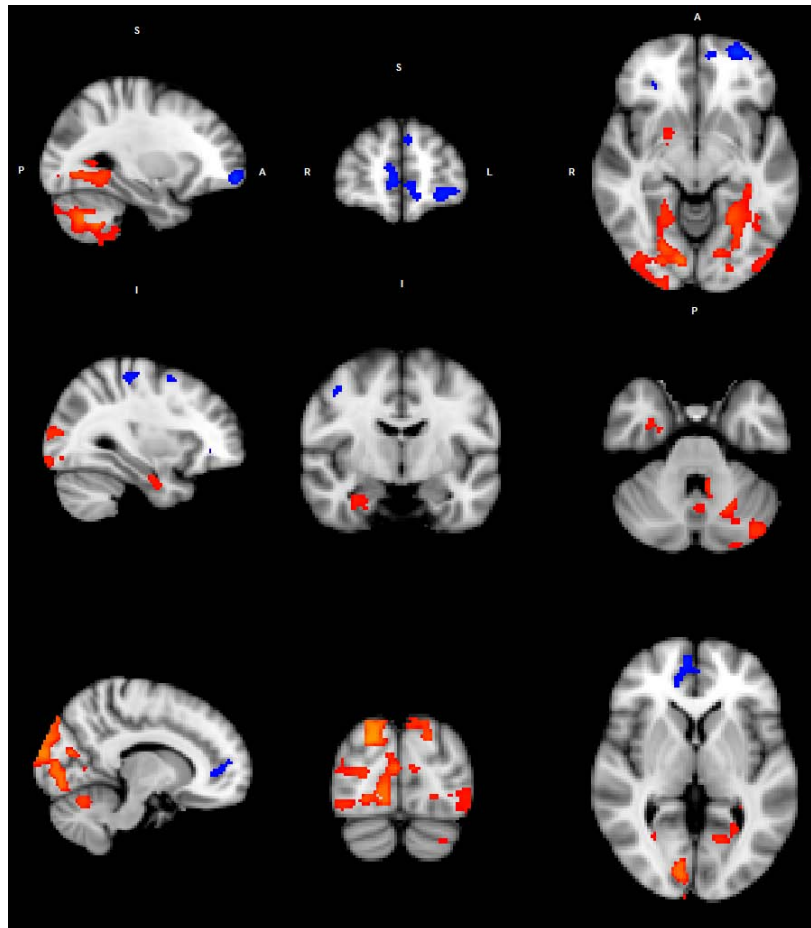


Figura 13. Imagen que representa tendencias en el análisis de morfometría basada en vóxeles (VBM). En las regiones de color rojo-amarillo, el grupo control (GC) mostró un mayor volumen en comparación con el grupo de riesgo (GR). En azul, las regiones donde el GR mostró mayor volumen que el GC; $p > 0.95$ no corregida.

Análisis de Grosor Cortical

A continuación, se realizó un análisis de correlaciones entre el grosor cortical y los datos demográficos y de pruebas cognitivas aplicadas. Se observaron correlaciones positivas significativas entre los años de educación y el grosor cortical en las regiones prefrontal izquierda y temporal inferior (Tabla 1, Figura 14). De acuerdo con el sistema de etiquetado automatizado de Desikan (Desikan et al., 2006), las regiones prefrontales que mostraron esta correlación son rostromedial frontal, *pars triangularis*, *pars orbitalis*, orbitofrontal medial y polo frontal; y, las regiones temporales incluyeron al polo temporal, temporal inferior y regiones fusiformes.

Tabla 1. Clústeres para la correlación entre grosor cortical y años de educación.

Clúster	Región Z máxima	Tamaño (mm ²)	No. Vértices	t máxima
1	Rostromedial Frontal Izq.	1485.80	2079	2.8239
2	Polo Temporal Izq.	1181.75	2157	2.1135

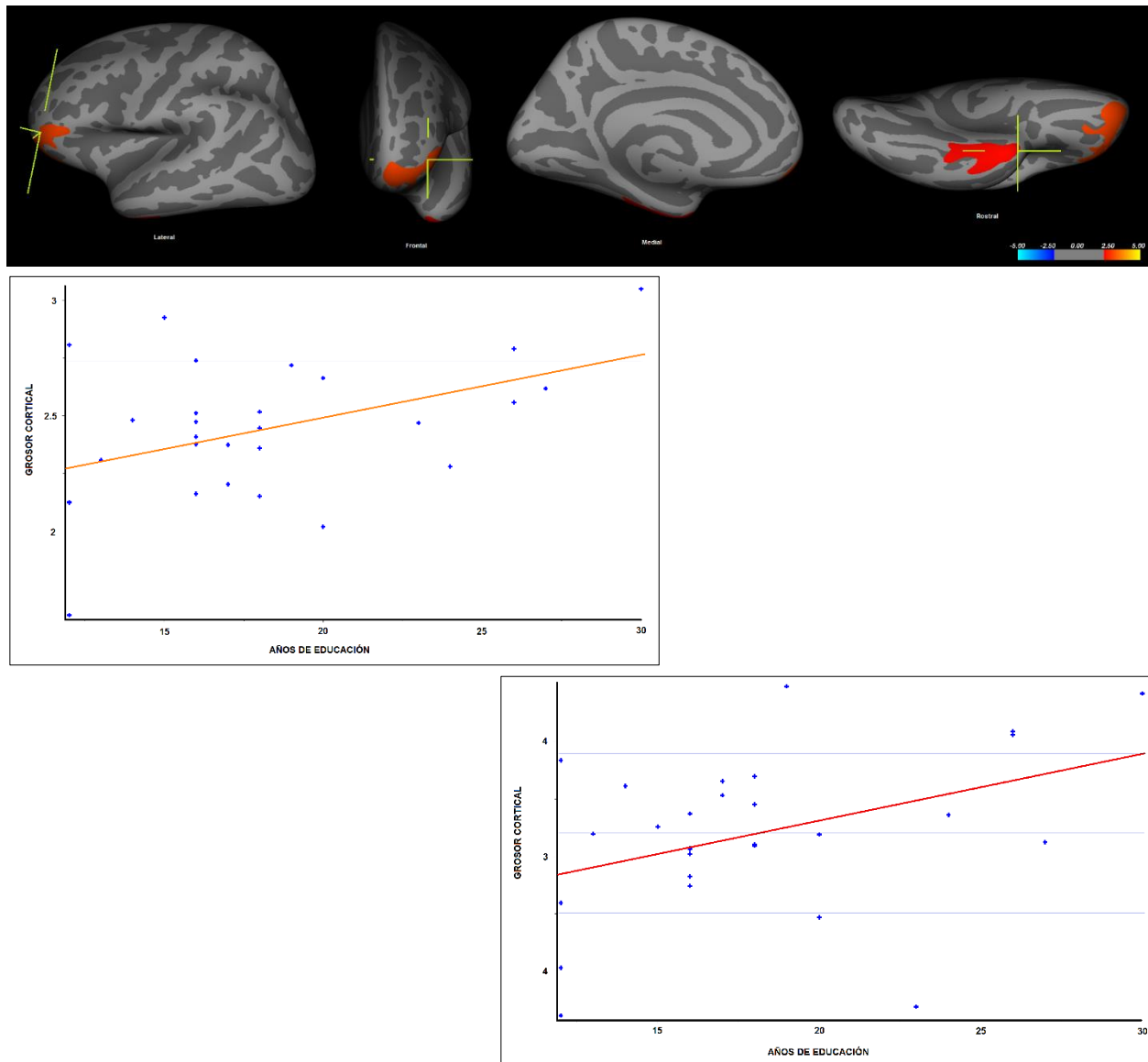


Figura 14. Correlación entre años de educación y grosor cortical de regiones prefrontal izquierda y temporal inferior. Arriba, en rojo y anaranjado, áreas corticales cuyo grosor correlacionó positivamente con años de educación. Nivel de significancia corregido por comparaciones múltiples de simulación de Z nula de Monte Carlo, umbral en $t = 1.3$, $p = 0.05$. Los vértices de los clústeres se indican mediante ejes de color verde. Abajo, gráficas de la correlación entre grosor cortical y años de educación para el clúster 1 con máxima rostromedial (superior) y el clúster 2 con máxima en el polo temporal (inferior).

Por otro lado, aunque no se encontraron diferencias significativas entre grupos en edad, se ha reportado ampliamente una correlación inversa entre edad y grosor cortical (Good et al., 2001; Salat et al., 2004); por tanto, la edad y los años de educación fueron seleccionados como variables de confusión para el análisis de las diferencias entre los grupos. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos, predominantemente en la región superior temporal derecha (Tabla 2, Figura 15), siendo mayor el grosor cortical de esta región en el GR. Los niveles de significancia se corrigieron por comparaciones múltiples utilizando el método de simulación de Z nula de Monte Carlo (umbral = 1.3, $p = 0.05$).

Tabla 2. Diferencias en grosor cortical entre grupos, independientes de edad y años de educación.

Clúster	Región Z máxima	Tamaño (mm ²)	No. Vértices	t máxima
1	Superior Temporal Der.	1697.78	2776	-4.0000

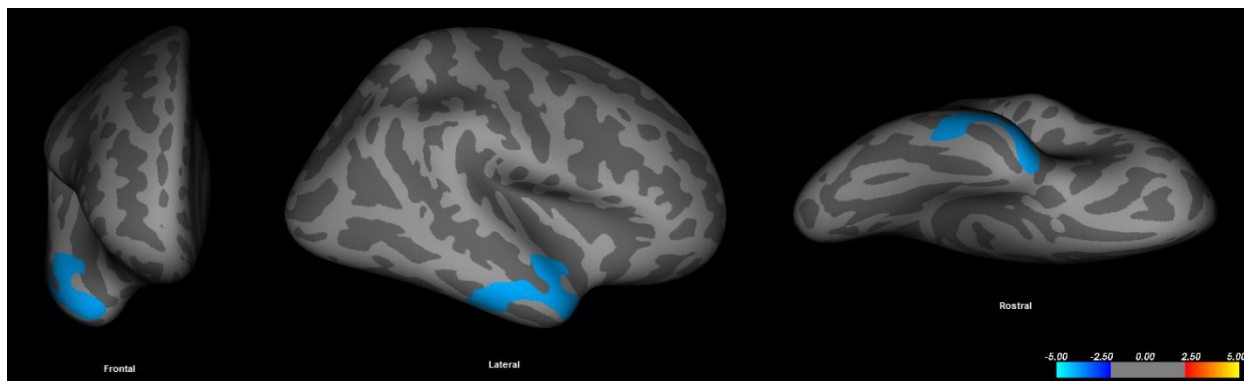


Figura 15. Diferencias en el grosor cortical entre los grupos, con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (GR) y control (GC), independientes de la edad y los años de educación, observadas en la región temporal superior derecha. La escala de colores representa el grosor cortical con diferencias significativas entre el GC y el GR; las regiones en azul muestran menor grosor cortical en el GC en comparación con el GR. Nivel de significancia corregido para comparaciones múltiples por simulación Z nula de Monte Carlo, el umbral fue establecido en $t = 1.3$, $p = 0.05$.

IRM Funcional durante Tareas

Tarea de Memoria Semántica: Decisión Léxica

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el número de respuestas correctas ni en los tiempos de reacción.

El análisis de la señal BOLD por grupos GC y GR se llevó cabo utilizando dos contrastes: activación ante palabras y activación ante pseudopalabras (Figura 16).

Para la activación ante palabras, se encontró:

- En el GC, un clúster de 47,665 vóxeles con Z máxima = 7.18 (X=-4, Y=-2 y Z=60), $p = 1.54 \times 10^{-43}$ y máximos locales en corteza premotora y corteza motora suplementaria (área de Brodmann o BA 6), área de Broca (BA44) y giro frontal superior.
- En el GR, un clúster de 22,232 vóxeles con Z máxima = 5.56 (X=-38, Y=4 y Z=34), $p = 7.74 \times 10^{-26}$ y máximos locales en giro frontal medial, giro supramarginal, lóbulo parietal inferior izquierdo, giro frontal superior y corteza occipital lateral.
- En las comparaciones entre grupos, GC>GR y GR>GC, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta hemodinámica ante palabras.

Para la activación ante pseudopalabras, se encontró:

- En el GC, 4 clústeres:

Clúster	No. Vóxeles	P	Z-Max	Z-Max X (mm)	Z-Max Y (mm)	Z-Max Z (mm)	Estructura Z-Max
4	8734	1.07e-16	6.42	-24	2	58	Giros frontales superior, inferior y medial; <i>pars opercularis</i> ; BA6, BA44 y BA45
3	6588	1.16e-13	5.79	-34	-50	-28	Cerebelo, giro fusiforme occipital, corteza visual (BA17 y BA18) y corteza occipitolateral
2	1280	0.000655	5.01	-52	-38	42	Lóbulo parietal superior, giro supramarginal, surco intraparietal anterior y corteza occipitolateral
1	691	0.0294	4.07	44	20	22	Giro frontal inferior, <i>pars opercularis</i> , <i>pars triangularis</i> ; BA44 y BA45

- En el GR, 5 clústeres:

Clúster	No. Vóxeles	P	Z-Max	Z-Max X (mm)	Z-Max Y (mm)	Z-Max Z (mm)	Estructura Z-Max
5	21214	5.51e-31	5.92	-32	-84	-8	Corteza occipitolateral, surco intraparietal anterior, lóbulo parietal superior, giro angular y sustancia blanca
4	8630	1.48e-16	4.97	-36	26	16	Corteza premotora (BA6), área de Broca (BA44 y BA45), <i>pars opercularis</i> , giro frontomedial y sustancia blanca
3	2079	8.64e-06	4.66	38	-22	54	Corteza motora primaria (BA4), corteza somatosensorial primaria (BA2 y BA3), corteza premotora (BA6) y sustancia blanca (tracto corticoespinal)
2	1646	8.28e-05	4.47	46	16	28	Área de Broca (BA44 y BA45), <i>pars opercularis</i> , <i>pars triangularis</i> y sustancia blanca
1	771	0.0168	3.52	20	-38	-8	Giro hipocampal, giro lingual, cíngulo, hipocampo, mesencéfalo y cerebelo

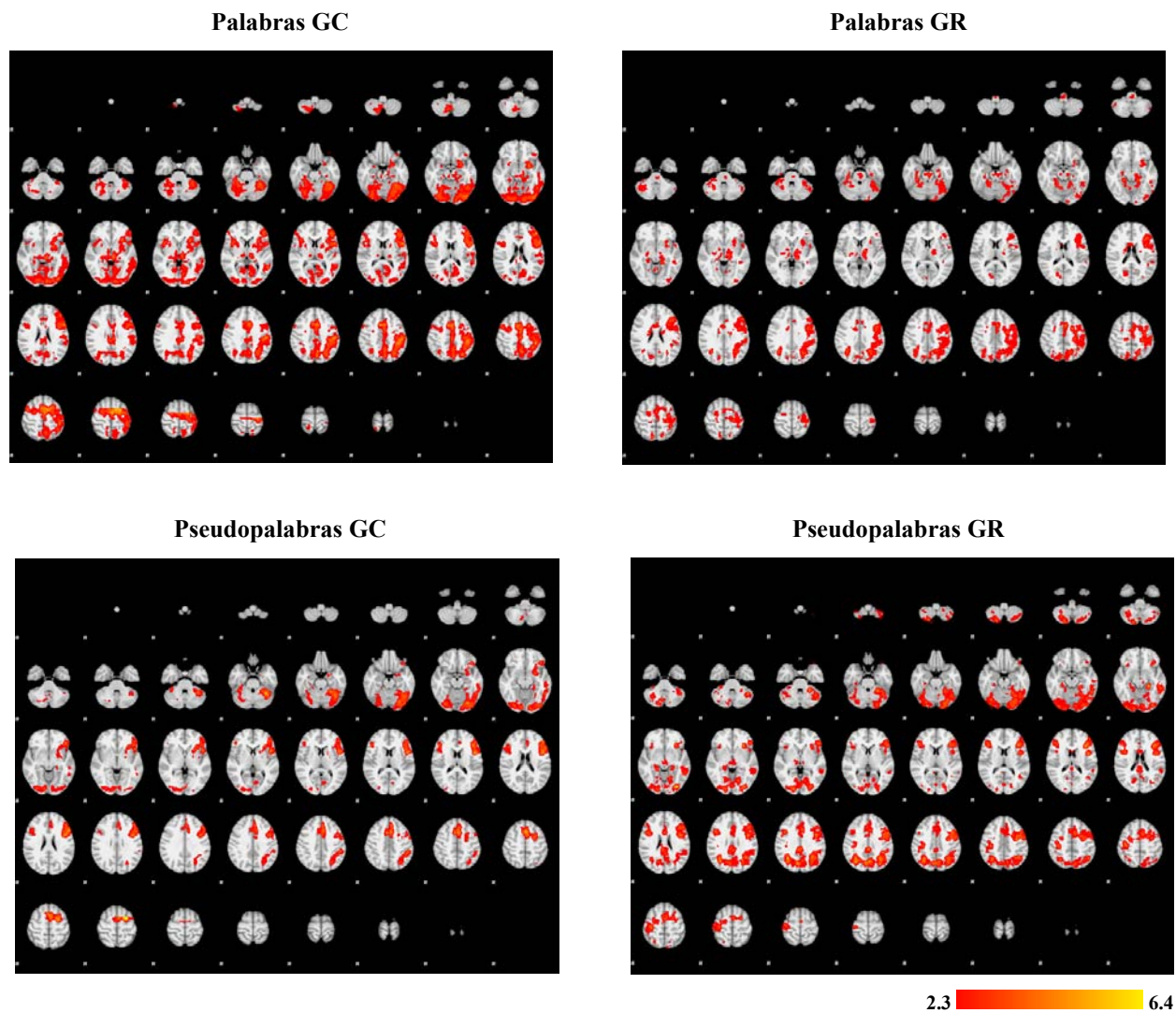


Figura 16. Mapas estadísticos grupales de activación diferencial ante palabras y pseudopalabras en los grupos control (GC) y con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (GR). $P = 0.05$ y $Z > 2.3$, en colores cálidos.

- En la comparación $GC > GR$ no se encontraron diferencias significativas en la respuesta hemodinámica ante las pseudopalabras.
- Sin embargo, se encontró un clúster en el que la activación fue mayor en el GR que en el GC, $GR > GC$, de 683 vóxeles con Z máxima = 3.77 ($X = -34$, $Y = -40$ y $Z = 24$), $p = 0.0312$ y máximos locales en giros temporales medial e inferior, giro fusiforme occipital, radiación óptica y cuerpo calloso izquierdos (Figura 17).

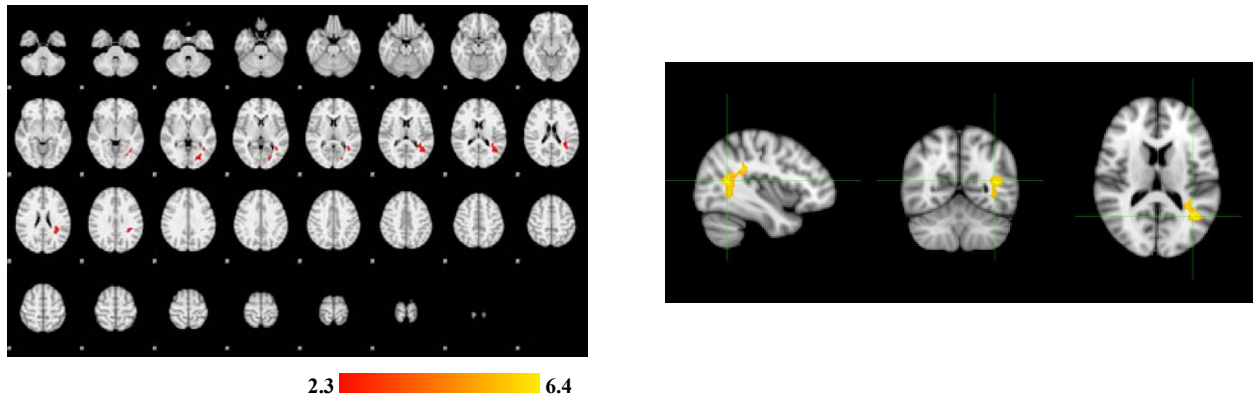


Figura 17. Mapa estadístico axial de mayor activación diferencial en el grupo con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (GR) con respecto al grupo control (GC), ante pseudopalabras. $P = 0.05$ y $Z > 2.3$, en colores cálidos; izquierda. A la derecha se muestra la activación en los planos sagital, coronal y axial.

Tarea de Memoria de Trabajo: Sternberg Numérica

No se encontraron diferencias significativas en el desempeño conductual entre los grupos en el número de respuestas correctas ni tiempos de reacción.

El análisis de la señal BOLD por grupos GC y GR se llevó cabo utilizando dos contrastes: activación ante alta carga de MT y activación ante baja carga de MT (Figura 18).

Análisis por Grupo

Para la activación ante alta carga de MT, se encontró:

- En el GC, un clúster de 152,428 vóxeles con Z máxima = 11.9 (Z Max en: $X=-38$, $Y=-68$ y $Z=-22$), $p = 0$ y máximos locales en giro fusiforme occipital y occipitotemporal, cerebelo, corteza visual (BA17 y BA18) y corteza occipitolateral.
- En el GR, un clúster de 177,332 vóxeles con Z máxima = 10.07 (Z Max en: $X=30$, $Y=-84$ y $Z=-28$), $p = 0$ y máximos locales en surco intraparietal anterior, giro supramarginal, lóbulo parietal superior, cerebelo, giro frontal inferior, corteza somatosensorial primaria y giro paracingular.

Para la activación ante baja carga de MT, se encontró:

- En el GC, un clúster de 69,087 vóxeles con Z máxima = 10.6 ($X=38$, $Y=-86$ y $Z=-6$), $p = 0$ y máximos locales en corteza occipitolateral, corteza visual, giro fusiforme occipital, polo occipital y cerebelo.

- En el GR, un clúster de 84,311 vóxeles con $Z = 8.51$ ($X=-36$, $Y=-22$ y $Z=56$), $p = 0$ y máximos locales en corteza motora primaria (BA4), corteza somatosensorial primaria, surco intraparietal anterior, lóbulo parietal superior, giro angular y cerebelo.

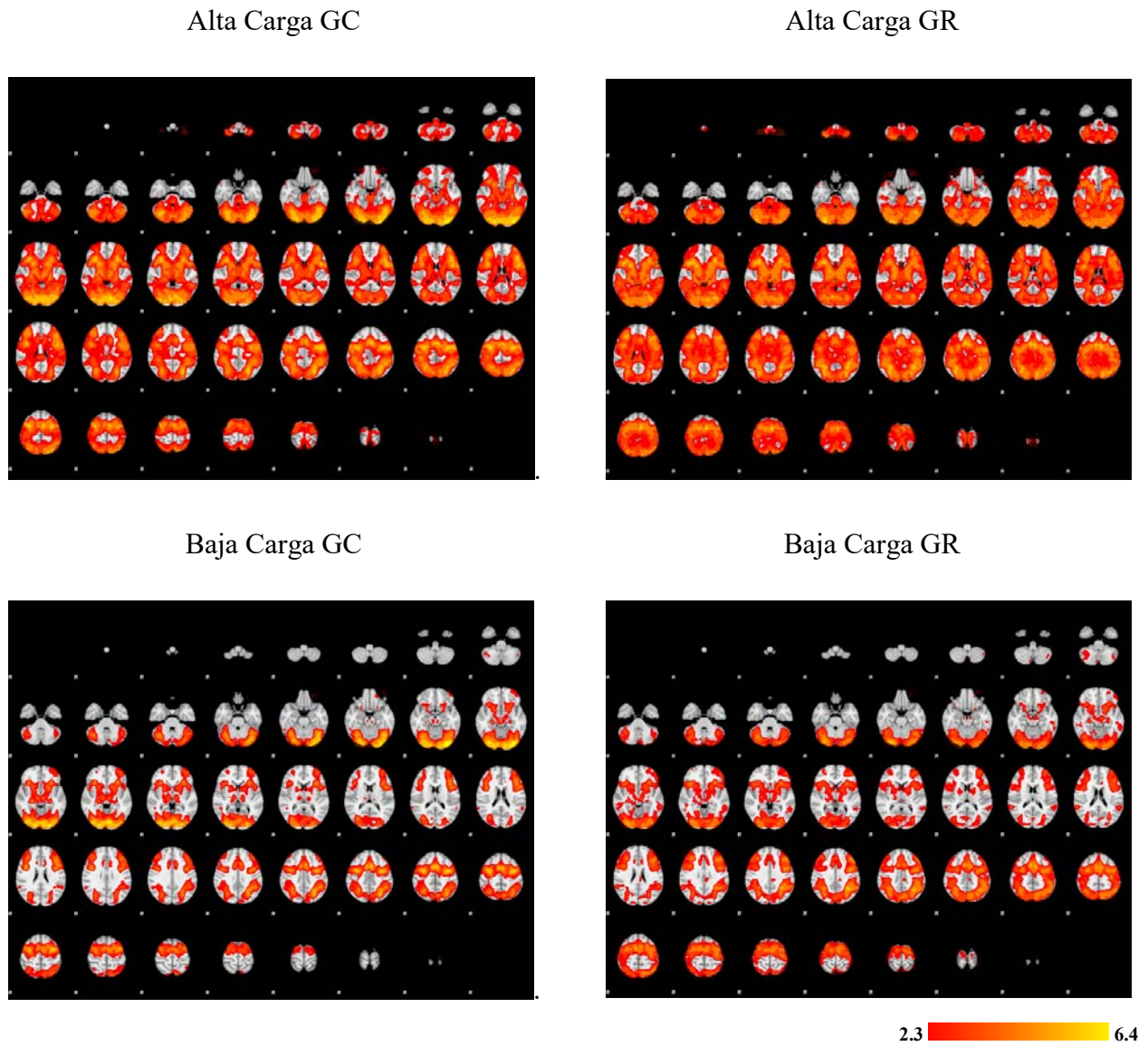


Figura 18. Mapas grupales de activación diferencial ante grupos de dígitos de alta carga y baja carga en grupo control (GC) y grupo con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (GR). $P = 0.05$ y $Z > 2.3$, en colores cálidos.

Diferencias entre Grupos

Para las diferencias entre GC y GR (Figura 19), se encontró lo siguiente:

- Un clúster en el que GC tuvo mayor activación que GR ante alta carga de MT de 2,676 vóxeles con $Z = 5.71$ ($X=-46$, $Y=-82$ y $Z=-14$), $p = 0.00016$ y máximos locales en corteza visual (BA17 y BA18), corteza occipitolateral, giro fusiforme occipital, polo occipital y giro lingual.
- Un clúster en el que GR tuvo mayor activación que GC ante alta carga de MT de 1,838 vóxeles con $Z = 4.09$ ($X=12$, $Y=54$ y $Z=26$), $p = 0.00233$ y máximos locales en giros frontales superior y medial, giros cingular y paracingular y sustancia blanca.
- Un clúster en el que GC tuvo mayor activación que GR ante baja carga de MT de 3,845 vóxeles con $Z = 6.15$ ($X=-46$, $Y=-80$ y $Z=-12$), $p = 1.97 \text{ e-}6$ y máximos locales en corteza occipitolateral, giro fusiforme occipital, corteza visual (BA17 y BA18), giro lingual y giro intracalcarino.
- Cuando GR tuvo mayor activación que GC ante baja carga de MT, se encontraron los siguientes clústeres:

Clúster	No. Vóxeles	P	Z-Max	Z-Max X (mm)	Z-Max Y (mm)	Z-Max Z (mm)	Estructura Z-Max
4	3741	2.62e-06	4.55	38	-36	66	Corteza somatosensorial primaria (BA1, BA2, BA3, BA4), giro temporal superior, corteza premotora (BA6) y corteza motora primaria (BA4)
3	1637	0.00266	4.42	-38	-20	66	Corteza somatosensorial primaria (BA1, BA2, BA3), lóbulo parietal superior e inferior, corteza premotora (BA6) y corteza motora primaria (BA4)
2	1159	0.0183	5.68	22	-84	48	Corteza occipitolateral, corteza visual (BA18), corteza cuneal, lóbulo parietal superior, polo occipital y surco intraparietal
1	1068	0.027	4.7	-44	-26	-24	Giros temporales inferior, medial y superior, corteza fusiforme temporal, giro supramarginal y <i>planum temporale</i>

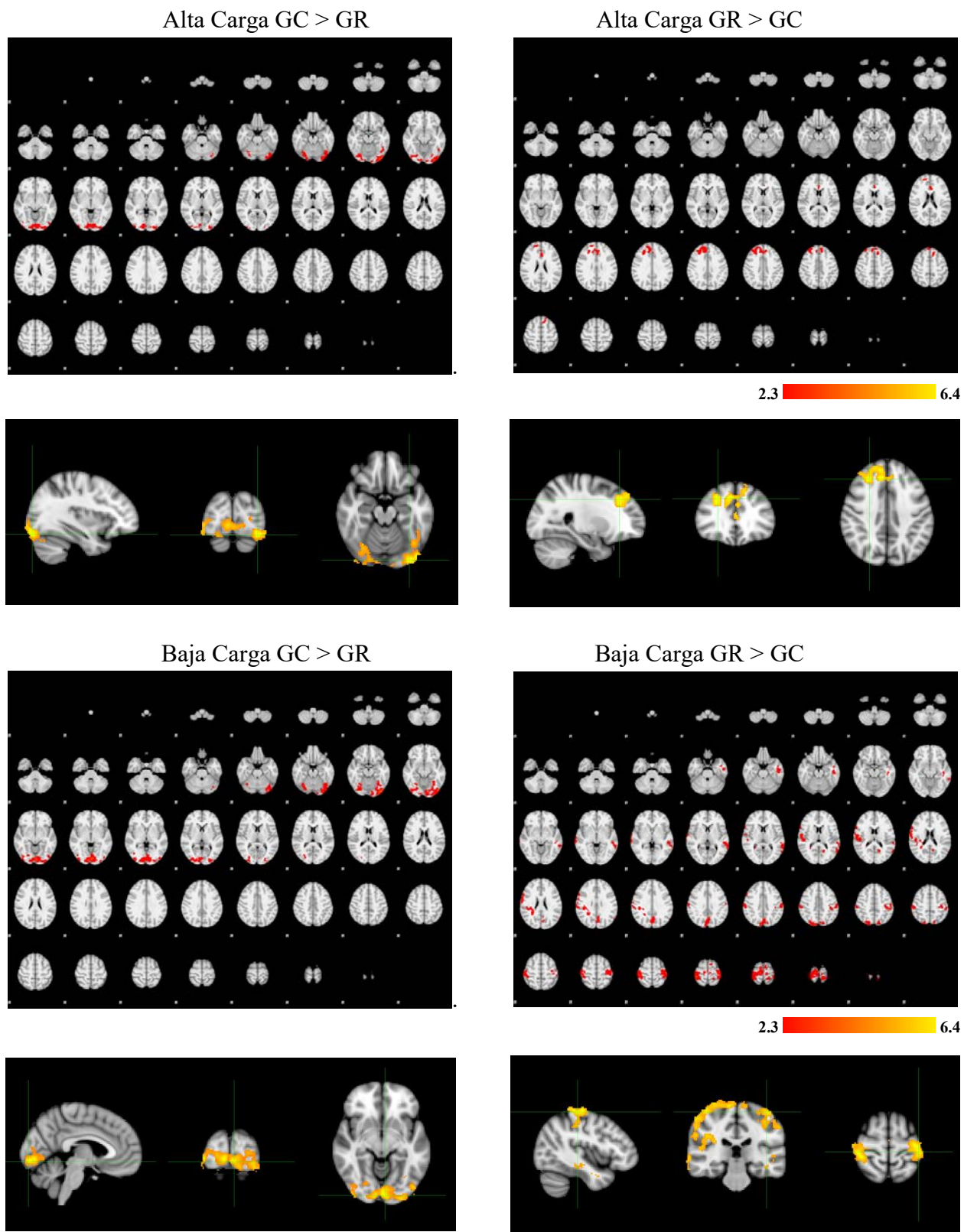


Figura 19. Diferencias entre grupos, control (GC) y con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo (GR), para alta carga y baja carga de MT. $P = 0.05$ y $Z > 2.3$. Debajo de cada mapa, se muestra la activación en los planos sagital, coronal y axial.

DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta evidencia de mayor grosor cortical en regiones temporales derechas, mayor activación ante pseudopalabras y patrones diferenciales de activación ante una tarea de memoria de trabajo en adultos mayores sanos con exceso de actividad *theta* electroencefalográfica, empleada como predictor de deterioro cognitivo, en comparación con sus controles con EEG normal. Además se muestra una relación entre el número de años de educación y el grosor cortical de regiones relacionadas con el control de la información y la memoria para ambos grupos.

Las diferencias funcionales asociadas a la etapa preclínica del deterioro cognitivo están soportadas por los recursos estructurales de los que dispone el sistema nervioso. La cantidad y calidad de estos recursos y, por tanto, el riesgo de deterioro cognitivo se encuentran asociados a múltiples factores, por una parte, intrínsecos o no modificables, como la edad, la genética o la historia familiar, y por otra, a factores extrínsecos o modificables como la educación o la ocupación; éstos últimos considerados constituyentes de la reserva cognitiva (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo, & Prince, 2012). A este respecto, los grupos evaluados en el presente trabajo, grupo con exceso de actividad *theta*, lo que representa un riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo, y grupo control con EEG normal, mostraron diferencias significativas en el número de años de educación, siendo mayor el número de años de educación en el grupo control. Hasta la fecha, no existe evidencia de que una mayor reserva cognitiva contribuya a la conservación de las características normales del EEG de base y, aunque la evidencia presentada en este trabajo es insuficiente en este sentido, esta podría ser una hipótesis a probar en futuras investigaciones.

Además de las diferencias funcionales en el EEG de base empleadas como criterio para la selección de los grupos, otra diferencia funcional significativa entre los grupos fue encontrada en las puntuaciones obtenidas en la Evaluación Neuropsicológica Breve NEUROPSI para la tarea de proceso visoespacial, en la que el grupo con riesgo de deterioro cognitivo mostró un peor desempeño. Este hallazgo no fue confirmado por los resultados obtenidos en la escala Weschler de inteligencia, en la que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los coeficientes e índices, ni verbal ni de ejecución, que arroja, tal vez debido a que todos los participantes tenían un coeficiente intelectual promedio o superior. Sin embargo, se ha establecido

que el envejecimiento se encuentra asociado a una mayor variabilidad en el desempeño de las funciones ejecutivas, a diferencia de las funciones verbales que aparecen más estables (Ardila, 2007), lo que podría relacionarse con la diferencia encontrada en la mencionada tarea de proceso visoespacial.

Respecto a la estructura cerebral, la VBM permite la evaluación de las diferencias volumétricas entre grupos. En el presente estudio, las diferencias entre el grupo control y el grupo en riesgo no fueron significativas, probablemente debido a que los cambios en el cerebro pueden ser sutiles en la etapa preclínica del deterioro cognitivo. Se encontraron tendencias hacia diferencias estructurales observadas en regiones asociadas con la compensación durante el envejecimiento, como propone el modelo PASA, el cual establece que hay una reducción en la actividad occipital, concurrente a un aumento en la actividad frontal (Davis et al., 2008). Además, se encontró una tendencia a la disminución del volumen en el cerebelo y los lóbulos occipital y temporal medial del grupo en riesgo. En particular, el hemisferio cerebelar izquierdo y los lóbulos occipital y temporal han sido implicados en el procesamiento visoespacial (Stoodley, Valera, & Schmahmann, 2012), lo que sugiere una asociación entre el peor desempeño del grupo en riesgo en la tarea de proceso visoespacial de la prueba NEUROPSI y menor volumen cortical en estas regiones. Sin embargo, esta posible relación requiere ser probada por futuras investigaciones.

Con el fin de evaluar con mayor precisión las diferencias estructurales entre los grupos control y en riesgo, se realizó un análisis del grosor cortical. De manera interesante, se encontró una correlación entre el número de años de educación y el grosor cortical de las regiones prefrontal y temporal inferior izquierdas. Las regiones prefrontales que mostraron esta relación se extendieron desde la dorsolateral medial (correspondiente a BA 46 y 9/46), a la ventrolateral (BA 47/12) y la polar (BA 10). La región dorsolateral medial está implicada en el monitoreo de la información en la memoria de trabajo mientras que la región ventrolateral medial está implicada en juicios activos implicados en la recuperación y codificación de la información. Más aún, el área frontopolar monitorea el proceso de monitoreo llevado a cabo por la región prefrontal dorsolateral medial, lo cual constituye un nivel más abstracto de control cognitivo, presumiblemente crítico en la realización de múltiples tareas a la vez y la planeación de alto nivel (Petrides, 2005). En segundo lugar, las regiones temporales polar e inferior izquierdas han sido consideradas áreas de asociación de lenguaje, críticas para muchas funciones cerebrales superiores como recuperación de nombres

propios y puntos de referencia, composición del significado de una oración y memoria autobiográfica (Ding, Van Hoesen, Cassell, & Poremba, 2009). Así, el efecto de la educación parece apuntar a un mejor mantenimiento de los recursos asignados al control cognitivo de la información y la memoria.

Dado que los años de educación correlacionaron con el grosor cortical y que la edad se ha reportado asociada al mismo, consideramos estas dos variables como variables de confusión, posiblemente responsables de que no se hicieran evidentes diferencias entre grupos. Se encontraron diferencias entre los grupos en el grosor cortical al eliminar el efecto de estas dos variables, es decir, independientemente de la edad y los años de educación. El hemisferio derecho mostró diferencias predominantemente en el lóbulo temporal superior extendiéndose a temporal medial y el polo temporal cuyo funcionamiento ha sido asociado a memoria de trabajo y recuperación de la memoria, frecuentemente afectadas en el deterioro cognitivo relacionado con la edad (Muñoz-López, Insausti, Mohedano-Moriano, Mishkin, & Saunders, 2015). Existe evidencia, proveniente de los dominios de memoria visual, verbal y táctil, de que la corteza prefrontal ventrolateral medial, particularmente las áreas 45 y 47/12 de Brodmann, juega un papel crítico en la modulación arriba-abajo de la actividad en áreas corticales temporal y parietal para la recuperación de la memoria activa y controlada (Kostopoulos & Petrides, 2016). Por lo tanto, esta diferencia anatómica puede reflejar modificaciones de redes más amplias que mantienen la función cognitiva durante la neurodegeneración preclínica.

Se ha reportado una relación directamente proporcional entre los años de vida con que cuenta un individuo y el riesgo que tiene de presentar deterioro cognitivo; de este modo, entre 2 y 10 % de los casos de demencia se presentan antes de los 65 años de edad; a partir de esta edad, la prevalencia se duplica con cada incremento de 5 años (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012). Por esta razón, los desórdenes neurocognitivos poseen una importancia central en el campo de la neurobiología del envejecimiento. Los grupos estudiados en el presente trabajo no mostraron diferencias significativas en edad, sin embargo, debido a su importancia, este factor fue considerado en los análisis de grosor cortical.

El número de años de educación contribuye a la reserva cognitiva, lo que retrasa la presentación de deterioro cognitivo a una edad más avanzada (Foubert-Samier et al., 2012). El sustrato neuroanatómico de esta reserva cognitiva podría estar relacionado con el número de neuronas

disponibles para realizar tareas cognitivas, lo que se refleja en el grosor cortical, como se observa en este estudio y otros (Rzezak et al., 2015; Soldan et al., 2015). Así, el aumento del grosor cortical del grupo en riesgo podría ser el resultado de mecanismos de compensación del cerebro para realizar tareas eficientemente mediante el reclutamiento de más neuronas, aunque podría ya haber comenzado un déficit funcional como lo evidencia el enlentecimiento del EEG. Particularmente, se ha reportado que las regiones temporales son las principales afectadas por la neurodegeneración en los desórdenes neurocognitivos y se encuentran funcionalmente asociadas a la memoria, que está característicamente alterada en los desórdenes neurocognitivos asociados a la edad más frecuentes (American Psychiatric Association, 2013).

El desempeño de los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico puede ser sólo ligeramente diferente del normal debido a los mecanismos de compensación que les permiten cumplir con las tareas de la vida diaria, enmascarando cambios estructurales durante la fase preclínica de los trastornos neurocognitivos. Durante la tarea de memoria semántica, no se encontraron diferencias significativas entre grupos en el número de aciertos ni en los tiempos de reacción para los ensayos de memoria semántica, las palabras, ni para los ensayos control, las pseudopalabras. En referencia a la respuesta hemodinámica, no se encontraron diferencias significativas ante las palabras, sin embargo, los máximos locales de activación de los clústeres significativos fueron diferentes para las palabras comparados con las de las pseudopalabras. Para las palabras, los máximos locales de activación del clúster encontrado se ubicaron en el hemisferio izquierdo en la corteza premotora, la corteza motora suplementaria relacionadas con el movimiento voluntario, el área de Broca relacionada con la comprensión del lenguaje escrito y hablado y el giro frontal superior, relacionado con la memoria de trabajo. En contraste, los máximos locales de las pseudopalabras se ubicaron en la corteza premotora y motora suplementaria izquierdas relacionadas con el movimiento voluntario, el giro frontal superior izquierdo relacionado con memoria de trabajo, y en el giro supramarginal izquierdo, el lóbulo parietal inferior izquierdo (ambos relacionados con el procesamiento fonológico de las palabras; Jobard, Crivello, & Tzourio-Mazoyer, 2003) y la corteza occipital lateral de ambos hemisferios relacionada con la representación de objetos (Grill-Spector, Kourtzi, & Kanwisher, 2001).

Además, se observó mayor respuesta hemodinámica estadísticamente significativa para las pseudopalabras en el grupo en riesgo comparado con el grupo control en giros temporales medial

e inferior y giro fusiforme occipital izquierdos relacionados con el procesamiento fonológico de las palabras (Dehaene & Cohen, 2011; Jobard et al., 2003). Lo anterior puede ser interpretado como la utilización de mayor número de recursos para tomar la decisión al no encontrar la pseudopalabra en el almacén léxico.

Diversos estudios han reportado fallas en la memoria de trabajo tanto en adultos mayores sanos como parte del proceso de envejecimiento, como en aquellos que sufren deterioro cognitivo presentando fallas más exacerbadas en este proceso cognitivo (Sala-Llonch et al., 2012). Ante la tarea Sternberg numérica de MT de alta carga, se obtuvo un clúster significativo en cada grupo. En el grupo control, se observó un clúster significativo con máximos locales en el giro fusiforme occipital y occipitotemporal relacionado con el reconocimiento de objetos, cerebelo relacionado con la coordinación de movimientos voluntarios y memoria de trabajo entre otros procesos (García et al., 2009; Stoodley et al., 2012), corteza visual (BA17 y BA18) y corteza occipital lateral en ambos hemisferios relacionada con reconocimiento de objetos. Mientras que en el grupo con riesgo el clúster tuvo máximos locales en el surco intraparietal anterior relacionado con la representación interna de las cantidades (Serra-Grabulosa, Adan, Pérez-Pàmies, Lachica, & Membrives, 2010), el giro supramarginal relacionado con el procesamiento fonológico (Jobard et al., 2003), el lóbulo parietal superior relacionado con procesos atencionales para el procesamiento numérico, cerebelo relacionado con memoria de trabajo, giro frontal inferior relacionado con memoria de trabajo y planificación de tareas (Serra-Grabulosa et al., 2010), corteza somatosensorial primaria y giro paracingular relacionado con la toma de decisiones (R. D. Rogers et al., 2004). Cabe resaltar que los máximos locales del grupo con riesgo se ubicaron en regiones más anteriores que los que presentó el grupo control, lo cual concuerda con el patrón compensatorio postulado por el modelo PASA.

Por otra parte, en los análisis grupales ante la tarea de MT de baja carga se encontró que el grupo control presentó un clúster significativo en la respuesta hemodinámica con máximos locales en corteza occipitolateral, corteza visual, giro fusiforme occipital, polo occipital y cerebelo, similares a los máximos locales presentados para la versión de alta carga de la tarea; sin embargo, el número de vóxeles (152,428) que conformaron el clúster de activación durante la tarea de alta carga fue aproximadamente el doble que los 69,087 vóxeles que conformaron el clúster significativo ante la tarea de baja carga para el grupo control. Para el grupo con riesgo, se observó un clúster

significativo con máximos locales en corteza motora primaria (BA4), corteza somatosensorial primaria, surco intraparietal anterior, lóbulo parietal superior, giro angular y cerebelo relacionados con procesamiento numérico y memoria de trabajo. Al igual que el grupo control, el grupo en riesgo presentó un clúster de más del doble de vóxeles para la tarea de alta carga comparado con el clúster significativo de la tarea de baja carga en el grupo con riesgo.

Las comparaciones entre grupos confirmaron lo observado en los resultados grupales, ya que para la tarea de alta carga, el grupo control presentó un clúster de mayor activación que el grupo con riesgo con máximos locales en corteza visual (BA17 y BA18), corteza occipitolateral, giro fusiforme occipital, polo occipital y giro lingual relacionados con reconocimiento visual, procesamiento de objetos y procesamiento fonológico, este último derivado del procesamiento numérico. En la comparación opuesta, es decir el clúster en el que el grupo con riesgo presentó mayor activación que el grupo control ante la tarea de alta carga de memoria de trabajo, los máximos locales se ubicaron en giros frontales superior y medial derechos, giros cingular, en ambos hemisferios, y paracingular y sustancia blanca izquierdos, relacionados con codificación semántica durante procesos no semánticos, memoria de trabajo, planificación y funciones ejecutivas (Semendeferi, Armstrong, Schleicher, Zilles, & Van Hoesen, 2001), las cuales tienen sus redes en regiones más anteriores de la corteza.

Para la tarea de baja carga de memoria de trabajo, se encontró un clúster significativo en el que el grupo control mostró mayor respuesta hemodinámica que el grupo con riesgo; los máximos locales de éste clúster se ubicaron en la corteza occipitolateral, giro fusiforme occipital, corteza visual (BA17 y BA18), giro lingual y giro intracalcarino, diferencias muy similares a las encontradas para la tarea de alta carga excepto por el giro intracalcarino. Sin embargo, se encontraron cuatro clústeres significativos para la respuesta hemodinámica mayor en el grupo con riesgo que en el grupo control: los clúster 4 y 3 correspondieron a máximos locales de activación en corteza somatosensorial primaria (BA1, BA2, BA3, BA4), corteza premotora (BA6) y corteza motora primaria (BA4) en los hemisferios derecho e izquierdo, respectivamente; además, el clúster 3 tuvo máximos locales en el giro temporal superior, mientras que el clúster 4 mostró máximos locales en lóbulo parietal superior e inferior. El clúster 2 mostró máximos locales en hemisferio derecho en corteza occipitolateral, corteza visual (BA18), corteza cuneal, lóbulo parietal superior, polo occipital y surco intraparietal. Finalmente, el clúster 1 mostró máximos locales en el hemisferio

izquierdo en giros temporales inferior, medial y superior, corteza fusiforme temporal, giro supramarginal y planum temporale. Se observó que los 2 clústeres en el hemisferio derecho presentaron mayor tamaño que sus pares en el hemisferio izquierdo. Nuevamente, al comparar las regiones de mayor activación en un grupo que en otro, se observó que el grupo control presentó mayor activación que el grupo con riesgo en áreas posteriores mientras que el grupo con riesgo mostró áreas con mayor activación que el grupo control en regiones más anteriores.

Por tanto, en la tarea de memoria de trabajo, las diferencias en la activación durante la tarea variaron de acuerdo a la carga, ya fuera baja o alta, estas variaciones coinciden por un lado, en el grupo control, con lo propuesto por el modelo HAROLD, ya que se observa un aumento en la respuesta hemodinámica que tiende a ser bilateral. Sin embargo, las diferencias en el grupo con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo siguen el patrón propuesto por el modelo PASA que considera disminución en la activación occipital y aumento en la activación parietal y frontal. La combinación de estos resultados funcionales y los estructurales podría reflejar cambios compensatorios diferentes entre los grupos, relacionados con el deterioro estructural del cerebro que funcionalmente se manifiestan tanto en aumento en la intensidad de la respuesta hemodinámica, como en un aumento en la extensión de dicha respuesta en forma bilateral en los adultos mayores con EEG normal y en un gradiente postero-anterior en los adultos mayores con riesgo electroencefalográfico de deterioro cognitivo.

En conclusión, este trabajo demuestra que aunque los adultos mayores con exceso de actividad *theta* en su EEG presenten un desempeño similar al de los adultos mayores con EEG normal, existen diferencias tanto estructurales como funcionales entre ellos, que se están expresando desde etapas preclínicas. Estas diferencias electroencefalográficas normalmente no son consideradas en la selección de los adultos mayores sanos y podrían estar oscureciendo los resultados de la investigación sobre envejecimiento; por ejemplo, cuando se construyen bases de datos normativas o se consideran grupos control de adultos mayores sanos. Sin duda, el poder predictivo de estudios genéticos es más poderoso que el del EEG; sin embargo, el EEG tiene las ventajas de no ser invasivo y de ser más económico y fácil de realizar, de manera que del presente estudio se deriva la recomendación de considerar las características electroencefalográficas de un adulto mayor para poder dar un criterio de normalidad del mismo.

De esta forma, se evidencia la relación entre los cambios anatómicos y funcionales previos a la manifestación clínica de deterioro cognitivo, así como la presencia de cambios compensatorios durante el envejecimiento que permiten a los sujetos llevar a cabo tareas de la vida diaria. Estos cambios podrían estar mediados por mecanismos como la plasticidad sináptica y además emplear recursos de más regiones de la corteza, sugiriendo una pérdida de la especialización en el procesamiento de la información, lo cual es congruente con la disminución en la velocidad de procesamiento encontrada en este grupo de edad. Al mismo tiempo, destaca la evidencia de la relación entre años de educación y mayor grosor cortical en áreas relacionadas con el control de información, procesamiento verbal y memoria lo que sugiere que el mantenimiento de estas funciones podría estar facilitado por su uso e incidir diferencialmente en los adultos mayores con actividad electroencefalográfica normal y aquellos con exceso de actividad *theta*.

REFERENCIAS

- Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: basic principles. *Brain and Cognition*, 60(3), 220–32. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Vasa (5th editio). Arlington,VA: American Psychiatric Association.
- Andersson, J., Jenkinson, M., & Smith, S. (2007). *Non-linear registration, aka Spatial normalisation*. *FMRIB Technical Report TR07JA2*. Oxford.
- Ardila, A. (2007). Normal aging increases cognitive heterogeneity: analysis of dispersion in WAIS-III scores across age. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22(8), 1003–11. <http://doi.org/10.1016/j.acn.2007.08.004>
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–21. <http://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Babiloni, C., Carducci, F., Lizio, R., Vecchio, F., Baglieri, A., Bernardini, S., ... Frisoni, G. B. (2013). Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 34(6), 1427–46. <http://doi.org/10.1002/hbm.22005>
- Barea Navarro, R. (2012). Ingeniería en Electrónica Instrumentación Biomédica Tema 5, 1–26.
- Becerra, J., Fernández, T., Roca-Stappung, M., Díaz-Comas, L., Galán, L., Bosch, J., ... Harmony, T. (2012). Neurofeedback in healthy elderly human subjects with electroencephalographic risk for cognitive disorder. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 28(2), 357–67. <http://doi.org/10.3233/JAD-2011-111055>
- Blazer, D. (2013). Neurocognitive disorders in DSM-5. *The American Journal of Psychiatry*, 170(6), 585–7. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13020179>
- Bonekamp, D., Yassa, M. A., Munro, C. A., Geckle, R. J., Yousem, D. M., Barker, P. B., ... Horská, A. (2010). Gray matter in amnesic mild cognitive impairment: voxel-based

- morphometry. *Neuroreport*, 21(4), 259–63.
<http://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328335642a>
- Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and ad: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44(1), 195–208.
<http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.006>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100.
- Coben, L. A., Chi, D., Snyder, A. Z., & Storandt, M. (1990). Replication of a study of frequency analysis of the resting awake EEG in mild probable Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(3), 148–54.
- Czigler, B., Csikós, D., Gaál, A. Z., Csibri, E., Kiss, E., Hidasi, Z., ... Molnár, M. (2006). [Quantitative EEG analysis in Alzheimer's disease: spectral, coherence and complexity parameters]. *Psychiatria Hungarica : A Magyar Pszichi.t riai Társaság Tudományos Folyóirata*, 21(4), 300–12.
- 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 (New York, N.Y. : 1991)*, 18(5), 1201–9. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Dehaene, S., & Cohen, L. (2011). The unique role of the visual word form area in reading. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(6), 254–62. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.04.003>
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., ... Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31(3), 968–80.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Ding, S.-L., Van Hoesen, G. W., Cassell, M. D., & Poremba, A. (2009). Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *The Journal of Comparative Neurology*, 514(6), 595–623. <http://doi.org/10.1002/cne.22053>

- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., ... James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, *130*, 2375–2386.
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J.-F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of Aging*, *33*(2), 423.e15–25.
<http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023>
- Ganguli, M., Blacker, D., Blazer, D. G., Grant, I., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., ... Sachdev, P. S. (2011). Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *19*(3), 205–10.
- García, R., Hernández, E., Concha, A., Pérez, C. A., García, L. I., Hernández, M. E., & Manzo, J. (2009). El cerebelo y sus funciones. *Revista Médica de La Universidad Veracruzana*, *9*(1), 24–30.
- Gasser, T., Bäcker, P., & Möcks, J. (1982). Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *53*(1), 119–24.
- Geido, D. (2009). *MRI Introducción*. Montevideo, Uruguay: Núcleo de Ingeniería Biomédica, Universidad de la República.
- Gil-Nagel, A. (2002). Gabapentin in the treatment of epilepsy in the elderly. *Revista de Neurología*, *34*(4), 391–6.
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. In D. R. Riddle (Ed.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. CRC Press.
- Gold, B. T., Jiang, Y., Jicha, G. A., & Smith, C. D. (2010). Functional response in ventral temporal cortex differentiates mild cognitive impairment from normal aging. *Human Brain Mapping*, *31*(8), 1249–59. <http://doi.org/10.1002/hbm.20932>
- Good, C., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R., Friston, K., & Frackowiak, R. (2001). A

- voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14, 21–36.
- Gramunt Fombuena, N. (2010). *Vive el envejecimiento activo*. O. S. F. "La Caixa", Ed. *Fundación La Caixa*. Barcelona: Fundación La Caixa.
- Grill-Spector, K., Kourtzi, Z., & Kanwisher, N. (2001). The lateral occipital complex and its role in object recognition. *Vision Research*, 41(10-11), 1409–22.
- Han, S. D., Bangen, K. J., & Bondi, M. W. (2009). Functional magnetic resonance imaging of compensatory neural recruitment in aging and risk for Alzheimer's disease: review and recommendations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27(1), 1–10.
<http://doi.org/10.1159/000182420>
- Hantke, N., Nielson, K. a, Woodard, J. L., Breting, L. M. G., Butts, A., Seidenberg, M., ... Rao, S. M. (2013). Comparison of semantic and episodic memory BOLD fMRI activation in predicting cognitive decline in older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 19(1), 11–21.
<http://doi.org/10.1017/S1355617712000951>
- Huettel, S. a, Song, a W., & McCarthy, G. (2009). Functional Magnetic Resonance Imaging. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, 6–12.
- Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, 48(2), 371–80. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043>
- INEGI. (2005). Los Adultos Mayores en México. Perfil Sociodemográfico al Inicio del Siglo XXI. Retrieved November 7, 2014, en http://www.inegi.gob.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/censos/poblacion/adultosmayores/Adultos_mayores_web2.pdf
- INEGI. (2014). *Censo de Población y Vivienda (2010). Perfil sociodemográfico de adultos mayores / Instituto Nacional de Estadística y Geografía*. México: INEGI.
- Jobard, G., Crivello, F., & Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of

- reading: a metaanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage*, 20(2), 693–712.
[http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00343-4](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00343-4)
- King, J. W., & Kutas, M. (1995). Who Did What and When? Using Word- and Clause-Level ERPs to Monitor Working Memory Usage in Reading. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(3), 376–95. <http://doi.org/10.1162/jocn.1995.7.3.376>
- Kostopoulos, P., & Petrides, M. (2016). Selective memory retrieval of auditory what and auditory where involves the ventrolateral prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(7), 1919–24.
<http://doi.org/10.1073/pnas.1520432113>
- Lahiri, D. K., & Maloney, B. (2010). The “LEARn” (Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer’s disease, and proposes remedial steps. *Experimental Gerontology*, 45(4), 291–6.
<http://doi.org/10.1016/j.exger.2010.01.001>
- Manjon, J., Coupé, P., Martí-Bonmatí, L., Collins, D., & Robles, M. (2010). Adaptive Non-Local Means Denoising of MR Images with Spatially Varying Noise Levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31(1), 192–203.
- McGeown, W. J., Shanks, M. F., Forbes-McKay, K. E., & Venneri, A. (2009). Patterns of brain activity during a semantic task differentiate normal aging from early Alzheimer’s disease. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(3), 218–227.
<http://doi.org/10.1016/j.psychresns.2008.10.005>
- Mejía-Arango, S., Miguel-Jaimes, A., Villa, A., Ruiz-Arregui, L., & Gutiérrez-Robledo, L. M. (2007). Cognitive impairment and associated factors in older adults in Mexico. *Salud Publica de Mexico*, 49 Suppl 4(1), S475–S481. <http://doi.org/10.1590/S0036-36342007001000006>
- Mitchell, D. J., McNaughton, N., Flanagan, D., & Kirk, I. J. (2008). Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta.” *Progress in Neurobiology*, 86(3), 156–85.
<http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.005>

- Muñoz-López, M., Insausti, R., Mohedano-Moriano, A., Mishkin, M., & Saunders, R. C. (2015). Anatomical pathways for auditory memory II: information from rostral superior temporal gyrus to dorsolateral temporal pole and medial temporal cortex. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 158. <http://doi.org/10.3389/fnins.2015.00158>
- Navarro García, M. J. (1999). El tabú de la vejez. In S. Yubero, J. M. Latorre, J. Montañés, & E. Larrañaga (Eds.), *Envejecimiento, sociedad y salud* (1st ed., pp. 149–182). Cuenca, España: Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15(1), 1–25.
- Niedermeyer, E. (2005). *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud*. Estados Unidos de América.
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1456), 781–95. <http://doi.org/10.1098/rstb.2005.1631>
- Prichep, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., ... Reisberg, B. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiology of Aging*, 27(3), 471–81. <http://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021>
- Reisberg, B., Ferris, S., de Leon, M., & Crook, T. (1982). The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry*, 139, 1136–1139.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., Kluger, A., Franssen, E., Wegiel, J., & de Leon, M. J. (2008). Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics*, 20(01). <http://doi.org/10.1017/S1041610207006394>
- Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Becker, J. A., Frey, M., Olson, L. E., Frishe, K., ... Sperling, R.

- a. (2011). Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2776–2783.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006>
- R-fMRI Network, C. (2014). Freesurfer 2013 course: Videos and PPTs | The R-fMRI Network. Retrieved June 2, 2016, from <http://rfmri.org/content/freesurfer-2013-course-videos-and-ppts>
- Rodríguez-Aranda, C., & Sundet, K. (2006). The frontal hypothesis of cognitive aging: factor structure and age effects on four frontal tests among healthy individuals. *The Journal of Genetic Psychology*, *167*(3), 269–87. <http://doi.org/10.3200/GNTP.167.3.269-287>
- Rogers, R. D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J. L., Jezzard, P., Carter, C. S., & Smith, S. M. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biological Psychiatry*, *55*(6), 594–602. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.012>
- Rogers, S. L., & Friedman, R. B. (2008). The underlying mechanisms of semantic memory loss in Alzheimer’s disease and semantic dementia. *Neuropsychologia*, *46*(1), 12–21.
<http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.010>
- Rzezak, P., Squarzoni, P., Duran, F. L., de Toledo Ferraz Alves, T., Tamashiro-Duran, J., Bottino, C. M., ... Busatto, G. F. (2015). Relationship between Brain Age-Related Reduction in Gray Matter and Educational Attainment. *PloS One*, *10*(10), e0140945.
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0140945>
- Sala-Llonch, R., Arenaza-Urquijo, E. M., Valls-Pedret, C., Vidal-Piñeiro, D., Bargalló, N., Junqué, C., & Bartrés-Faz, D. (2012). Dynamic Functional Reorganizations and Relationship with Working Memory Performance in Healthy Aging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*(June), 1–9. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00152>
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., ... Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *14*(7), 721–30. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>

- Schneider-Garces, N. J., Gordon, B. A., Brumback-Peltz, C. R., Shin, E., Lee, Y., Sutton, B. P., ... Fabiani, M. (2010). Span, CRUNCH, and beyond: working memory capacity and the aging brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(4), 655–69.
<http://doi.org/10.1162/jocn.2009.21230>
- Schomer, D. L., & Lopes da Silva, F. (2011). *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. (D. L. Schomer & F. Lopes da Silva, Eds.) (6th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilki.
- Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., & Van Hoesen, G. W. (2001). Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *American Journal of Physical Anthropology*, 114(3), 224–41. [http://doi.org/10.1002/1096-8644\(200103\)114:3<224::AID-AJPA1022>3.0.CO;2-I](http://doi.org/10.1002/1096-8644(200103)114:3<224::AID-AJPA1022>3.0.CO;2-I)
- Serra-Grabulosa, J. M., Adan, A., Pérez-Pàmies, M., Lachica, J., & Membrives, S. (2010). Neural bases of numerical processing and calculation. *Revista de Neurologia*, 50(1), 39–46.
- Smith, S., Jenkinson, M., Woolrich, M., Beckmann, C., Behrens, T., Johansen-Berg, H., ... Matthews, P. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(Suppl 1), S208–219.
- Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1), 83–98. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.061>
- Soldan, A., Pettigrew, C., Lu, Y., Wang, M.-C., Selnes, O., Albert, M., ... Miller, M. I. (2015). Relationship of medial temporal lobe atrophy, APOE genotype, and cognitive reserve in preclinical Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, 36(7), 2826–41.
<http://doi.org/10.1002/hbm.22810>
- Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*, 43(8), 600–8.
<http://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.11.003>
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the

- cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *NeuroImage*, 59(2), 1560–70.
<http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Strehler, B. (1977). *Time, cells and aging* (Second). New York: Academic Press.
- Torrades, S. (2004). Aspectos Neurológicos del Envejecimiento. *OFFARM*, 23(9), 106–109.
- United Nations, D. of E. and S. A. P. D. (2015). *World Population Ageing 2015*. New York.
- Valdés, P., Biscay, R., Galán, L., Bosch, J., Zsava, S., & Virués, T. (1990). High resolution spectral EEG norms topography. *Brain Topography*, 3, 281–82.
- van der Hiele, K., Bollen, E. L. E. M., Vein, A. a, Reijntjes, R. H. a M., Westendorp, R. G. J., van Buchem, M. a, ... van Dijk, J. G. (2008). EEG markers of future cognitive performance in the elderly. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 25(2), 83–89.
<http://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31816a5b25>
- Venneri, A., McGeown, W. J., Hietanen, H. M., Guerrini, C., Ellis, A. W., & Shanks, M. F. (2008). The anatomical bases of semantic retrieval deficits in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(2), 497–510. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.08.026>
- Viña, J., Borrás, C., & Miquel, J. (2007). Theories of ageing. *IUBMB Life*, 59(4-5), 249–54.
<http://doi.org/10.1080/15216540601178067>
- Winkler, A., Ridgway, G., Webster, M., Smith, S., & Nichols, T. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92, 381–397.
- Wolkow, C. A., Zou, S., & Mattson, M. P. (2010). Aging of the Nervous System. In N. S. Wolf (Ed.), *The Comparative Biology of Aging* (pp. 319–352). Dordrecht: Springer Netherlands.
<http://doi.org/10.1007/978-90-481-3465-6>
- Woodard, J. L., & Sugarman, M. A. (2012). Functional magnetic resonance imaging in aging and dementia: detection of age-related cognitive changes and prediction of cognitive decline. In *Current topics in behavioral neurosciences* (Vol. 10, pp. 113–36).
http://doi.org/10.1007/7854_2011_159

- World Health Organization and Alzheimer's Disease International. (2012). *Dementia: A public health priority* (First Edit). United Kingdom.
- World Health Organization, W. (2016). populations-are-getting-older-full.gif (1080×1080). Retrieved February 29, 2016, from <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/populations-are-getting-older-full.gif?ua=1>
- Worsley, K. J. (2001). Statistical analysis of activation images. In P. Jezzard, P. Matthews, & S. Smith (Eds.), *Functional MRI: An Introduction to Methods* (pp. 251–270). Oxford: Oxford University Press.
- Yuan, P., & Raz, N. (2014). Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *42*, 180–92. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.005>

APÉNDICE

Artículos como primer autor producidos durante el doctorado con reconocimiento al PDCB y a CONACYT.

- Castro-Chavira, S. A., Fernandez, T., Nicolini, H., Diaz-Cintra, S., & Prado-Alcala, R. A. (2015). Genetic markers in biological fluids for aging-related major neurocognitive disorder. *Current Alzheimer Research*, 12(3), 200–9.
- 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), 710–5. <http://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000602>

Genetic Markers in Biological Fluids for Aging-Related Major Neurocognitive Disorder

S.A. Castro-Chavira¹, T. Fernández^{1,*}, H. Nicolini², S. Diaz-Cintra³ and R.A. Prado-Alcalá¹

¹Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus UNAM Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México. C. P. 76230. Querétaro, México; ²Laboratorio de Genómica de Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Medicina Genómica. C. P. 14610. Distrito Federal, México; ³Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología, Instituto de Neurobiología, Campus UNAM Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México. C. P. 76230. Querétaro, México.



T. Fernández

Abstract: Aging-related major neurocognitive disorder (NCD), formerly named dementia, comprises of the different acquired diseases whose primary deficit is impairment in cognitive functions such as complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual/motor skills, and social cognition, and that are related to specific brain regions and/or networks. According to its etiology, the most common subtypes of major NCDs are due to Alzheimer's disease (AD), vascular disease (VaD), Lewy body disease (LBD), and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). These pathologies are frequently present in mixed forms, i.e., AD plus VaD or AD plus LBD, thus diagnosed as due to multiple etiologies. In this paper, the definitions, criteria, pathologies, subtypes and genetic markers for the most common age-related major NCD subtypes are summarized. The current diagnostic criteria consider cognitive decline leading to major NCD or dementia as a progressive degenerative process with an underlying neuropathology that begins before the manifestation of symptoms. Biomarkers associated with this asymptomatic phase are being developed as accurate risk factor and biomarker assessments are fundamental to provide timely treatment since no treatments to prevent or cure NCD yet exist. Biological fluid assessment represents a safer, cheaper and less invasive method compared to contrast imaging studies to predict NCD appearance. Genetic factors particularly have a key role not only in predicting development of the disease but also the age of onset as well as the presentation of comorbidities that may contribute to the disease pathology and trigger synergistic mechanisms which may, in turn, accelerate the neurodegenerative process and its resultant behavioral and functional disorders.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive impairment, dementia, frontotemporal lobar degeneration, genetic markers, Lewy body disease, neurocognitive disorder, Parkinson's disease, vascular disease.

INTRODUCTION

The risk for suffering dementia represents a growing concern as human life expectancy increases around the world in recent years. Dementia is a multicausal disease that the World Health Organization (WHO) in its International Classification of Diseases (ICD-10) defines as "a syndrome due to disease of the brain - usually of a chronic or progressive nature - in which there is disturbance of multiple higher cortical functions, including memory, thinking, orientation, comprehension, calculation, learning capacity, language, and judgment... The impairments of cognitive function are commonly accompanied, and occasionally preceded, by deterioration in emotional control, social behavior, or motivation" [1].

According to The National Institute of Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), diagnosis of dementia

requires cognitive or behavioral symptoms in two of the five following domains: memory, executive function, visuospatial performance, language, and personality/behavior [2]. The recently published DSM-5 includes a chapter entitled "Neurocognitive Disorders" instead of the previous "Delirium, Dementia, and Amnesic and Other Cognitive Disorders" chapter in DSM-IV. DSM-5 considers that the term "dementia" is most often used for aging-related diseases such as Alzheimer's and Lewy Body; experts in cerebrovascular disease and frontotemporal lobar degeneration prefer other more specific terms; and cognitive loss caused by traumatic brain injury or HIV infection in the younger is not typically named dementia. As a result, DSM-5 renames dementia as 'major neurocognitive disorder (NCD)' and mild cognitive impairment (MCI) as 'mild NCD'. NCDs include a variety of ages and etiologies, and are defined as acquired disorders in which the primary clinical deficit is present in at least one cognitive function. These cognitive functions are associated to particular brain regions, neural pathways, or cortical/subcortical networks [3], and they include complex attention, learning and memory, executive ability, language, visuoconstruction-perceptual ability, and social cognition [4].

*Address correspondence to this author at the Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología, Campus UNAM Juriquilla, Universidad Nacional Autónoma de México, Boulevard Universitario # 3001, Juriquilla, Querétaro. C. P. 76230, Querétaro, México; Tel: +52 (442) 238 1051; Fax: +52 (442) 238 1046; E-mail: thaliafh@yahoo.com.mx

In this paper, the terms "major NCD" and "dementia" are used indistinctly and comprise the different aging-related diseases whose primary deficit is impairment in cognitive functions related to particular brain regions and/or networks. The most common aging-related subtypes of major NCD according to their etiologies are due to Alzheimer's disease (AD), vascular disease (VaD), Lewy body disease (LBD), frontotemporal lobar degeneration (FTLD), Parkinson's disease (PD), and multiple etiologies [1], with AD accounting for 23.6-51% of major NCD cases [5]. However, *post mortem* studies suggest that many people with dementia have mixed AD and VaD or AD and LBD pathologies. These 'mixed dementias' are underdiagnosed [6] and very prevalent; e.g., in one series of 1050 post-mortem studies in elderly demented individuals, while 86% had AD-related pathology, only 43% had pure AD [7].

Differences in pathology progression between dementia types remain unclear. Patients diagnosed with primary clinical VaD showed slower neuropsychological decline when compared with those diagnosed with AD after adjustment for age, sex, race, marital status, education, comorbidities, years since symptom onset, and cognitive status in a study of functional decline comparing AD, VaD, and LBD; however, there were no significant differences between LBD and AD or VaD [8]. A more recent study comparing the progression of cognitive decline in LBD, AD, and the mixed pathologies (LBD plus AD) did not report significant differences in the speed of the overall cognitive decline progression but did find differences in the progression of the decline of specific cognitive processes. However, in the mixed LBD and AD NCD there were more cognitive processes in which the decline was faster than in each of these separated dementias [9].

Another aspect recently considered by the International Working Group (IWG) and NIA-AA is the recognition that the underlying neuropathology of the disease begins before the manifestation of symptoms, thus they included in their classifications an asymptomatic or presymptomatic phase for which biomarkers now exist [10].

DEMENTIA SUBTYPES AND THEIR BIOMARKERS

Alzheimer's Disease (AD)

AD is defined by NIA-AA as cognitive impairment that interferes with work or daily activities, represents a decline from a previous level, and cannot be explained by other disorders, including psychiatric disorders [10]. The pathological features that characterize AD are neuronal atrophy, synapse loss, abnormal accumulation of amyloid- β protein ($A\beta$) forming senile plaques, and hyperphosphorylated tau protein forming neurofibrillary tangles (NFTs) [11]; see Fig. (1).

$A\beta$ is a 38-43 amino acid fragment of the amyloid precursor protein (APP) cleaved by β -secretase and γ -secretase. Amino acids 1-28 of $A\beta$ are extracted from the APP region out of the plasma membrane, and amino acids 29-43 of $A\beta$ are extracted from the membrane-spanning region. The APP intracellular fragment seems to have a transcriptional function. Whether $A\beta$ has a function itself in the brain remains to be clarified [12]. $A\beta$ deposits in the form of plaques beginning in parietal, temporal, and frontal association areas. De-

generation in basal forebrain structures (*nucleus basalis*, diagonal band of Broca, *substantia innominata*, and medial septal nuclei) results in a major reduction of cholinergic projections to the cortex, and limbic structures, including the hippocampus [11]. APP has essential physiological functions in synaptic processes, including transcellular synaptic adhesion [13], and is an essential copper-binding protein altering metal homeostasis [14, 15]. As well, copper levels modulate APP cis- and trans-cellular dimerization, which in turn regulates the physiological function of APP and affects its pathogenicity in AD [16]. In addition, in Down syndrome, AD is assumed to be caused by the triplication and overexpression of the APP gene, located on chromosome 21. High plasma concentrations of $A\beta$ 1-40 and $A\beta$ 1-42 are determinants of the risk of NCD in persons with Down syndrome [17]. $A\beta$ 1-40 ($A\beta$ 40) is normally the most abundant $A\beta$ species. $A\beta$ 1-42 ($A\beta$ 42) is more hydrophobic and prone to aggregate than $A\beta$ 40 and, thus, seems to have a key role initiating $A\beta$ aggregation [12]. Studies about the relationship between plasma/serum $A\beta$ and AD reported no difference in plasma/serum $A\beta$ levels ($A\beta$ 40 and $A\beta$ 42) between sporadic

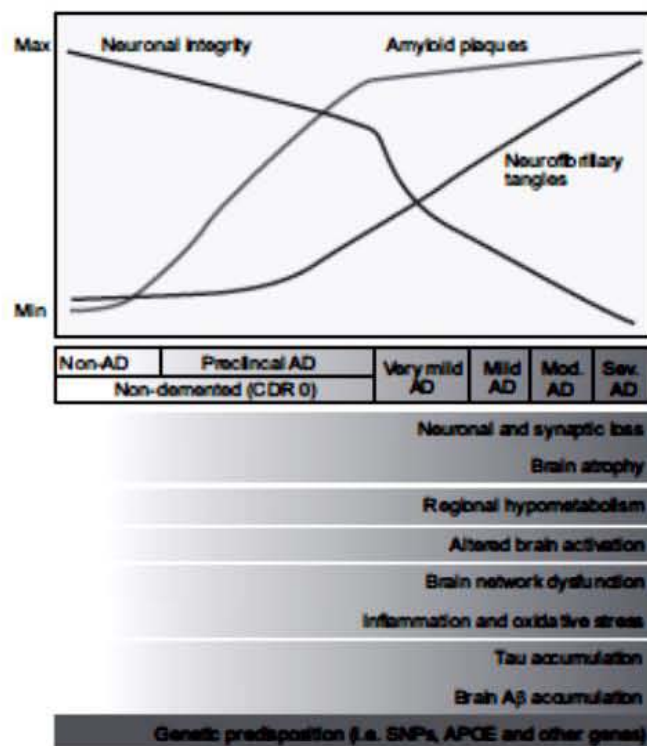


Fig. (1). Cognitive, clinical and biomarker changes in AD throughout the evolution of the pathology. $A\beta$ aggregation in the form of amyloid plaques occurs progressively over time in the brain of normal people who later develop AD. The preclinical stage of AD starts approximately 5 years before clear-cut cognitive deterioration. This preclinical stage includes increases in tau accumulation in the neocortex, inflammation and oxidative stress, beginning of neuronal and synaptic loss and brain atrophy, and decline of brain network connections and metabolism. Mild NCD due to AD becomes clinically detectable once neuronal and synaptic dysfunction as well as cell loss have reached some threshold, and amyloid deposition has almost reached its peak. As NCD due to AD progresses, NFT formation as well as neuronal and synaptic dysfunction, inflammation, cell death, and brain atrophy increase. Modified from [12].

(late-onset) AD and controls. In contrast, plasma A β 42 was found to be increased and A β 40 decreased in individuals with familial AD (early-onset) [18]. Mutations in presenilin 1 (PS-1), the catalytic subunit of the protease γ -secretase, result in familial AD. PS-1 familial AD-linked mutations associated with decreased γ -secretase activity result in altered membrane integration and catalytic site conformation, mechanisms associated to increased A β 42/A β 40 ratio [19]. Longitudinal studies indicated that A β 42 levels in plasma were significantly higher in cognitively normal individuals who converted to AD as compared to non-converters. Over time, A β 42 levels decreased in converters to AD, suggesting that plasma A β 42 might be a marker for progression, and not a diagnostic marker [18].

Plasma quantifications of A β 40 and A β 42 have not shown correlation either with brain A β , plaque levels [18] or CSF A β 42 or A β 40 [20]. The presence of A β deposition in the brain can be detected by amyloid imaging in combination with the measurement of CSF A β 42 concentration. Before AD clinical onset, some NFT development is present, and the acceleration of tau aggregation and neurodegeneration may mark the transition to the symptomatic phase. Increases in the CSF of total and phosphorylated tau begin 3-4 years before the onset of mild NCD, and make this transition detectable. The earliest symptoms and signs of cognitive decline caused by AD appear when A β accumulation in the brain is already approaching its maximal extent. On the other hand, moderate to severe dementia is accompanied by a peak in NFTs, oxidative stress, inflammation, synaptic and network dysfunction, and neuronal cell death. By the time mild NCD is present, densities of plaques and tangles are substantial, and neuronal loss is also significant in certain brain regions [12]. The CSF tau increase observed in AD may be explained by the release of tau from degenerating neurons and its subsequent diffusion [20].

Abnormal tau hyperphosphorylation is produced by a phosphorylation/dephosphorylation imbalance in the AD brain apparently caused by decreased protein phosphatase-2A activity. Brain tau is approximately three- to four-fold more hyperphosphorylated in AD than the normal. On one hand, AD phosphorylated tau sequesters normal MAPs from microtubules causing microtubule inhibition and disruption [21]. This microtubule disruption, in turn, possibly leads to axon degeneration (as Mandelkow and Mandelkow [22] propose), increasing tau levels in the cytosol [20]. On the other hand, AD phosphorylated tau bound to normal tau forms oligomers. This tau oligomers are sedimentable and self-assemble into paired helical and straight filaments in the form of NFTs, unlike the highly-soluble normal tau [21]. Tangle-intrinsic tau changes from full-length isoforms to microtubule binding region-only fragments, suggesting a significant role of proteolysis at both tau C and N termini in NFT formation. Truncated C-terminal tau fragments can sequester full-length tau in both mutant and wild-type forms [23]. NFTs are formed first in medial temporal structures (e.g., hippocampus and entorhinal cortex) and, as the disease progresses, extend to association areas in temporal, parietal, and frontal cortices [11]. These structures are, as above mentioned, also susceptible to amyloid-plaque damage, thus they frequently exhibit a combined pathology. In a study that compared different predictors using the Alzheimer's Disease

Neuroimaging Initiative data, researchers found that fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography (FDG PET) and episodic memory performance were the strongest predictors of progression from MCI to AD, whereas CSF tau and A β combined with FDG-PET were predictive of cognitive decline onset [24].

The main risk factor for most forms of dementia is advanced age. Onset before 65 years of age (early-onset AD) is very unusual and often suggests single gene mutations in at least one of three loci: APP, PS-1, and PS-2 [6]. The gene for APP maps on chromosome 21q21.2, and at least 7 different mutations in this gene cause early-onset familial AD. They are all missense mutations that change α -, β -, or γ -secretase cleavage sites, altering the normal APP proteolysis. The PS-1 gene is located on chromosome 14q24.3, and mutations in this gene account for most of autosomal familial AD cases. PS-1 codes for an integral membrane protein with 467-amino acids and eight transmembrane domains. PS-1 has been proposed to be involved in protein and membrane trafficking and in the regulation of intercellular signal transduction. Early-onset familial AD has been associated with more than 60 mutations of this gene, being most of them missense mutations. The PS-2 gene is located on chromosome 1q31-q42 and codes for a 448-amino acid protein which shares 67% of homology with the PS-1 protein, implying similar functions. Early-onset familial AD has been associated with two missense mutations of the PS-2 gene. Indirect evidence suggests that PS-1 and PS-2 proteins may mimic or cooperate with γ -secretase in APP processing [25]. Studies in individuals with autosomal dominant mutations leading to the development of early-onset AD show signs of disease long before onset: amyloid accumulation beginning at 20 years, neurodegeneration biomarkers at 10 years, and neuropsychological (Logical Memory Recall test) deficits 5 years before onset [26].

For late-onset AD, apolipoprotein E (ApoE) ϵ 4 allele is the strongest genetic risk factor currently known, conferring an approximate 3-fold increased risk in those who carry one copy of this allele compared with non-carriers [12]. Human ApoE is a 35 kDa glycoprotein that exists in three isoforms (ϵ 2, ϵ 3, and ϵ 4) which differ in sequence by one amino acid [27]. ApoE is an important regulator of lipoprotein metabolism in plasma, and plays a role in diverse processes including cholesterol transport, neuronal plasticity, and inflammation in the brain. Evidence suggests that ApoE influence the clearance of soluble A β and the aggregation propensity of A β by acting as an A β binding molecule. Approximately 50% of patients with AD are ϵ 4-positive, and A β deposition occurs earlier and to a greater extent in this population compared to ϵ 4-negative patients. Interestingly, two copies of ϵ 4 result significantly more pathological than one [12]. Age, family history, and head injury with loss of consciousness are epidemiological risk factors that affect AD risk. Furthermore, the risk that head injury leads to AD is higher (OR = 15-20) in patients with at least one ApoE ϵ 4 allele. On the other hand, higher education levels are associated with lower AD risk, may be due to the increase of cognitive reserve associated to more years of instruction [12].

The evaluation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) through genome-wide association studies (GWAS)

has provided evidence for new genetic risk factors, e.g. mutations in genes encoding apolipoprotein J/clusterin (CLU), phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein (PICALM), complement receptor 1 (CR1) [10,18-21], bridging integrator protein 1 (BIN1) [12, 28, 30, 31], disabled homolog 1 (DAB1) [18], sialic acid binding Ig-like lectin (CD33), membrane spanning 4A gene cluster (MS4A), CD2-associated protein (CD2AP), Ephrin receptor A1 (EPHA1) [12, 30, 31], translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog (TOMM40) [12], ATP-binding cassette transporter (ABCA7) [12, 30], FERM domain containing 4A (FRMD4A) [30], major histocompatibility complex class II DR β 5 and DR β 1 (HLA-DRB5, HLA-DRB1), protein tyrosine kinase 2 β (PTK2B), sortilin-related receptor L (DLR class) 1 (SORL1), and solute carrier family 24 (sodium/potassium/calcium exchanger) member 4 (SLC24A4) - Ras and Rab interactor 3 (RIN3) [31].

CLU is the most likely candidate for a new AD-associated gene. CLU protein seems to regulate the toxicity and conversion of A β into insoluble forms. CLU levels are elevated in certain conditions involving brain injury or chronic inflammation. In AD patients, the CLU protein has been found in amyloid plaques and the CSF. Moreover, CLU expression is increased in the cortex areas presenting the pathology. Also, APOE and CLU proteins cooperate in suppressing A β deposition. CLU levels increase according to the number of APOE- ϵ 4 alleles, suggesting an induction of CLU in individuals with low protein levels of ApoE [28].

PICALM, another gene consistently associated with AD, is prominently expressed at pre- and postsynaptic sites in neurons. PICALM is associated to clathrin-mediated endocytosis, and appears to direct the protein trafficking prominent in the fusion of synaptic vesicles to the presynaptic membrane during neurotransmitter release. Stereological and biochemical analyses have shown that cognitive defects correlate better with the AD-related reduction in synaptic density than with the accumulation of plaques and tangles. PICALM mutations could affect the risk of AD through endocytotic processing of APP, increasing A β production and release as a result. When the synaptic activity increases, more APP is taken into endocytotic compartments to be cleaved [28].

CR1, ABCA7, CD33 and EPHA1 are involved in the function of the immune system; BIN1, CD33, CD2AP participate in endocytosis and other processes of the cell membrane, and ABCA7 participates also in the lipid metabolism [12]. Surprisingly, a case control study with two Canadian populations found that (beyond age, sex, level of education, and ApoE ϵ 4 status) only SNPs in CR1, TOMM40, BIN1, and CD33 were significant risk factors for late-onset AD [32]. The population-attributable fractions for the above mentioned candidate genes are between 2.72-5.97%, compared to 20% for ApoE ϵ 4. There are SNPs (only seen in people with A β accumulation) in the MAPT gene and in protein phosphatase B (calcineurin), that do not affect AD progression. Evidence suggests that several cellular proteins, including RAGE, Fyn, tau, NADPH oxidase, prion protein, and EphB2 among others, may be mediating the damaging effects of A β and tau on neurons, glia, and the cells forming the neurovascular unit [12].

Vascular Disease (VaD)

Vascular cognitive disorder (VCD) is caused by ischemic and/or vascular lesions in different brain areas and neuronal networks and may result in deafferentation of frontal and limbic cortical structures and interruption of basal ganglia-cortical, cortico-cortical, and ascending pathways. Dementia related to vascular disorders is now described as "vascular dementia" (VaD) and "vascular cognitive impairment" (VCI). Some models explain the resultant cognitive decline in terms of damaged cortical and subcortical circuits and interactions with frontal-subcortical lesions or frontal atrophy [33]. Clinical data revealed an incidence of 15.8%, and a prevalence of VaD alone of 0.3% in 65-69 year-olds, which increased to 5.2% in individuals after 90 [34].

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke and L'Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) criteria used in VaD clinical trials require neuroimaging evidence of focal brain damage, focal clinical signs, and cognitive deficits linked to functional impairment in at least three cognitive domains, one of which must be memory [35]. Clinico-pathologic studies reported moderate sensitivity (average 50-56%) and variable specificity (range 64-98%, average 87%) for these criteria. The vessel disorders most frequently associated with VaD are atherosclerosis of cerebral arteries (AS), arteriosclerosis or cerebral small vessel disease (SVD), and cerebral amyloid angiopathy (CAA) [33]. VCI/VaD is the consequent pathology from vascular lesions producing cognitive deterioration. Patients with VCI exhibit multifold pathological changes which include a variety of large and small cerebrovascular and ischemic lesions of different extensions: focal, multifocal, or diffuse. There are three different patterns of vascular brain lesions that produce cognitive deterioration: 1. multi infarct VaD, 2. strategic infarct VaD, and 3. subcortical vascular encephalopathy. In multi infarct VaD, multiple micro, lacunar, and small or large infarcts are distributed throughout the gray matter. Strategic infarct VaD is characterized by infarcts in regions which play a key role in cognitive function. Subcortical vascular encephalopathy involves lesions in central and peripheral white matter that may be accompanied by small infarcts [36].

C-reactive protein, lipids, homocysteine, glucose, hemoglobin A1C, insulin, clotting factors, and fibrinogen have been proposed as plasma markers for VaD, even though CSF analyses have been more successful than those of blood to distinguish between different cognitive pathologies. VCI and subcortical ischemic vascular dementia (SIVD) patients show increased amounts of CSF albumin indicating a compromised BBB. A greatly increased CSF concentration of the neurofilament light subunit in SIVD patients is associated with white matter changes, which are consistent with the axonal damage characteristic of VCI [37].

VCI is present in several monogenic disorders (associated genes in parentheses): cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL (NOTCH 3); hereditary variants of CAA (APP, CYSTATIN C, and other genes); sickle-cell disease (HBB and other hemoglobin genes); Fabry disease (GLA); homocystinuria (CBS and other genes) [37]. It has been proposed that genetic risk associated to VaD consists of predis-

posing genes and genes regulating brain response to cardiovascular insult [38]. The two best studied monogenic forms of cerebrovascular disease are CADASIL and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D) [39]. CADASIL is the most prominent inherited form of SVD in relatively young adults [35, 40]. The main clinical features include migraine with aura, subcortical ischemic events, mood disturbances, and cognitive decline. The disease, usually manifesting before 60 years of age, has a progressive course, with severe disability and dementia in the advanced stage. The pathologic hallmark of the disease is the presence of granular osmiophilic material on electron microscope examination of the smooth muscle cells in cerebral and extracerebral vessels, including dermal arterioles [40]. CADASIL results from mutations in the Notch3 gene, which participates in the regulation of smooth muscle cell proliferation and differentiation [39]. Bianchi *et al.* [40] recently reported a Notch3 deletion mutation in intron 3 that leads to aberrant splicing and is associated with a pathologically confirmed CADASIL phenotype.

HCHWA-D is a syndrome of hemorrhagic strokes and cognitive impairment characterized by abnormal amyloid deposition in the walls of leptomeningeal arteries and cortical arterioles due to a mutation in the APP gene [39]. Furthermore, the A β E22Q mutation of HCHWA-D is related to VaD presence [41].

A bead-based proteome study analyzing sera of 30 VCI patients and 30 healthy controls identified twenty-four peptides whose expression differed significantly between groups. The peptide peak chosen for analysis matched the amino acid sequence of a fragment of the trace amine-associated receptor 6 (TAAR6); the sensitivity of the model was 95% and 80%, internally and externally validated, respectively, and whose specificity was 100% for both [42]. In a recent study, Kim *et al.* [43] suggested an association of VaD risk with a sequence variant of rs290227 in the spleen tyrosine kinase (SYK) gene that causes intron retention which, in turn, renders mature transcripts inappropriately. Another study in this respect, associated the ApoE- ϵ 4 allele with infarct/stroke dementia and SIVD, and the MTHFR gene with SIVD alone [44].

VCI has been associated with hypertension, diabetes, dyslipidemia, tobacco smoking, atrial fibrillation (Fig. 2), and novel risk factors, e.g. metabolic syndrome [45].

NCD due to Multiple Etiologies (Vascular Disease Plus Alzheimer's Disease)

Senile mixed dementia (MD) was first described as the association of vascular and degenerative lesions in the same demented patient by Delay and coworkers in 1962.

Recent studies indicate that there is a high percentage of cases presenting combined AD and cerebrovascular disease pathologies which may affect cognitive function through additive and synergistic interplays. AD and VaD are the most prevalent NCDs in the elderly; however, the distinction between isolated AD, VaD, and MD, remains one of the most difficult diagnostic challenges [46]. The incidence and prevalence of MD as evidenced by the combination of autopsy-proven A β plaques, NFTs, and multiple vascular or ischemic lesions is unknown, e.g. diverse autopsy studies provide prevalence estimates between 2 and 58%. A candidate differential diagnostic feature is that in AD and VCI, the vascular lesions frequently involve subcortical regions or are multiple microinfarcts, meanwhile in MD, large/hemispherical infarcts and multiple microinfarcts are more frequent. This features indicate also different mechanisms for each pathology [47]. A phenotypic analysis reported four different types of MD: mild/mixed dementia in 40.80%, moderate/mixed dementia in 24.21% of cases, dysexecutive in 21.97%, and amnesic in 13% [46, 48].

A study exploring genetic variants within the ApoE gene transcriptional regulatory region in association with sporadic AD, VaD and MD did not find any interaction for MD [49]. A lipidomics analysis reported that the levels of sulfatides and lysobisphosphatidic acids were progressively increased from control nondemented to SIVD to MD subjects in the temporal cortex gray matter. White matter phospholipid profiles indicated elevated membrane degradation in MD [50]. Kim and coworkers [51] observed no susceptibility associations to VaD when 13 SNPs previously associated with AD were analyzed in a study with 207 VaD patients and 207 sex-

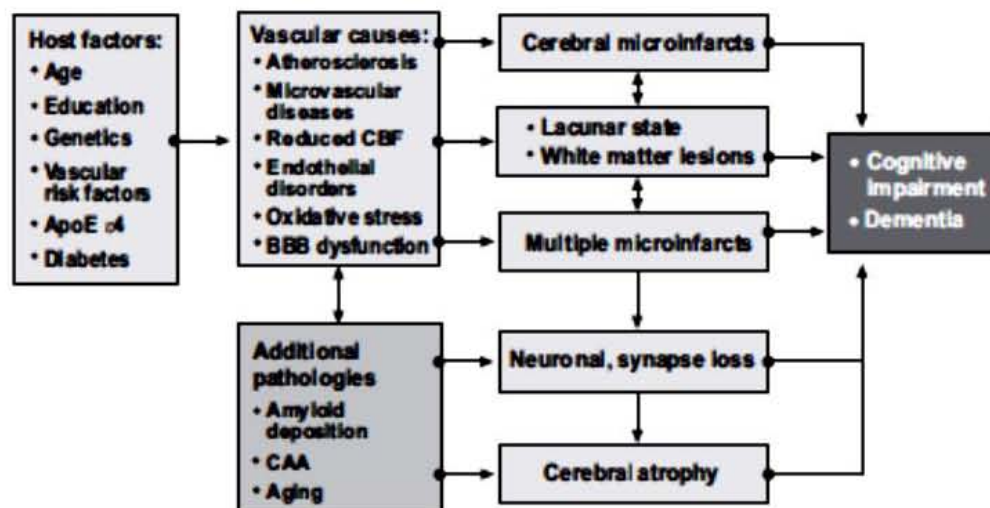


Fig. (2). Pathogenic factors for VCI/VaD. Modified from [33].

and age-matched controls. Also, decreased linkage to 20p13 including the *ANGPT4* gene in families with MD was also reported [52]. As a result, clear genetic markers for this NCD due to multiple etiologies remain to be found.

Lewy Body Disease (LBD)

Lewy Body Disease (LBD) is a neurodegenerative disorder that affects cognition, behavior, movement, and autonomic function characterized by fluctuating cognition, spontaneous Parkinsonism, and recurrent visual hallucinations [53]. It is estimated that LBD occur in 0% to 5% of individuals and that it accounts for 0% to 30.5% of NCD cases. According to the LBD Consortium, a diagnosis of LBD can be made when at least two of the three above-mentioned core features, or one core feature and one suggestive feature (repeated falls, syncope, transient loss of consciousness, neuroleptic sensitivity, systematized delusions, non-visual hallucinations) are present [54, 55].

LBD features a burden of α -synuclein (α Syn) pathology with widespread cortical Lewy bodies and AD-related pathology [56]. Synucleins are 123-to-143-amino-acid proteins localized in presynaptic terminals which may be involved in neurotransmission and/or synaptic organization. Lewy bodies are spherical structures found in the cytoplasm [54] of brainstem cells, specifically in the *substantia nigra* and *locus coeruleus*; however, these structures can also be found in the amygdala, frontal, cingulate, and inferior temporal cortices, and the peripheral nervous system [55].

Rapid eye movement sleep behavior disorder has been proposed to represent the prodromal phase of LBD and Parkinson's disease, as shown in a study with 44 participants, 36 of whom (82%) had developed a defined neurodegenerative syndrome after a 9- to 14-year follow-up, and patients who remained disease-free showed decreased striatal DAT binding [57].

Currently, there are no blood or CSF markers which can be used for diagnosis, to follow disease progression, or as an outcome parameter for intervention in LBD [53]. Among the studies aiming to set LBD genetic markers, Nalls *et al.* [58] found a significant association between glucocerebrosidase (*GBA1*) mutation carrier status and LBD, and the *GBA1* association with Parkinson's disease was confirmed. Also, a study with 150 AD patients, 50 LBD patients, and 279 healthy elderly controls showed that annexin A5 and ApoE $\epsilon 4$ are common plasma markers for AD and LBD [59]. Yet, Mulugeta *et al.* suggested CSF amyloid-38 as a diagnostic biomarker for LBD using the A-42/A-38 ratio to distinguish AD from LBD (with 78% sensitivity and 67% specificity) [53]. Moreover, missense mutations of the α Syn gene in exons 3 and 4 have been reported in familial LBD cases, but these findings could not be replicated by other studies. In addition, familial LBD has been strongly associated to a region of chromosome 2, 2q35-q36 [54, 60].

Parkinson's Disease

In NCD due to Parkinson's disease, the motor and other symptoms of Parkinson's disease are present at least one year before major NCD is established, whereas symptoms begin shortly before, or concurrent with, motor symptoms in major or mild NCD. Approximately 75% of the individuals with

Parkinson's disease develop major NCD [5]. There is a synergistic pathological effect derived from the interaction between α Syn and AD pathology that is responsible for the cognitive decline in NCD due to Parkinson's disease. A number of genetic factors is associated to changes in the risk for presenting NCD due to Parkinson's disease, i.e. triplications in the α Syn gene increase this risk, while parkin mutations reduce this risk [61]. A recent study with 343 Parkinson's disease patients, out of which 72 patients presented NCD, reported that serum uric acid levels were not different between Parkinson's disease patients with or without major NCD and no significant association was detected between any single SNP and the risk of NCD due to Parkinson's disease [62].

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD)

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) comprises a group of diverse neurodegenerative disorders of unknown etiology that may lead to early-onset major NCD and can appear before 30 years-old as well as during aging. Most FTLD cases are diagnosed between 45 and 64 years of age [63, 64]. According to the frontotemporal dementia consensus criteria, FTLD encompasses progressive degenerative changes in behavior, executive function, and/or language, which can be separated into three syndromes: behavioral frontotemporal dementia, semantic dementia, and progressive non-fluent aphasia. The behavioral variant includes progressive behavioral and executive function decline with predominantly-frontal atrophy. Semantic dementia comprises anomia and asymmetrical anterior temporal atrophy. Progressive non-fluent aphasia comprehends motor speech deficits with predominantly left peri-sylvian atrophy [64]. FTLD pathology includes striatum degeneration and bilateral atrophy of the frontal and anterior temporal lobes [63]. Currently utilized CSF biomarkers for the evaluation of neurodegenerative diseases include total tau protein (t-tau), phosphorylated tau 181 (p-tau 181), and A β 42. A recent study found FTLD to be associated with a higher A β 42:A β 40 ratio compared to AD [64].

Excluding depression, one-third to one-half of familial FTLD cases present an autosomal dominant inheritance pattern and up to 40% of total FTLD cases report a family history of neurodegenerative illness [65]. Autosomal dominant FTLD has been importantly associated to specific genes, i.e. (i) *MAPT*, encoding the microtubule-associated protein tau, (ii) *PGRN*, encoding the protein progranulin, and (iii) *C9ORF72*, a hexanucleotide repeat expansion on chromosome 9. Four other genes are responsible for a minority of FTLD cases as follows: *VCP* (vasolin-containing protein), *CHMP2B* (chromatin-modifying protein 2B), *TDP-43* (transactive DNA-binding protein), and *FUS*. As well, mutations in *TARDBP* have been described. Currently, no *in vivo* biomarkers have been identified that reliably reflect the underlying neuropathology of FTLD, such as tau, TDP-43, or *FUS* [64]. In 2005, mutations in the gene coding for *CHMP2B*, located on chromosome 3p11.2, were discovered in a large Danish cohort with familial FTLD [66].

Tau mutations on chromosome 17, which cause autosomal dominant frontotemporal dementia with Parkinsonism (FTDP-17), increase 4-R:3-R tau ratio or missense protein mutations, both of which are more easily abnormally hyper-

phosphorylated than the wild-type protein. The missense tau mutations G272V, P301L, V337M, and R406W are more readily hyperphosphorylated and self-aggregated into filaments, which may be responsible for the early onset, severity, and autosomal dominance in FTDP-17 [21].

DISCUSSION

As a nosologic entity, dementia constitutes a wide group of diseases with common behavioral, pathologic, and genetic characteristics. Over the years, the description of newly discovered genes and their mechanisms of action have made it necessary to adjust the definitions and criteria for each dementia type. Nevertheless, many genetic markers remain to be studied in order to define whether and how they are involved in a specific NCD type. An example of such limitations is a study of a cohort of 200 VaD patients, 407 late-onset AD patients, and 405 cognitively-healthy control sub-

jects who were genotyped for the C allele of chromosome 9p21.3. Chromosome 9p21.3 was found to be associated with both VaD (95%, $P < 0.01$) and late-onset AD (95%, $P < 0.01$) after adjusting for ApoE $\epsilon 4$ carrier status and other vascular risk factors significantly [67]. Also, a model to predict incident AD did not improve its results after adding CLU and PICALM to the considered variables of age, sex and ApoE, even though these genes have been confirmed to be associated with AD (changes in the Rotterdam Study from 0.847 to 0.849, and from 0.702 to 0.705 in the Cardiovascular Health Study) [29]. By contrast, a study in 207 VaD patients and 207 sex- and age-matched controls found no significant associations between VaD susceptibility and 13 selected AD-associated SNPs: three intergenic variants in chromosomes 9, 15, and 19, and intragenic variants within angiotensin I-converting enzyme (ACE), ApoE (based on haplotypes $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, and $\epsilon 4$ of two SNPs), brain derived neurotrophic factor (BDNF; intron 9 and exon 11), death-

Table 1. NCD etiological subtypes, their characteristics, pathologies and genetic markers [5, 6].

NCD Etiological Subtype	Characteristics	Neuropathology	Genetic Markers
Alzheimer's Disease (AD)	<ul style="list-style-type: none"> Impaired memory, apathy and depression Gradual onset 	<ul style="list-style-type: none"> Cortical amyloid plaques and neurofibrillary tangles 	<ul style="list-style-type: none"> Aβ42 Aβ42 / Aβ40 Tau SNPs (CLU, PICALM, CR1, BIN1, DAB1, CD2AP, TOMM40, EPHA1, CD33, FRMD4A) ApoE $\epsilon 4$
Vascular Disease (VaD)	<ul style="list-style-type: none"> Similar to AD, but memory is less affected and mood fluctuations more prominent Physical frailty Stepwise onset 	<ul style="list-style-type: none"> Cerebrovascular disease Single infarcts in critical regions, or more diffuse multi-infarct disease 	<ul style="list-style-type: none"> APP Notch3 Cystatin C, GLA, CBS, SYK, TAAR6 Aβ E22Q ApoE $\epsilon 4$
Multiple Etiologies	<ul style="list-style-type: none"> More than one etiological process (i.e., VaD and AD, or AD and LBD) 	<ul style="list-style-type: none"> Neuropathological features for more than one etiological process 	<ul style="list-style-type: none"> APOE? ??????
Lewy Body Disease (LBD)	<ul style="list-style-type: none"> Marked fluctuation in cognitive ability Visual hallucinations Parkinsonism (tremor and rigidity) 	<ul style="list-style-type: none"> Cortical Lewy bodies (αSyn) 	<ul style="list-style-type: none"> 2q35-q36 GBA1 Annexin A5 ApoE $\epsilon 4$ A-42/A-38 ratio αSyn
Parkinson's Disease	<ul style="list-style-type: none"> Gradual cognitive decline following Parkinson's disease onset Apathy, depressed mood, anxiety REM sleep disorder Excessive daytime sleepiness 	<ul style="list-style-type: none"> Cortical Lewy bodies (αSyn) 	<ul style="list-style-type: none"> αSyn Parkin mutations
Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD)	<ul style="list-style-type: none"> Personality changes Mood changes Disinhibition Language difficulties 	<ul style="list-style-type: none"> No single pathology -damage limited to frontal and temporal lobes 	<ul style="list-style-type: none"> τ-tau, p-tau181 and Aβ42 Aβ42/Aβ40 ratio MAPT, PGRN, C9ORF72, VCP, CHMP2B, TDP-43, FUS, TARDBP Tau

associated protein kinase 1 (DAPK1), eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2 (EIF2AK2), GRB-associated binding protein 2 (GAB2), and golgi membrane protein 1 (GOLM1; introns 2 and 3) genes [51].

Furthermore, LBD patients have less gray matter atrophy in the medial temporal lobe than AD patients. On the other hand, LBD patients have increased atrophy in subcortical gray matter (i.e., putamen and basal forebrain) and white matter (i.e., dorsal midbrain and pons) than AD patients. Another distinctive feature of LBD is cardiac sympathetic denervation (even in the prodromal state), which is not present in AD. Patients with LBD typically show greater impairment in visuospatial functioning, measures of attention, and executive function compared to AD patients. Additionally, patients are diagnosed with LBD when cognitive impairments or hallucinations occur before, or within a year from the Parkinsonism onset. If Parkinsonism precedes cognitive impairment by more than a year, Parkinson's disease is diagnosed [55].

Recently discovered genetic factors that are associated with endocrine and mitochondrial dysfunction and may have a role in accelerating disease onset and mechanisms are being studied. Older age, genotypes, and family history are consistent, non-modifiable risk factors for NCD, however, cognitive reserve, cardiovascular function, lifestyle and psychosocial environment are modifiable risk factors and, thus, potential treatment targets [68]. In addition to the main pathological features of AD, deficiencies in S-adenosylmethionine (SAM), vitamin B12, and folate are found in these patients. As a result, gene promoter methylation with upregulation of AD-associated genes is triggered by these deficiencies. B vitamin deprivation enhances amyloid-beta deposition in mice [69]. As well, there are environmental risk factors for AD such as cholesterol, diet [70], head trauma [71], posttraumatic stress disorder [72, 73], and reduced levels of exercise [70, 74] that are potentially modifiable. Nevertheless, the highest risk rate for AD is related to the early years of life. Thus, the etiology of dementias, particularly AD, can be explained considering the neuropathological features as well as the environmental factors associated with the disease. Lahiri *et al.* [75] have proposed a Latent Early-Life Associated Regulation (LEARn) multifactorial model, which postulates that epigenetic changes in the expression of specific genes due to the exposure to environmental agents such as diet, toxic substances, and intrinsic factors (e.g., cytokines), produce pathological results only until significantly later in life. Potentially harmful environmental agents may become latent and be present again at maturity or senescence increasing production of A β and possibly inducing neurodegeneration and dementia later in life [76]. This model considers not only associated genes but also non-genetic risk factors to explain the AD etiology. Thus, no single factor is considered either necessary or sufficient positing polygenic and multifactorial AD causes [75]. This approach could also be used in order to achieve better understanding of the various NCD etiologies.

In order to delay and prevent disease onset by interventions directed to these modifiable factors, it is necessary to identify dementia before or during its asymptomatic phase, which may be increasingly possible through the assessment of appropriate genetic markers.

This review aims to summarize the definitions, criteria, pathologies, and genetic markers for the most common NCD etiological subtypes (Table 1). As life expectancy increases worldwide and research on aging-related pathologies advances, a consensus on conceptual and diagnostic criteria acquires more relevance in order to join efforts to develop and implement more accurate and effective treatments.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Dr. Jimena Sandoval Arroyo for her suggestions on this manuscript. The authors also acknowledge Leonor Casanova, Lourdes Lara and Bertha Esquivel for administrative support, and Dr. Dorothy Pless for proof-reading. This work was supported by PAPIIT project IN225414. Susana A. Castro Chavira is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and received fellowship with registry no. 210873 from CONACYT.

REFERENCES

- [1] World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: A public health priority. First Edit. United Kingdom: 2012.
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7(3): 263-9 (2011).
- [3] Blazer D. Neurocognitive disorders in DSM-5. *Am J Psychiatry* 170(6): 585-7 (2013).
- [4] Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste D V, Paulsen JS, *et al.* Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *Am J Geriatr Psychiatry* 19(3): 205-10 (2011).
- [5] (American Psychiatric Association). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th editio. Arlington,VA: American Psychiatric Association; 2013.
- [6] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report. 2009.
- [7] Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly—an update. *J Alzheimers Dis* 9(3): 61-70 (2006).
- [8] Gill DP, Hubbard R A, Koepsell TD, Borrie MJ, Petrella RJ, Knopman DS, *et al.* Differences in rate of functional decline across three dementia types. *Alzheimer's Dement* 9(5): S63-71 (2013).
- [9] Breitve MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, Rongve A, Bremnick K, Janvin C, *et al.* A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* 6 (5-8): 53 (2014).
- [10] Carrillo MC, Dean R A, Nicolas F, Miller DS, Berman R, Khachaturian Z, *et al.* Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 9(5): 594-601 (2013).
- [11] Karantzoulis S, Galvin JE. Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. *Expert Rev Neurother* 1 (11): 1579-91 (2011).
- [12] Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 3(77): 77ra1 (2011).
- [13] Müller UC, Zheng H. Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harb. Perspect Med* 2 (2): a006288 (2012).
- [14] White AR, Multhaup G, Maher F, Bellingham S, Camakaris J, Zheng H, *et al.* The Alzheimer's disease amyloid precursor protein modulates copper-induced toxicity and oxidative stress in primary neuronal cultures. *J Neurosci* 19(21): 9170-9 (1999).

- [15] Maynard CJ, Cappai R, Volitakis I, Cherny RA, White AR, Beyreuther K, et al. Overexpression of Alzheimer's disease amyloid-beta opposes the age-dependent elevations of brain copper and iron. *J Biol Chem* 277(47): 44670-6 (2002).
- [16] Baumkötter F, Schmidt N, Vargas C, Schilling S, Weber R, Wagner K, et al. Amyloid precursor protein dimerization and synaptic function depend on copper binding to the growth factor-like domain. *J Neurosci* 34(33): 11159-72 (2014).
- [17] Coppus AMW, Schuur M, Vergaar J, Janssens ACJW, Oostra BA, Verbeek MM, et al. Plasma β amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Aging* 33(9): 1988-94 (2012).
- [18] Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee S-Y, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A β 42 in humans. *Ann Neurol* 59(3): 512-9 (2006).
- [19] Wangren J, Lara P, Ojemalm K, Maioli S, Moradi N, Chen L, et al. Changed membrane integration and catalytic site conformation are two mechanisms behind the increased A β 42/A β 40 ratio by presenilin 1 familial Alzheimer-linked mutations. *FEBS Open Bio* 4: 393-406 (2014).
- [20] Craig-Schapiro R, Fagan AM, Holtzman DM. Biomarkers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 35(2): 128-40 (2009).
- [21] Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 7(8): 656-64 (2010).
- [22] Mandelkow EM, Mandelkow E. Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 9(11): 425-7 (1998).
- [23] Gendreau KL, Hall GF. Tangles, Toxicity, and Tau Secretion in AD - New Approaches to a Vexing Problem. *Front Neurol* 4: 160 (2013).
- [24] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Raiman EM, Foster NL, Aisan PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology* 75(3): 230-8 (2010).
- [25] Maimone D, Domimici R, Grimaldi LM. Pharmacogenomics of neurodegenerative diseases. *Eur J Pharmacol* 413(1): 11-29 (2001).
- [26] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367(9): 795-804 (2012).
- [27] Schipper HM. Apolipoprotein E: implications for AD neurobiology, epidemiology and risk assessment. *Neurobiol Aging* 32(5): 778-90 (2011).
- [28] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Hamshere M, Pahwa JS, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nat Genet* 41(10): 1088-1093 (2009).
- [29] Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Bonds M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA* 303(18): 1832-40 (2010).
- [30] Lambert J-C, Grenier-Boley B, Harold D, Zelenika D, Chouraki V, Kamatani Y, et al. Genome-wide haplotype association study identifies the FRMD4A gene as a risk locus for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 18(4): 461-70 (2013).
- [31] Lambert Jean-Charles Ibrahim-Verbaas, Carla A Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet* 45(12): 1452-8 (2013).
- [32] Omoumi A, Fok A, Greenwood T, Sadovnick A D, Feldman HH, Hsiung G-YR. Evaluation of late-onset Alzheimer disease genetic susceptibility risks in a Canadian population. *Neurobiol Aging* 35(4): 936.e5-12 (2014).
- [33] Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci* 17 (2013).
- [34] Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci* 270(1-2): 1-12 (2008).
- [35] Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 19(2): 425-37 (2013).
- [36] Thal DR, Grimberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol* 47(11): 816-24 (2012).
- [37] Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37(9): 2220-41(2006).
- [38] Barntin L, Cagnin A. Vascular cognitive disorder. A biological and clinical overview. *Neurochem Res* 35(12): 1933-8 (2010).
- [39] Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT, Hachinski V. Genetics of vascular cognitive impairment: the opportunity and the challenges. *Stroke* 37(1): 248-55 (2006).
- [40] Bianchi S, Dotti MT, Gallus GN, D'Eramo C, Di Donato I, Bernardi L, et al. First deep intronic mutation in the NOTCH3 gene in a family with late-onset CADASIL. *Neurobiol Aging* 34(9): 2234.e9-12 (2013).
- [41] Maat-schieman M, Roos R, Duinen S Van. Review Article Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis- Dutch type 288-297 (2005).
- [42] Xi L, Fanjian Z, Yumin L, Yunwen L, Hongbin W. Serum biomarkers of vascular cognitive impairment evaluated by bead-based proteomic technology. *Neurosci Lett* 463(1): 6-11 (2009).
- [43] Kim HJ, Ye BS, Yoon CW, Cho H, Noh Y, Kim GH, et al. Effects of APOE ϵ 4 on brain amyloid, lacunar infarcts, and white matter lesions: a study among patients with subcortical vascular cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 34(11): 2482-7 (2013).
- [44] Jones EL, Kalaria RN, Sharp SI, O'Brien JT, Francis PT, Ballard CG. Genetic associations of autopsy-confirmed vascular dementia subtypes. *Dement Geriatr Cogn Disord* 31(4): 247-53 (2011).
- [45] Rincon F, Wright CB. Vascular cognitive impairment. *Curr Opin Neurol* 26(1): 29-36 (2013).
- [46] Zakry D, Hanu J-J, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc* 50(8): 1431-8 (2002).
- [47] Jellinger K a, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 257(1-2): 80-7 (2007).
- [48] Libon DJ, Drabick DAG, Giovannetti T, Price CC, Bondi MW, Eppig J, et al. Neuropsychological syndromes associated with Alzheimer's/vascular dementia: a latent class analysis. *J Alzheimer Dis* 42(3): 999-1014 (2014).
- [49] Trebanova M, Slaba E, Habalova V, Gdovinova Z. The role of the -427T/C apolipoprotein E promoter polymorphism in the pathogenesis of Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia. *J Neural Transm* 116(3): 339-44 (2009).
- [50] Lam SM, Wang Y, Duan X, Wenk MR, Kalaria RN, Chen CP, et al. The brain lipidomes of subcortical ischemic vascular dementia and mixed dementia. *Neurobiol Aging* 35(10): 2369-81 (2014).
- [51] Kim Y, Kong M, Lee C. Lack of common genetic factors for susceptibility to vascular dementia and Alzheimer's disease. *Gene* 497(2): 298-300 (2012).
- [52] Sillen A, Brohede J, Liljas L, Forsell C, Andrade J, Odeberg J, et al. Linkage to 20p13 including the ANGPT4 gene in families with mixed Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Hum Genet* 55(10): 649-55 (2010).
- [53] Hanagasi H a, Bilgic B, Emre M. Neuroimaging, Biomarkers, and Management of Dementia with Lewy Bodies. *Front Neurol* 151(2013).
- [54] Armstrong R a. Visual signs and symptoms of dementia with Lewy bodies. *Clin Exp Optom* 95(6): 621-30 (2012).
- [55] Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* (2013).
- [56] Jellinger K a. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol* 256: 270-9 (2009).
- [57] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, Molinuevo JL, Valldeoriola F, Sarradell M, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12(5): 443-53 (2013).
- [58] Nalls MA, Duran R, Lopez G, Kurzawa-Akanbi M, McKeith IG, Chinnery PF, et al. A multicenter study of glucocerebrosidase mutations in dementia with Lewy bodies. *JAMA Neurol* 70(6): 727-35 (2013).
- [59] Sohma H, Imai S-I, Takei N, Honda H, Matsumoto K, Utsumi K, et al. Evaluation of annexin A5 as a biomarker for Alzheimer's disease and dementia with lewy bodies. *Front Aging Neurosci* (2013).
- [60] Meens B, Nuytens K, Crosiers D, Engelborghs S, Peeters K, Mstrheijssens M, et al. Comprehensive genetic and mutation analysis of familial dementia with Lewy bodies linked to 2q35-q36. *J Alzheimer Dis* 20(1): 197-205 (2010).

- [61] Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 29(5): 634-50 (2014).
- [62] Gonzalez-Aramburu I, Sanchez-Juan P, Sierra M, Fernandez-Juan E, Sanchez-Quintana C, Berciano J, *et al*. Serum uric acid and risk of dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 20(6): 637-9 (2014).
- [63] Snowden JS. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 180(2): 140-143 (2002).
- [64] Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 26 (10): 841-70 (2012).
- [65] Wittanberg D, Possin KL, Rascovaly K, Rankin KP, Miller BL, Kramer JH. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol Rev* 18(1): 91-102 (2008).
- [66] Pan X-D, Chen X-C. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener* 2(1): 8 (2013).
- [67] Emanuele E, Lista S, Ghidoni R, Binetti G, Cereda C, Benussi L, *et al*. Chromosome 9p21.3 genotype is associated with vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32(7): 1231-5 (2011).
- [68] Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Arch Med Res* 43(8): 600-8 (2012).
- [69] Fuso A, Nicolai V, Cavallaro RA, Ricceri L, D'Anselmi F, Coluccia P, *et al*. B-vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain S-adenosylhomocysteine, depletes brain S-adenosylmethionine, and enhances PS1 and BACE expression and amyloid-beta deposition in mice. *Mol Cell Neurosci* 37 (4): 731-46 (2008).
- [70] Deckers K, van Bortel MPJ, Schiepers OJG, de Vugt M, Muñoz Sanchez JL, Anstey KJ, *et al*. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(3): 234-46 (2015).
- [71] Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giros A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7): 857-62 (2003).
- [72] Qureshi SU, Kimbrell T, Pyne JM, Magruder KM, Hudson TJ, Petersen NJ, *et al*. Greater prevalence and incidence of dementia in older veterans with posttraumatic stress disorder. *J Am Geriatr Soc* 58(9): 1627-33 (2010).
- [73] Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K, Barnes D, Covinsky KE, Neylan T, *et al*. Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Arch Gen Psychiatry* 67(6): 608-13 (2010).
- [74] Williams PT. Lower Risk of Alzheimer's Disease Mortality with Exercise, Statin, and Fruit Intake. *J Alzheimers Dis* 44(4): 1121-9 (2015).
- [75] Lahiri DK, Maloney B, Basha MR, Ge YW, Zawia NH. How and when environmental agents and dietary factors affect the course of Alzheimer's disease: the "LEARn" model (latent early-life associated regulation) may explain the triggering of AD. *Curr Alzheimer Res* 4(2): 219-28 (2007).
- [76] Maloney B, Sambamurti K, Zawia N, Lahiri DK. Applying epigenetics to Alzheimer's disease via the latent early-life associated regulation (LEARn) model. *Curr Alzheimer Res* 9(5): 589-99 (2012).

Received: August 30, 2014

Revised: January 18, 2015

Accepted: January 20, 2015

Compensatory larger cortical thickness in healthy elderly individuals with electroencephalographic risk for cognitive decline

Susana A. Castro-Chavira^a, Fernando A. Barrios^a, Erick H. Pasaye^a, Graciela C. Alatorre-Cruz^b and Thalía Fernández^a

Excess theta electroencephalographic (EEG) activity has been described as an accurate predictor for cognitive decline at least 7 years before symptom presentation. To test whether this predictor for cognitive decline correlates with structural changes in the brains of healthy elderly individuals, we compared the magnetic resonance structural images of healthy individuals with excess of theta activity [group with a risk for cognitive decline, risk group (RG); $n = 14$] with healthy controls with normal EEG activity (control group; $n = 14$). Neuropsychological and epidemiological analyses showed significant differences in only two features: more years of education and better performance in the visuospatial process task in the control group. Voxel-based morphometry results were not conclusive, but showed tendencies toward larger volumes in the prefrontal and parietal lobes, and smaller volumes in the right temporal lobe, right occipital lobe, and left cerebellum for the RG; these tendencies are in agreement with those proposed by the posterior–anterior shift in an aging model. Cortical-thickness analyses yielded a significant correlation between cortical thickness and years of education in the prefrontal and inferior-temporal regions, and larger cortical thickness in the RG, independent of age and years of education, in the right superior temporal region. These results suggest changes in the cortical

thickness of structures related to memory and visuospatial functions in healthy, cognitively normal individuals before the appearance of cognitive decline. Thus, the performance of healthy elderly individuals with EEG risk may only be slightly different from normal because of compensation mechanisms allowing them to fulfill daily-life tasks, masking structural changes during preclinical neurocognitive disorders. *NeuroReport* 27:710–715
Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

NeuroReport 2016, 27:710–715

Keywords: age-related neurocognitive disorder, aging, cognitive-decline risk, compensatory changes, cortical thickness, electroencephalographic theta activity, MRI posterior–anterior shift in an aging model, quantitative electroencephalography, voxel-based morphometry

^aDepartment of Behavioral and Cognitive Neurobiology, Institute of Neurobiology, Campus Juriquilla-Querétaro (Departamento de Neurobiología Conductual y Cognitiva, Instituto de Neurobiología) and ^bIztacala School of Higher Studies (Facultad de Estudios Superiores Iztacala), National Autonomous University of Mexico (Universidad Nacional Autónoma de México), Mexico

Correspondence to: Thalía Fernández, PhD, Department of Behavioral and Cognitive Neurobiology, Institute of Neurobiology, National Autonomous University of Mexico; 3001 Juriquilla Boulevard, Querétaro 76230, Mexico
Tel: +52 442 192 8100 x124; fax: +52 442 238 1005;
e-mail: thaliaf@yahoozon.mx

Received 5 April 2016 accepted 22 April 2016

Introduction

Anatomical, cellular, and molecular changes in the brains of older adults start several years before behavioral evidence of cognitive decline appears as shown widely for dementia because of Alzheimer's disease [1]. Although Alzheimer's disease is the most prevalent etiology for dementia, and thus the most extensively studied, other etiologies, such as vascular and Lewy body diseases, have also been proven to be preceded by the above-mentioned changes before behavioral symptom presentation [2,3].

Task performance may remain unaffected because of compensatory functional changes, which can occur as an adaptive mechanism to fulfill task demands [4], given the above-mentioned age-related cellular and anatomical changes. Therefore, abnormal electroencephalographic activity may co-occur with morphological changes in the brain and, thus, indicate a risk of developing cognitive decline.

The longitudinal electroencephalographic (EEG) study of Pritchard and collaborators evaluated 44 healthy elderly individuals with subjective complaint of memory loss not confirmed by cognitive testing as evaluated using the Global Deterioration Scale (GDS). After 7–10 years, the individuals were again cognitively assessed, and 63% had converted to mild cognitive impairment or dementia. Then, the EEG recordings made at the beginning of the study were analyzed with the individuals assigned to one of the two groups: individuals who remained cognitively healthy and individuals who presented some degree of cognitive decline. The EEG absolute and relative powers of frequencies in the theta band were significantly higher than the norm ($P < 0.0001$) in the individuals who developed cognitive decline after 7–10 years. An $R^2 = 0.93$ between the baseline quantitative EEG features and probability of future decline and an overall predictive accuracy of 90% were obtained, suggesting that baseline quantitative EEG is highly sensitive and

specific when used as a differential predictor of cognitive state in the normal elderly [5]. In this study, two groups were formed using the cerebral theta activity as the main criterion indicating EEG risk for dementia: normal EEG or control group (CG) and EEG with excess of theta or group with risk for cognitive decline [risk group (RG)].

However, cortical volume reduction is found in elderly individuals presenting cognitive deterioration as reported widely for mild cognitive impairment and dementia [6]. The participants of our study did not present signs for cognitive decline, which suggests that changes in the brain cortex might differ from those found in patients with neurocognitive disorder. Voxel-based morphometry (VBM) and cortical thickness analyses were carried out to test the hypothesis that structural differences in brain accompany excess theta EEG activity in healthy elderly individuals.

Methods

Participants

Twenty-eight right-handed healthy individuals older than 60 years of age (61–83 years old) without neurological or psychiatric disorders were selected from a total of 80 volunteers recruited during radio and local TV interviews and public seminars. Participants were cognitively normal as evaluated using the Mini-Mental State Examination test, the GDS, and the Wechsler adult intelligence scale-III, were actively either studying or working, had finished secondary education (equivalent to high school), showed no hazardous or harmful use of alcohol as indicated by the Alcohol Use Disorders Identification Test, did not present depression as evaluated by the Geriatric Depression Scale of Yesavage, and had a perceived quality of life over 69% as assessed with the Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire. Participants' blood count, cholesterol, triglycerides, glucose, and thyroid stimulating hormone levels were normal.

Participants signed forms of informed consent and were treated according to the Declaration of Helsinki and the Official Mexican Norms for experiments with human subjects. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Neuropsychological assessment

Participants were also evaluated using the NEUROPSI: Brief Neuropsychological Screening Test, which evaluates cognitive function in the following areas: attention, memory coding or retrieval, language, reading comprehension, writing, and executive functions, and is standardized for the Mexican population with respect to age group and number of years of education.

Baseline electroencephalogram recording and analysis

EEG recordings were acquired using the Track Walker IV software of the MEDICID-IV equipment (Neuronic SA de CV, Mexico) in a sound-buffered dimly lit room with the participant seated in a comfortable chair and with the eyes closed. EEGs were recorded in the 19 leads of the 10–20 International System at a sampling rate of 5 ms considering the linked earlobes as a reference. Absolute and relative power measures were obtained for four frequency bands: delta (1.5–3.5 Hz), theta (4–7.5 Hz), alpha (8–12.5 Hz), and beta (13–19 Hz). The quantitative off-line analysis yielded Z scores calculated according to norms for the age group for absolute and relative power corrected by Geometric Power [7] in every frequency band. Two groups, each including 14 participants, were created: a control group with normal EEG (CG; $n=14$; mean age = 67.69; SD = 5.0223) and a group with excess EEG theta activity called the RG ($n=14$; mean age = 71.01; SD = 6.1707). A nonparametric permutation analysis [8] showed significant differences ($P < 0.0001$) between CG (mean value = 0.5664) and RG (mean value = 2.8636) for the maximum Z score in the theta frequency band.

Magnetic resonance imaging acquisition

Three-dimensional high-resolution T1-weighted sagittal images were acquired using a SPGR BRAVO sequence in a Discovery MR750 3.0T scanner (General Electric (R), Waukesha, Wisconsin, USA) at the Magnetic Resonance Unit of the Instituto de Neurobiología of UNAM. A PU-filter was applied at the original SPGR-BRAVO sagittal sequence on the MR scanner system, yielding 124 sagittal slices at a $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ resolution.

Voxel-based morphometry analysis

T1 structural images were analyzed using the VBM protocol [9] and the FSL tools [10] of the FSL software [11]. For the preprocessing procedure, brains were extracted and then the gray matter was segmented. Afterwards, nonlinear registration to the MNI 152 standard space was carried out [12]. A left–right symmetric, study-specific template was created using the images of all participants by averaging and flipping along the x-axis. Then, the native gray matter images were nonlinearly registered to the template. To avoid local alteration because of the nonlinear component of the spatial transformation, images were modulated as well. Afterwards, the modulated images were smoothed with a 3 mm sigma using an isotropic Gaussian kernel. Permutation-based nonparametric testing with correction for multiple comparisons across space was used to carry out voxel-wise general linear model analysis. The randomise tool of the FSL software was used for nonparametric permutation inference on the neuroimaging data [13].

Cortical thickness analysis

The images were preprocessed using the Adaptive Optimized Nonlocal Means filter of the Image Denoising Package (Pierick Coupé and José Manjón, France). This filter was designed for spatially varying noise typically present in parallel imaging using integrated noise estimation [14].

The denoised images were then processed with Free Surfer software and a statistical group analysis in the Q-Dec application of the above-mentioned software was used to perform inter-participant/group averaging and inference on the morphometry data.

Results

Demographics and cognitive assessment

The two groups showed no significant differences in age, sex, Mini-Mental State Examination, or GDS scores as evaluated by nonparametric permutation analyses. However, significant differences between groups were found in the number of years of education, with an average of 20.14 years for the CG, whereas the RG studied an average of 16.07 years ($P=0.03$). The permutation analysis showed no significant differences between the groups in any of the Wechsler adult intelligence scale quotients or indices. For the NEUROPSI test, only the visuospatial process task showed significant differences between groups when analyzed using a nonparametric permutation analysis ($P=0.01$).

MRI voxel-based morphometry analysis

The voxel-based morphometry analysis showed no significant differences between groups; however, tendencies were observed (Fig. 1, uncorrected $P > 0.95$).

MRI cortical thickness analysis

The Q-Dec analysis for volume did not show differences between groups. Then, a cortical thickness analysis was carried out and a correlation between cortical thickness and years of education was observed in the left prefrontal and inferior temporal cortical brain regions (Table 1 and Fig. 2). According to the automated labeling system of Desikan *et al.* [15], the prefrontal regions showing this correlation included the rostral middle frontal, pars triangularis, pars orbitalis, medial orbital frontal, and frontal pole and the temporal regions included the temporal pole, inferior temporal, and fusiform regions.

However, although there were no significant differences between groups in age, a well-known inverse correlation between age and cortical thickness has been reported [9,16]; therefore, age and years of education were selected as nuisance variables for the analyses of differences between groups. There were significant group differences, predominantly in the right superior temporal region (Table 2 and Fig. 3). The significance levels were corrected for multiple comparisons using the Monte Carlo Null-Z Simulation method (threshold = 1.3, $P=0.05$).

Discussion

Differences in cognitive function associated with EEG risk for cognitive decline are supported by the structural resources available in the central nervous system. VBM enables the evaluation of volumetric differences between groups. In the present study, the differences between CG and RG were not significant, probably because brain changes may be subtle in the preclinical stages of cognitive decline. Tendencies toward structural differences observed in regions associated with compensation during aging, as hypothesized by the posterior–anterior shift in aging model, were observed, which suggests a reduction in occipital activity coupled with increased frontal activity [17]. In addition, the cerebellum and occipital and medial temporal lobes presented a tendency toward decreased volume in the RG. In particular, the left cerebellum and occipital and temporal lobes have been implicated in visuospatial processing [18], which is in agreement with a worse performance of the RG found in the visuospatial process task of the NEUROPSI test.

To more accurately assess the differences between control and risk groups, a cortical thickness analysis was carried out. As expected, because of the results obtained with the VBM analysis, there were no differences in brain volume as evaluated by the Q-Dec Group analysis.

Interestingly, a correlation between cortical thickness and years of education was found in the left prefrontal and inferior temporal cortex regions. The prefrontal regions spanned from the mid-dorsolateral (corresponding to 46 and 9/46 Brodmann areas), to ventrolateral (Brodmann area 47/12) and polar (Brodmann area 10) areas. The mid-dorsolateral region is involved in the monitoring of information in working memory, whereas the midventrolateral region is involved in active judgments implicated in the information retrieval and encoding. Moreover, the frontopolar area monitors the monitoring process performed by the mid-dorsolateral prefrontal region, which constitutes a more abstract level of cognitive control, presumably critical in multitasking and high-level planning [19]. Second, the left inferior and polar temporal regions have been considered language association areas, critical for many higher brain functions such as retrieval of proper names and landmarks, composition of sentence meaning, and autobiographical memory [20]. Thus, the effect of education seems to point to improved maintenance of resources assigned to cognitive control of information and memory.

Conversely, differences between groups were found in cortical thickness independent of age and years of education. The right hemisphere showed differences predominantly in the superior temporal lobe extending to the middle temporal and the temporal pole, whose functioning has been associated with working memory and memory retrieval, frequently affected in age-related cognitive decline [21]. There is evidence from the visual,

Fig. 1

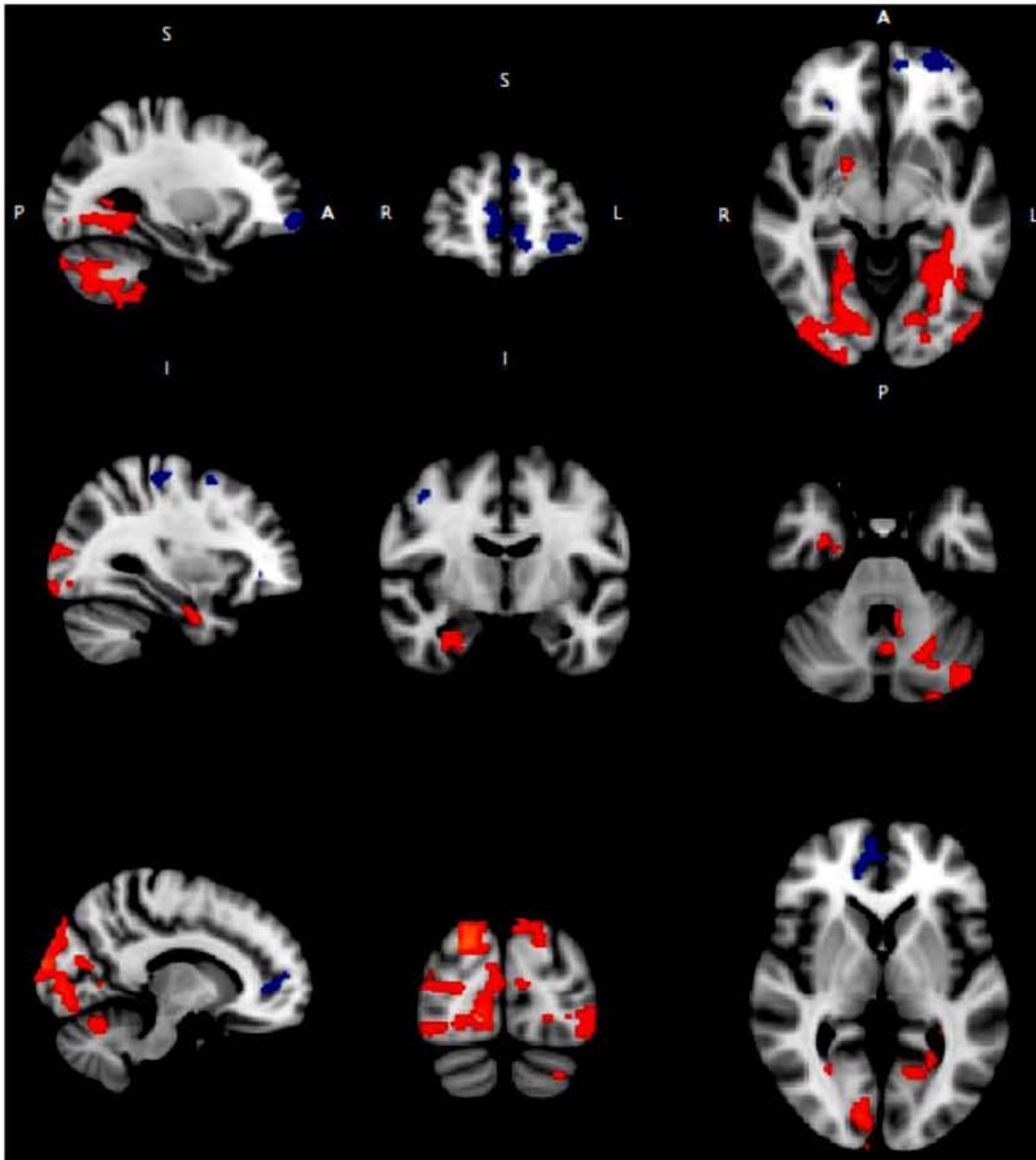


Image representing tendencies in the voxel-based morphometry analysis. In red-yellow, regions where the control group (CG) showed more volume compared with the risk group (RG). In blue-light blue, regions where the RG showed more volume than the CG. Uncorrected $P > 0.95$.

Table 1 Clusters found for the correlation between cortical thickness and years of education

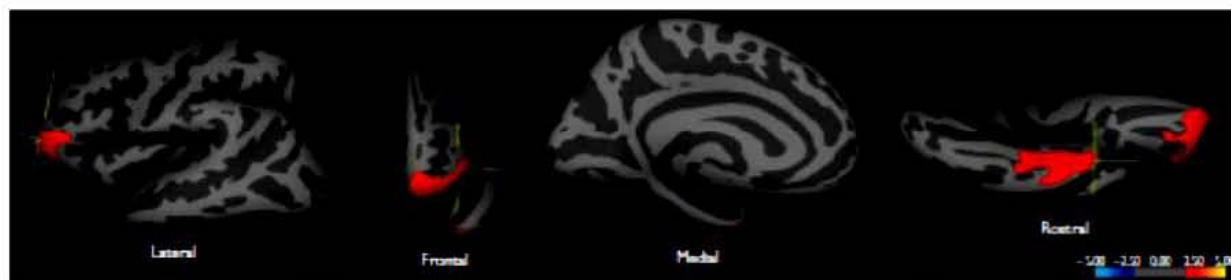
Clusters	Peak regions	Size (mm ²)	<i>N</i> vertices	<i>t</i> peak
1	Left rostral middle frontal	1485.80	2079	2.8289
2	Left temporal pole	1181.75	2157	2.1185

verbal, and tactile memory domains that the mid-ventrolateral prefrontal cortex, particularly Brodmann areas 45 and 47/12, plays a critical role in the top-down

modulation of activity within temporal and parietal cortical areas for active controlled retrieval of memory [22]. Therefore, this anatomical difference may reflect wider network modifications that maintain cognitive function during preclinical neurodegeneration.

The number of years of education contributes toward cognitive reserve, delaying the presentation of cognitive decline to an older age [23]. The neuroanatomical substrate of this cognitive reserve may be related to

Fig. 2



Correlation between cortical thickness and years of education observed in the left prefrontal and inferior temporal regions. Significance level corrected for multiple comparisons by the Monte Carlo Null-Z Simulation, threshold set at $t = 1.3$, $P = 0.05$. Vertices of the clusters are indicated by green lines.

Table 2 Between-group differences in cortical thickness (independent of age)

Cluster	Peak region	Size (mm ²)	N vertices	t peak
1	Right superior temporal	1697.78	2776	-4.0000

number of neurons available to perform cognitive tasks, reflected in cortical thickness as observed in this study and elsewhere [24,25]. Thus, the increased cortical thickness of the RG might be the result of compensation mechanisms of the brain to perform tasks efficiently by recruiting more neurons, although a functional deficit might have already started as evidenced by an EEG slowing. Thus, the performance of elderly with EEG risk may be only slightly different from the normal because of compensation mechanisms allowing them to fulfill daily-life tasks, masking structural changes during the pre-clinical stage of neurocognitive disorders.

Acknowledgements

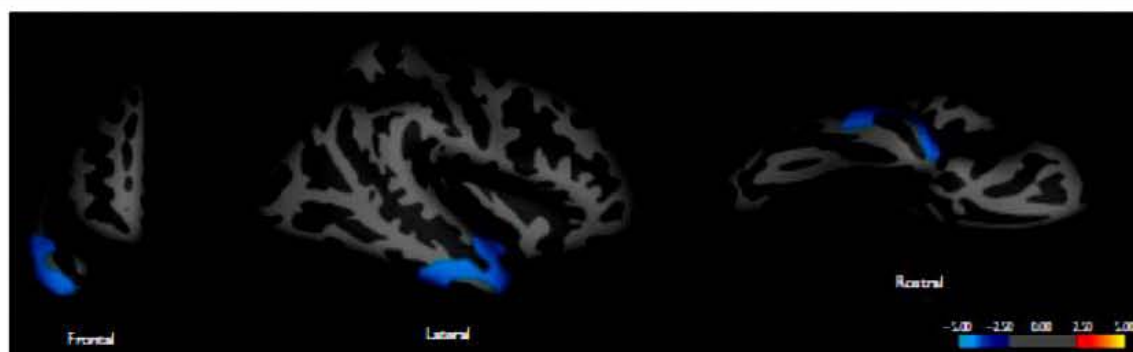
The authors acknowledge Leonor Casanova, Lourdes Lara, Teresa Álvarez, and Bertha Esquivel for

administrative support; Omar González Hernández, Sergio Sánchez-Moguel, and Hector Belmont for technical assistance; Marbella Espino MD for performing the psychiatric assessments; Dr Juan Fernández-Ruiz for his suggestions on the manuscript; Mauricio González López and Azalea Reyes Aguilar for their valuable comments on this manuscript; and Dr Michael Jezowski for proof-reading. Susana Angelica Castro Chavira is a doctoral student from Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), and received fellowship no. 231090 from CONACYT.

The study was supported by PAPIIT, project no. IN225414.

Author contributions: Work design: T.F., S.A.C.C., and F.A.B. designed the experiment and the EEG acquisitions and imaging paradigms; data collection: S.A.C.C. and G.C.A.C. collected the EEG, and S.A.C.C., E.H.P., and F.A.B. collected the MRI data; data analysis and interpretation: S.A.C.C., T.F., E.H.P., and F.A.B. analyzed and interpreted the EEG and structural data; article

Fig. 3



Differences between the risk group (RG) and the control group (CG) in cortical thickness independent of age and years of education observed in the right superior temporal region. Significance level corrected for multiple comparisons by the Monte Carlo Null-Z Simulation, threshold set at $t = 1.3$, $P = 0.05$.

drafting: S.A.C.C.; critical revision of the article: T.F., F.A.B., E.H.P., and G.C.A.C.; and final approval of the version to be published: T.F., F.A.B., S.A.C.C., G.C.A.C., and E.H.P.

Conflicts of Interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Camillo MC, Dean RA, Nicolas F, Miller DS, Birman R, Khachaturian Z, et al. Alzheimer's Association Research Roundtable: Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement* 2013; **9**:594-601.
- 2 Batsakis L, Cagnin A. Vascular cognitive disorder: A biological and clinical overview. *Neurochem Res* 2010; **35**:1933-1938.
- 3 Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neuro* 2009; **256** (Suppl 3):270-279.
- 4 Cabeza R, Dennis N. Frontal lobes and aging: deterioration and compensation. In: Stuss DT, Knight RT, editors. *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press; 2013. pp. 628-652.
- 5 Pritchard LS, John ER, Ferris SH, Rauch L, Fang Z, Cancro R, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 2006; **27**:471-481.
- 6 Bonkamp D, Yassa MA, Murray CA, Giedd R, Youssef DM, Barker PB, et al. Gray matter in amnesic mild cognitive impairment: voxel-based morphometry. *Neuroreport* 2010; **21**:259-263.
- 7 Hernández JL, Valdés P, Bascay R, Vives T, Szava S, Bosch J, et al. A global scale factor in brain topography. *Int J Neurosci* 1994; **76** (3-4):267-278.
- 8 Galán L, Bascay R, Rodríguez JL, Pérez-Abalo MC, Rodríguez R. Testing topographic differences between event related brain potentials by using non-parametric combinations of permutation tests. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; **102**:240-247.
- 9 Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; **14** (Pt 1):21-36.
- 10 Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; **23** (Suppl 1):S208-S219.
- 11 Douaud G, Smith S, Jenkinson M, Behrens T, Johansen-Berg H, Vickers J, et al. Anatomically related gray and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain* 2007; **130** (Pt 9):2375-2386.
- 12 Andersson J, Jenkinson M, Smith S. *Non-linear registration, aka spatial normalisation*. Oxford: FMRIB; 2007. FMRIB Technical Report No. TR07A2.
- 13 Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage* 2010; **92**:381-397.
- 14 Marjón N, Coupé P, Martí-Bonmati L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging* 2010; **31**:192-203.
- 15 Desikan RS, Ségonne F, Fiedl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; **31**:968-980.
- 16 Salat DH, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004; **14**:721-730.
- 17 Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex* 2008; **18**:1201-1209.
- 18 Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 2012; **59**:1560-1570.
- 19 Petrides M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; **360**:781-795.
- 20 Ding SL, Van Hoesen GW, Caspell MD, Poremba A. Parcellation of human temporal polar cortex: a combined analysis of multiple cytoarchitectonic, chemoarchitectonic, and pathological markers. *J Comp Neurol* 2009; **514**:595-623.
- 21 Muñoz-López M, Inausi R, Mohadeno-Moriano A, Mihkin M, Saunders RC. Anatomical pathways for auditory memory II: information from rostral superior temporal gyrus to dorsolateral temporal pole and medial temporal cortex. *Front Neurosci* 2015; **9**:158.
- 22 Kostopoulos P, Petrides M. Selective memory retrieval of auditory what and auditory where involves the ventrolateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; **113**:1919-1924.
- 23 Foubert-Samier A, Catheline G, Anieux H, D'Hameguy B, Hélier C, Allard M, Durigues JF. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2012; **33**:423.e15-425.e15.
- 24 Rzeuzak P, Squarozzi P, Duran FL, de Toledo Fereaz Alves T, Tamashiro-Duran J, Bottino CM, et al. Relationship between brain age-related reduction in gray matter and educational attainment. *PLoS One* 2015; **10**:e0140945.
- 25 Soldan A, Pettigrew C, Lu Y, Wang MC, Salnes O, Albert M, et al. BIOCARD Research Team. Relationship of medial temporal lobe atrophy, APOE genotype, and cognitive reserve in preclinical Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 2015; **36**:2826-2841.