



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Redes de conectividad funcional dinámica para el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad

Núria Mancho Fora

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

TESIS DOCTORAL

Redes de conectividad funcional dinámica para el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad

Autora:

Núria MANCHO FORA

Director:

Dr. Joan GUÀRDIA OLMOS

Programa de Doctorado en Cerebro, Cognición y Conducta
Facultad de Psicología

Departamento de Psicología Social y Psicología Cuantitativa
Sección de Psicología Cuantitativa

“And now, for something completely different.”

Monty Python’s Flying Circus

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Resumen

Facultat de Psicologia

Departamento de Psicología Social y Psicología Cuantitativa

Sección de Psicología Cuantitativa

Programa de Doctorado en Cerebro, Cognición y Conducta

Redes de conectividad funcional dinámica para el estudio del deterioro cognitivo asociado a la edad

por Núria MANCHO FORA

El estudio de la conectividad funcional mediante fMRI ha sido ampliamente estudiado tanto en el envejecimiento cognitivamente sano como en asociación con distintas condiciones patológicas. Aún así, el estudio de la conectividad funcional estática implica suponer que la red de conectividad se mantiene estable durante la longitud del período de registro. Es por ello, que en los últimos años se han desarrollado e implementado un conjunto de métodos destinados a estudiar los patrones de fluctuación dinámica de la red de conectividad funcional, con el objetivo de detectar nuevos indicadores de la actividad cerebral normal y patológica.

Esta tesis tiene por objetivo el estudio del comportamiento de las redes de conectividad funcional dinámicas a partir de rs-fMRI, en el envejecimiento sano y en pacientes con deterioro cognitivo leve. En concreto, se pretende estudiar la utilidad de los patrones dinámicos de estas redes para caracterizar grupos de personas cognitivamente sanas en

comparación con grupos de personas diagnosticadas de patologías que cursan con deterioro cognitivo.

En el primer estudio de esta tesis se pretende caracterizar las fluctuaciones de las redes de conectividad funcional dinámica asociadas a la edad combinando el análisis de redes con el estudio de las correlaciones mediante ventanas móviles.

En el segundo estudio, se ha aplicado el algoritmo NCPD, que combina la detección de puntos de cambio en series temporales multivariantes con la detección de comunidades de la red; evitando imponer restricciones a parámetros como la longitud de la ventana, con el objetivo de analizar si las dinámicas de las propiedades topológicas de las redes de conectividad funcional están asociadas a la edad y con las medidas de evaluación neuropsicológica.

Finalmente, en el tercer estudio se implementa el algoritmo NCPD para caracterizar las diferencias en los patrones de conectividad funcional dinámica entre personas con envejecimiento sano y personas con deterioro cognitivo leve, así como el impacto de las medidas de evaluación neuropsicológica.

En las personas sin afectación cognitiva, no se ha encontrado asociación entre la edad de los participantes y el número de puntos de cambio significativos detectados en las redes de conectividad funcional. Para estos participantes, no se han evidenciado efectos netos de la edad o el estado sobre el *strength* total de la red, la mediana del *strength* o la variabilidad intra-participante del *strength*. Pero se ha observado que el *characteristic path length* aumentaba con la edad y la progresión de los estados, mientras que la duración de los estados se asociaba a un decremento del *transitivity coefficient*; ambos efectos quedarían atenuados por el grado de preservación de las funciones cognitivas.

En los participantes con diagnóstico de MCI, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en comparación con los

participantes cognitivamente sanos en el número de puntos de cambio detectados en las redes de FC. Se ha evidenciado un efecto de interacción entre el grupo y el estado sobre la variabilidad intra-paciente del *strength* de la red; de modo que, para el grupo MCI, la progresión de estado estaba asociada a mayor variabilidad. Además, un mejor rendimiento en la escala de memoria prospectiva y retrospectiva se ha asociado a redes con una mediana de *strength* más alta.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Abstract

Faculty of Psychology

Department of Social Psychology and Quantitative Psychology

Section of Quantitative Psychology

Doctoral Program in Brain, Cognition and Behavior

Dynamic Functional Connectivity Networks for the study of age-related cognitive decline

by Núria MANCHO FORA

Functional connectivity through fMRI has been widely studied in cognitively healthy aging, as well as associate to various pathological conditions. However, the study of static functional connectivity (FC) implies the assumption of network stability throughout the length of the fMRI registration sequence. For this reason, an increasing collection of methods for the study of fluctuation patterns in the FC network dynamics have been developed and implemented to detect both normal and pathological brain activity.

This thesis aims to study the behavior of functional connectivity dynamics in rs-fMRI with healthy aging participants and patients diagnosed with mild cognitive impairment. More specifically, it aims to study the capacity of dynamic patterns in these networks to characterize individuals with cognitive decline compared to cognitively healthy controls.

In the first study, the fluctuations of the dynamic functional connectivity networks associated to cognitively healthy aging process are characterized

with the combination of sliding-window correlations analysis and network analysis.

The Network Change Point Detection algorithm was applied in the second study to analyze the dynamics in the topological properties of the functional connectivity networks in healthy aging individuals, adjusting by the neuropsychological assessment. This algorithm combines change point detection in multivariate time series with network community detection, which avoids imposing parameter restrictions such as the window length in sliding-window correlation analysis.

Finally, the third study implements the NCPD algorithm to characterize the differences in dynamic functional connectivity between healthy aging individuals and people with mild cognitive impairment, adjusted by the neuropsychological assessment scores.

No statistically significant association was found between age and the number of significant change points in the functional connectivity networks among cognitively healthy aging participants. For this group, there was not a net effect of age or state on the total strength of the network, the median of the strength or the intra-participant variability of the network strength. However, it was found that the characteristic path length increased with age and the progression of states, while the duration of these states was associated to a decrease in the transitivity coefficient. Both effects were attenuated by the preservation degree of the cognitive functions.

In relation to the third study, no statistically significant differences were found between participants with MCI and cognitively healthy individuals in the number of significant change points in the functional connectivity networks. However, an interaction effect of age and state was detected on the intra-participant variability of the network strength. More specifically, the progression of states was associated to higher variability in the MCI group. Additionally, higher performance in the prospective and

retrospective memory scale was associated with higher median network strength.

Agraiments

A la cloenda d'aquesta tesi, vull dedicar uns moments per agrair a totes aquelles persones que, amb el seu suport, mentoria i caliu, m'han acompanyat en aquest viatge i vull fer-ho en la llengua en què penso, sento i estimo.

Vull agrair a en Joan i na Maribel per haver-me obert les portes del seu grup de recerca ja fa gairebé deu anys. En vosaltres tinc uns mestres i mentors que m'han ajudat a trobar la passió per la recerca i l'estadística, però també a vèncer les meves reticències inicials cap a la docència. De vosaltres he après el valor de compartir i transmetre el coneixement, de fer-lo accessible sense faltar al rigor.

A les companyes del grup de recerca, les Cristines, Maria, Alba, Patricia, Òscar, Mar i Sonia per construir entre totes un espai humà, segur i acollidor que és més que un espai de treball. A les *Chiquis* per fer-nos sentir, a na Laia i a mi, com a casa en els dos cantons de l'Atlàntic.

A na Laia i a en Marc per viure tant de prop aquests anys de doctorat, per seguir compartint recerca, viatges, sopars, aventures (tant reals com imaginàries) i molts més crítics.

A tots els amics per la seva infinita paciència i el seu suport. En especial, a l'Isam i a na Janel per estar sempre tan a prop tot i estar tan lluny, a na Noe per demostrar-me que som prou fortes per a fer trontollar el patriarcat i als companys d'esgrima per ensenyar-me que les derrotes són part del procés.

Als meus pares i als meus germans Jordi i Roger. A la nostra família que es va fent més gran i als que ja no hi són però que, com deia Martí i Pol, se'ns fan presents en les petites coses. Gràcies per ser-hi sempre i sota qualsevol circumstància i per ajudar-me a creure que puc assolir les meves fites. De

tots vosaltres n'he tret la curiositat i la certesa que l'aprenentatge és el camí, no l'arribada. Gràcies per ensenyar-me a ser exigent però també que cal permetre's els errors. Pel respecte, el sentit de l'humor i per mostrar-me la importància de les cures.

Per cert, Roger, ja ports deixar de llegir i posar-te a escriure la teva tesi (Petons).

A l'Eric per compartir aventures, projectes i il·lusions sense ser les meitats de res, per comprometre'ns en els nostres termes i com a iguals. Per les cures, la música i els cafès llegendaris. Per creure que sóc capaç de tant i per fer parar el món quan tot plegat va massa de pressa.

Finalment i no menys important, a les nostres gates, per les seves mai prou valorades contribucions al text d'aquesta tesi.

Gràcies a totes per estar al meu costat i ensenyar-me a ser millor cada dia.

Índice general

Resumen	v
Abstract	ix
Agraïments	xiii
Índice general	xv
Índice de figuras	xix
Índice de tablas	xxi
Listado de abreviaturas	xxiii
I Introducción y objetivos	1
1 Introducción	3
1.1 Conectividad funcional y efectiva	3
1.2 Conectividad funcional dinámica	8
1.3 Conectividad cerebral a través de señal fMRI	11
1.4 Conectividad funcional y paradigmas en estado de reposo .	13
1.5 Estudio y tipificación de una red de conectividad funcional .	16
1.6 Antecedentes de los estudios de conectividad en fMRI	17
1.7 FC en el envejecimiento sano y en pacientes con MCI	18
2 Problema y objetivos	25

II	Métodos	29
3	Métodos y aproximaciones analíticas	31
3.1	Análisis de redes	31
3.1.1	Degree	35
3.1.2	Strength	35
3.1.3	Characteristic Path Length	36
3.1.4	Clustering coefficient y transitividad	38
3.1.5	Small-worldness	39
3.1.6	Modularidad	40
3.2	Métodos aplicados para el estudio de la FC dinámica	41
3.2.1	dFC mediante sliding window correlation	41
3.2.2	dFC mediante detección de puntos de cambio	43
III	Estudios	49
4	Resting-state functional connectivity dynamics in healthy aging: a sliding-window network analysis	51
4.1	Introduction and objectives	51
4.2	Method	54
4.2.1	Participants	54
4.2.2	Instruments	55
4.2.3	MRI acquisition and preprocessing	56
4.2.4	Statistical analysis	57
4.3	Results	59
4.4	Discussion	65
5	Resting-state functional connectivity dynamics in healthy aging: an approach through Network Change Point Detection	69
5.1	Introduction and objectives	69
5.2	Method	73
5.2.1	Participants	73
5.2.2	Instruments	73

5.2.3	MRI acquisition and preprocessing	74
5.2.4	Statistical analysis	74
5.3	Results	76
5.3.1	Network strength	77
5.3.2	Characteristic path length	78
5.3.3	Transitivity	78
5.3.4	Small-worldness	83
5.4	Discussion	83
6	Network Change Point Detection in resting-state functional connectivity dynamics of MCI participants	89
6.1	Introduction and objectives	89
6.2	Method	92
6.2.1	Participants	92
6.2.2	Instruments	94
6.2.3	MRI acquisition and preprocessing	94
6.2.4	Statistical analysis	95
6.3	Results	97
6.3.1	Network strength	97
6.3.2	Characteristic path length	109
6.3.3	Transitivity	109
6.3.4	Small-worldness	113
6.4	Discussion	114
IV	Discusión	121
7	Discusión	123
7.1	Aportaciones al estudio de la dFC en el envejecimiento sano	123
7.2	Aportaciones al estudio de la dFC en pacientes con MCI . .	127
7.3	Limitaciones y futuras líneas de investigación	128
8	Conclusiones	131

Referencias	133
A Ejemplos de código R para el análisis de datos	151
A.1 Degree medio de la red mediante ventanas móviles	151
A.2 Gráficas de las matrices de FC filtradas mediante TMFG . .	153
A.3 Strength total de las redes entre puntos de cambio	154

Índice de figuras

1.1	Función de la señal BOLD	5
1.2	Modelo de regresión dinámica de los cambios en una red . .	10
3.1	Ejemplos de redes	34
3.2	Shortest Path	37
3.3	Triangulo alrededor de un nodo.	38
3.4	Conectividad funcional dinámica mediante ventanas móviles	46
3.5	Conectividad funcional dinámica mediante detección de puntos de cambio	47
4.1	Observed distribution for each static index according to age group	59
4.2	Mean degree path length of the networks by sliding window	64
4.3	Average path length of the networks by sliding window . .	65
4.4	Average clustering coefficient of the networks by sliding window	66
4.5	Average small-world coefficient of the networks by sliding window	67
5.1	Significant change points in Healthy aging participants . . .	76
6.1	Significant change points in MCI and control participants . .	99
6.2	TMFG filtered functional connectivity graphs for control participants	100
6.3	TMFG filtered functional connectivity graphs for MCI participants	101

6.4	Strength distribution for a participant in the control group .	102
6.5	Total network strength for control and MCI participants . . .	104
6.6	Median node strength for control and MCI participants . . .	106
6.7	Intra-patient Variance of the node strength for control and MCI participants	107
6.8	Characteristic path length for control and MCI participants .	113
6.9	Transitivity for control and MCI participants	114
6.10	Small-worldness for control and MCI participants	117

Índice de tablas

4.1	Descriptive statistics for each group.	60
4.2	Multivariate analysis of repeated measures (I)	62
4.3	Multivariate analysis of repeated measures (II)	63
5.1	Models for Total Network Strength	79
5.2	Models for Median Network Strength	80
5.3	Models for the Variance of the Network Strength	81
5.4	Models for the Characteristic Path Length	82
5.5	Models for Transitivity (I)	84
5.6	Models for Transitivity (II)	85
5.7	Models for small-worldness.	86
6.1	Demographic and clinical characteristics.	98
6.2	Models for Total Network Strength	103
6.3	Models for Median Strength	105
6.4	Models for intra-patient Variance of Node Strength	108
6.5	Models for Characteristic Path Length (I)	110
6.6	Models for Characteristic Path Length (II)	111
6.7	Models for Transitivity	112
6.8	Models for Small-worldness (I)	115
6.9	Models for Small-worldness (II)	116

Listado de abreviaturas

AAL	Automated Anatomical Labeling
AD	Alzheimer's Disease
AIC	Akaike Information Criteria
BNT	Boston Naming Test
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent contrast
dFC	dynamic Functional Connectivity
DMN	Default Mode Networks
EEG	Electroencephalogram
FC	Functional Connectivity
FOV	Field of View
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging
GDS	Geriatric Depression Scale
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
MMSE	Mini-Mental State Examination
NART	National Adult Reading Test
NCPD	Network Change Point Detection
PAQ	Pfeffer Activity Questionnaire
PRMQ	Prospective and Retrospective Memory Questionnaire
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
ROI	Region Of Interest
RS-fMRI	Resting-State functional Magnetic Resonance Imaging
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition
TMFG	Triangulated Maximally Filtered Graph
WAIS-Voc	Wechsler Adult Intelligence Scale (Vocabulary scale)

Als meus pares. Sense ells no estaria aquí.

Parte I

Introducción y objetivos

Capítulo 1

Introducción

1.1 Conectividad funcional y efectiva

Se entiende por conectividad cerebral (*brain connectivity*) la generación de modelos matemáticos y estadísticos que pretenden describir y explicar el comportamiento complejo de las relaciones entre diversas partes del cerebro que se activan, bien por la presencia de un estímulo externo (tarea cognitiva) o bien en situación de reposo (*resting state*) en la que se aprecian activaciones cerebrales regulares. En el campo de la Neurociencia Cuantitativa y Computacional se ha trabajado con diversos tipos de señal que miden la actividad cerebral ya citada. Se ha trabajado con diversos tipos de señal cerebral, utilizando técnicas como electroencefalograma (EEG), imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET), entre otras, dentro de la investigación más básica y también en el ámbito clínico. En los últimos veinte años, se ha ido imponiendo el estudio de la señal derivada de las Imágenes de Resonancia Magnética (MRI o PET) incorporando no solo el estudio estructural del cerebro, sino que también se ha incorporado la señal derivada de MRI en la situación del cerebro en funcionamiento tanto en tarea como en reposo. Así, el estudio y registro de la conectividad cerebral a partir de datos de registro de las Imágenes de Resonancia Magnética Funcional (*fMRI*) da lugar a

una información peculiar sobre el funcionamiento cognitivo del cerebro, generalmente mediante el contraste *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD).

Este contraste parte del supuesto que, dado que los procesos metabólicos requieren glucosa y oxígeno, aportados mediante la hemoglobina de los glóbulos rojos, la actividad cerebral elicitará cambios en el sistema vascular. En concreto, esta técnica permite medir el diferencial electromagnético entre la oxihemoglobina y deoxihemoglobina en sangre (Huettel, Song, & McCarthy, 2009; Lindquist, 2008). La señal BOLD es una señal paradójica; se presenta de forma contingente a la realización de una tarea cognitiva o en estado de reposo y se basa en el registro de la modificación del campo magnético generado bajo las propiedades del resonador debido al aumento de oxígeno en el torrente sanguíneo. Es decir, al aumentar la presencia de oxígeno en sangre en aquellas áreas cerebrales que se activan para resolver la tarea presentada o en reposo, se genera un efecto diamagnético que modifica el campo magnético inducido por el resonador. La Figura 1.1 representa la función que modeliza el comportamiento canónico de la señal BOLD.

La función definida para la señal BOLD $[Y(t)]$ es conocida y se representa como la convolución entre dos funciones, una asociada a la intensidad de la respuesta al estímulo y otra asociada al efecto del tiempo (Boynton, Engel, & Heeger, 2012; Lindquist, 2008; Friston, 2005). La convolución descrita se representa como:

$$Y(t) = u(t) \otimes h(t) = \int u(t - \tau)h(\tau)d\tau$$

siendo $u(t)$ el efecto del tiempo y $h(\tau)$ el efecto de la tarea. El capítulo 8 de Friston, Ashburner, Kiebel, Nichols, & Penny (2007), se muestra el enfoque estadístico de la señal BOLD, según el cual $u(t)$ y $h(\tau)$ son objeto de análisis y pueden ser derivados del siguiente modo:

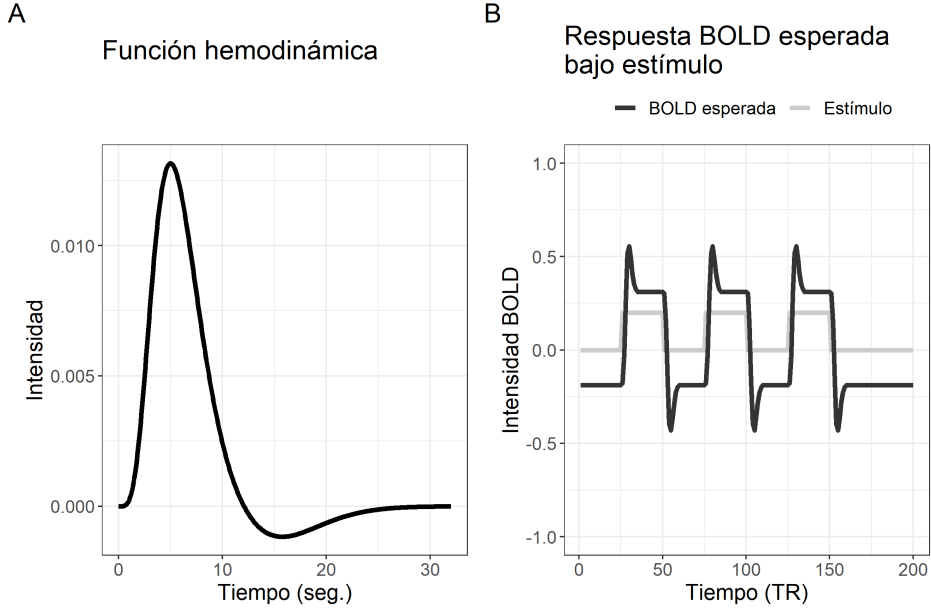


FIGURA 1.1: (A) Función canónica de la respuesta hemodinámica. (B) Función esperada de la respuesta de señal BOLD asociada a un patrón estímular, en este caso, un diseño de bloques.

$$h(\tau) = \sum_k \beta_k f_k(\tau)$$

siendo β_k la estimación del coeficiente del impacto de la dificultad de la tarea y f_k el valor de la función en el ensayo k . Y, además,

$$u(t) = \sum_i \alpha_j \delta(t_i - \theta_j)$$

siendo α_j la estimación del coeficiente del impacto del tiempo del registro, δ el valor de respuesta en función del momento temporal y θ_j el valor de origen temporal para el momento j del registro de señal, de manera que

$(t_i - \theta_j)$ implica la distancia temporal desde el inicio de la serie. Ambas expresiones pueden ser combinadas para que la función sea más detallada y planteando que la señal BOLD supone un modelo lineal siguiendo el esquema habitual de

$$Y(t) = \sum_k \sum_i \beta_k f_k(t_i - \theta_j) + \epsilon(t)$$

La presencia del término de error $\epsilon(t)$ deja claro la vocación estocástica del modelo y de los supuestos en relación con las distribuciones observadas. Cabe recordar que este tipo de señal presenta ruido y dificultades de análisis puesto que el registro original se basa en la toma de las imágenes parciales de los cortes que definen un volumen cerebral, repitiéndose este proceso durante el registro longitudinal de la actividad cerebral. El registro de la señal BOLD en el diseño más sencillo sigue el esquema del clásico *Box-Car*, consistente en un diseño de bloques en los que a una fase de reposo (*resting*) le sigue una fase de activación o de resolución de tarea y viceversa.

De manera resumida, el Modelo Lineal General (GLM) analiza la serie temporal de cada *voxel* (abreviación inglesa de *volumetric pixel*, objeto cúbico unitario en un cuerpo tridimensional que configura la unidad básica de análisis de cada imagen cerebral) para evaluar si éste presenta activación estadísticamente significativa en presencia de la tarea (estímulo) cognitiva o en reposo. Suele usarse un esquema que representa el modelo general estadístico y que se conoce como Modelo Lineal Masivo, esquematizado en Friston et al. (2007) y puede encontrarse en formato adaptado en Guàrdia-Olmos, Però-Cebollero, & Fauquet (2014). Este tipo de modelos incluyen tres procesos ordenados: i) Preproceso de los datos para maximizar la calidad del dato; ii) Definición del modelo estadístico en función del diseño empleado, presencia de covariantes, número de grupos, interacciones, etc. y iii) Estimación de los contrastes estadísticos y su significación clásica o bayesiana en función de lo que se

pretenda en las hipótesis formuladas. En la primera fase, se aplican las opciones de la teoría de Detección de Señales para estimar el valor de la señal en cada *voxel* eliminando el ruido que la señal presenta (movimiento del sujeto, artefactos del resonador, distractores, etc.). La segunda fase implica la selección de un modelo estadístico específico para contrastar la señal en la fase de presencia de tarea con la fase de no tarea. Habitualmente se emplean contrastes estadísticos clásicos basados en las distribuciones de *t de Student* o de *F de Snedecor*. Finalmente, las estimaciones de la tercera fase se significan aplicando correcciones para la reducción del Error Tipo I (*False Discovery Rate*) y así se seleccionan las zonas cerebrales activadas. En el caso del registro en situación de reposo, las fases segunda y tercera se modifican adecuadamente dado que no existe una tarea a la que responder. En estos casos se usan otro tipo de modelos de probabilidad, pero, en esencia, no afectan a la lógica general del proceso.

Paralelamente, cabe tener en cuenta la existencia de direccionalidad en los patrones de sincronía de la activación, en los que se distinguen dos tipos de conectividad. (Friston, 2011). La primera, denominada conectividad funcional, se centra en el estudio de la sincronización entre áreas de interés del cerebro (*ROIs, Regions of Interest*) a partir del estudio de las correlaciones entre los valores BOLD registrados en cada ROI durante un determinado período de tiempo. La segunda, denominada conectividad efectiva, implica el mismo estudio que la anterior, pero incorporando la estimación de la dirección del impacto de unas ROIs sobre otras. La diferencia entre ambas reside, pues, en la posibilidad de conocer un mapa de sincronización general (funcional) o incluyendo la dirección del impacto (efectiva).

La señal BOLD, definida en torno al paradigma de fMRI se ha convertido en la señal (juntamente con EEG) más ampliamente usada para la estimación de redes de conectividad cerebral. Las razones para ello son: a) conjuntamente con el registro *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) ha supuesto

una revolución puesto que se trata de una señal independiente de la variabilidad interindividual y de fácil elicitación, b) la tecnología permite registrar señal fMRI mediante resonadores a partir de 1.5 teslas con una suficiente definición de imágenes y c) los datos para el estudio de las funciones cognitivas (memoria, lenguaje, motricidad, entre otras) son ingentes y presentan suficiente variabilidad entre grupos y entre condiciones experimentales lo cual suscita enorme interés científico.

Para diferenciar entre conectividad efectiva y funcional existen actualmente dos grandes líneas de análisis. Para el estudio de la conectividad funcional (FC) se usan los modelos propuestos por McIntosh & Gonzalez-Lima (1991) y que pueden verse aplicados en Guàrdia-Olmos, Perú-Cebollero, & Gudayol-Ferré (2018). Para la estimación de conectividad efectiva (EC) se emplean la familia de modelos propuestos por Friston et al. (2007) y aplicados en Guàrdia-Olmos, Gudayol-Ferré, et al. (2018).

1.2 Conectividad funcional dinámica

Una de las cuestiones fundamentales que en los últimos tiempos se ha planteado en los estudios de conectividad se centra en el supuesto de la estabilidad de la red. Esta cuestión se plantea en cualquiera de ambos tipos de conectividad, debatiendo si es factible asumir que la red de conectividad pueda establecerse como una única red a partir de toda la serie de datos de señal registrados en un período de tiempo. Dicho de otro modo, estimar una única red de conectividad por período completo de registro puede estar basado en un supuesto incierto, que no es otro que el de asumir que la red no se modifica durante todo el registro.

La cuestión no es reciente y pueden encontrarse interesantes discusiones técnicas en torno a ello en Hoppensteadt & Izhikevich (1999) que desarrollan algunos de los algoritmos actuales para estimar conectividad dinámica. En esencia, sugieren que toda serie temporal de señal filtrada

puede ser objeto de ser fraccionada siguiendo un criterio de maximización de una función externa que explique adecuadamente la variabilidad de la señal.

Pero esta no es la única cuestión que merece consideración. Podemos identificar un sistema estable dados unos determinados parámetros (θ) externos al sistema que garanticen la estabilidad de la red. Ahora bien, eso sería factible si solo consideramos la señal como un producto estanco de un sistema cerrado, pero recuérdese que se trata de medir procesos psicológicos de los que es muy difícil estimarlos como estáticos. Podría argumentarse que las situaciones de reposo podrían tender a un patrón de estabilidad, mientras que en los casos de diseños con actividad asociada a una tarea cognitiva, ese supuesto es imposible de asumir. Sin embargo, el estudio más básico de la cognición humana impide pensar en que el estudio estático representa la única forma de abordar la cuestión.

En efecto, se han mostrado evidencias de no estacionariedad del comportamiento de la actividad cerebral, tanto en datos de EEG como en datos de fMRI en paradigmas de tarea y de reposo (Arieli, Sterkin, Grinvald, & Aertsen, 1996; Debener, Ullsperger, Siegel, & Engel, 2006; Doucet et al., 2012; Cribben & Fiecas, 2017).

En lo que respecta a la conectividad funcional dinámica en paradigmas experimentales de *resting-state*, se ha atestiguado un notable aumento en la variedad de técnicas analíticas desarrolladas. Las más habituales incluyen el Análisis de Componentes Independientes (*Independent Component Analysis*, ICA), el análisis de correlaciones mediante ventanas móviles o el análisis de wavelet (Allen et al., 2014; Hutchison et al., 2013; Hindriks et al., 2016; Yaesoubi, Allen, Miller, & Calhoun, 2015; Chang & Glover, 2010).

Entre estas aproximaciones, ha destacado especialmente el uso del análisis de la correlación mediante ventanas móviles. Aún así, este método no está exento de ciertas limitaciones. Más concretamente, Shakil, Lee, & Keilholz (2016), Leonardi & De Ville (2015), Zalesky & Breakspear (2015) o

Hutchison et al. (2013) advierten que la validez de los resultados extraídos del análisis de las correlaciones mediante ventanas móviles está notablemente afectada por la elección de la longitud de la ventana, así como por el impacto de las fuentes de ruido y la elección de los parámetros del filtro de banda de la señal.

Cribben, Haraldsdottir, Atlas, Wager, & Lindquist (2012) optan por combinar los desarrollos de la teoría de redes con el análisis de puntos de cambio en series temporales multivariantes y describen cuidadosamente el proceso de cambio de la estructura de comunidades de la red mediante el ejemplo mostrado en la Figura 1.2 .

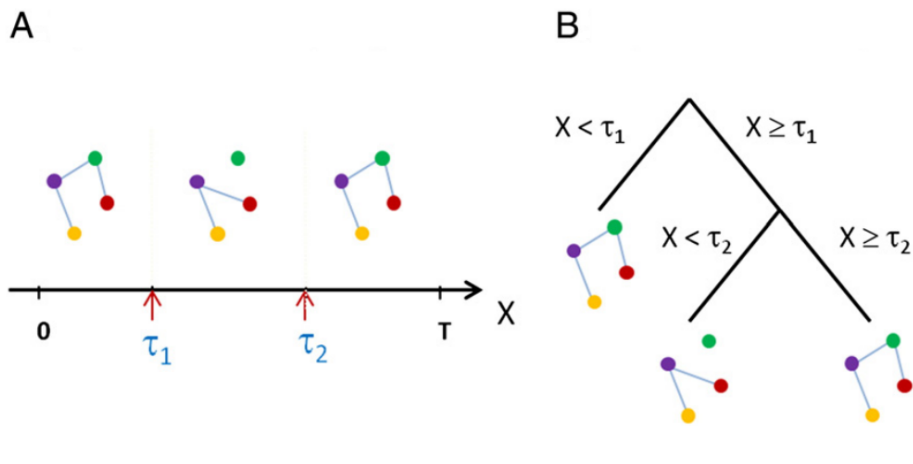


FIGURA 1.2: Modelo de regresión dinámica de los cambios en una red de 4 nodos (A) y su representación como diagrama de árbol de regresión (B). Adaptado de Cribben et al. (2012)

Entendiendo que las localizaciones anatómicas conforman una red funcional definida por la sincronía de sus patrones de coactivación durante el período de tiempo $[0 - T]$, es posible identificar puntos en los que la red cambia de configuración, τ_1 y τ_2 , definiendo espacios de distinto orden con conexiones entre ROI's distintas. El esquema de la

Figura 1.2(A) puede ser modelizado mediante árboles de regresión, como se muestra en la Figura B.

Este esquema no es exactamente nuevo, puesto que Breakspear (2004) ya definió esta cuestión con un modelo algo distinto. La diferencia entre Breakspear y Cribben et al. (2012) es que el primero define una solución para ventanas móviles de tamaño constante, mientras que el segundo establece un sistema de detección de puntos de cambio de la red de conectividad partiendo de la reconfiguración de su estructura de comunidades.

Desde Alimonti, Leonardi, Marchetti-Spaccamela, & Messeguer (1994) hasta la actualidad se han desarrollado diversas aproximaciones a la conectividad dinámica en comparación con la estática que en este trabajo se abordaran y que, estadísticamente hablando, requieren de soluciones diferentes.

1.3 Conectividad cerebral a través de señal fMRI

Obviamente, los estudios de conectividad no se limitan a la señal derivada de fMRI. Existe una larga lista de trabajos empleando distintos tipos de señal cerebral con propiedades estadístico-matemáticas distintas (Mullinger, Mayhew, Bagshaw, Bowtell, & Francis, 2014; Schwarz et al., 2014). La complejidad analítica de este tipo de abordajes se centra en la selección de los indicadores más adecuados para la extracción de información, tanto descriptiva como inferencial (en sentido no estricto). La definición de la señal BOLD, ya revisada, implica una serie de dificultades inherentes a su propia métrica que supone una serie de retos a superar en la generación de esquemas de análisis para la obtención de información a partir de una red de conectividad. Esta es una cuestión que no tiene diferencias entre las redes funcionales y las redes efectivas, puesto que ambos casos la distribución observada de señal BOLD es exactamente la misma. La diferencia analítica entre ambos tipos de redes

se centra en el algoritmo de generación de la red y de las restricciones que se imponen a las redes.

Tanto en el caso de la conectividad funcional como en el de la efectiva, los aspectos a considerar para una correcta caracterización son los siguientes (Stevenson et al., 2014):

- La señal BOLD es un registro con mucho ruido puesto que se ve afectada por la actividad neural dispersa (respiración, ritmo cardíaco, movimientos espontáneos y los propios artefactos del resonador).
- Su rango es muy pequeño, oscila entre el 1 % hasta el 3 % del nivel basal.
- El nivel basal presenta una gran variabilidad intra e interindividual.
- Los resultados de la fase de preproceso (no objeto de esta tesis) ofrece resultados distintos a partir de los valores asignados a los parámetros de cada fase. Ello implica una franja de variabilidad no controlada. Se asume que la distribución de errores derivados de este proceso tiende a la normalidad y a la centralidad [$E(\epsilon_i) = 0; \epsilon \sim N(0, 1)$]. Puede ser discutible este supuesto, pero indudablemente facilita la derivación matemática de los estimadores.

De todos modos, los resultados que se han publicado en los últimos 25 años aproximadamente indican que la estimación de redes de conectividad parece una aproximación razonable para el estudio del cerebro en estudios globales (*whole brain*) y para caracterizar diversos estados de actividad cerebral identificados por las propiedades de la red. Huettel et al. (2009) ya relacionaron las propiedades de la señal fMRI y dedicaron un considerable esfuerzo en caracterizar redes de conectividad. Desde ese momento hasta la actualidad, se han mejorado enormemente los algoritmos y heurísticos de análisis, a pesar de que esa mejora ha abierto otras dudas acerca de sus propiedades.

Para responder a las dificultades de estimación de redes de conectividad y minimizar, a su vez, los posibles efectos perversos del preproceso, se han generado diversas propuestas de análisis, la mayoría basadas en la Teoría de Grafos (Lee, Bullmore, & Frangou, 2017).

Así, Glasser et al. (2013) ya indicaron las propiedades de los indicadores basados en teoría de complejidad para la estimación de redes de conectividad y propusieron diversos indicadores para la estimación de las propiedades de las redes. En general, dada la intención de las redes de conectividad funcional, este tipo de abordaje es especialmente adecuado para este tipo de redes. En el caso de la conectividad efectiva, la intención es distinta y su objetivo se centra en la estimación de la direccionabilidad entre ROI's y, por tanto, sujeto a indicadores de ajuste basados en funciones de bondad de ajuste usadas habitualmente (por ejemplo, distribuciones de χ^2).

En resumen, las estimaciones de conectividad del tipo que sean a partir de señal fMRI disponen de una serie de posibles aproximaciones analíticas de cierta solvencia y nos permite profundizar en la información que facilita tanto su estructura interna, como sus propiedades matemáticas. Esta cuestión queda claramente reflejada en las consideraciones de Razi & Friston (2016) que supone, a nuestro entender, uno de los trabajos imprescindibles para una revisión exhaustiva del tema.

1.4 Conectividad funcional y paradigmas en estado de reposo (resting-state fMRI)

Una cuestión que se quiere abordar en esta tesis se centra en el uso de paradigmas de reposo para la generación de redes de conectividad. Existen múltiples opciones para la generación de redes de conectividad en diseños que incluyen tareas cognitivas. Sin embargo, en los últimos tiempos, ha aumentado considerablemente la atención que la

Neurociencia Computacional ha prestado a la estimación de redes de conectividad con fMRI en situación de reposo.

Una primera cuestión que debe responderse es la razón de ese incremento. ¿Qué ventajas permite el uso de resting-state para que sea preferible? Para ello basta acudir a lo que proponen Bijsterbosch, Smith, & Beckmann (2017) para encontrar argumentos sólidos para ello. Muy brevemente:

1. Las redes en reposo informan acerca de la organización del cerebro y de su estructura de comunicación.
2. Permiten inferir la actividad cerebral en las fases previas a la realización de una tarea. En la fase de tarea suele ser difícil separar claros efectos cognitivos, puesto que las funciones cognitivas se solapan y existen interacciones que no se estudian.
3. Las redes pueden servir como potenciales biomarcadores de diversos estados. En concreto existen evidencias sobre su uso como:
 - (a) Indicador de normalidad
 - (b) Estrategia de detección temprana
 - (c) Evaluación del progreso de enfermedades
 - (d) Evaluación de respuesta al tratamiento
 - (e) Generación de intervenciones clínicas y tratamientos individualizados
4. No requiere de la programación de tareas de material complementario
5. No necesita de participantes entrenados previamente
6. No existen demandas cognitivas concretas
7. Registros muy cortos

Sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en determinar que la desventaja de este enfoque, aún siendo uno solo, es de una muy alta complejidad. Y no es otro que la dificultad en interpretar el resultado de una red de conectividad sea esta funcional o efectiva, sea esta estática o dinámica. Esta es la cuestión pendiente y que esta tesis quiere contribuir a solucionar, si no totalmente, si en una parte importante.

Las cuestiones derivadas de la interpretación de las redes de conectividad funcional están asociadas a la posibilidad de disponer de indicadores estadísticos o de otra naturaleza que permitan con cierta facilidad, caracterizar una red, diferenciarla de otras, clasificarla y darle un contenido conceptual relevante. Lo que se ha propuesto en estos momentos son aproximaciones derivadas, o bien desde la Teoría de Grafos, como desde el enfoque de las técnicas multivariantes más convencionales. Es habitual en este tipo de estudios encontrarse con técnicas de reducción de la dimensión como el *Principal Components Analysis* (PCA) basadas en la diagonalización de la matriz de Varianzas-Covarianzas (Σ o R) o en técnicas de reducción como *Independent Component Analysis* (ICA) basadas en la teoría de señales. Algunas consideraciones más exhaustivas de este tema se pueden encontrar en Friston, Kahan, Biswal, & Razi (2014) o Park, Friston, Pae, Park, & Razi (2018).

Por último, destacar que el interés por esta cuestión es enorme y actualmente justifica la existencia de los mayores proyectos transversales y compartidos para el estudio de redes de conectividad. En concreto, los más importantes son los siguientes:

- Human Connectome Project
- UK Biobank Imaging
- Institute of Neuroimaging Data-Sharing
- Autism Brain Imaging Data

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

1.5 Estudio y tipificación de una red de conectividad funcional

La Teoría de Grafos ha sido ampliamente aplicada al estudio de las redes de cerebrales tanto en resonancia magnética funcional como en otras modalidades como el EEG o DTI (Cao & Slobounov, 2010; Sotiropoulos, Bai, Morgan, Constantinescu, & Tench, 2010; Vecchio, Miraglia, Quaranta, et al., 2015; Vecchio, Miraglia, Curcio, et al., 2015). Rubinov & Sporns (2010) sistematizan los principales conceptos e indicadores para definir y analizar las características de redes, así su interpretación en el contexto de la Neurociencia Computacional. Complementariamente, Fornito, Zalesky, & Bullmore (2016) presentan una aproximación más técnica al análisis de redes cerebrales.

En concreto, estos autores definen la red como el conjunto de *nodos* formado por las N ROI relacionadas entre ellas por un conjunto de *enlaces* que indican la existencia de o bien una conexión entre dos nodos dados, o bien la existencia de una relación funcional entre dichos nodos.

Esta estructura permite describir las propiedades de una red a partir de indicadores relativos a la densidad de sus conexiones, su potencial de integración y segregación, las comunidades que la componen o los nodos con un papel crítico en su estructura (Friston, 2009; Deco, Tononi, Boly, & Kringelbach, 2015).

La definición de los conceptos e indicadores empleados en este trabajo se detallan en el Capítulo 3.

1.6 Antecedentes de los estudios de conectividad con señal fMRI

Los estudios de conectividad son relativamente recientes. Se han propuesto diferentes puntos de inicio en el tiempo, pero parece existir consenso en que el trabajo de Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde (1995) puede considerarse como el pionero en este tema. Se trata de un trabajo dedicado a la estimación de la conectividad funcional en señal MRI en el córtex motor. La estimación de la sincronización de series de señal MRI simultánea se efectuó mediante coeficientes de correlaciones lineales de Pearson con corrección de efectos múltiples. En aquel momento se optó por una aproximación relativamente simple a la cuestión de la descomposición de una matriz simétrica de correlaciones (R).

Este estado de la cuestión no se modificó especialmente hasta algunos años posteriores en los que Damoiseaux & Greicius (2009), en una revisión sistemática, ofrecieron las ventajas de la estimación de redes de conectividad en registros en estado de reposo. En este trabajo se hace hincapié en algunos de los detalles descritos en el Apartado 1.4 y que siguen siendo vigentes. Este es un trabajo de referencia en la actual consideración de los trabajos de conectividad en situación de reposo. Desde esta perspectiva, hablamos de unos escasos diez años en los que se han propuesto diversas aproximaciones estadísticas al estudio de la conectividad funcional y efectiva. Estas consideraciones se incluyeron en un manual básico que se puede consultar en Biswall (2010).

Como suele suceder en los avances científicos y/o instrumentales, no existe la ausencia de polémica y ello se abordó en el trabajo de Habeck, Steffener, Rakitin, & Stern (2012) en el que se plantearon diversas limitaciones al estudio de la conectividad a partir, exclusivamente, de una matriz de Varianzas-Covarianzas (Σ) o su versión estandarizada (R). Este trabajo se centró en la red *Default Mode Network* (DMN), por tratarse de una

red ampliamente definida. Su activación se ha manifestado como regular y estable, elicitable en un registro en situación de reposo. La conclusión de este trabajo llevó a considerar un cierto punto de inflexión en la consideración de las redes de conectividad de forma que se incluyeron en las aproximaciones analíticas toda una serie de indicadores basados en la Teoría de Grafos y en los estudios intrínsecos de la conectividad. A partir de ese momento los estudios de conectividad se han centrado en la descomposición de matrices de covarianza mediante estrategias clásicas, Teoría de Grafos y algoritmos específicos basados en técnicas multivariantes. El trabajo de Guillaume, Hua, Thompson, Waldorp, & Nichols (2014) es una excelente aplicación de las distintas familias de soluciones propuestas, así como el trabajo de Posner et al. (2016) constituye una referencia sobre la utilización de este tipo de análisis en el ámbito clínico.

A partir de estos breves referentes, se explica la necesidad de describir estas distintas aproximaciones y opciones que permiten avanzar en la aplicación de redes de conectividad funcional o efectiva en el estudio del funcionamiento cerebral con señal fMRI en situación de reposo o de tarea (Guàrdia-Olmos, Gudayol-Ferré, et al., 2018; Guàrdia-Olmos, Però-Cebollero, & Gudayol-Ferré, 2018; Però-Cebollero, Guàrdia-Olmos, & Mancho-Fora, 2018).

1.7 Conectividad funcional en el envejecimiento sano y en pacientes con deterioro cognitivo leve

Las previsiones de la Organización de las Naciones Unidas estiman que la población mayor de 65 años es el grupo demográfico con el crecimiento más acelerado (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019). Es más, este mismo informe predice que la población mayor de 80 años se podría triplicar en los próximos treinta años. Esta evolución de la composición demográfica implica nuevos retos para la

atención sociosanitaria de las necesidades específicas de este colectivo que justifican el interés científico en condiciones médicas asociadas a la edad, como la demencia o las enfermedades neurodegenerativas.

En relación a la demencia, los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de la demencia en la población europea parece haberse estabilizado (Wu et al., 2016), pero inciden en la importancia de las políticas de reducción de riesgo en la población sana y en la detección precoz en las fases iniciales del desarrollo de las patologías asociadas a la demencia.

Entender los cambios neuropsicológicos, funcionales y anatómicos asociados a la edad nos permiten establecer, a pesar de la extrema heterogeneidad entre individuos (Blazer, Yaffe, & Karlawish, 2015), los criterios de comparación para desarrollar biomarcadores y mejores metodologías de detección. En este sentido, son especialmente relevantes para este trabajo las aportaciones de la Neurociencia Computacional en la elaboración de modelos para comprender los cambios funcionales y estructurales del cerebro, a través de una creciente variedad de técnicas de neuroimagen (Ferreira & Busatto, 2013; Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015).

Los cambios asociados a la edad en el rendimiento neuropsicológico incluyen un decremento del rendimiento que abarca la memoria, la velocidad de procesamiento, la atención y el funcionamiento ejecutivo (Damoiseaux et al., 2008).

En relación a los cambios estructurales asociados a la edad, se ha evidenciado una reducción del volumen de materia gris, especialmente en el lóbulo occipital, cortex cingulado anterior y posterior, precúneo, ínsula y surco central (Damoiseaux et al., 2008). Los cambios en el volumen cortical global no parecen estar asociados al estado cognitivo de los participantes (medido a través de la puntuación en el *Mini-Mental State Examination*), pero sí se han hallado correlaciones positivas entre el estado cognitivo y el volumen cortical en el sistema límbico y en el giro temporal

medio (Dinomais et al., 2016). A estos cambios cabe añadir que la cantidad de fibras asociativas parece estar fuertemente relacionada con la preservación de la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento de la información (Ystad et al., 2011).

En lo que respecta a los estudios acerca de la conectividad funcional estática (FC), se ha detectado un decremento en la conectividad funcional de las redes de reposo (DMN), así como en las redes de saliencia auditivas, sensoriomotoras y visuales (Huang et al., 2015; Sala-Llonch et al., 2015; Farras-Permanyer et al., 2019). Más concretamente, se ha observado un descenso de actividad de redes de reposo que implican el giro frontal medial y superior, el cortex cingulado posterior, el giro temporal medial y la región parietal superior (Damoiseaux et al., 2008), así como de la conectividad funcional entre el cortex frontoinsular y la red ejecutiva central (*Central Executive Network*, CEN) y la DMN (He et al., 2013). Estos últimos autores sugieren que este descenso puede influenciar el mecanismo de cambio entre CEN y la DMN que afectaría al rendimiento de los procesos cognitivos.

Los estudios que emplean el análisis de redes para el análisis de la conectividad funcional entre regiones cerebrales han evidenciado un descenso de la densidad de la red cerebral global y un descenso específico en los lóbulos occipital y temporal (Xu et al., 2015). De la misma manera, se observan aumentos paradójicos tanto de la segregación como la integración de la red (Sala-Llonch et al., 2014; Farras-Permanyer et al., 2019) y un decremento en el coeficiente de *small-world* de la red (Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015). Estas personas también muestran un descenso de la modularidad de la red y de la eficiencia local de la DMN comparados con adultos más jóvenes (Song et al., 2014; Geerligs, Renken, Saliassi, Maurits, & Lorist, 2014; Cao et al., 2014; Damoiseaux, 2017), lo que parece indicar que la red de conectividad se hace menos específica con la edad.

En el estudio de Cao et al. (2014) con participantes entre 7 y 85 años, se

encontró un decremento lineal de la modularidad de la red a lo largo de la vida, en contraste con una tendencia cuadrática negativa en la densidad de conectividad y la eficiencia local de la red. Estos resultados nos permiten entender que la evolución de las características de conectividad constituyen un proceso complejo.

En un destacado estudio reciente acerca de los efectos del envejecimiento, Zonneveld et al. (2019) constataron un decremento a partir de los 65 años de la conectividad funcional en la en la DMN anterior, la red ventral de atención y la red sensoriomotora, mientras que la FC en las red visual aumentaba con la edad.

Es necesario remarcar que estos últimos autores encontraron aumentos y decrementos aparentemente contradictorios en la FC de distintas redes, cuestión a la que ya habían alertado (Sala-Llonch et al., 2015; Damoiseaux, 2017). Una posible explicación a estos hallazgos contradictorios es que estos cambios reflejan una reorganización compleja de las redes estructurales y funcionales que podía ser un mecanismo compensatorio al declive cognitivo asociado al proceso de envejecimiento sano (Ferreira & Busatto, 2013; Meunier, Stamatakis, & Tyler, 2014).

Entre los retos que presenta el envejecimiento de la población, son de especial interés patologías que cursan afectación cognitiva. Inicialmente planteado por Reisberg et al. (1988) y posteriormente sistematizado por Petersen et al. (1999), el Deterioro Cognitivo Leve (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) se define por la presencia de quejas acerca del rendimiento cognitivo expresados por el paciente, así como por su entorno cercano. Estas quejas deben ir acompañadas de evidencia objetiva de deterioro, pero se presentan en ausencia de demencia y afectación del funcionamiento intelectual y la autonomía en la vida diaria del paciente.

Se ha observado que los pacientes con MCI presentan atrofia cortical y una reducción de la actividad entre el hipocampo y áreas como el cortex cingulado posterior (*Posterior cingulate cortex*, PCC) o el precúneo (Kim & Lee, 2013), junto con un incremento del la actividad de la DMN en

pacientes con MCI durante estado de reposo (Esposito et al., 2013). El decremento en la conectividad funcional y la integridad de las redes se ha encontrado aún más pronunciado en poblaciones clínicas como los pacientes con Enfermedad de Alzheimer o MCI (Dennis & Thompson, 2014; Farràs-Permanyer, Guàrdia-Olmos, & Peró-Cebollero, 2015; Hafkemeijer, van der Grond, & Rombouts, 2012).

En un relevante estudio, Sullivan, Anderson, Turner, & Spreng (2019) encontraron un efecto positivo de la preservación de la función cognitiva sobre la interacción entre hemisferios, así como conectividad entre la DMN, la red de atención dorsal y la red frontoparietal de control. En pacientes diagnosticados de MCI, mayores puntuaciones en la escala MMSE se asociaban a redes menos diferenciadas. Además, estos autores observaron que los efectos compensatorios de la preservación de la función cognitiva disminuían con la edad en el grupo con MCI. El grado de afectación cognitiva en estos pacientes también se ha relacionado con un incremento de la FC en el giro frontal superior medial (Zhang et al., 2019)

Desde las aplicaciones de la Teoría de Grafos, la pérdida de centralidad de la red de las áreas límbicas, la DMN, las redes dorsales de atención y parietales de control apuntan a un síndrome de desconexión asociado al grado de afectación cognitiva en los pacientes con MCI y a la edad que coexiste con mecanismos compensatorios (Z. Wang et al., 2019). Así como un descenso de intensidad de las conexiones funcionales y la eficiencia global y local de la red (Zhao et al., 2017). Estas aplicaciones del análisis de redes están permitiendo desarrollar algunos algoritmos de clasificación muy prometedores entre personas mayores cognitivamente sanas y MCI mediante las características topográficas de las redes de conectividad, consiguiendo índices de precisión superiores al 70% (Khazaei, Ebrahimzadeh, & Babajani-Feremi, 2016; Hojjati, Ebrahimzadeh, Khazaei, & Babajani-Feremi, 2017; Du, Fu, & Calhoun, 2018). Finalmente, Wee, Yang, Yap, & Shen (2016) observaron que las

redes de FC de los pacientes con MCI se caracterizaban por una mayor similitud a redes aleatorias, menor transitividad de la red y mayor *characteristic path length*.

Como ya se ha explicado anteriormente, el interés por el estudio de las fluctuaciones de los patrones de conectividad funcional se ha incrementado notablemente en los últimos diez años. Aunque los estudios sobre la conectividad funcional dinámica (dFC) aplicados al estudio del envejecimiento son aún escasos, se ha observado que las redes de reposo en adultos sanos son claramente no estacionarias, llegando a identificar hasta ocho estados de dFC (Allen et al., 2014; Viviano, Raz, Yuan, & Damoiseaux, 2017). Estos últimos autores encontraron que los participantes de mayor edad mostraban menor probabilidad de expresar un patrón de conectividad similar al patrón de FC estática, mientras que era más probable su participación en perfiles caracterizados por una menor FC entre la DMN y el lóbulo temporal media ventral.

Comparando controles sanos con personas con MCI, se ha encontrado un decremento de la variabilidad en la participación de los nodos de la red en los *hubs* de FC (Schaefer et al., 2014), así como patrones de fluctuación diferentes en la segregación de la red (Wee, Yap, Zhang, Wang, & Shen, 2014). Estos resultados parecen coherentes con la reducción en las dinámicas de conectividad encontrado por Brenner et al. (2018) y la reducción de metaestabilidad encontrado por Córdova-Palomera et al. (2017) entre participantes cognitivamente sanos y pacientes con MCI o enfermedad de Alzheimer; entendiendo por metaestabilidad los cambios dinámicos que caracterizan la actividad cerebral óptima en reposo.

En un reciente estudio mediante ventanas móviles, P. Wang et al. (2019) constataron patrones regionales alterados en los coeficientes de variación en la activación a nivel de *voxel* en pacientes con MCI comparados con controles sanos. En concreto, los pacientes con MCI mostraban fluctuaciones de frecuencia baja más distribuidas, especialmente en áreas parietales y temporales. Finalmente, Niu et al. (2018) compararon

participantes cognitivamente sanos con pacientes con MCI y AD mediante *multiscale entropy* y encontraron una reducción de la complejidad de la señal BOLD asociada al declive de la función cognitiva.

Los trabajos de conectividad funcional dinámica en personas con MCI son aún escasos pero podemos entender, en líneas generales, que parecen existir patrones de fluctuación distintos tanto asociados al envejecimiento sano como a la aparición del deterioro cognitivo, caracterizándose este último caso por pérdida de la complejidad y variabilidad de estas fluctuaciones.

El estudio de las dinámicas de conectividad es un campo en vías de desarrollo caracterizado por complejidad metodológica que supone asumir la señal cerebral como un fenómeno no estacionario. Pese a esta dificultad, entender las variaciones asociadas a las características demográficas y clínicas de los pacientes resulta prometedor para la comprensión del funcionamiento cerebral óptimo y patológico, ayudando a mejorar los algoritmos de clasificación clínica para estas personas (Wee et al., 2016).

Capítulo 2

Problema y objetivos

Este trabajo, a la vista de lo planteado hasta ahora, tiene por objetivo principal el estudio del comportamiento de las redes de conectividad funcional dinámicas en el envejecimiento sano y en pacientes con deterioro cognitivo leve, que se derivan del registro de señal cerebral fMRI. En concreto, se pretende estudiar la utilidad de establecer patrones estáticos y dinámicos de las redes de conectividad para caracterizar grupos de personas sanas, sin patología cognitiva, en comparación con grupos de personas diagnosticadas de patologías que cursan con deterioro cognitivo. Por tanto, partimos del concepto ya presentado según el cual conocer el patrón característico de una red de conectividad funcional estimada a partir de señal fMRI debería servir para representar aspectos cognitivos del funcionamiento cerebral de personas sanas en comparación con personas con diagnóstico de deterioro cognitivo.

Dicho lo anterior, parece necesario hacer explícitos los objetivos específicos asociados a ese objetivo general:

1. En primer lugar, el estudio de las redes de conectividad ha demostrado reiteradamente ser de utilidad para entender el funcionamiento normal y patológico del cerebro. Además, dado que el análisis de los patrones dinámicos de conectividad funcional es

aún un campo en desarrollo y sus aproximaciones centradas en el envejecimiento son, a nuestro entender, escasas:

- (a) En el primer estudio de esta tesis (Capítulo 4) se quieren caracterizar las fluctuaciones de las redes de conectividad funcional dinámica asociadas a la edad y
 - (b) Se pretende combinar el análisis de redes con el estudio de las correlaciones mediante ventanas móviles.
2. Los trabajos de Shakil et al. (2016), Leonardi & De Ville (2015), Zalesky & Breakspear (2015) o Hutchison et al. (2013) han evidenciado que la validez del análisis de correlaciones mediante ventanas móviles aplicadas al estudio de la conectividad funcional dinámica depende en gran medida de parámetros asociados tanto al pre-procesado de los datos derivados de fMRI, como a parámetros analíticos como la longitud de la ventana. Por esta razón, en el segundo estudio (Capítulo 5):
- (a) Se aplicarán los métodos propuestos por Cribben & Yu (2017), que combinan la detección de puntos de cambio en series temporales multivariantes con la detección de comunidades de la red; evitando imponer restricciones a parámetros como la longitud de la ventana.
 - (b) Valorar si los resultados obtenidos y los indicadores derivados pueden tener relación con la edad y con algunas medidas de evaluación neuropsicológica.
3. Finalmente, el tercer estudio (Capítulo 6) pretende implementar el método de detección de puntos de cambio de las redes para:
- (a) Caracterizar las diferencias en los patrones de conectividad funcional dinámica entre personas con envejecimiento sano y personas con deterioro cognitivo leve.

- (b) Estudiar las diferencias en los puntos de cambio entre estos dos grupos y analizar el impacto de las medidas de la evaluación neuropsicológica y los cambios de estado sobre los indicadores que caracterizan las redes globales de conectividad entre puntos de cambio.
- (c) Describir la estructura de comunidades de las redes en personas con envejecimiento sano y personas con MCI.

Parte II

Métodos

Capítulo 3

Métodos y aproximaciones analíticas

En este capítulo se describirán brevemente los conceptos e indicadores de análisis de redes utilizados en el presente trabajo. Así mismo, se detallarán las aproximaciones analíticas para estudiar la conectividad funcional dinámica a través del análisis de la correlación mediante ventanas móviles (*sliding window correlation*), utilizado para el primer estudio (Capítulo 4), y mediante detección de puntos de cambio de la red, utilizado para los dos últimos estudios (Capítulos 5 y 6).

3.1 Análisis de redes

Una *red* o *grafo* es una representación matemática de un sistema complejo definido por un conjunto de *nodos* (o *vértices*) y un conjunto ordenado de *conexiones* (o *aristas*) entre nodos de la red (Rubinov & Sporns, 2010).

En el caso de redes de conectividad cerebral, los nodos de la red representarán los vóxeles o ROIs del cerebro en función del grado de molaridad en el que se pretenda trabajar. En cambio, las aristas de la red representarán las conexiones anatómicas o funcionales entre nodos.

En función de las características de una red, podemos distinguir entre redes binarias y redes pesadas, así como entre redes dirigidas y no dirigidas.

Una *red binaria* es aquella en la cual puede existir o no una conexión entre dos nodos dados de la red, mientras que en una *red pesada* es posible cuantificar la relevancia de las conexiones existentes entre nodos. Es habitual que para facilitar el análisis de una red pesada se binaricen los valores de las aristas del grafo, pero la elección del umbral es arbitraria y puede depender de criterios de significación estadística.

Además, una red también puede definirse por la direccionalidad de sus conexiones. En una red dirigida se tiene en cuenta la dirección de las aristas de la red. Así, la conexión existente del nodo A al nodo B se distingue de la conexión del nodo B al nodo A. Un ejemplo de red dirigida sería una red de conexiones anatómicas entre áreas cerebrales. En cambio, en una red no dirigida sólo se contempla la existencia de una conexión entre dos nodos determinados sin tener en cuenta la direccionalidad de la conexión. Un ejemplo de red no dirigida sería una red de conectividad funcional.

Para la definición de los siguientes indicadores, se ha utilizado la notación empleada por Rubinov & Sporns (2010).

Definiciones previas. Siendo n_1, \dots, n_N el conjunto de N nodos de la red y l_1, \dots, l_L el conjunto de L conexiones, definimos como a_{ij} ($i, j \in N$) el estado de conexión entre los nodos i y j .

Para una red binaria, en la cual sólo puede darse la presencia o ausencia de conexión, $a_{ij} = 1$ cuando exista una conexión entre los nodos i y j , mientras que $a_{ij} = 0$ cuando no exista conexión entre los dos nodos. La matriz compuesta por los elementos a_{ij} recibe el nombre de **matriz de adyacencias** (A) de la red.

Por ejemplo, a continuación se muestra la matriz de adyacencias de la red binaria en Figura 3.1 (A). Cada fila y columna de la matriz representa un nodo de la red, representados en la figura como círculos de color violeta.

Los elementos de la matriz corresponden al estado de conexión de cada pareja de nodos, de manera que entre aquellos nodos en los que exista una conexión, el valor de la arista será 1. En el grafo, las aristas o conexiones existentes quedan representadas por las líneas grises entre nodos.

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} & a_{15} & a_{16} & a_{17} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} & a_{25} & a_{26} & a_{27} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} & a_{35} & a_{36} & a_{37} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} & a_{45} & a_{46} & a_{47} \\ a_{51} & a_{52} & a_{53} & a_{54} & a_{55} & a_{56} & a_{57} \\ a_{61} & a_{62} & a_{63} & a_{64} & a_{65} & a_{66} & a_{67} \\ a_{71} & a_{72} & a_{73} & a_{74} & a_{75} & a_{76} & a_{77} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Tanto en el caso de redes binarias como en redes pesadas, no se contemplan las conexiones de un nodo consigo mismo, por lo tanto, la diagonal de A siempre será 0 (ie. $\forall i, a_{i,i} = 0$). Nótese también que en redes no dirigidas, las matrices de adyacencias serán siempre simétricas respecto a la diagonal.

El número total de conexiones puede calcularse como $l = \sum_{i,j \in N} a_{ij}$.

Para una matriz pesada, las conexiones o aristas de la red están asociadas a un peso w_{ij} que se asumirá en el presente trabajo como normalizado de manera que $0 \leq w_{ij} \leq 1$, dado que se construirá la red a partir de las correlaciones de Pearson positivas entre la señal de las regiones cerebrales de interés.

Por ejemplo, a continuación se muestra la matriz de adyacencias de la red pesada en Figura 3.1 (B). En este caso, los elementos de la matriz no toman valor de 1 en caso de que exista conexión, sino que toman un valor numérico que informa de la intensidad o importancia de la conexión. Véase que los nodos también se han representado como círculos violetas

pero las aristas del grafo se representan mediante líneas de grosor proporcional al peso de la conexión.

$$A' = W = \begin{pmatrix} 0 & 0,18 & 0,53 & 0,14 & 0 & 0 & 0,68 \\ 0,18 & 0 & 0,49 & 0 & 0,77 & 0 & 0 \\ 0,53 & 0,49 & 0 & 0,54 & 0 & 0,76 & 0,70 \\ 0,14 & 0 & 0,54 & 0 & 0 & 0,04 & 0 \\ 0 & 0,77 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,76 & 0,04 & 0 & 0 & 0 \\ 0,68 & 0 & 0,70 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

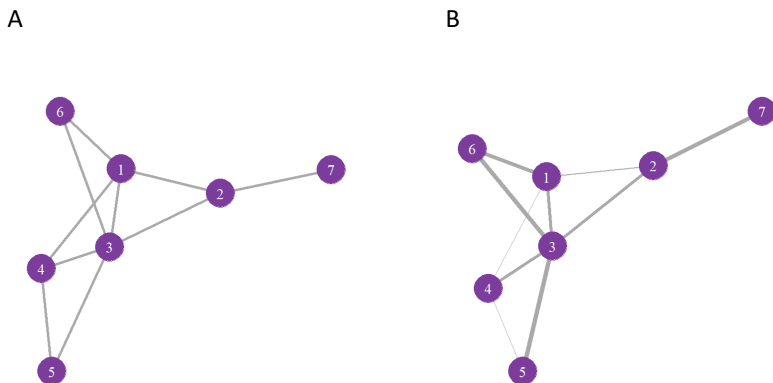


FIGURA 3.1: Ejemplos de una red binaria (A) y una red pesada (B) de 7 nodos y 10 aristas.

En los estudios incluidos en el presente trabajo, se consideraron como nodos de la red las 90 ROIs extraídas del atlas AAL y se definieron las aristas de la red a partir de las matrices de correlación de Pearson entre las series temporales de señal BOLD.

Más concretamente, en el primer estudio se binarizaron las matrices de correlaciones entre las ROIs en cada ventana mediante un filtro estricto para conservar las correlaciones de mayor intensidad. Aplicando los criterios de Cohen (1988) para la magnitud del efecto en la correlación, se consideró que existía una arista si $r_{ij}^2 \geq 0,5$. De esta manera, $a_{ij} = 1$ para aquellas ROI con correlación tal que $r_{ij} \geq 0,71$, mientras que $a_{ij} = 0$ para el resto de los casos.

En cambio, para el segundo y tercer estudio de este trabajo, se optó por trabajar con las matrices de correlación sin binarizar y se filtraron mediante el método de Massara, Di Matteo, & Aste (2016) para obtener un grafo disperso o *sparse*. Este procedimiento se explicará con más detalle en la Sección 3.2.2.

3.1.1 Degree

Para redes binarias no dirigidas, podemos calcular el *degree* de un nodo i , k_i , como la suma de todas las conexiones del nodo i con el resto de nodos de la red.

$$k_i = \sum_{j \in N} a_{ij} \quad (3.1)$$

Para obtener el *degree* total de la red, podemos sumar el *degree* de cada nodo, tal que $K = \sum_{i \in N} k_i$.

3.1.2 Strength

Para redes pesadas no dirigidas, podemos calcular una medida análoga al *degree* conocida como *strength*. Para cada nodo i de la red, su *strength* (k_i^w) se define como la suma de los pesos de las aristas del nodo i con el resto de nodos de la red.

$$k_i^w = \sum_{j \in N} w_{ij} \quad (3.2)$$

Para obtener el *strength* total de la red, podemos sumar los *strengths* de cada nodo, tal que $K^w = \sum_{i \in N} k_i^w$.

3.1.3 Characteristic Path Length

Para calcular el *Characteristic Path Length* o *Average Path Length* de una red, es necesario definir primero la distancia o longitud del camino más corto entre dos nodos i y j o *Shortest Path Length*. Los caminos son secuencias ordenadas de nodos y aristas que separan dos nodos determinados de una red. Así, el camino más corto entre dos nodos implica su potencial de integración en la red.

En una red binaria, podemos calcular la longitud del camino más corto entre los nodos, d_{ij} , como

$$d_{ij} = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}} a_{uv} \quad (3.3)$$

Donde $g_{i \leftrightarrow j}$ es el camino más corto entre i y j .

Por ejemplo, la Figura 3.2 muestra el camino más corto entre los nodos 5 y 7 de la red.

Una vez determinada la longitud del camino más corto entre los nodos de la red, es posible calcular la longitud característica de los caminos de la red o *Characteristic Path Length* (L) como la media de los caminos más cortos entre todos los nodos de la red, tal que

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n-1} \quad (3.4)$$

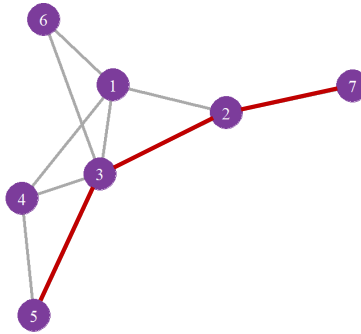


 FIGURA 3.2: Camino más corto entre los nodos 5 y 7.

En el caso de una red pesada, el camino más corto entre dos nodos representa una secuencia de asociaciones estadísticas estimadas a través de los pesos de las aristas de la red. Así, pesos mayores corresponden a asociaciones más elevadas y pueden traducirse a distancias más cortas en términos de análisis de grafos. Así, la longitud del camino pesado más corto entre dos nodos i y j puede calcularse como

$$d_{ij}^w = \sum_{a_{uv} \in g_{i \leftrightarrow j}^w} f(w_{uv}) \quad (3.5)$$

Donde f es una función inversa del peso a la longitud, dado que los pesos mayores se traducen a distancias menores, y $g_{i \leftrightarrow j}^w$ es el camino pesado más corto entre i y j .

Así, en el caso de las redes pesadas podemos calcular el *Weighted Characteristic Path Length* (L^W) como

$$L^W = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} w_{ij}^w}{n-1} \quad (3.6)$$

3.1.4 Clustering coefficient y transitividad

Para obtener el *Clustering Coefficient* de un nodo, es necesario calcular primero el número total de triángulos alrededor del nodo, es decir, los vecinos de un nodo que también son vecinos entre ellos. Por ejemplo, en la red de la Figura 3.3, el nodo 2 está conectado con dos otros nodos que también están conectados entre sí. Por lo tanto, estos tres nodos formarían un triángulo.

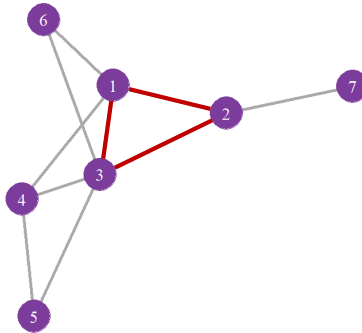


FIGURA 3.3: Triángulo alrededor del nodo 2.

El número de *triángulos* entorno a un nodo para una matriz binaria (t_i) se define como

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} a_{ij}a_{ih}a_{jh} \quad (3.7)$$

Así, el *Clustering Coefficient* de una red es

$$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (3.8)$$

A partir del número de triángulos, podemos obtener también la *Transitividad* (T) de la red, un indicador normalizado entre 0 y 1 que está menos influenciado por los nodos con bajo *degree* de la red.

$$T = \frac{\sum_{i \in N} 2t_i}{\sum_{i \in N} k_i(k_i - 1)} \quad (3.9)$$

Tanto el *Clustering Coefficient* como la *Transitividad* son indicadores que informan del potencial de segregación de la red.

3.1.5 Small-worldness

Entendemos por *small-world* una red que combina simultáneamente alta segregación e integración. Comparada con una red aleatoria, una red *small-world* se caracteriza por tener mayor agrupación (*clustering*) que una red aleatoria pero con una integración similar, es decir, con menor *characteristic path length* que una red aleatoria (Watts & Strogatz, 1998).

Siendo C_{rand} el *Clustering Coefficient* de una red aleatoria y L_{rand} su *Characteristic Path Length*, el *small-worldness* de una red se define como

$$S = \frac{C/C_{rand}}{L/L_{rand}} \quad (3.10)$$

Una red *small-world* suele tomar valores $S > 1$.

Aunque este indicador pueda resultar útil para caracterizar la organización de una red, es imprescindible tener en cuenta que también puede tomar valores superiores a 1 en redes muy segregadas pero poco integradas (Rubinov & Sporns, 2010). Por esta razón, es desaconsejable utilizarlo como único indicador sin aportar otros índices complementarios.

3.1.6 Modularidad

Los *módulos* o *comunidades* de una red son agregados de nodos densamente conectados entre ellos y que presentan menor densidad de conexión con nodos pertenecientes a otros módulos (Fornito et al., 2016).

Para extraer las comunidades de las redes de conectividad de cada individuo, se ha utilizado el método de Louvain (Blondel, Guillaume, Lambiotte, & Lefebvre, 2008), que consiste en los pasos siguientes:

1. El algoritmo se inicia de manera que cada nodo constituye una comunidad distinta.
2. Seleccionando al azar un nodo, calcula el cambio en el indicador de modularidad Q si se incorpora ese nodo a cada uno de los módulos existentes en la red. El algoritmo selecciona la configuración que maximiza Q , definido por Newman (2006) como:

$$Q = \frac{1}{2m} \sum_{i,j} \left(a_{ij} - \frac{k_i k_j}{2m} \right) \delta(c_i, c_j) \quad (3.11)$$

Donde a_{ij} el peso entre los nodos i y j , c_i es la comunidad a la cual se ha asignado el nodo i , $\delta(u, v)$ es una función que toma valor de 1 si $u = v$ y 0 en caso contrario, y $m = \sum_{i,j} a_{ij}$.

3. Se repite el segundo paso seleccionando al azar los nodos hasta que no se obtiene un incremento de Q .
4. Los nodos de cada comunidad se agregan formando una meta-red de comunidades. Los vértices o conexiones entre nodos de la meta-red se calculan como la suma de los pesos de las conexiones entre nodos de las dos comunidades.
5. Se repiten los pasos 2 a 4 hasta maximizar Q .

Este método permite extraer la estructura jerárquica de comunidades de redes complejas de gran dimensión, además de ser una técnica más rápida y eficiente según los autores.

3.2 Métodos aplicados para el estudio de la conectividad funcional dinámica

En los estudios que se presentarán en los capítulos 4, 5 y 6 se ha estudiado la conectividad funcional dinámica mediante dos métodos distintos.

En el primer estudio, se ha estimado la conectividad funcional dinámica a través de ventanas móviles, *sliding window correlation*, adaptando a nuestros objetivos los trabajos de Allen et al. (2014), Hindriks et al. (2016) y Wee et al. (2016).

Para los dos últimos estudios, se ha implementado el método de detección de puntos de cambio de la red de Cribben & Yu (2017), con el objetivo de evitar los puntos débiles del análisis mediante correlación por ventanas móviles.

3.2.1 Conectividad funcional dinámica mediante *sliding window correlation*

La técnica de análisis de las correlaciones por ventanas móviles consiste en particionar la serie temporal multivariada, $\{x_{t_1}, x_{t_2}, \dots, x_{t_n}\}$, desde el punto inicial en bloques de τ observaciones consecutivas (Cribben & Fiecas, 2017). A continuación, se emplean todas las observaciones comprendidas en esta sub-serie para calcular la matriz de conectividad funcional (FC). Finalmente, la ventana de longitud τ se desplaza una cantidad fija, δ , de observaciones hasta llegar al final de la serie. En cada uno de estos bloques se calcula la matriz FC. De este modo, obtenemos una serie temporal de matrices de FC que podemos analizar.

La Figura 3.4 ejemplifica el procedimiento empleado en el primer estudio. En primer lugar, se seleccionaron los 150 primeros volúmenes de las series temporales multivariantes de señal BOLD. A continuación, se segmentaron las series en ventanas móviles solapadas de $\tau = 30$ puntos de longitud y un desplazamiento de $\delta = 10$ puntos temporales (Figura 3.4, A).

En cada una de las ventanas o bloques, se estimó la conectividad funcional a partir de la correlación de Pearson entre las series temporales de señal BOLD de cada ROI (Figura 3.4, B). Para los subsiguientes análisis, se prescindió de las anticorrelaciones y se binarizó la matriz con el objetivo de obtener la matriz de adyacencias (Figura 3.4, C) con la cual construir una red para cada ventana (Figura 3.4, D).

Cada una de las redes de conectividad funcional se describió mediante su *degree* medio (Figura 3.4, E), su *characteristic path length*, *clustering coefficient* y *small-world coefficient* para resumir la densidad de conectividad, así como el potencial de integración y segregación de la red.

Una vez obtenidos los estimadores de las características de la red, es posible emplear métodos estadísticos habituales para estudiar la fluctuación de estos indicadores, así como evaluar el impacto de covariables como la edad o el estado neurocognitivo.

El *degree* medio, el *characteristic path length*, el *clustering coefficient* y el coeficiente *small-world* se calcularon mediante la librería de R *igraph* (Csárdi & Nepusz, 2006), mientras que el análisis de ventanas móviles se realizó a través de la librería *zoo* (Zeileis & Grothendieck, 2005). En el Apéndice A.1 se muestra como ejemplo el código R para obtener el *degree* medio de una red de conectividad funcional binarizada definida por las ventanas móviles. Esta función ser modificada para obtener los otros indicadores de las características de la red analizados en este trabajo.

3.2.2 Conectividad funcional dinámica mediante detección de puntos de cambio

Dado que la elección de la longitud de la ventana es uno de los mayores inconvenientes del método descrito anteriormente, en el segundo y tercer estudio (Capítulos 5 y 6) se ha estudiado la conectividad funcional dinámica a través la de detección de puntos de cambio mediante *spectral clustering* o, como se refieren sus autores, el algoritmo *Network Change Point Detection* (NCPD).

Este método desarrollado por Cribben & Yu (2017), consiste en segmentar las series temporales de señal BOLD de cada caso en particiones estacionarias, de tal manera que la red de conectividad funcional entre las ROIs mantenga su estructura de comunidades durante esa partición. De este modo, es posible identificar los puntos temporales en los que la red de conectividad ha cambiado su composición y permite caracterizar los estados del participante a través del registro de *resting-state fMRI*.

El algoritmo NCPD requiere la siguiente información: (1) la matriz de series temporales de señal BOLD del participante, (2) un número pre-especificado K de comunidades en la red, (3) una colección de candidatos a punto de cambio y (4) un criterio de significación α .

La elección del número pre-especificado de comunidades de la red K es, según los autores, un problema pendiente de resolver. Aún así, Cribben & Yu (2017) muestran que el método NCPD es robusto si se sobreestima el número de comunidades.

En relación a los puntos temporales que son candidatos a puntos de cambio, es necesario definir un número mínimo de observaciones para poder construir una red, n_{min} . De esta manera, el algoritmo NCPD evalúa todos los puntos de la serie temporal entre n_{min} y $T - n_{min}$, siendo T el número total de observaciones de la serie temporal.

Los puntos de corte estadísticamente significativos se detectan mediante *bootstrap* estacionario, o remuestreo por bloques de observaciones, de

manera que la dependencia propia de la serie queda preservada.

En la Figura 3.5 (A) se han representado las series temporales de señal BOLD de las 90 ROIs de un participante durante 300 volúmenes (10 minutos) de registro *fMRI*. El método NCPD ha permitido detectar en este caso 4 puntos de cambio significativos. Llamaremos *estado* al segmento de la serie temporal entre dos puntos de cambio significativos.

Una vez detectados los puntos de cambio, es posible calcular la matriz de conectividad funcional en cada estado mediante la correlación de Pearson entre los pares de ROIs, como puede verse en la Figura 3.5 (B).

Para poder obtener matrices de adyacencias abordables mediante análisis de redes a partir de las matrices de conectividad funcional, se han fijado a 0 las autocorrelaciones y las correlaciones negativas, como recomiendan Rubinov & Sporns (2010).

A continuación, se ha aplicado el método de filtrado *Triangulated Maximally Filtered Graph* (TMFG), desarrollado por Massara et al. (2016). Se trata de un método computacionalmente eficiente que produce una red filtrada maximizando la información más relevante entre nodos de la red original, a la vez que minimiza las correlaciones espurias.

Finalmente, se han utilizado las matrices de conectividad funcional filtradas (Figura 3.5, C) como matrices de adyacencia para construir las redes de conectividad de cada estado (Figura 3.5, D). Estas redes se han caracterizado mediante su *strength*, su potencial de integración y segregación, así como la modularidad de la red.

Según los autores, esta metodología es especialmente robusta, incluso en aquellas situaciones en las que el número de series temporales (en nuestro caso, regiones cerebrales) supera considerablemente el número de puntos temporales de la serie. Por lo que tiene el potencial de extender-se al estudio de la conectividad cerebral con parcelaciones más detalladas.

El filtrado TMFG y el cálculo de los indicadores de redes se ha realizado a través de la librería de R *NetworkToolbox* (Christensen, 2019). En el Apéndice A.2 se muestra como ejemplo el código R para obtener las gráficas de conectividad funcional dinámica filtradas mediante TMFG, mientras que en el Apéndice A.3 se muestra una adaptación de esta función para calcular los indicadores que permiten caracterizar una red de conectividad de cada estado entre puntos de cambio para cada participante del estudio. El código R del algoritmo NCPD se ha adaptado y utilizado con el permiso de los autores.

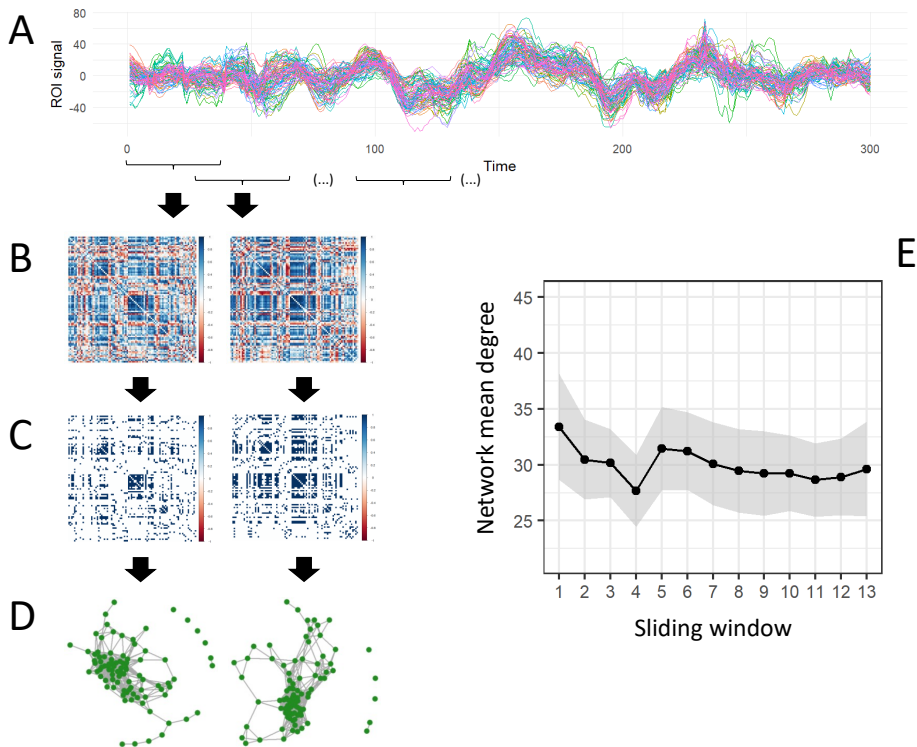


FIGURA 3.4: Conectividad funcional dinámica mediante ventanas móviles. (A) Series temporales de señal BOLD de 90 ROIs durante 300 volúmenes cerebrales. (B) Matriz de correlaciones de Pearson entre ROIs en cada ventana móvil. (C) Matrices de adyacencia obtenidas a partir de la binarización de las matrices de correlación entre ROIs. (D) Red de conectividad funcional correspondiente a cada ventana móvil. (E) Evolución de los indicadores de las propiedades de las redes de conectividad (en este caso del *degree* medio de la red) a través de las ventanas móviles.

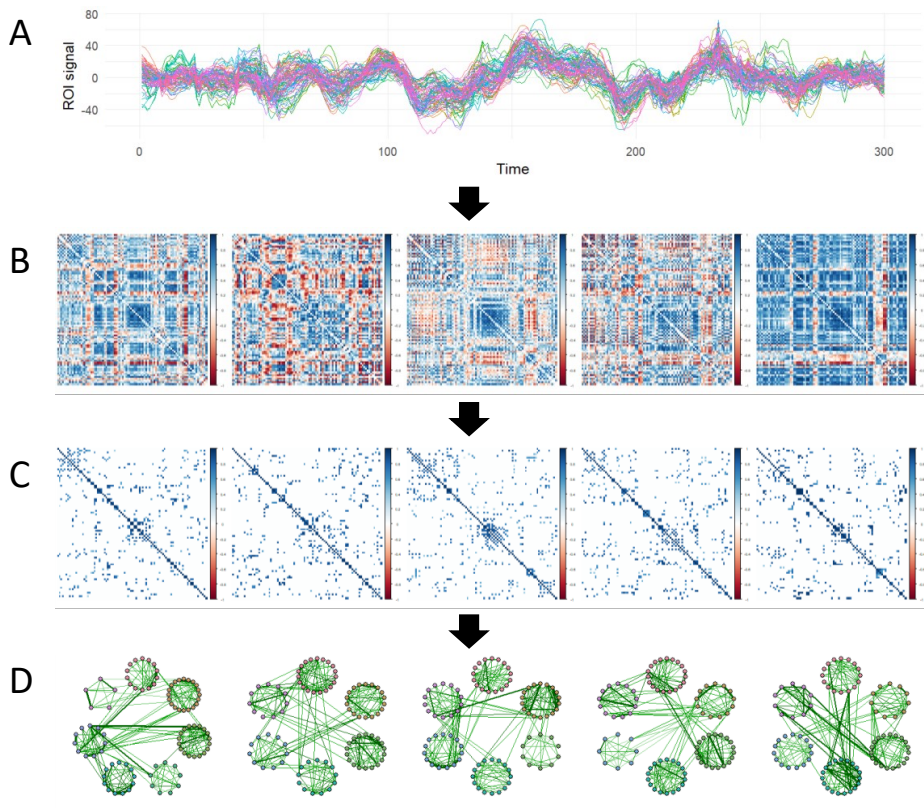


FIGURA 3.5: Conectividad funcional dinámica mediante detección de puntos de cambio. (A) Series temporales de señal BOLD de 90 ROIs durante 300 volúmenes cerebrales. (B) Matriz de correlaciones de Pearson entre ROIs entre cada punto de cambio detectado. (C) *Triangulated Maximally Filtered Graph* de las matrices de conectividad funcional. (D) Red de conectividad funcional entre cada punto de cambio detectado.

Parte III

Estudios

Chapter 4

Resting-state functional connectivity dynamics in healthy aging: a sliding-window network analysis

4.1 Introduction and objectives

Health promotion and medical advances over the last decades have had a relevant impact on the population's longevity. This poses major concerns on quality of life and specific pathologies affecting older adults, with special interest in Alzheimer's Disease and other forms of dementia that have been addressed from diverse scientific fields. Neuroscientific approaches have shown interest in both structural and functional brain changes measured through a wide variety of neuroimaging tools (e.g. resting-state and task-related fMRI, DTI, and volumetric MRI) and modeled with a growing number of analysis techniques (Ferreira & Busatto, 2013; Sala-Llonch et al., 2015).

Resting-state functional Magnetic Resonance Imaging (rs-fMRI) allows researchers to study hemodynamic fluctuations through blood oxygen level dependent (BOLD) contrast while subjects are not performing any particular task. To date, one of the most common approaches in studying coactivation patterns in rs-fMRI has been through functional connectivity, where we aim to identify synchronous hemodynamic changes among brain regions through measures derived from time series covariance (Bastos & Schoffelen, 2016).

Recent research on aging neuroscience has described age-related differences in white matter connections and functional connectivity, even in healthy aging individuals (Damoiseaux, 2017; Geerligs et al., 2014). For instance, some studies in episodic memory have detected a decrease in task-related functional connectivity in posterior brain regions coupled with an increase in posterior to frontal areas, which supports the Posterior-Anterior Shift in Aging model as well as a mechanism of compensatory scaffolding (Sala-Llonch et al., 2015). Regarding resting-state fMRI, these authors found that most studies reported a decreased connectivity among regions in the default mode network (DMN), as well as salience and attention networks. This decrease in functional connectivity and network integrity linked to the normal aging process has been found to be steeper in clinical populations such as patients with Alzheimer's Disease or Minor Cognitive Impairment (Dennis & Thompson, 2014; Farràs-Permanyer et al., 2015).

Amongst the available analytical approaches, whole brain functional graphs provide an insightful tool to model both healthy and dysfunctional brain network organization. In this framework, functional connectivity measures between brain regions along the fMRI register length are used as an adjacency matrix to generate an undirected graph, where topological network properties such as density, modularity, centrality, clustering or small-worldness can be studied (Bullmore & Sporns, 2009).

The effect of age on rs-fMRI network topological measures has been

repeatedly investigated. Studies have found a decrease in modularity and local efficiency in the DMN (Song et al., 2014), as well as in fronto-parietal control network and cingulo-opercular network in older participants (Geerligs et al., 2014). These authors conclude that this loss in modularity implies that networks become less specific with age. In addition to the loss of modularity, age has also been related to a decrease in the small-worldness of the network (Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015), which is a measure of simultaneous specialization and integration of the network. Regarding functional segregation and integration, Sala-Llonch et al. (2014) found higher average path lengths and global clustering coefficients in older adults. With regard to density, Xu et al. (2015) described a generalized decrease in network density in older adults, in addition to a decrease in connectivity strength in the temporal and occipital lobes. Bearing this in mind, the characterization of these networks in healthy individuals allows us to set a benchmark for further understanding impaired of functional structures.

In recent years, the interest has shifted from static to dynamic approaches in rs-fMRI functional connectivity. Non-stationarity of the FC measures has commonly been studied through a sliding-window correlation, where a fixed-time window length is defined during the fMRI scan session. Within this time window the correlation between activity fluctuations in the areas of interest is calculated and then the time window is shifted by a set number of data points (Hutchison et al., 2013), thus measuring the dynamic changes in FC during the rs-fMRI experiment.

Recent studies with adult populations have found that FC in intrinsic connectivity networks – such as visual and cognitive control networks – is highly non-stationary (Allen et al., 2014). Regarding graph measures in rs-fMRI, a decrease of variation has been described in network participation of FC hubs (Schaefer et al., 2014), and different dynamic patterns were found in the clustering coefficient when comparing healthy control participants to older adults with mild cognitive impairment (Wee

et al., 2016).

Although this approach has been repeatedly used in recent years, it is not exempt of notable limitations that should be considered. On the one hand, non-stationary behavior of fMRI noise sources can induce changes in FC over time. For this reason, the importance of hypothesis testing has been highlighted in the detection of changes in FC making comparisons across different populations (Hutchison et al., 2013). On the other hand, these authors also stressed the difficulty in choosing adequate window lengths to balance robust estimations and capacity to detect changes in FC. In this regard, window lengths between 30 and 60 seconds have been proposed as adequate, given that these register lengths are sufficient to correctly classify cognitive states (Shirer, Ryali, Rykhlevskaia, Menon, & Greicius, 2012).

All things considered, graph theory and dynamic functional connectivity have proven useful for the understanding of both normal and pathological brain connectivity changes associated to the aging process. However, to our knowledge, studies combining these two approaches to connectivity analyses in older adults are still scarce. Thus, this study aimed to characterize resting-state network dynamics in healthy aging individuals. To that effect, we used a sliding-window approach to graph theory to measure density, segregation, integration and small-worldness of each subnetwork and assessed the impact of age and time in each graph measure.

4.2 Method

4.2.1 Participants

Data analysed in this study was previously published in a work by Farras-Permanyer et al. (2019), where we analysed the patterns of whole-brain and DMN static functional connectivity across groups, as well as the functional segregation in the DMN subnetworks.

Resting-state fMRI (rs-fMRI) sequences were acquired from 114 healthy individuals (ages ranging between 48 and 89, $M = 68.93$, 50% females) combined from three studies conducted at the Department of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona.

Participants were excluded if any of the following criteria were present: illiteracy, prior cerebrovascular illness, psychiatric or neurodegenerative disorders, dementia, incompatibility conditions for MRI scanning session (such as a pacemaker or other metallic objects in the body, and claustrophobia), as well as any chronic illness expected to shorten survival.

The original joined sample included 122 individuals. However, three individuals were excluded from the analysis due to excessive movement artifacts during the MRI scanning session (root mean square movement above half a voxel), while 5 participants were excluded due to incomplete recordings.

Informed consent was obtained from each participant prior to the first neuropsychological screening session in accordance with the Declaration of Helsinki and each of the three different protocols was approved by the institutional ethics committee. Namely, these three protocols were approved by the ethics committee from the Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona (approval number PSI2012-38257) and the ethics committee from Barcelona's Hospital Clínic (approval number 2009-5306 and approval number 2011-6604).

4.2.2 Instruments

Neuropsychological assessment aimed to attest normal cognitive functioning included the Mini-Mental State Examination (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992), the Boston Naming Test (Kaplan, Googlass, & Weintraub, 1983), the National Adult Reading Test (Nelson, 1982), and the Vocabulary scale in the Wechsler

Adult Intelligence Scale (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964) was applied to the participants of two protocols, while Grober and Buschke Test (Grober & Buschke, 1987) was applied to the participants of the third protocol.

4.2.3 MRI acquisition and preprocessing

Scan sessions were performed through a Siemens Magnetom Trio Tim syngo 3-T system at the Centre de Diagnòstic per la Imatge of Barcelona's Hospital Clínic. High-resolution T1-weighted structural image was obtained with a magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) 3-dimensional protocol with repetition time (TR) = 2300 ms, echo time (TE) = 2.98 ms, 240 slices, slice thickness = 1 mm and field of view (FOV) = 256 mm.

Resting-state fMRI sequences, with the instruction to lay down with eyes closed was acquired in the three studies with different scan lengths:

- Protocol 1: n = 32 participants, TR = 2000 ms, TE = 16 ms, slice thickness = 3 mm, interslice gap = 25%, FOV = 220 mm, total: 5 minutes.
- Protocol 2: n = 59 participants, TR = 2000 ms, TE = 16 ms, slice thickness = 3 mm, interslice gap = 25%, FOV = 220 mm, total: 10 minutes.
- Protocol 3: n = 23 participants, TR = 2000 ms, TE = 19 ms, slice thickness = 3 mm, interslice gap = 25%, FOV = 220 mm, total: 5 minutes.

The structural image data were analyzed using an adapted FSL (FMRIB Software Library v5.0) preprocessing pipeline adapted under authorization from the original authors (Diez et al., 2015). T1 images were reoriented and a resampled anterior and posterior commissure (ACPC) aligned image with 6 degrees of freedom (DOF) was created. Non-brain tissue was removed to obtain an anatomic brain mask to parcel and

segment the T1 data images. Structural images were registered to the normalized space using the Montreal Neurological Institute standard brain coordinates (Ashburner & Friston, 1999).

For rs-fMRI registers, thirty contiguous slices in the ACPC plane were obtained through a slice time correction based on the TR. Images were reoriented to match the template axes, and motion correction was computed to coregister all the volumes with the central one. All non-brain tissue was removed and the volumes were smoothed with a 6-mm FWHM isotropic Gaussian kernel to improve signal to noise ratio. Intensity correction and band pass filtering between 0.01 and 0.08 Hz were applied to the data. The resulting functional data images were registered and normalized to the standard MNI space. Finally, the white matter and the cerebrospinal fluid effects were removed and movement artifacts were measured through Framewise Displacement and the Jenkinson's Framewise Displacement (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012).

The regions of interest (ROI) were obtained through the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), which defines 90 cortical and subcortical areas, where the 45 areas in each hemisphere are alternatively interspersed. Time series of all the voxels in a AAL brain area were averaged to obtain the signal of each ROI.

4.2.4 Statistical analysis

Due to differences in the length of the scanning sessions across protocols, only the first 150 volumes of each subject were analyzed, as has been previously done in other works (Allen et al., 2014).

For each individual, their preprocessed AAL ROI rs-fMRI fluctuations were decomposed into overlapping sliding-windows with a length of 30 time points and time step of 10 time points. In each sliding window sub-series, Pearson correlation was calculated and thresholded with

$r^2 \geq 0.5$ to obtain a binarized adjacency matrix. In other words, a link between nodes was defined in the adjacency matrix if $r^2 \geq 0.5$. This criterion was applied because it is the minimum correlation value from which a size of the effect is sufficiently high to assume a clearly significant intensity of relationship according to the criteria of Cohen (1988).

Each sliding-window network was characterized through its mean degree (MD), characteristic path length (APL), clustering coefficient (CC), and small-world coefficient (SW).

The degree refers to the total number of edges of a network, or the unique non-zero values of the adjacency matrix and reflects the importance of each node in the network (Rubinov & Sporns, 2010). Thus, the mean degree of a network was used to inform about the density of connections in the network. The characteristic path length, or average path length, is the average shortest path length between all possible pairs of nodes in a network and has been a common measure of a network's functional integration. The clustering coefficient of a network was estimated through transitivity, i.e. the probability that any two nodes connected to a third node are also connected to each other (Fornito et al., 2016). Transitivity informs about the network's functional segregation, expressed as the clustered connectivity around nodes.

Mean degree, characteristic path length, clustering coefficient, and small-world coefficient were estimated through the R package "igraph" (Csárdi & Nepusz, 2006) and a sliding-window analysis was performed with the R package "zoo" (Zeileis & Grothendieck, 2005).

The participants were split into six age groups (< 60, 60 to 64, 65 to 69, 70 to 74, 75 to 79, and ≥ 80) with sizes 12, 21, 29, 22, 21, and 9 respectively in order to study differences in functional connectivity patterns. Age effect on temporal series of the graph descriptive measures was estimated through repeated-measure ANOVAs.

4.3 Results

Table 4.1 summarizes the sample distribution of each graph measure (MD, APL, CC and SW) for each age group. Fig 4.1 shows the observed static distribution of each index point at the time of register. Included in each point we incorporated the boxplots to show the variability in each point of the serial registers, represented in the box distance (Q1 – Q3).

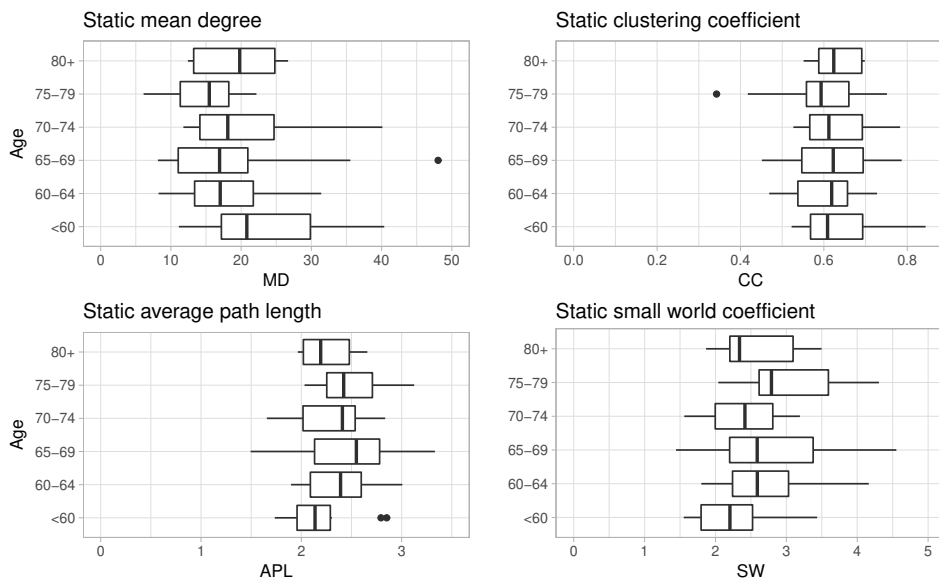


FIGURE 4.1: Observed distribution for each static index according to age group.

In agreement with the observed distributions of the different variables, we carried out a univariate analysis of repeated measures using each index according with a mixed structure derived from age groups and time series points. Additionally, the homogeneity Box test suggested that the observed covariance matrices of the graph measures were homoscedastic distributions across the groups and time series for APL ($F_{(273, 15083.127)} = 0.985$, $p = 0.556$); CC ($F_{(273, 15083.127)} = 1.022$, $p = 0.389$) and SW ($F_{(273, 15083.127)} = 1.121$, $p = 0.085$), and not homoscedastic for the mean

TABLE 4.1: Descriptive statistics of the static mean degree, average path length, cluster coefficient and small world for each group.

Measure	Age	Mean	SD	Skewness	Kurtosis
MD	<60	23.080	9.293	0.499	2.133
	60-64	17.691	6.071	0.504	2.454
	65-69	18.558	9.559	1.237	4.312
	70-74	20.834	8.442	0.954	2.972
	75-79	15.089	4.705	-0.138	1.981
	80+	19.156	5.866	0.037	1.316
APL	<60	2.178	0.355	0.745	2.639
	60-64	2.367	0.309	0.286	2.246
	65-69	2.458	0.437	-0.246	2.447
	70-74	2.292	0.339	-0.177	1.844
	75-79	2.497	0.324	0.491	2.279
	80+	2.277	0.267	0.210	1.433
CC	<60	0.636	0.095	0.781	2.867
	60-64	0.605	0.081	-0.147	1.791
	65-69	0.625	0.093	-0.094	2.044
	70-74	0.637	0.090	0.738	2.792
	75-79	0.595	0.097	-0.755	3.817
	80+	0.629	0.058	-0.012	1.415
SW	<60	2.275	0.608	0.842	2.626
	60-64	2.679	0.603	0.795	3.042
	65-69	2.791	0.841	0.329	2.035
	70-74	2.420	0.504	0.053	1.801
	75-79	3.029	0.652	0.307	2.041
	80+	2.580	0.573	0.438	1.736

degree ($F_{(273, 15083.127)} = 1.334, p < 0.001$). Moreover, Mauchly's test indicated that the assumption of sphericity was not accepted in all graph measures ($p < 0.001$), which justifies the use of multivariate estimations with estimations based on the Greenhouse-Geisser correction to avoid these effects (see Table 4.2 and Table 4.3).

As a *posteriori* analysis, as shown in Table 4.2 and Table 4.3, quadratic models for age effect were significant for all measures, as they suggested relevant nonlinear trends across time points (MD with $p = 0.02$; APL with $p = 0.024$; CC with $p = 0.021$ and SW with $p = 0.003$)

Significant but weak age effect with low intensity was detected on mean degree ($F_{(5, 108)} = 2.697; p = 0.024; e^2 = 0.111$), as well as an interaction of age and time with poor intensity ($F_{(28.939, 625.090)} = 1.508; p = 0.044; e^2 = 0.065$), which points towards differential trends across age groups. More specifically, participants aged 75 to 79 showed a decreased mean degree in the middle of the scanning session, while participants aged below 60 showed an opposite trend (Fig 4.2). Additionally, participants aged 65 to 69 showed a slightly increasing trend in mean degree during the registered scanning session, while participants aged 70 to 74 showed a slightly decreasing trend.

As regards average path length, the effect of age was significant but weak ($F_{(5, 108)} = 2.781; p = 0.021; e^2 = 0.114$), with younger participants showing networks with a slightly lower average path length (Fig 4.3), which suggests a higher network integration potential. No significant intra-series effects were detected. We also detected a significant but weak interaction effect between age and time for average path length ($F_{(28.193, 608.977)} = 1.774; p = 0.009; e^2 = 0.076$).

We found no statistically significant effects of age or time on the clustering coefficients in our participants (Table 4.3). However, participants aged 60 to 64 presented slightly lower values at the end of the series, while participants aged 70 to 74 showed higher values in the middle of the registered session (Fig 4.4). Participants aged below 60, as well as the

TABLE 4.2: Multivariate analysis of repeated measures for each graph measure (1)

Source	Mean Degree			ϵ^2 ^a	1 - β ^b
	Fisher F	DF	p-value		
Time	0.725	5,788; 625,090	0.625	0.007	0.284
Age	2.697	5; 108	0.025	0.111	0.800
Time*Age	1.508	28,939; 625,090	0.044	0.065	0.983
QM			0.020		
Average Path Length					
Source	Fisher F	DF	p-value	ϵ^2	1 - β
Time	0.564	5,639; 608,977	0.748	0.005	0.221
Age	2.781	5; 108	0.021	0.114	0.813
Time*Age	1.774	28,193; 608,977	0.009	0.076	0.994
QM			0.024		

^aEffect size^bPower estimation

TABLE 4.3: Multivariate analysis of repeated measures for each graph measure (II)

Clustering Coefficient						
Source	Fisher F	DF	p-value	ϵ^2 ^a	$1 - \beta$ ^b	
Time	0.798	7.755; 837.491	0.601	0.007	0.370	
Age	1.284	5; 108	0.276	0.056	0.440	
Time*Age	0.871	38.773; 837.491	0.695	0.039	0.890	
QM			0.021			
Smallworldness						
Source	Fisher F	DF	p-value	ϵ^2	$1 - \beta$	
Time	0.995	6.509; 702.947	0.431	0.009	0.416	
Age	2.637	5; 108	0.027	0.109	0.789	
Time*Age	1.840	32.544; 702.947	0.003	0.078	0.998	
QM			0.003			

^aEffect size^bPower estimation

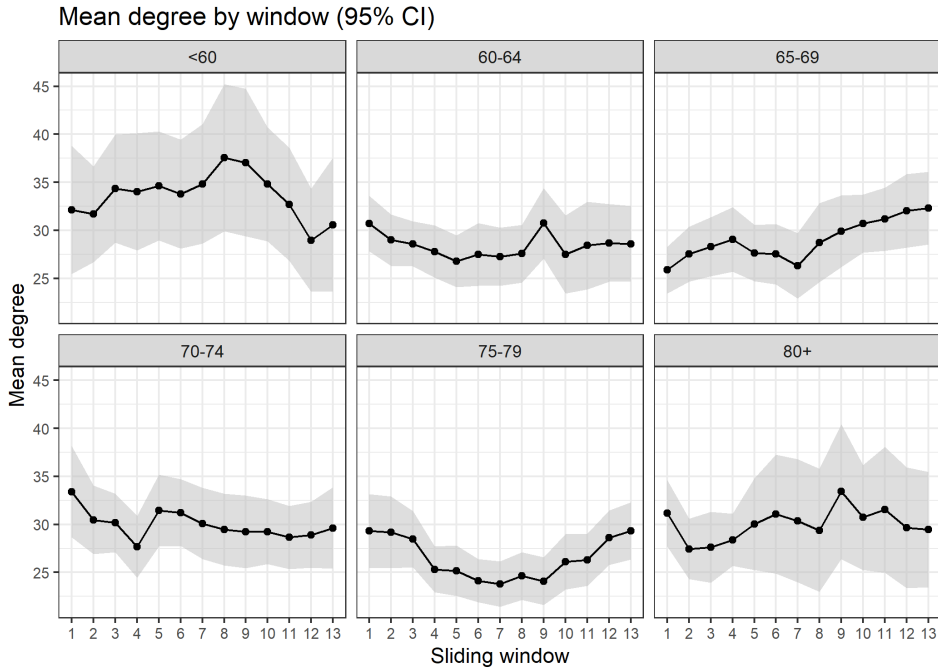


FIGURE 4.2: Observed distribution for each static index according to age group.

older group, showed higher variability during the scanning session compared to the other groups.

Finally, regarding the small-world coefficient, significant but weak effects of age were detected ($F_{(5, 108)} = 2.637$; $p = 0.027$; $e^2 = 0.109$), as well as an interaction between age and time ($F_{(32.544, 702.947)} = 1.840$; $p = 0.003$; $e^2 = 0.078$). Participants aged 75 to 79 showed higher values in the middle of the registered series while participants' ages below 60 showed an opposed trend (Fig 4.5). In addition, participants aged 65 to 69 presented a decreasing trend, while those aged 70 to 74 showed a slightly increasing trend.

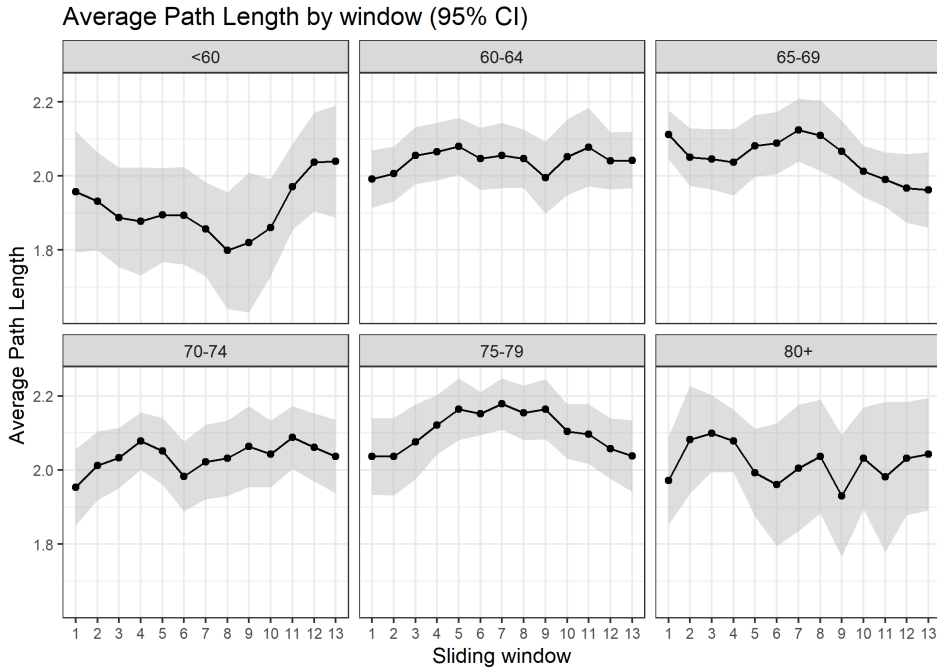


FIGURE 4.3: Average path length of the networks by sliding window.

4.4 Discussion

In this study, we aimed to characterize rs-fMRI network dynamics in healthy older adults through a sliding-window approach to graph theory. ROI time series were segmented into 13 overlapping windows, where Pearson correlation matrices were calculated. These correlation matrices were thresholded and binarized to obtain a graph adjacency matrix, where mean degree, average path length, clustering coefficient and small-world coefficient were studied. The effect of age group and temporal dynamics were assessed for each graph measure.

This study has highlighted age and window effects on mean degree, as opposing trends were detected between participants aged 75 to 79 and

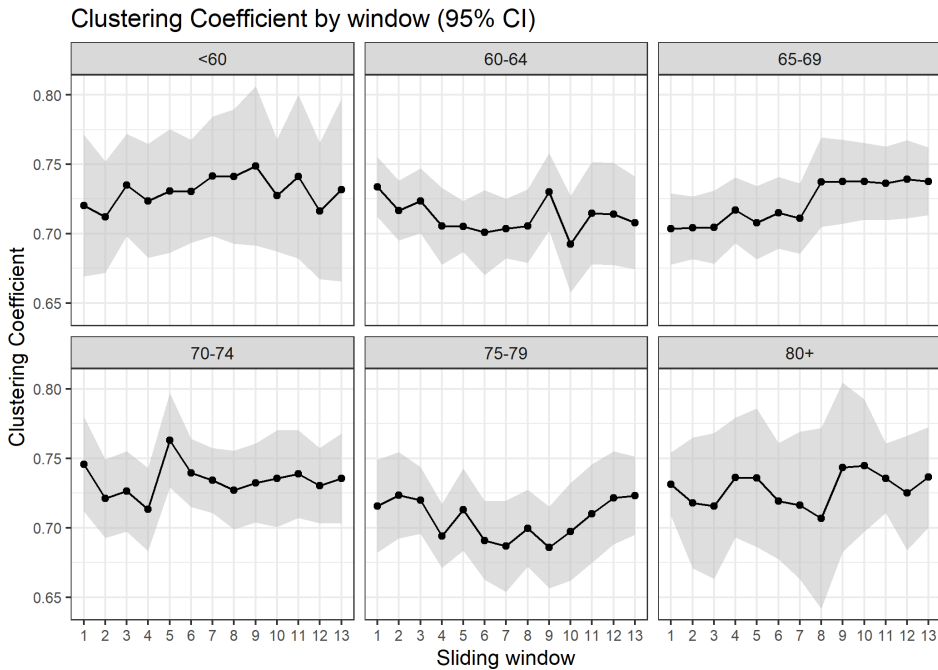


FIGURE 4.4: Average clustering coefficient of the networks by sliding window.

those aged below 60, the former showing a decrease in network degree in the middle of the register. This age effect falls in line with the generalized loss in network density in older adults previously attested (Xu et al., 2015).

Significant but weak effects of the time window were detected in the average path length, with the younger group showing lower values, which suggests a highly integrated functional network. In addition, participants aged 70 to 74 showed higher scores in clustering coefficient in the middle of the scanning session. These findings are coherent with the higher average path length and global clustering coefficient in older adults (Sala-Llonch et al., 2014).

Finally, we detected significant age and window effects on the

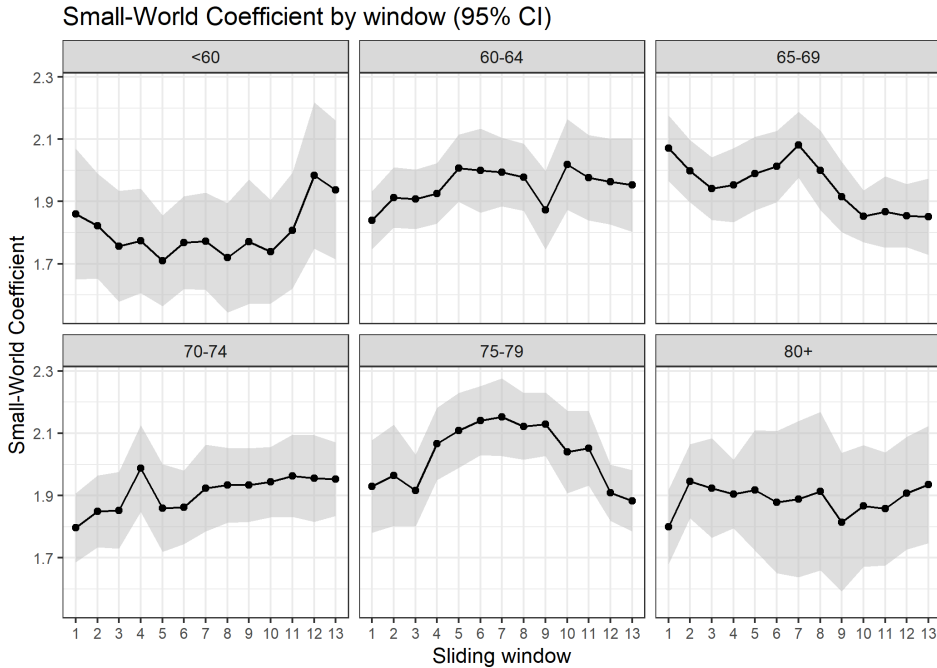


FIGURE 4.5: Average small-world coefficient of the networks by sliding window.

small-world coefficient. More specifically, participants aged 75 to 79 showed generally higher values in the small-world coefficient as well as a quadratic trend during the register length. Thus, our study does not clearly confirm the loss in small-worldness in older individuals found by previous studies (Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015).

In addition to what has been exposed, an important novelty of this work is the generation of an analysis framework that combines the approximation through graphs to the behavior of dynamic connectivity series. This issue is especially important since we understand that our results compel us to consider complex systems of connectivity as non-static systems and with elements that can express fluctuations in terms of their structure and functionality over the recorded period of

time. If, in relatively short times, we find the variability that we present in this paper, it is reasonable to think that, in longer series, the results will be even much more complex. Likewise, consideration should be given to the generation of other connectivity indicators to further establish the properties and statistical behavior of the detected networks (Adhikari et al., 2017).

Several limitations in this study should be considered. First, both the younger and the older group had fewer individuals and evidenced higher variability in all the dynamic graph estimates, which hinders comparability with the other age groups. Higher variability in the older group could also be explained by a survival bias of these participants, more specifically, the fact that those individuals that live up to this age and score above neuropsychological criteria might have better preserved FC networks.

As regards the methodological limitations, it should be noted that methods based on product-moment correlation assume independence of the observations, which should not be expected in time series data. However, we opted for this analysis as a FC measure given the simplicity of the estimator and previous work in the field. Moreover, it is important to bear in mind some limitations of the correlation estimation due to the difficulty to separate the interactions effects (S. M. Smith et al., 2011) or the variation generated by the stochastic noise (Hutchison et al., 2013; Handwerker, Gonzalez-Castillo, D'Esposito, & Bandettini, 2012).

Finally, to identify new research lines derived from dynamic estimation of connectivity, it could be interesting, in our opinion, to i) compare healthy and impaired populations, ii) analyze the effects of neuropsychological tests on network measures, and iii) work with undirected, weighted networks.

Chapter 5

Resting-state functional connectivity dynamics in healthy aging: an approach through Network Change Point Detection

5.1 Introduction and objectives

The interest in Functional Connectivity (FC) in both healthy and clinical populations has witnessed a major rise in the last decades. FC reflects the strength of the synchronous temporal fluctuations of the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) contrast between brain regions of interest (ROI) and can be derived both from task related experimental conditions and resting-state fMRI recordings.

The healthy aging process is associated with a series of structural and functional changes in the brain, such as a decrease in the gray matter volume and evidence of cognitive decline in terms of memory, executive function, attention, and processing speed (Damoiseaux et al., 2008;

Dinomais et al., 2016). This cognitive decline is also associated to the integrity of the white matter fiber bundles (Ystad et al., 2011).

Related to FC, studies have identified a decrease in the FC in the default mode network (DMN), the auditory, frontoparietal, sensorimotor, and visual networks (Huang et al., 2015; Damoiseaux et al., 2008; He et al., 2013).

Using network analysis, it has been repeatedly established that the aging process is linked to lower within-network connectivity and higher between-network connectivity, lower segregation, modularity, small-worldness and local efficiency (Damoiseaux, 2017; Sala-Llonch et al., 2015; Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015); while higher average clustering and higher shortest path length was found in older participants (Sala-Llonch et al., 2014). Notably, Cao et al. (2014) found a linear decrease in modularity and a negative quadratic trend in both network mean connectivity strength and local efficiency across the human lifespan, from 7 to 85 years.

In their recent work on resting-state FC with the Rotterdam Study, a large prospective cohort study to investigate the determinants and effects of aging, Zonneveld et al. (2019) found a pronounced decrease in the functional connectivity within the anterior default mode network, the ventral attention network, and the sensorimotor network after the age of 65; while the functional connectivity in the visual network increased with age. However, they also attested mixed increases and decreases in FC in different networks.

In a work on static FC with the same data set as the one analyzed here (Farras-Permanyer et al., 2019), we found a progressive decrease with age in the static FC. This reduction was most remarkable in individuals between 75 and 79 years. However, participants older than 80 years showed an increased FC comparable to the levels in younger individuals. This decrease was observed in both whole brain analysis and a more specific analysis with the default mode networks. Finally, we observed a

decrease in the functional segregation of the DMN areas in participants with ages between 75 and 79.

Although seemingly contradictory, these changes may reflect a complex functional and structural reorganization of the healthy aging brain networks, in terms of their segregation and integration, as a compensatory mechanism to cognitive decline associated to the aging process (Ferreira & Busatto, 2013; Meunier et al., 2014).

The main drawback in the study of FC is the assumption of stability across the whole register fMRI sequence, which is to say that the coactivation between brain regions is treated as constant throughout the rs-fMRI experiment (Hutchison et al., 2013). According to this supposition, the brain activity is often averaged across the register length prior to the estimation of the FC matrix. Therefore, the dynamic patterns of synchronous activation are overlooked in the static FC approach. Several dynamic FC analytical methods, such as sliding-window analysis (Allen et al., 2014; Hindriks et al., 2016) and time-frequency coherence analysis (Yaesoubi et al., 2015), have been applied to the study of these short-term temporal fluctuations in brain activation.

In their work in dynamic FC in healthy adults, Allen et al. (2014) found that the patterns of coactivation between some resting-state networks was highly nonstationary, often transitioning from positive to negative associations during the scanning session. These authors identified seven distinctive reoccurring short-term FC states through k-means clustering of the sliding-window correlation matrices.

Viviano et al. (2017) identified 8 different dynamic rs-fMRI connectivity profiles through sliding-window k-means clustering. Older participants showed decreased likelihood of participating in a profile marked by its similarities with the static FC state while they were more likely to express a profile with low connectivity between the DMN and the ventral medial temporal lobe. However, they did not find any association between age and the rate of profile change.

However, some important considerations need to be addressed in regard to the validity of the sliding-window FC approach. It has been noted that parameter choices, such as the window length, the impact of time-varying noise or the band pass filtering of the signal, can greatly influence the results and lead to the rise of spurious correlations (Shakil et al., 2016; Leonardi & De Ville, 2015; Zalesky & Breakspear, 2015; Hutchison et al., 2013).

In order to solve the challenge of the parameter choices in the sliding-window FC, Cribben & Yu (2017) proposed the *Network Change Point Detection algorithm* (NCPD), which combines change point detection in high dimensional multivariate time series with network community detection and allows the characterization of large-scale whole brain networks.

The present study aims to assess the impact of age on the short-term temporal dynamics of the topological properties of the undirected and weighted whole-brain FC networks. First, we studied the association between the participant's age and the number of significant change points detected through NCPD algorithm. Secondly, we defined as *state* the rs-fMRI subsequence between two significant change points, we obtained the FC network in each state for each participant and characterized their network topological properties. Finally, we were interested in the effects of age on the distribution of the network node strength (described by the total network strength, its median and variability), the characteristic path length, the network transitivity and the network small-worldness coefficient. To that effect, we constructed a mixed linear model for each network topological property with age, state and state duration in the linear predictor.

5.2 Method

5.2.1 Participants

For this study, we analyzed the fMRI datasets reported in Chapter 4 under a different dynamic FC paradigm. This data comprises the rs-fMRI sequences of 114 healthy individuals combined from three different studies conducted at the Department of Medicine, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona.

Participants were excluded in case of illiteracy, prior cerebrovascular illness, psychiatric or neurodegenerative disorders, dementia, incompatibility conditions for MRI scanning session, as well as any chronic illness expected to shorten survival.

Informed consent was obtained from each participant prior to the first neuropsychological screening session in accordance with the Declaration of Helsinki and each of the three different protocols was approved by the ethics committee from the Comisión de Bioética de la Universidad de Barcelona (approval number PSI2012-38257) and the ethics committee from Barcelona's Hospital Clínic (approval number 2009-5306 and approval number 2011-6604).

5.2.2 Instruments

Neuropsychological assessment of normal cognitive functioning included the Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975; Tombaugh & McIntyre, 1992), the Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983), the National Adult Reading Test (Nelson, 1982), and the Vocabulary scale in the Wechsler Adult Intelligence Scale (Lezak et al., 2004). Rey Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964) was applied to the participants of two protocols, while Grober and Buschke Test (Grober & Buschke, 1987) was applied to the participants of the third protocol.

5.2.3 MRI acquisition and preprocessing

We applied the same MRI acquisition and preprocessing protocols reported in the first study to guarantee the comparability of our findings.

In short, scan sessions were performed through a Siemens Magnetom Trio Tim syngo 3-T system. High-resolution T1-weighted structural image was obtained with a magnetization-prepared rapid acquisition gradient-echo (MPRAGE) 3-dimensional protocol with repetition time (TR) = 2300 ms, echo time (TE) = 2.98 ms, 240 slices, slice thickness = 1 mm and field of view (FOV) = 256 mm.

Participants were instructed to lay down with eyes closed during the resting-state fMRI sequence.

The structural image data were analyzed using an adapted FSL (FMRIB Software Library v5.0) preprocessing pipeline adapted under authorization from the original authors (Diez et al., 2015) and the regions of interest (ROI) were obtained through the Automated Anatomical Labeling (AAL) atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

Further details on the MRI acquisition and preprocessing are reported in Chapter 4, Section 4.2.3.

5.2.4 Statistical analysis

Data treatment and statistical analysis of the participants' clinical characteristics and preprocessed fMRI sequences were performed with R software (version 3.5.0).

Due to differences in the length of the scanning sessions across protocols, only the first 150 volumes of each subject were analyzed, as has been previously done in other works (Allen et al., 2014).

Network Change Points in functional connectivity dynamics were detected through NCPD method (Cribben & Yu, 2017) which performs a spectral clustering to extract the network community structure and

principal angles are used as the criterion for change points in the network community structure. Statistical significance of the candidate change points is tested with stationary bootstrap. The R functions for the NCPD method were provided by the authors and used under their authorization.

For each participant, we applied the AAL to the preprocessed fMRI sequences to obtain time series of 150 time points ($TR = 2$) for 90 cortical and subcortical regions. Network change points were detected for each participant through spectral clustering with 7 expected communities and a minimum distance of 30 time points between candidate change points. Statistical significance of these change points was tested through stationary bootstrap with 1000 iterations and an outlier threshold of $\alpha = 0.05$.

Significant change points were used to segment each participant's rs-fMRI time series. In each segment, the network weighted adjacency matrix was estimated through the Pearson correlation between the BOLD signal of each pair of ROIs. These matrices were filtered with the TMFG algorithm (Massara et al., 2016) to obtain a sparse weighted graph between each significant change point.

Topological properties of each individual's FC networks were characterized by their network strength, transitivity, characteristic path length and small-worldness, estimated through *NetworkToolbox* R package (Christensen, 2019). Differences in these measures were analyzed with mixed linear models with age and state as a fixed effect in the linear predictor and participant cluster as a random effect. The *state* is an ordinal variable that labels the network between each change point. The interaction between age and duration, as well as the interaction between age and state were tested. Models were adjusted with the scores of MMSE, BNT, NART and the WAIS Vocabulary scale.

In order to account for the differences in scale of the variables, all continuous variables were standardized in all the following models for

strength, characteristic path length, transitivity and small-worldness. Therefore, all effect estimates should be interpreted in standardized scale.

5.3 Results

Figure 5.1 (A) shows the distribution of participants according to the number of significant network change points during their rs-fMRI sequences. Up to 51.8% ($n = 59$) of the study participants showed 3 change points, while no significant change points were detected in 12.3% ($n = 14$) of the participants. Figure 5.1 (B) shows the location of the first, second and third change points along the rs-fMRI sequence.

There were no significant differences in the age of the study participants in relation to the number of their significant network change points ($F = 0.453$, $df_{num} = 3$, $df_{den} = 110$, $p\text{-value} = 0.716$).

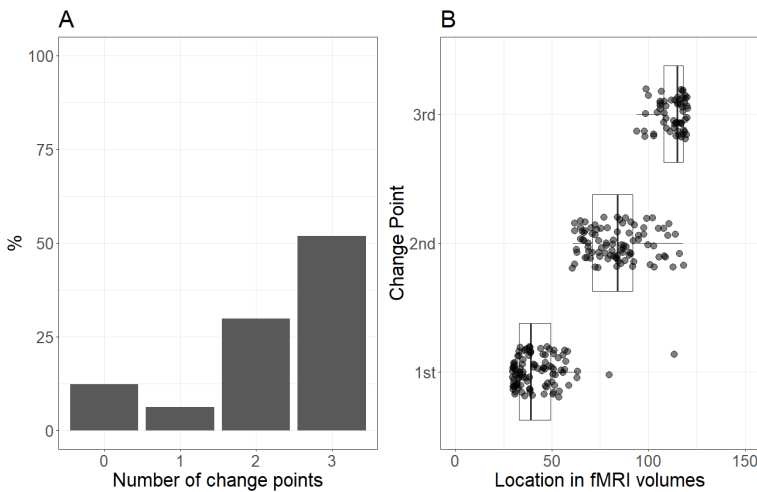


FIGURE 5.1: (A) Distribution of the number of significant changepoints detection per participant. (B) Position of the 1st, 2nd and 3rd significant network change points in Healthy aging participants

5.3.1 Network strength

Network connectivity density was studied with three different approaches. First, we studied the total network strength of the network to characterize the global density of the functional connectivity networks in each time segment of each participant. Secondly, we computed the median node strength to identify the central tendency of each network. Finally, we analyzed the intra-patient variance of the node strength of the networks.

The best model in terms of the reduction of the AIC for the **total network strength** included the duration and the score in the WAIS Vocabulary scale (Table 5.1, Model 2). However, the marginal $R^2 = 0.199$ indicates a low predictive value of the fixed effects. Although there were not significant effects of age and state according to this model, an increase of one standardized unit in the duration of the state was associated to a -0.42 (95% CI: -0.52, -0.32) decrease in the standardized total network strength. In addition to this, an increase of one standardized unit in WAIS Vocabulary was associated to an increase of 0.12 (95% CI: 0.01, 0.23) in the total network strength.

When included in the models, BNT, NART and MMSE, as well as the interactions between age and state, and age and duration, failed to reduce the AIC.

In relation to the **median of the network strength** for each state of each individual, the best model in terms of the reduction of the AIC included the effects of the duration of the state and the interaction between age and duration (Table 5.2, Model 3). According to this model, an increase in one standard unit of the state duration was associated to a -0.4 decrease (95% CI: -0.50, -0.30) decrease in the median of the network strength. In addition, the combined effect of age and duration was associated to a 0.18 (95% CI: 0.09, 0.27) increase in the response variable. However, the marginal $R^2 = 0.192$ suggests a low predictive value of the fixed effects and an $ICC = 0.18$

falls below the acceptable values in mixed models.

The best model for the **intra-patient variance of the node strength** included the effect of MMSE (Table 5.3, Model 2). Although there was no significant additive effect of age and state, an increase of one standard unit in MMSE was associated to a 0.13 (95% CI: 0.02, 0.25) increase in the intra-patient variability of the network strength. However, both the marginal R^2 and the ICC were low ($R^2 = 0.18$, $ICC = 0.15$).

5.3.2 Characteristic path length

The best model for the Characteristic Path Length in terms of the reduction of the AIC include the effect of MMSE (Table 5.4, Model 2). According to this model, an increase of one standard unit in age implied an increase of 0.20 (95% CI: 0.08, 0.32) in the characteristic path length. Likewise, an increase in the number of states was associated to an increase of 0.12 (95% CI: 0.03, 0.20) in the response variable. Finally, an increase in one standard unit in MMSE was associated to a -0.14 (95% CI: -0.25, -0.02) decrease in the characteristic path length of the network.

5.3.3 Transitivity

The best model in terms of reduction of the AIC included the state duration and the interaction of duration and age, as well as the effect of the WAIS Vocabulary scale (Table 5.6, Model 5). However, when the impact of MMSE was accounted for, both the effects of MMSE and WAIS Vocabulary became insignificant. Therefore, it is not possible to simultaneously include these two variables in the model.

According to this model, there was not a net effect of age or time (*state*) on the network transitivity. However, an increase of one standard unit in the duration of the state was associated to a -0.43 (95% CI: -0.53, -0.33) decrease in the standardized transitivity of the network. The combined effect of age and duration was related to a 0.13 (95% CI: 0.03, 0.23) increase in the network

TABLE 5.1: Models for Total Network Strength.^a

Predictors	Model 1		Model 2	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	0.41	0.18 – 0.64 ***	0.02	-0.22 – 0.26
Age	-0.04	-0.16 – 0.09	-0.01	-0.12 – 0.11
State	-0.19	-0.28 – -0.11 ***	-0.02	-0.12 – 0.07
Duration			-0.42	-0.52 – -0.32 ***
WAIS Vocabulary			0.12	0.01 – 0.23 *
Random Effects				
σ^2	0.80		0.69	
τ_{00}	0.18		0.12	
ICC	0.18		0.14	
Observations	366		343	
Marg. R^2	0.043		0.199	
Cond. R^2	0.217		0.315	
AIC	1037.45		922.99	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 5.2: Models for Median Network Strength.^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	0.36	0.12 – 0.59	-0.04	-0.28 – 0.20	-0.02	-0.25 – 0.21
Age	0.03	-0.09 – 0.15	0.03	-0.09 – 0.14	0.03	-0.08 – 0.14
State	-0.17	-0.26 – -0.08	0.02	-0.07 – 0.12	0.01	-0.08 – 0.11
Duration			-0.41	-0.52 – -0.31	-0.40	-0.50 – -0.30
Age * Duration					0.18	0.09 – 0.27
Random Effects						
σ^2	0.84		0.70		0.67	
τ_{00}	0.15		0.15		0.15	
ICC	0.15		0.18		0.18	
Observations	366		366		366	
Marg. R^2	0.033		0.161		0.192	
Cond. R^2	0.179		0.310		0.340	
AIC	1043.390		992.351		983.197	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 5.3: Models for the Variance of the Network Strength.^a

Predictors	Model 1		Model 2	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	5.82	5.59 – 6.05 ***	5.85	5.62 – 6.08 ***
Age	-0.14	-0.26 – -0.02 *	-0.11	-0.23 – 0.01
State	-0.07	-0.15 – 0.02	-0.07	-0.16 – 0.02
MMSE			0.13	0.02 – 0.25 *
Random Effects				
σ^2	0.80		0.80	
τ_{00}	0.16		0.14	
ICC	0.17		0.15	
Observations	366		363	
Marg. R^2	0.025		0.043	
Cond. R^2	0.191		0.184	
AIC	1031.854		1023.153	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 5.4: Models for the Characteristic Path Length.^a

Predictors	Model 1		Model 2	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	-0.25	-0.48 -- -0.03	-0.26	-0.49 -- -0.04
Age	0.23	0.12 -- 0.35	0.20	0.08 -- 0.32
State	0.12	0.03 -- 0.20	0.12	0.03 -- 0.20
MMSE			-0.14	-0.25 -- -0.02
Random Effects				
σ^2	0.79		0.79	
τ_{00}	0.15		0.13	
ICC	0.16		0.14	
Observations	366		363	
Marg. R^2	0.069		0.086	
Cond. R^2	0.216		0.216	
AIC	1024.94		1014.38	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

transitivity, while an increase of one standard unit in the WAIS Vocabulary scale implied a 0.12 (95% CI: 0.01, 0.24) decrease in the network transitivity.

Overall, the Marginal R^2 of 0.22 suggest a small to moderate predicting capacity of the fixed effects of the model.

5.3.4 Small-worldness

The best model for the small-worldness coefficient included the effects of age, state, duration of the state and the NART score (Table 5.7, Model 3). In order to resolve the differences in scale, all continuous variables were standardized.

According to Model 3, an increase of one unit in age was associated to a 0.18 (95% CI: 0.06, 0.30) increase in the small-worldness coefficient and an increase in time (*State*) was linked to a 0.11 (95% CI: 0.01, 0.20) increase in the response. In addition, an increase in the state duration was related to a -0.4 (95% CI: -0.5, -0.03) decrease in the small-worldness coefficient, while an increase in the NART score was associated to a 0.17 (95% CI: 0.05, 0.28) increase in the response variable.

However, the marginal R^2 of 0.182 suggest a small predicting capacity for the fixed effects of this model.

5.4 Discussion

This work aimed to study the effect of age on the short-term temporal dynamics of the network topological properties of the whole-brain resting-state FC. We applied the NCPD algorithm to detect functional connectivity states along the rs-fMRI sequence. The FC matrices in each state were then filtered through TMFG to promote sparsity and described by their topological properties, namely the total, median and intra-individual variability of the network strength, the characteristic path length, transitivity, and small-worldness. The effects of age, state and

TABLE 5.5: Models for Transitivity (I).^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	0.42	0.19 – 0.65	-0.01	-0.24 – 0.22	0.00	-0.23 – 0.23
Age	0.04	-0.08 – 0.16	0.03	-0.08 – 0.15	0.03	-0.08 – 0.15
State	-0.20	-0.28 – -0.11	0.01	-0.09 – 0.10	0.00	-0.09 – 0.09
Duration			-0.44	-0.54 – -0.34	-0.43	-0.53 – -0.33
AGE * Duration					0.12	0.03 – 0.21
Random Effects						
σ^2	0.81		0.66		0.64	
τ_{00}	0.18		0.17		0.17	
ICC	0.18		0.20		0.21	
Observations	366		366		366	
Marg. R^2	0.045		0.189		0.202	
Cond. R^2	0.216		0.354		0.368	
AIC	1037.50		976.92		976.17	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

TABLE 5.6: Models for Transitivity (II).^a

Predictors	Model 4		Model 5		Model 6	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	0.01	-0.22 – 0.24	0.05	-0.19 – 0.28	0.05	-0.18 – 0.29
Age	0.06	-0.05 – 0.18	0.07	-0.05 – 0.18	0.08	-0.04 – 0.20
State	-0.00	-0.09 – 0.09	-0.03	-0.12 – 0.07	-0.03	-0.12 – 0.07
Duration	-0.42	-0.52 – -0.32	-0.43	-0.53 – -0.33	-0.42	-0.53 – -0.32
AGE * Duration	0.12	0.03 – 0.21	0.13	0.03 – 0.23	0.13	0.03 – 0.22
MMSE	0.13	0.01 – 0.25			0.08	-0.04 – 0.21
WAIS Voc.			0.12	0.01 – 0.24	0.09	-0.04 – 0.21
Random Effects						
σ^2	0.64		0.66		0.65	
τ_{00}	0.16		0.13		0.14	
ICC	0.21		0.16		0.17	
Observations	363		343		340	
Marg. R ²	0.215		0.222		0.225	
Cond. R ²	0.377		0.350		0.358	
AIC	968.15		917.26		912.440	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R²: Marginal R²; Cond. R²: Conditional R²; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

TABLE 5.7: Models for small-worldness.^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	0.15	-0.08 – 0.38	-0.25	-0.48 – -0.01	-0.24	-0.47 – -0.00
Age	0.17	0.04 – 0.29	* 0.16	0.04 – 0.28	0.18	0.06 – 0.30
State	-0.08	-0.17 – 0.00	0.11	0.02 – 0.20	* 0.11	0.01 – 0.20
Duration			-0.4	-0.50 – -0.30	*** -0.4	-0.50 – -0.30
NART					0.17	0.05 – 0.28
Random Effects						
σ^2	0.74		0.64		0.65	
τ_{00}	0.24		0.2		0.17	
ICC	0.25		0.24		0.21	
Observations	366		366		360	
Marg. R^2	0.035		0.158		0.182	
Cond. R^2	0.274		0.361		0.355	
AIC	1027.782		978.414		963.368	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

neuropsychological assessment were tested by mixed linear models for each network topological property.

We found no association between the age of the participants and the number of significant change points in their rs-fMRI sequences, which seems to fall in line with the lack of relationship between age and rate of profile change found in Viviano et al. (2017).

Regarding the distribution of node strength, no statistically significant net effects of age and state were detected for the total network strength, the median of the network strength or the intra-patient variability of the network strength. However, longer states were associated to a decrease in the total and median network strength, that in the case of the median network strength, could be attenuated due to an interaction effect of age and state duration. WAIS Vocabulary score was positively associated with the total network state. It is also worth further testing of a positive association between the MMSE score and the variance in network strength. This results do not seem to confirm a reduction in the network strength associated to the aging process found in previous studies (Cao et al., 2014; Xu et al., 2015; Sala-Llonch et al., 2015; Damoiseaux, 2017).

Related to functional integration, characteristic path lengths increased with age and the progression of states, but it decreased with higher scores in MMSE. That increase suggests a more inefficient functional integration of the network nodes which could affect the quality of the information flow. This effect has been reported by previous works (Sala-Llonch et al., 2014; Damoiseaux, 2017) and falls in line with the disconnection hypothesis of the healthy aging brain (Ferreira & Busatto, 2013), however, given the low marginal R^2 of our model, this association should be carefully addressed in further studies.

Although the effect of state was not significant, longer states were associated to a decrease in the network functional segregation, which was attenuated through the effect of the vocabulary WAIS score and an interaction effect between age and state duration. Previous works have

found an increase in functional segregation that could be explained by a progressive disconnection and more local processing (Sala-Llonch et al., 2014; Damoiseaux, 2017).

Finally, we could not replicate the loss in small-worldness associated with age found in the previous research (Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015). However, we provide evidence of a positive association between the progression of state and the NART score on the small-worldness coefficient, as well as a negative effect of the duration of the state.

There are limitations in the present work that should be taken into account. First, there is still no consensus on a standard procedure for the whole brain parcellation and definition of the brain network components, either in anatomical parcellation or data-driven clustering methods (Damoiseaux, 2017). Although we opted for the AAL atlas of 90 cortical ROI for its simplicity, newer and more detailed parcellation schemes (Glasser et al., 2016; Gordon et al., 2016) should be considered in further research, as they could lead to more interpretable network definitions for functional imaging analysis that would benefit the validation of the current research.

Second, our modeling strategy is adequate for testing linear associations between the response variable and the linear predictor. However, nonlinear models could better explain the relationship between age and the network topological properties, as there is evidence of nonlinear trends (Cao et al., 2014). Therefore, future approaches would benefit from the study of these non-linearities.

Chapter 6

Network Change Point Detection in resting-state functional connectivity dynamics of MCI participants

6.1 Introduction and objectives

According to the UN world population prospects, people aged 65 or more are the group with the fastest growth rates worldwide and the number of people above 80 years is expected to triple by 2050, although important regional gaps do exist (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2019). These demographic trend challenges the health care management of age-associated diseases, such as cancer, neurodegenerative disorders, and dementia; all of which are being addressed from a wide range of scientific fields.

Among age-related disorders, mild cognitive impairment (MCI) is characterized by self- and hetero-reported cognitive complaints, objective cognitive impairment, preserved independence and functioning in daily activities and the absence of dementia. This diagnostic can often, though

not always, become a transition state from preserved cognitive functioning in healthy aging to Alzheimer's disease and other types of clinical dementia (Petersen et al., 1999).

In the field of computational neuroscience, increasing efforts have been made to understand the functional and structural effects of MCI in relation to healthy aging and AD. In this regard, differences in functional connectivity or co-activation patterns between brain areas, measured through blood oxygen level dependent (BOLD) contrast, has been extensively analyzed in both task and resting-state study designs.

Patients with MCI are known to present cortical atrophy, reduced brain activity between the hippocampus and the PCC and the precuneus region, and increased activity in the default mode networks (DMC) networks during rest (Kim & Lee, 2013; Esposito et al., 2013; Farràs-Permanyer et al., 2015). Also, the decreased FC was found to be more severe in those MCI patients who converted AD (Hafkemeijer et al., 2012).

More recently, Sullivan et al. (2019) found an effect of the preservation of the cognitive state on higher interactivity both across hemispheres and between brain regions in healthy older adults when compared to MCI participants. This coactivation increased with age in the healthy group and was associated to higher scores in MMSE in the MCI group.

Increased resting-state FC in the right medial superior frontal gyrus and the left superior parietal gyrus has been associated to lower scores in MMSE in older adults with MCI (Zhang et al., 2019). These authors also found an increased functional connectivity between the right medial superior frontal gyrus and left parietal lobe in MCI participants when compared to healthy controls.

Interestingly, a disconnection syndrome –with decreased network centrality in limbic areas, the default mode network, dorsal attention network, and frontoparietal control network– appears to coexist with

compensatory mechanisms in MCI individuals (Z. Wang et al., 2019), which may alleviate the effects of cognitive decline.

Graph theoretical approaches have been used with classification algorithms to identify network features that could discriminate between healthy aging and MCI, as well as between those patients that converted to AD and those who remained stable during the study period (Khazaei et al., 2016; Hojjati et al., 2017; Du et al., 2018). Using classification techniques, these studies achieved classification accuracy above 70%.

Compared to healthy controls, the FC whole-brain networks of MCI patients showed decreased global and local efficiency, as well as decreased connection strength between peripheral network nodes (Zhao et al., 2017).

In the last years, there has been an increasing interest in dynamic or time-varying functional connectivity (dFC), where the FC between brain regions along the rs-fMRI register length is expected to be non-constant. However, applications of these approaches to the study of MCI are still scarce.

In a recent study, the amplitude of low-frequency fluctuations at voxel level was analyzed using a sliding window approach and they found altered regional patterns in terms of coefficient of variations in MCI, related to control participants. Those patients showed more spatially distributed and varied low-frequency fluctuations in the parietal and temporal lobes (P. Wang et al., 2019). Using multiscale entropy in healthy controls and patients with MCI and Alzheimer's disease, Niu et al. (2018) found significant reductions in the complexity of the BOLD signals in the latter groups when compared to control participants, which was associated to the degree of cognitive decline.

Amnesic MCI individuals spent more time in one of four identified resting FC states in comparison to healthy older adults (Brenner et al., 2018), which suggests a reduction in connectivity dynamics. This results are coherent with the reduced metastability from healthy to MCI and AD

found in Córdova-Palomera et al. (2017); understanding metastability as the dynamic and flexible changes that is characteristic of the optimal neural activity at rest.

The inclusion of the temporal dynamics in classification algorithms seems to be a promising contribution. For instance, in Wee et al. (2016), the FC network of MCI patients was characterized by lower small-world coefficient (more random features in the network), lower transitivity and higher characteristic path length in MCI, compared to healthy control individuals. According to these authors, the inclusion of temporal dynamics of these whole brain connectivity measures improved the performance of their classification algorithms.

All things considered, we aimed to assess the differences between MCI and matched control individuals in resting-state network properties through a dynamic functional connectivity approach. First, we identified rs-fMRI states in each individual through the network change point detection algorithm (Cribben & Yu, 2017) and we tested the differences between groups in the number of change points.

Secondly, we aimed to analyze the effects of age and state on network strength, characteristic path length, transitivity and small-worldness of each subnetwork.

Finally, we described the community structure of each state in each participant.

6.2 Method

6.2.1 Participants

Data analyzed in this study was previously published in a work on static functional connectivity by Farràs-Permanyer et al. (2019), currently submitted for publication.

Ten Mexican patients with MCI diagnosis were recruited in collaboration with Laboratorio Clínico, Centro Integral de Diagnóstico Médico of Guadalajara's Grupo Río Center (Jalisco, México), Instituto de Neurociencias de la Universidad de Guadalajara (Jalisco, México) and Universitat de Barcelona (Barcelona, Spain). All patients met Petersen et al. (1999) criteria for memory complaints, objective memory impairments, normal general cognitive function, and unaffected daily life activities, and were assessed through Mini-Mental State Examination (MMSE), the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ), the Geriatric Depression Scale (GDS), The Pfeffer Activity Questionnaire (PAQ), the Clinical Dementia Rate (CDR), the Boston Naming Test (BNT) and the NEUROPSI (Attention and Memory).

Patients were matched in sex, age group (less than 65, from 66 to 80, more than 80) and education level (up to 6 years, from 6 to 12 years, more than 12 years) in 1:1 ratio to healthy controls screened during patient recruitment.

Patients were excluded from the study in presence of illiteracy, inability to understand the protocol or undergo neuropsychological tests, relevant psychiatric disorders, history of cerebrovascular accidents, alcohol or substance abuse, MRI incompatibilities or advanced cognitive deterioration, dementia or other neurodegenerative diseases other than MCI. Although 27 participants were initially included in the study, three participants in the control group and four participants in the MCI group had to be discarded because the absolute root mean square movement in their rs-fMRI sequences was above half a voxel (Power et al., 2012). Therefore, the remaining 10 participants in the MCI group and 10 participants in the control group were finally analyzed.

Written informed consent was obtained from every individual prior to taking part in the study, according with the Declaration of Helsinki and by the institutional ethics committee. Moreover, this procedure was approved by the Bioethical Committee of the University of Barcelona (03/10/2017).

6.2.2 Instruments

Neuropsychological assessment was performed in two stages. During a screening stage, participants were administered the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) to assess their time and place orientation, attention, calculation, and language and visual construction, while the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) (G. Smith, Della Sala, Logie, & Maylor, 2000) was used to detect prospective and retrospective memory slips in everyday life. More specifically, we used the Spanish adaptation of the MMSE (Blesa et al., 2001) with the adjustments for the Mexican population proposed by Villaseñor-Cabrera, Guàrdia-Olmos, Jiménez-Maldonado, Rizo-Curiel, & Peró-Cebollero (2010), and the Mexican adaptation of the PRMQ González-Ramírez & Mendoza-González (2011).

During this stage, the Pfeffer Activity Questionnaire (PAQ) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance, & Filos, 1982) was also administered to evaluate their performance of daily activities, if a relative of the participant was also present.

In a second stage, those individuals who were willing to continue their participation in the study went through a complete neuropsychological evaluation that included the administration of the Boston Naming Test (BNT) to assess the language ability (Fernández & Fulbright, 2015), NEUROPSI for memory and attention (Ostrosky-Solís, Ardila, & Rosselli, 1999) and Geriatric Depression Scale (GDS) (Brink et al., 1982; Fernández-San Martín et al., 2002).

6.2.3 MRI acquisition and preprocessing

MR image acquisition and preprocessing protocol has been previously described in Farras-Permanyer et al. (2019).

Functional magnetic images were obtained with a Philips Ingenia 3.0-T system at the Laboratorio Clínico, Centro Integral de Diagnóstico Médico

of Guadalajara's Grupo Río Center (Jalisco, México). A T1 weighted Turbo Field Echo (TFE) structural image was obtained for each subject with a 3-dimensional protocol (repetition time [TR] = 2800 ms, echo time [TE] = 6.3 ms, 170 slices, and field of view [FOV] = 240 x 240 x 170) with sagittal plane acquisition. A functional image T2* weighted (BOLD) was obtained (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, FOV = 230 x 230 x 160, voxel size = 2.4 x 2.4 x 4 mm, 29 slices) with transverse plane acquisition.

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

6.2.4 Statistical analysis

Data treatment and statistical analysis of the participants' demographic and clinical characteristics, as well as their preprocessed fMRI sequences, were performed with R software (version 3.5.0).

Network Change Points in functional connectivity dynamics were detected through NCPD method (Cribben & Yu, 2017) which performs a spectral clustering to extract the network community structure and principal angles are used as the criterion for change points in the network community structure. Statistical significance of the candidate change points is tested with stationary bootstrap. R function for the NCPD method were provided by the authors and used under their authorization.

For each participant we applied the Automated Anatomical Labelling (AAL) atlas to the preprocessed fMRI sequences to obtain time series of 300 time points ($TR = 2$) for 90 cortical and subcortical regions. Network change points were detected for each participant through spectral clustering with 7 expected communities and a minimum distance of 50 time points between candidate change points. Statistical significance of these change points was tested through stationary bootstrap with 1000 iterations and an outlier threshold of $\alpha = 0.05$.

Significant change points were used to segment each participant's rs-fMRI time series. In each segment, we computed the network weighted adjacency matrix through the Pearson correlation between the BOLD signal of each pair of ROIs. These matrices were filtered through TMFG algorithm (Massara et al., 2016) to obtain a sparse weighted graph between each significant change point.

We characterized the topological properties of each individual's FC networks through their network strength, transitivity, characteristic path length, small-worldness and modularity. Differences in these measures were analyzed with mixed linear models with clinical group and time (*State*) as a fixed effects and participant cluster as a random effect. Models were adjusted by neuropsychological variables.

In order to account for the difference in scale between the response variable and the continuous predictors, all continuous numerical variables, including the response, were standardized. Therefore, the model estimates must be interpreted in standard scale.

6.3 Results

Ten patients were included in each group of the study, 30% were women (Table 6.1). The median age was 51.0 [Q1 = 49.2; Q3 = 60.0] in the control group and 61.0 [Q1 = 58.2; Q3 = 66.0] in the MCI group. Participants in MCI group had a median of 16.5 [Q1 = 9.75; Q3 = 17.0] years of education, while those in the control group had a median of 17.0 [Q1 = 11.2; Q3 = 17.0] years of education.

Although no statistical differences were detected in the distribution of MMSE or BNT scores, statistical differences were found in PRMQ, PAQ, GDS and NEUROPSI. More specifically, MCI participants scored higher in PRMQ, PAQ and GDS, while they showed lower scores in NEUROPSI. Therefore, these scores were incorporated as covariates in the models.

No significant change point were detected in four participants in the control group and one participant in the MCI group (Figure 6.1). Additionally, there were no statistical differences between the MCI and controls in the number of change points during the rs-fMRI register, according to Wilcoxon rank sum test ($W = 42.5$, $p\text{-value} = 0.581$).

Figures 6.2 and 6.3 show the community structure and the TMFG filtered FC links of the control and MCI patients, respectively. It must be noted that the values of Q were maximized separately for each subnetwork of each participant. Therefore, Q values cannot be directly compared. However, this procedure permits the extraction of the network community structure in relation to the modularity scores, which we assume as stable between change points and allow us to model the network properties of these FC states.

6.3.1 Network strength

Network connectivity density was studied with three different approaches. First, we studied the total strength of the network to characterize the global density of the functional connectivity networks in

TABLE 6.1: Demographic and clinical characteristics.

	Control n = 10	MCI n = 10	p-value^a
Gender ^b			
Male	7 (70.0%)	7 (70.0%)	1.000
Female	3 (30.0%)	3 (30.0%)	
Age ^c	51.0 [49.2; 60.0]	61.0 [58.2; 66.0]	0.120
Years of education	17.0 [11.2; 17.0]	16.5 [9.75; 17.0]	0.492
MMSE	27.5 [27.0; 29.5]	27.5 [26.2; 29.0]	0.537
PRM _Q	26.5 [23.0; 27.0]	39.5 [31.8; 44.2]	0.005
PA _Q	0.00 [0.00; 0.00]	1.00 [0.00; 1.75]	0.018
GDS	1.00 [0.25; 3.75]	5.50 [5.00; 7.75]	0.002
BNT	58.0 [58.0; 59.0]	57.0 [52.5; 58.5]	0.252
NEUROPSI	111 [107; 115]	95.5 [93.5; 99.2]	0.007

^aFisher's exact test was used for gender, while Mann-Whitney test was used for continuous variables.

^bCategorical variables: *Freq.* (%)

^cQuantitative variables: *Median* [Q1; Q3]

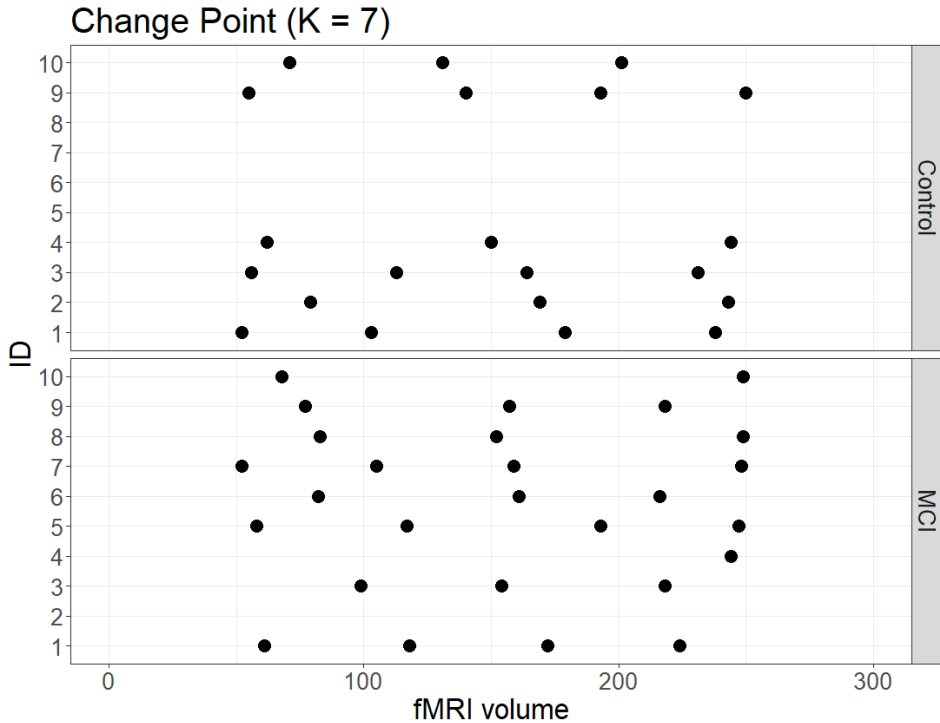


FIGURE 6.1: Significant change points in MCI and control participants

each time segment of each participant. Secondly, we computed the median node strength to identify the central tendency of each network. Median was preferred over mean as it is a robust estimator of central tendency in non-symmetric distributions, as was the case in the node strength distribution of all the participants in this study (see Figure 6.4). Finally, we analyzed the intra-patient variance of the node strength of the networks.

In relation to the **total network strength**, the best model in terms of the reduction of the AIC was the baseline model with group and state in the linear predictor (Table 6.2, Model 1).

Although the effect of the state was close to significance ($\hat{\beta} = 0.12$; 95% CI:

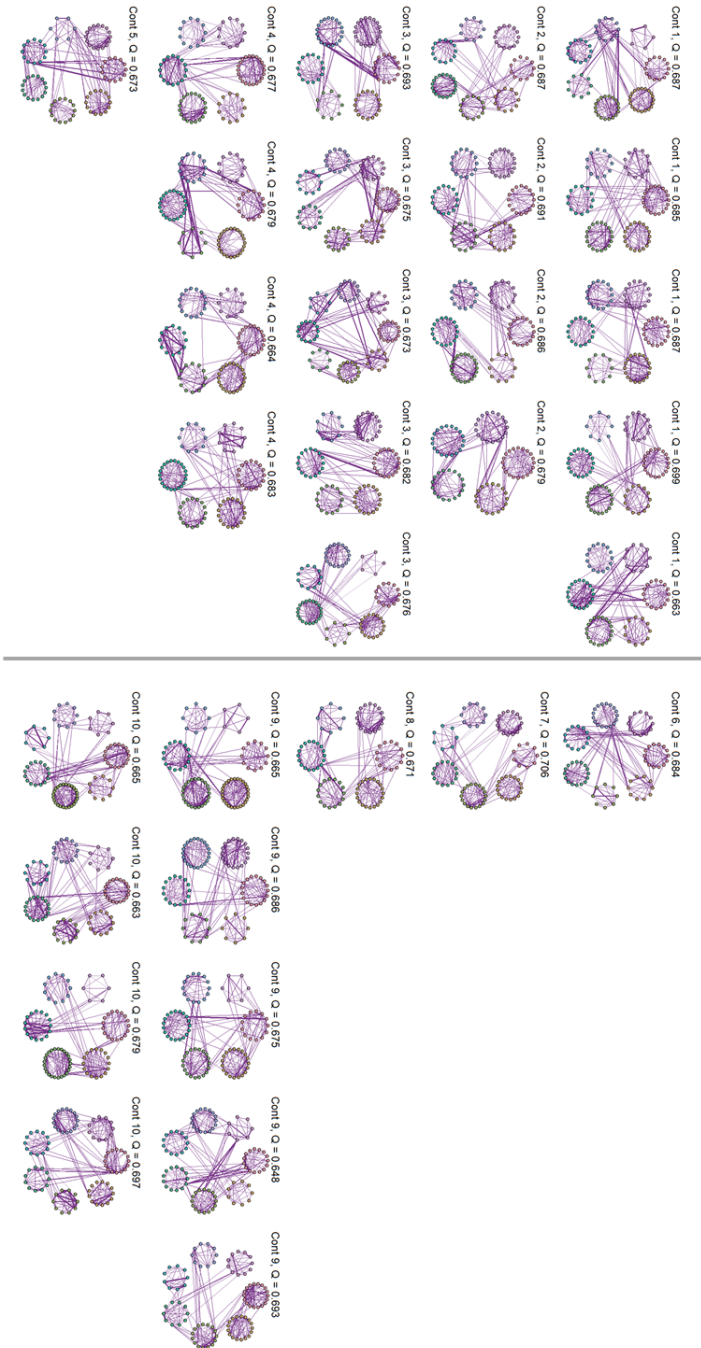


FIGURE 6.2: TMFG filtered functional connectivity graphs for control participants. Each row corresponds to a control individual, while each graph was constructed with the functional connectivity matrices between significant change points.

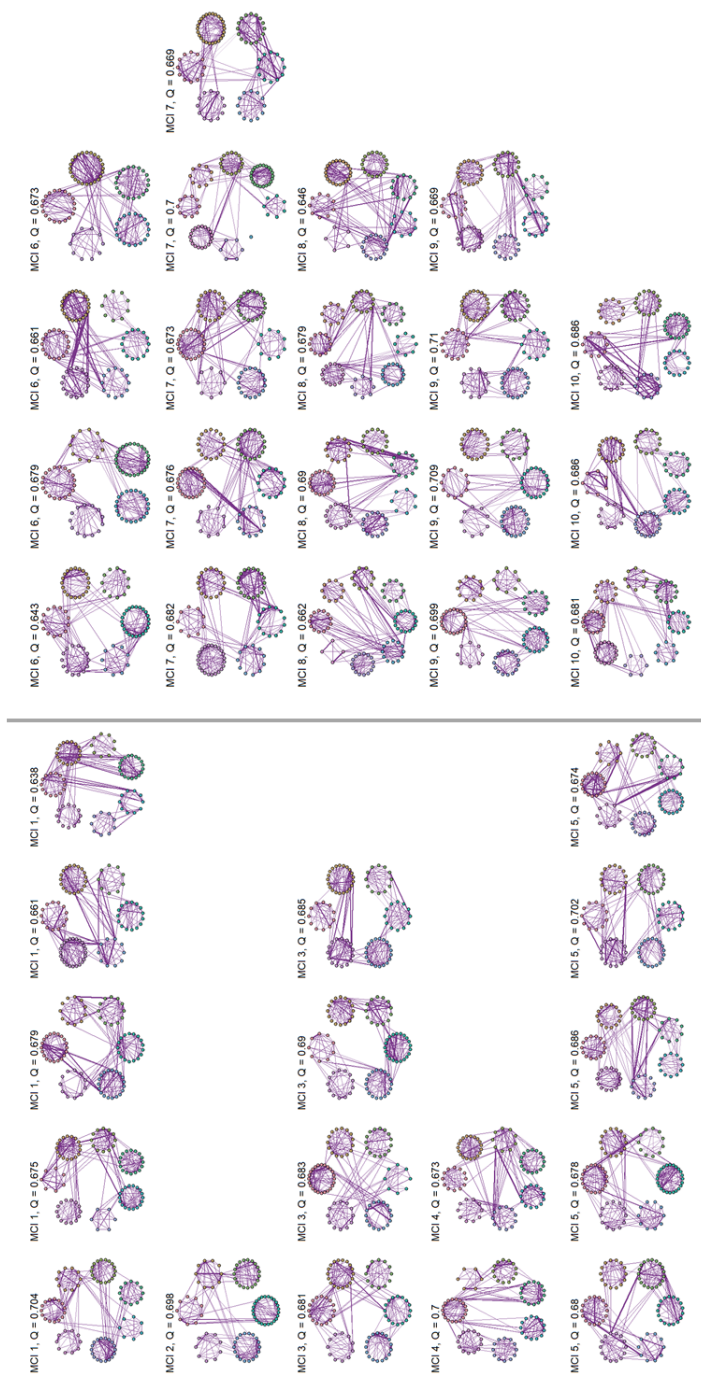


FIGURE 6.3: TMFG filtered functional connectivity graphs for control participants. Each row corresponds to a MCI individual, while each graph was constructed with the functional connectivity matrices between significant change points.

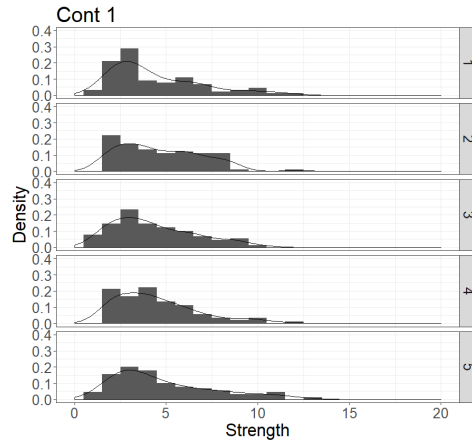


FIGURE 6.4: Strength distribution for a participant in the control group. The five panels in the plot correspond to the networks constructed between significant change points for this participant.

-0.02, 0.26), the marginal $R^2 = 0.033$ indicates an extremely low predictive value of the fixed effects.

As an ancillary analysis, we adjusted the models incorporating the results of the neuropsychological assessment to study if these variables modified the effects of group and time. In the case of network total strength, we detected no statistically significant effects of MINIMENTAL ($\hat{\beta} = 0.16$; 95% CI: -0.20, 0.53), PRMQ ($\hat{\beta} = 0.29$; 95% CI: -0.21, 0.79), PAQ ($\hat{\beta} = 0.29$; 95% CI: -0.10, 0.68), GDS ($\hat{\beta} = 0.04$; 95% CI: -0.50, 0.58), BNT ($\hat{\beta} = -0.14$; 95% CI: -0.51, 0.22). However, the effect of NEUROPSI was close to statistical significance ($\hat{\beta} = -0.35$; 95% CI: -0.75, 0.06).

Regarding the **median node strength**, the best model in terms of the reduction of the AIC included the fixed effects of group, state and PRMQ (Table 6.3, Model 3).

Although the effects of group ($\hat{\beta} = -0.57$; 95% CI: -1.48, 0.34) and state ($\hat{\beta} = 0.03$; 95% CI: -0.13, 0.18) were not statistically significant, we detected a

TABLE 6.2: Models for Total Network Strength^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	-0.47	-1.08 – 0.15	-0.26	-0.96 – 0.43	-0.3	-0.92 – 0.32
Group (MCI)	0.19	-0.54 – 0.92	-0.21	-1.19 – 0.77	-0.14	-0.93 – 0.65
State	0.12	-0.02 – 0.26	0.03	-0.17 – 0.23	0.13	-0.01 – 0.26
Group (MCI) * State			0.17	-0.10 – 0.45		
NEUROPSI					-0.35	-0.75 – 0.06
Random Effects						
σ^2	0.52		0.52		0.53	
τ_{00}	0.49		0.51		0.42	
ICC	0.49		0.49		0.44	
Observations	68		68		68	
Marg. R^2	0.033		0.047		0.12	
Cond. R^2	0.503		0.519		0.508	
AIC	188.275		190.897		188.936	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

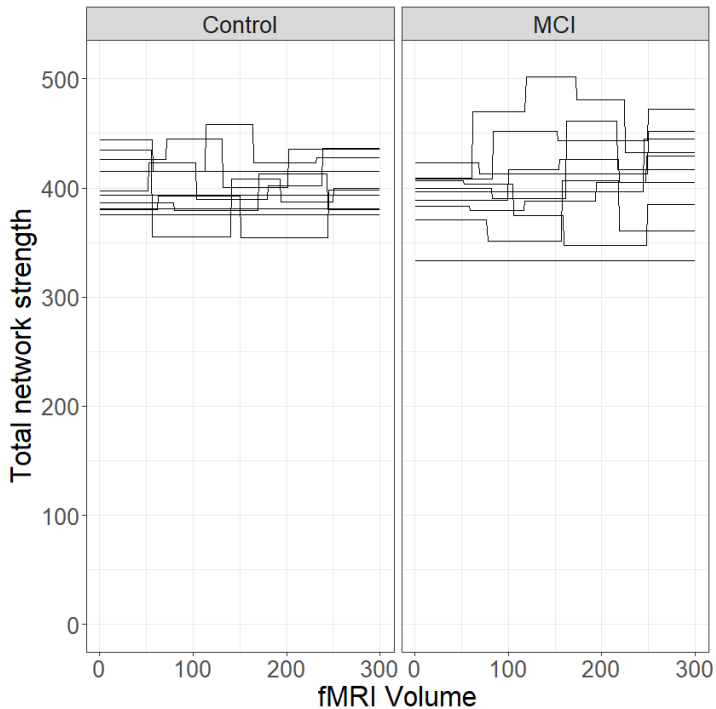


FIGURE 6.5: Total network strength for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in total network strength after a significant change point.

significant effect of PRMQ where an increase of one unit implied a 0.53 increase (95% CI: 0.08, 0.97) in the network median strength. However, according to the marginal R^2 , the fixed effects of this model can only explain a 13.3% of the variability in the response variable.

The changes in median node strength in both groups can be seen in Figure 6.6.

We detected no statistically significant effects of MINIMENTAL ($\hat{\beta} = 0.13$; 95% CI: -0.23, 0.149), PAQ ($\hat{\beta} = 0.25$; 95% CI: -0.13, 0.64), GDS ($\hat{\beta} = 0.18$; 95% CI: -0.34, 0.70), BNT ($\hat{\beta} = -0.11$; 95% CI: -0.47, 0.24), or NEUROPSI ($\hat{\beta} =$

TABLE 6.3: Models for Median Strength^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3	
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI
(Intercept)	-0.19	-0.81 – 0.43	-0.41	-1.13 – 0.32	0.22	-0.47 – 0.90
Group (MCI)	0.18	-0.52 – 0.88	0.6	-0.41 – 1.62	-0.57	-1.48 – 0.34
State	0.02	-0.13 – 0.18	0.12	-0.10 – 0.34	0.03	-0.13 – 0.18
Group (MCI) * State			-0.18	-0.49 – 0.13		
PRMQ					0.53	0.08 – 0.97 *
Random Effects						
σ^2	0.66		0.65		0.64	
τ_{00}	0.4		0.4		0.33	
ICC	0.38		0.38		0.34	
Observations	68		68		68	
Marg. R^2	0.008		0.019		0.133	
Cond. R^2	0.381		0.394		0.428	
AIC	197.985		200.545		195.9	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

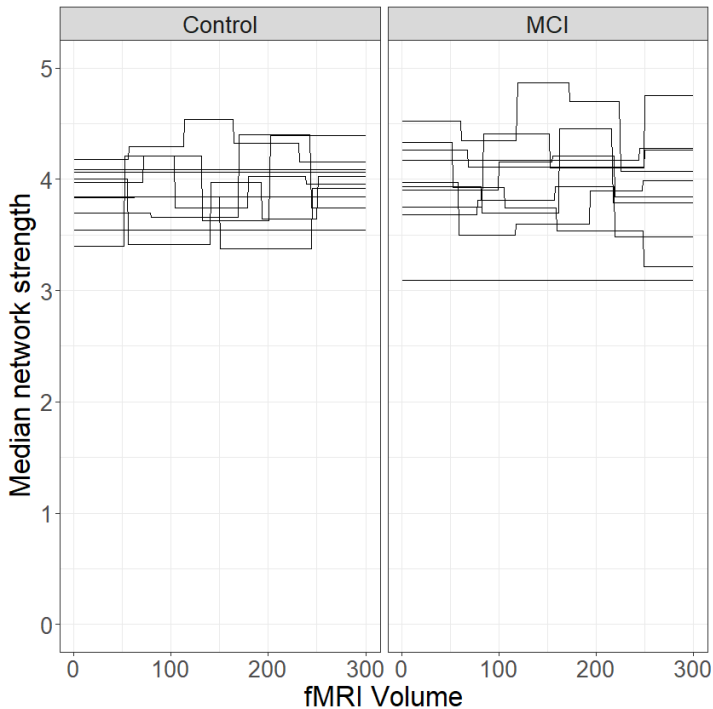


FIGURE 6.6: Median node strength for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in median node strength after a significant change point.

-0.23; 95% CI: -0.63, 0.17).

As to the **intra-patient variance of the node strength**, the best model in terms of the reduction of the AIC included the effects of group, state and the interaction between group and state (Table 6.4, Model 2).

According to this model, there was a statistically significant positive effect ($\hat{\beta} = 0.34$; 95% CI: 0.05, 0.63) of the interaction between group and state on the variability of the network strength.

However, the marginal $R^2 = 0.104$ indicates a low predictive value of the fixed effects.

The changes in intra-individual variability of the node strength in both groups can be seen in Figure 6.7.

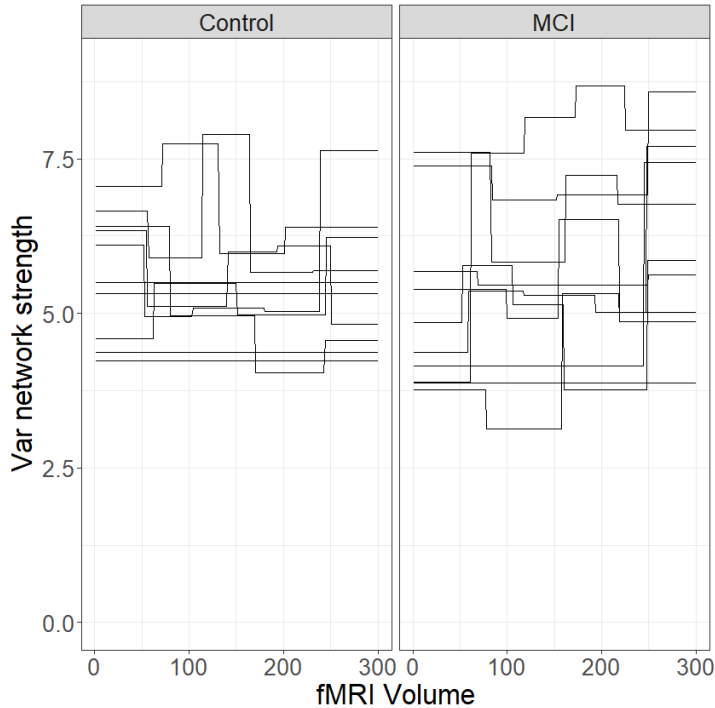


FIGURE 6.7: Variance of the node strength for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in the intra-patient variance of the node strength after a significant change point.

As a complementary analysis, we adjusted the models incorporating the results of the neuropsychological assessment to study if these variables modified the effects of group and time. In the case of intra-patient variance of node strength, we detected no statistically significant effects of MINIMENTAL ($\hat{\beta} = 0.17$; 95% CI: -0.17, 0.50), PRMQ ($\hat{\beta} = -0.07$; 95% CI:

TABLE 6.4: Models for intra-patient Variance of Node Strength^a

Predictors	Model 1		Model 2		Model 3		
	Est.	CI ^b	Est.	CI	Est.	CI	
(Intercept)	-0.56	-1.16 – 0.03	-0.16	-0.84 – 0.53	0.03	-0.66 – 0.73	
Group (MCI)	0.16	-0.50 – 0.81	-0.64	-1.61 – 0.32	-1.03	-2.04 – -0.01 *	
State	0.17	0.02 – 0.32	*	-0.01	-0.22 – 0.20	-0.22 – 0.20	
Group (MCI) * State			0.34	0.05 – 0.63	*	0.36	0.06 – 0.65 *
NEUROPSI					-0.35	-0.71 – 0.01	
Random Effects							
σ^2	0.65		0.59		0.59		
τ_{00}	0.33		0.37		0.29		
ICC	0.34		0.38		0.33		
Observations	68		68		68		
Marg. R^2	0.055		0.104		0.181		
Cond. R^2	0.372		0.447		0.449		
AIC	194.957		193.993		194.165		

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

-0.53, 0.39), PAQ ($\hat{\beta} = 0.22$; 95% CI: -0.14, 0.58), GDS ($\hat{\beta} = -0.19$; 95% CI: -0.67, 0.30), BNT ($\hat{\beta} = -0.23$; 95% CI: -0.55, 0.09), or NEUROPSI ($\hat{\beta} = -0.35$; 95% CI: -0.71, 0.01).

6.3.2 Characteristic path length

The best model for the **characteristic path length** of the networks in terms of the reduction of the AIC included only the effects of group, state and NEUROPSI score (Table 6.6, Model 3). Although the effects of group and state were not statistically significant, an increase of one standard unit in the NEUROPSI score implied a 0.39 (95% CI: 0.06, 0.71) increase in the characteristic path length of the network. The marginal $R^2 = 0.123$ indicates a low predictive capacity of the fixed effects.

The incorporation of PAQ scores in the model increased the marginal R^2 to 0.184, but failed to reduce the deviance of the model (Table 6.6, Model 4). However, given the limitations of our sample size, this effect should be considered in further research.

The fluctuations in the characteristic path length in both groups can be seen in Figure 6.8.

Ancillary analysis concluded that there was no effect of MINIMENTAL ($\hat{\beta} = -0.15$; 95% CI: -0.45, 0.15), PRMQ ($\hat{\beta} = 0.19$; 95% CI: -0.33, 0.43), GDS ($\hat{\beta} = 0.26$; 95% CI: -0.16, 0.67) and BNT ($\hat{\beta} = 0.07$; 95% CI: -0.22, 0.37).

6.3.3 Transitivity

The best model for the **Transitivity** of the networks in terms of the reduction of the AIC included only the effects of group and state (Table 6.7, Model 1). However, none of these effects were statistically significant and the marginal $R^2 = 0.022$ indicates a low predictive capacity of the fixed effects.

The fluctuations in the transitivity coefficient in both groups can be seen in Figure 6.9.

TABLE 6.5: Models for Characteristic Path Length (l^a)

Predictors	Model 1		Model 2		CI
	Est.	CI ^b	Est.		
(Intercept)	0.06	-0.55 – 0.67	-0.25	-0.98 – 0.47	
Group (MCI)	0.12	-0.53 – 0.76	0.73	-0.29 – 1.74	
State	-0.04	-0.20 – 0.12	0.09	-0.14 – 0.32	
Group (MCI) * State			-0.25	-0.57 – 0.07	
Random Effects					
σ^2	0.76		0.73		
τ_{00}	0.28		0.3		
ICC	0.27		0.29		
Observations	68		68		
Marg. R^2	0.006		0.03		
Cond. R^2	0.272		0.313		
AIC	202.098		203.539		

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 6.6: Models for Characteristic Path Length (II)^a

Predictors	Model 3		Model 4	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	-0.12	-0.71 – 0.48	-0.26	-0.85 – 0.32
Group (MCI)	0.47	-0.17 – 1.12	0.79	0.12 – 1.46 *
State	-0.05	-0.21 – 0.11	-0.06	-0.22 – 0.10
NEUROPSI	0.39	0.06 – 0.71 *	0.37	0.07 – 0.67 *
PAQ			-0.31	-0.61 – -0.01 *
Random Effects				
σ^2	0.76		0.76	
τ_{00}	0.17		0.12	
ICC	0.18		0.13	
Observations	68		68	
Marg. R^2	0.123		0.184	
Cond. R^2	0.285		0.293	
AIC	200.993		201.135	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 6.7: Models for Transitivity^a

Predictors	Model 1		Model 2	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	-0.37	-0.98 – 0.24	-0.3	-1.02 – 0.42
Group (MCI)	0.2	-0.49 – 0.88	0.05	-0.95 – 1.06
State	0.09	-0.07 – 0.24	0.06	-0.17 – 0.28
Group (MCI) * State			0.06	-0.25 – 0.37
Random Effects				
σ^2	0.66		0.67	
τ_{00}	0.37		0.37	
ICC	0.36		0.36	
Observations	68		68	
Marg. R ²	0.022		0.024	
Cond. R ²	0.375		0.374	
AIC	197.142		200.856	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R²: Marginal R²; Cond. R²: Conditional R²; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

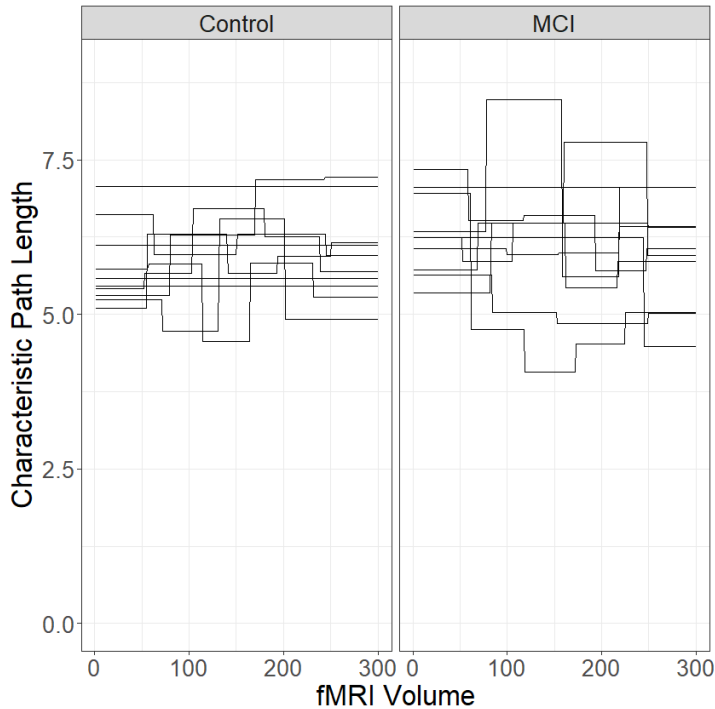


FIGURE 6.8: Characteristic path length for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in the characteristic path length after a significant change point.

Complementary analysis led to conclude the absence of significant effects of NEUROPSI ($\hat{\beta} = -0.28$; 95% CI: -0.66, 0.10), MINIMENTAL ($\hat{\beta} = 0.21$; 95% CI: -0.12, 0.54), PRMQ ($\hat{\beta} = 0.36$; 95% CI: -0.11, 0.83), PAQ ($\hat{\beta} = 0.29$; 95% CI: -0.08, 0.65), GDS ($\hat{\beta} = 0.13$; 95% CI: -0.38, 0.64) and BNT ($\hat{\beta} = 0.08$; 95% CI: -0.43, 0.27).

6.3.4 Small-worldness

Given that some of the variance components for the random structure are zero, the linear mixed models for the network small-worldness dynamics

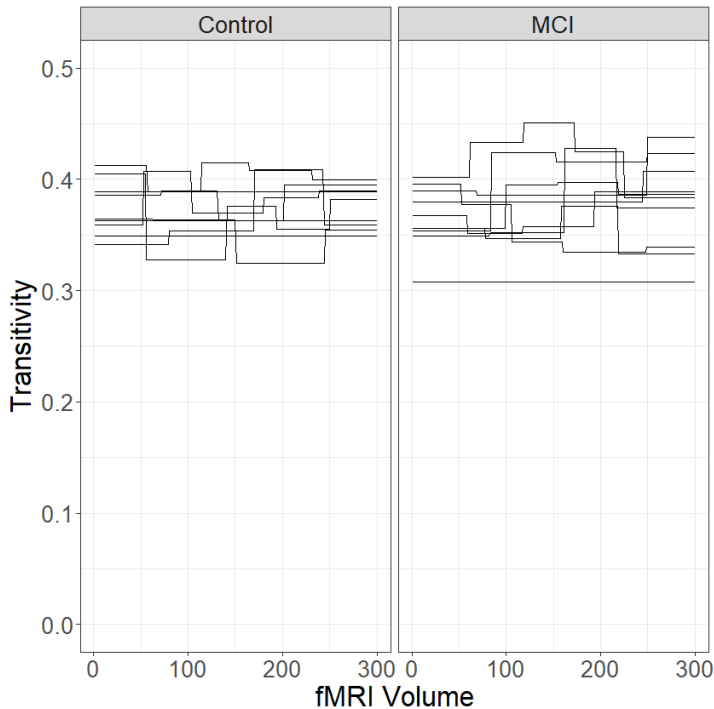


FIGURE 6.9: Transitivity for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in the transitivity after a significant change point.

are compromised and the R^2 cannot be computed. Therefore, the models shown in Table 6.8 and Table 6.9 should be considered with caution.

The fluctuations in the small-worldness coefficients in control and MCI participants can be seen in Figure 6.10 and they do not appear to indicate different patterns in the small-world network topology across groups.

6.4 Discussion

This study aimed to characterize the differences in the resting-state network properties between MCI and healthy control participants

TABLE 6.8: Models for Small-worldness (I)^a

Predictors	Model 1		Model 2	
	Est.	CI ^b	Est.	CI
(Intercept)	0.36	-0.21 – 0.94	0.75	0.01 – 1.49 *
Group (MCI)	-0.17	-0.65 – 0.31	-0.92	-1.95 – 0.10
State	-0.11	-0.29 – 0.07	-0.26	-0.51 – -0.00 *
Group (MCI) * State			0.29	-0.06 – 0.65
Random Effects				
σ^2	1		0.98	
τ_{00}	0		0	
ICC	0		0	
Observations	68		68	
Marg. R^2	-		0.063	
Cond. R^2	-		0.063	
AIC	206.44		207.415	

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R^2 : Marginal R^2 ; Cond. R^2 : Conditional R^2 ; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

TABLE 6.9: Models for Small-worldness (II)^a

Predictors	Model 3		Model 4		CI
	Est.	CI ^b	Est.	CI	
(Intercept)	0.49	-0.10 – 1.08	0.06	-0.59 – 0.71	
Group (MCI)	-0.45	-1.01 – 0.12	0.33	-0.36 – 1.02	
State	-0.1	-0.27 – 0.08	-0.09	-0.27 – 0.08	
PAQ	0.25	-0.03 – 0.53			
GDS			-0.34	-0.69 – 0.01	
Random Effects					
σ^2	0.97		0.96		
τ_{00}	0		0		
ICC	0		0		
Observations	68		68		
Marg. R ²	-		-		
Cond. R ²	-		-		
AIC	207.463		206.422		

^aEst.: Estimates; CI: 95% Confidence Interval; σ^2 : intra-individual variance; τ_{00} : inter-individual variance; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; Marg. R²: Marginal R²; Cond. R²: Conditional R²; AIC: Akaike Information Criteria.

^b* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

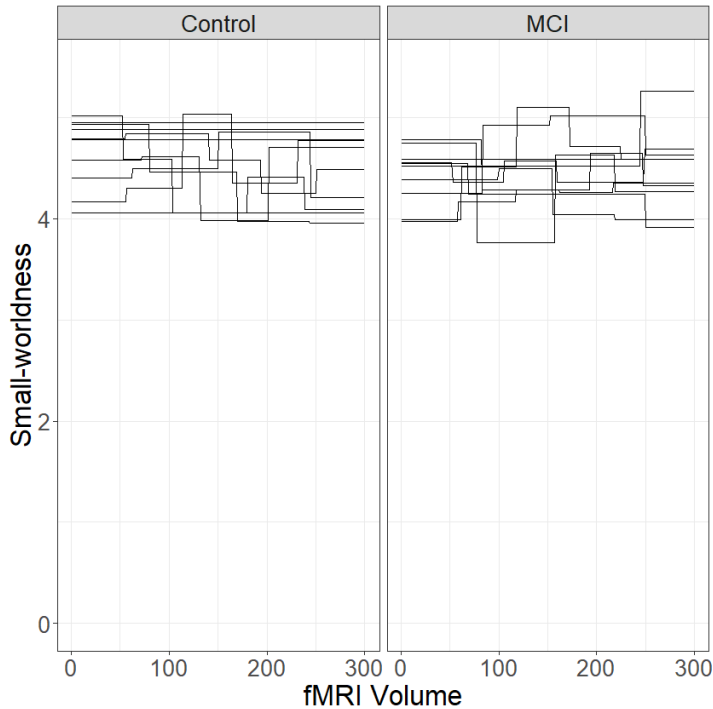


FIGURE 6.10: Small-worldness for control and MCI participants along the fMRI sequence. Each line represents a single individual and brakes in the lines correspond to changes in the Small-worldness coefficient after a significant change point.

through a dynamic functional connectivity approach. rs-fMRI states in each individual were identified through the NCPD algorithm (Cribben & Yu, 2017) and the subnetworks between change points were described in terms of their connectivity strength, characteristic path length, transitivity, small-worldness and modularity. The effects of group, state and neuropsychological assessment on graph measures were tested through mixed linear models.

Overall, no significant differences were found between control and MCI participants in the number of change points during the fMRI time register.

Although no significant effects of group or the state were found in either the total and the median network strength, higher scores in the PRMQ seemed to be associated to higher median strength of the networks. We also found a significant interaction effect of group and state on the variance of the network strength. However, the low marginal R^2 ($R^2 = 0.133$ and $R^2 = 0.104$, respectively) lead to conclude that the fixed effects of the model could poorly predict the response variable. Therefore, further studies are required in order to assess whether these effects fall in line with the loss of variability and the altered fluctuations patterns found in Córdova-Palomera et al. (2017), Brenner et al. (2018) and Niu et al. (2018).

In relation to the fluctuation in the segregation and integration properties of the networks, no significant effects of group and state were found on either the Characteristic Path Length or the Transitivity coefficients. Therefore, we could not confirm the higher CPL and transitivity in MCI found in Wee et al. (2016). However, a higher performance in the NEUROPSI scale was associated to higher characteristic path length of the network. Additionally, our results suggested a possible effect of the level of dependency in daily life activities in this indicator that should be explored in subsequent studies in dynamic FC.

Finally, the linear mixed models for the network small-worldness dynamics are compromised due to the lack of variance in the response. Therefore, we cannot test whether our study falls in line with the increased small-worldness coefficient found in Wee et al. (2016).

There are some limitations in this study that should be taken into account. In relation to modularity, this measure allows to study the structure of a network or graph. Each network can be partitioned into modules, also called communities. Networks with higher modularity are characterised by stronger and more solid connections between nodes inside the community, and having sparse links and connections between other communities. Thus, a network with higher modularity is composed by

sparsely connected communities, while in networks with lower modularity have highly connected modules.

However, this measure has limitations when small communities are considered, as these can be easily masked. In our case, the estimations of modularity should be interpreted as an assessment of the possible independence between communities of reasonable size. From this perspective, and being dynamic rs-fMRI networks with restricted variability, both the magnitude and the intra-participant variability of these values are relatively low.

All things considered, we employed the modularity in our study to visualize the structure of the network of each participant in each state, but it was not used in our modelling approaches.

Secondly, we acknowledge that our sample size poses a methodological challenge. However, we deemed necessary to apply strict inclusion and exclusion criteria in order to guarantee a correct MCI diagnosis and matching strategy in our study design. Therefore, the tentative effects of MCI and state on the variance of the network strength that we have detected in this work, as well as the effects of the neuropsychological assessment scores, suggest that the dynamic fluctuations of the FC should be further analysed.

Finally, FC networks were obtained by regionally averaging the BOLD voxel signals through the AAL parcellation scheme of 90 cortical regions of interest. Although this atlas was preferred for simplicity, choices in parcellation can lead to different network configurations that can greatly impact the results of the spectral clustering and, therefore, the network properties and the network change points detection. In the future, these results should be replicated with other atlases that provide more functionally meaningful parcellation schemes, such as Gordon et al. (2016) and Glasser et al. (2016).

Parte IV

Discusión

Capítulo 7

Discusión

El objetivo principal de este trabajo es estudiar el comportamiento de las redes de conectividad funcional dinámica mediante fMRI en estado de reposo en el envejecimiento sano y en personas diagnosticadas de deterioro cognitivo leve. Para ello, se han analizado los patrones de fluctuación de las características topológicas de las redes de conectividad funcional y se han comparado personas sin patología cognitiva.

A continuación, se discutirán los resultados principales de los tres estudios que componen este trabajo y se enmarcarán en los precedentes revisados con el objetivo de elaborar las principales conclusiones en relación a la conectividad funcional dinámica en el envejecimiento sano y en presencia de MCI.

Finalmente, se revisarán las principales limitaciones de esta tesis con el objetivo de enfocar las futuras líneas de investigación que permitan desarrollar los hallazgos derivados de este trabajo.

7.1 Aportaciones al estudio de la conectividad funcional dinámica en el envejecimiento sano

La conectividad funcional dinámica en el envejecimiento sano se ha estudiado mediante dos aproximaciones distintas. En el primer caso, se ha

empleado el análisis de la correlación mediante ventanas móviles para extraer indicadores que permitieran describir las propiedades de las subredes de cada ventana. Debido a las debilidades metodológicas de este método, se optó por replicar el estudio aplicando el algoritmo de detección de puntos de cambio de la red de conectividad desarrollado por Cribben & Yu (2017). En ambos casos, se ha pretendido llegar a una caracterización de las redes de conectividad funcional que permitiese estudiar el efecto de la edad y las características neuropsicológicas de los participantes en las fluctuaciones de la intensidad de conectividad de la red, así como su capacidad de integración y segregación.

Más concretamente, en el primer estudio se han analizado las propiedades de las redes de conectividad funcional dinámica y su asociación con la edad de los participantes en una muestra de adultos mayores sin patología cognitiva, mediante el análisis de la correlación con ventanas móviles entre 90 ROIs del atlas AAL.

De este primer trabajo podemos concluir un efecto de edad y de ventana en la densidad de conexiones de la red, medida a través del *degree* medio de los nodos que la componen. En este sentido, hemos encontrado tendencias opuestas entre el grupo de participantes de 75 a 79 años y el grupo menor de 60 años, efecto parecido al hallado en Xu et al. (2015).

En relación a la capacidad de integración de la red, el efecto de la edad se ha demostrado estadísticamente significativo, hallando menor *characteristic path length* en el grupo más joven. Además, estos participantes presentaban mayor variabilidad. En cambio, los participantes entre 70 y 74 años presentaron coeficientes de *clustering* más elevados aunque no estadísticamente significativos durante el periodo central de registro. Estos resultados son congruentes con el estudio de Sala-Llonch et al. (2014), en el que se encontró una progresión hacia redes cerebrales globales menos integradas y más segregadas.

Finalmente, se ha encontrado un efecto estadísticamente significativo, aunque débil, de la edad y la ventana sobre el *small-world coefficient*. Aun

así, nuestros resultados no permiten confirmar la pérdida de *small-worldness* asociada a la edad que han hallado estudios anteriores como Onoda & Yamaguchi (2013) o Xu et al. (2015).

En resumen, los resultados de este estudio parecen indicar un decremento de la densidad de conectividad en los participantes de mayor edad, así como un menor potencial de integración de la red que parecen apuntar hacia un proceso de desconexión asociado al proceso de envejecimiento sin patología cognitiva.

Si bien esta la aplicación del análisis de la correlación mediante ventanas móviles resulta interesante por su sencilla implementación, autores como Hutchison et al. (2013), Zalesky & Breakspear (2015), Shakil et al. (2016) y Leonardi & De Ville (2015) han señalado en reiteradas ocasiones que la validez del análisis de FC dinámica mediante ventanas móviles depende en gran medida de la elección de parámetros como la longitud de la ventana, el efecto de fuentes de ruido o la elección de un umbral de filtrado de banda de la señal BOLD. Con el objetivo de resolver el impacto de la elección de la longitud de la ventana, se ha replicado este estudio utilizando el método propuesto por Cribben & Yu (2017).

Como se ha detallado en la sección 3.2.2, el algoritmo de detección de puntos de cambio de la red *Network Change Point Detection (NCPD)* permite combinar la detección de puntos de cambio de series temporales multivariantes de alta dimensionalidad con la detección de comunidades de las redes. Así, permite identificar los puntos de cambio de la red de conectividad en las series temporales de señal BOLD sin imponer restricciones en la longitud de la ventana y partiendo la composición de la estructura de comunidades de la red como referencia.

En este segundo estudio, fue necesario abordar la binarización de las redes de conectividad funcional ya que suponen una importante debilidad metodológica del primer trabajo. La binarización de las matrices de correlación para obtener la matriz de adyacencias de una red supone un procedimiento sencillo para reducir la complejidad de redes

densas, obteniendo una red dispersa que, en principio, minimice la aparición de nexos espurios.

Aunque se trata de un procedimiento sencillo de implementar, supone a menudo la aplicación de un criterio arbitrario que puede mermar la validez de los resultados que de ello se deriven.

Por esta razón, en el segundo estudio se decidió mejorar el análisis de datos evitando la binarización de las matrices de conectividad a través de criterios arbitrarios; aplicando, en su lugar, el método TMFG (Massara et al., 2016) para conseguir matrices FC filtradas maximizando la información más relevante entre nodos y minimizando la conservación de correlaciones espurias. Esta aproximación, descrita en la sección 3.2.2, también se ha seguido en el tercer estudio de este trabajo.

Mediante el método NCPD, no se ha encontrado asociación entre la edad de los participantes y el número de puntos de cambio significativos de las redes de conectividad funcional. Esto coincide con la falta de asociación entre la edad y frecuencia de cambio de perfil de FC que reportaron Viviano et al. (2017).

En nuestros participantes sin afectación cognitiva, no se han evidenciado efectos netos estadísticamente significativos de la edad o el estado sobre el *strength* total de la red, la mediana del *strength* de la red o la variabilidad intra-participante del *strength*; resultados que no parecen confirmar la reducción de la densidad de conectividad observada en estudios previos (Cao et al., 2014; Xu et al., 2015; Sala-Llonch et al., 2015; Damoiseaux, 2017). En cambio, se ha encontrado que a mayor duración de los estados, disminuía el *strength* de la red. En el caso de la mediana del *strength*, este descenso parece estar mediado por un efecto diferencial entre la edad y la duración del estado.

En relación a la capacidad de integración y segregación de las redes de conectividad, hemos observado que el *characteristic path length* aumentaba con la edad y la progresión de los estados, lo que sugiere que la red

funcional se vuelve menos eficiente. Además, una mayor duración de los estados entre puntos de cambio de la red se asoció a un decremento de la segregación de las redes de conectividad funcional. Estos efectos se compensarían con el grado de preservación de las funciones cognitivas, tal como muestran los hallazgos de Sala-Llonch et al. (2014) y Damoiseaux (2017), sustentando la hipótesis de desconexión asociada a la edad de Ferreira & Busatto (2013). En cambio, nuestros resultados no confirman la pérdida de *small-worldness* asociada a la edad que han observado las aportaciones previas (Onoda & Yamaguchi, 2013; Xu et al., 2015).

En síntesis, estos resultados parecen indicar que, como encontraron Viviano et al. (2017), la frecuencia de cambio de estado de la red de conectividad no se asocia al envejecimiento cognitivamente sano. En contradicción con el primer estudio, no se han evidenciado efectos de la edad en la densidad de las redes de conectividad o la variabilidad intra-individual de la densidad de la red. En cambio, estos resultados sugieren un efecto de desconexión de las redes de conectividad funcional asociado a la edad, mediadas por la preservación de las funciones cognitivas de los participantes.

7.2 Aportaciones al estudio de la conectividad funcional dinámica en pacientes con deterioro cognitivo leve

El último estudio incluido en este trabajo tenía por objetivo caracterizar las diferencias entre los patrones de conectividad funcional dinámica en personas con envejecimiento sano y personas con deterioro cognitivo leve. Para ello se aplicó el método de detección de puntos de cambio y se ha estudiado el efecto de grupo, así como el impacto de las medidas de evaluación neuropsicológica y los cambios de estado sobre las propiedades topológicas de las redes de conectividad funcional.

En este estudio, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre participantes del grupo control y participantes con MCI en el número de puntos de cambio durante el tiempo de registro. Por lo tanto, estos resultados no parecen indicar que exista, en términos globales, mayor fluctuación de las redes de conectividad funcional entre estos grupos de pacientes.

Complementariamente, hemos observado que un mayor rendimiento en la escala de memoria prospectiva y retrospectiva podría estar asociado a redes con una mediana de *strength* de conectividad más alta; así como un efecto de interacción entre el grupo y el estado sobre la variabilidad intra-participante del *strength* de la red. De todos modos, la capacidad explicativa de estos modelos es demasiado limitada y no permite constatar la pérdida de variabilidad o la alteración en los patrones de fluctuación de la red encontrados en Córdova-Palomera et al. (2017), Brenner et al. (2018) y Niu et al. (2018).

En relación al potencial de integración y segregación de las redes de conectividad, no hemos detectado efectos de grupo ni en el *characteristic path length* ni en el *transitivity coefficient*. De manera que nuestros resultados no confirman la pérdida de eficiencia ni el decremento en la segregación de la red encontrados por Wee et al. (2016).

Finalmente, la reducida variabilidad en las medidas del *small-world coefficient* comprometen la estimación de los modelos y no permiten evaluar si los pacientes diagnosticados con MCI presentan redes con mayores similitudes a una red aleatoria que los participantes cognitivamente sanos (Wee et al., 2016).

7.3 Limitaciones y futuras líneas de investigación

En este trabajo, cabe subrayar un conjunto de limitaciones que afectan de manera sensible a las conclusiones que de éste puedan derivarse y sugieren objetivos de mejora para la investigación futura. En primer lugar, se ha

utilizado la parcelación AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) de 90 regiones anatómicas corticales en los tres estudios.

Se ha elegido este esquema de parcelación por su relativa simplicidad y es especialmente conveniente para realizar una primera aproximación con métodos computacionalmente intensivos, como es el caso del algoritmo *NCPD* de Cribben & Yu (2017). Aún así, existen atlas de parcelación cerebral alternativos más recientes y detallados, como Glasser et al. (2016) o Gordon et al. (2016), que podrían resultar más adecuados para la definición de nodos más informativos para el análisis de redes de conectividad funcional derivadas de rs-fMRI. Teniendo esto en cuenta, las nuevas aproximaciones a este campo podrían beneficiarse de estos sistemas menos molares y más adaptados al estudio de la conectividad funcional y efectiva.

En segundo lugar, hay que destacar que este trabajo se ha focalizado en el estudio de las características topológicas de la red cerebral global o *whole brain*. Esto supone asumir un modelo relativamente simplista de la estructura subyacente a la conectividad funcional y, por lo tanto, también de sus patrones dinámicos. En este sentido, es razonable esperar que diferencias de intensidad y patrones de fluctuación localizadas queden enmascaradas por la actividad global de la red. Por ello es necesario complementar este trabajo con el estudio de indicadores más locales.

En tercer lugar, el reducido tamaño muestral del tercer estudio impone importantes restricciones estadísticas y metodológicas a las conclusiones de las que de este se derivan. Aún así, se ha considerado necesario aplicar criterios inclusión y exclusión especialmente estrictos para garantizar tanto el correcto diagnóstico de los participantes con MCI, como la estrategia de apareado de nuestro diseño de estudio. A pesar de estas limitaciones, podemos considerar que los efectos tentativos del diagnóstico y de los estados sobre la variabilidad de la intensidad de conectividad de la red, así como los efectos de las medidas de evaluación

neuropsicológica, sugieren que el interés por las fluctuaciones dinámicas de la FC es un objetivo vigente para futuras investigaciones.

Finalmente, los modelos utilizados en este trabajo asumen una relación lineal entre la respuesta y los términos predictivos de los modelos, tanto en el conjunto de efectos fijos como en el de los aleatorios. En el estudio de las características topológicas de las redes de conectividad a lo largo de la vida de Cao et al. (2014), son patentes las tendencias no lineales de estos indicadores. Por lo tanto, este campo de investigación podría beneficiarse de aproximaciones que combinaran las técnicas no lineales con algoritmos de clasificación basados en *machine learning*, como han desarrollado Du et al. (2018), y los algoritmos de análisis de redes de conectividad dinámica.

Capítulo 8

Conclusiones

Esta tesis tiene por objetivo estudiar las características topológicas de las redes de conectividad funcional dinámica en el envejecimiento sano y en pacientes diagnosticados de deterioro cognitivo leve. En primer lugar, se han analizado las propiedades de las redes conectividad funcional de participantes cognitivamente sanos extraídas mediante la correlación a través de ventanas móviles entre 90 ROIs corticales. Utilizando el mismo conjunto de datos, se ha aplicado, en el segundo estudio, el método de detección de puntos de cambio de la red desarrollado por Cribben & Yu (2017) que combina la extracción de comunidades la una red con el análisis de series temporales multivariantes. Finalmente, en el tercer estudio, se ha aplicado este último método para comparar las propiedades de las redes de conectividad funcional dinámica entre participantes sanos y participantes diagnosticados con deterioro cognitivo leve.

De las cuestiones abordadas en el presente trabajo podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. El análisis de la conectividad funcional mediante el algoritmo de detección de puntos de cambio de la red (Cribben & Yu, 2017) supone una prometedora alternativa al análisis de la correlación a través de ventanas móviles. Este método evita la necesidad de fijar la longitud del tamaño de la ventana; siendo éste un aspecto crítico

del análisis mediante ventanas móviles, ya que puede influir notablemente en los resultados y conducir a correlaciones espúreas (Leonardi & De Ville, 2015; Zalesky & Breakspear, 2015). Además, permite la caracterización de redes cerebrales globales (*whole brain*) de alta dimensionalidad, teniendo en cuenta su estructura de comunidades.

2. En relación a las personas sin afectación cognitiva, no se ha encontrado asociación entre la edad de los participantes y el número de puntos de cambio significativos detectados en las redes de conectividad funcional.
3. Para estos participantes, no se han evidenciado efectos netos de la edad o el estado sobre el *strength* total de la red, la mediana del *strength* o la variabilidad intra-participante del *strength*. Pero se ha observado que el *characteristic path length* aumentaba con la edad y la progresión de los estados, mientras que la duración de los estados se asociaba a un decremento del *transitivity coefficient*; ambos efectos quedarían atenuados por el grado de preservación de las funciones cognitivas.
4. En relación a los participantes con diagnóstico de MCI, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en comparación con los participantes cognitivamente sanos en el número de puntos de cambio detectados en las redes de FC.
5. En este último estudio, se ha evidenciado un efecto de interacción entre el grupo y el estado sobre la variabilidad intra-paciente del *strength* de la red; de modo que, para el grupo MCI, la progresión de estado estaba asociada a mayor variabilidad. Además, un mejor rendimiento en la escala de memoria prospectiva y retrospectiva se ha asociado a redes con una mediana de *strength* más alta.

Referencias

- Adhikari, M. H., Hacker, C. D., Siegel, J. S., Griffa, A., Hagmann, P., Deco, G., & Corbetta, M. (2017). Decreased integration and information capacity in stroke measured by whole brain models of resting state activity. *Brain*, *140*(4), 1068–1085. doi: 10.1093/brain/awx021
- Alimonti, P., Leonardi, S., Marchetti-Spaccamela, A., & Messeguer, X. (1994). Average case analysis of fully dynamic connectivity for directed graphs. In *International workshop on graph-theoretic concepts in computer science* (Vol. 790, pp. 87–98). Berlin, Heidelberg: Springer Verlag. doi: 10.1007/3-540-57899-4_43
- Allen, E. A., Damaraju, E., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Eichele, T., & Calhoun, V. D. (2014). Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. *Cerebral cortex*, *24*(3), 663–76. doi: 10.1093/cercor/bhs352
- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., & Aertsen, A. (1996). Dynamics of ongoing activity: Explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, *273*(5283), 1868.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human Brain Mapping*, *7*(4), 254–266. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)7:4<254::AID-HBM4>3.0.CO;2-G
- Bastos, A. M., & Schoffelen, J.-M. (2016). A Tutorial Review of Functional Connectivity Analysis Methods and Their Interpretational Pitfalls. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*, 175. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175

- Bijsterbosch, J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2017). *Introduction to resting state fMRI functional connectivity*. Oxford University Press.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. doi: 10.1002/mrm.1910340409
- Biswall, B. (2010). Resting-state brain connectivity. In S. J. Hanson & M. Bunzl (Eds.), *Foundational issues in human brain mapping* (pp. 135–145). Cambridge (MA): MIT Press.
- Blazer, D. G., Yaffe, K., & Karlawish, J. (2015). Cognitive aging: A report from the Institute of Medicine. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 313(21), 2121–2122. doi: 10.1001/jama.2015.4380
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., ... Crespo, M. C. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150–1157. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00055-0
- Blondel, V. D., Guillaume, J.-L., Lambiotte, R., & Lefebvre, E. (2008). Fast unfolding of communities in large networks. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2008(10), P10008. doi: 10.1088/1742-5468/2008/10/P10008
- Boynton, G. M., Engel, S. A., & Heeger, D. J. (2012). Linear systems analysis of the fMRI signal. *NeuroImage*, 62(2), 975–84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.082
- Breakspear, M. (2004). Dynamic connectivity in neural systems: Theoretical and empirical considerations. *Neuroinformatics*, 2(2), 205–224. doi: 10.1385/NI:2:2:205
- Brenner, E. K., Hampstead, B. M., Grossner, E. C., Bernier, R. A., Gilbert, N., Sathian, K., & Hillary, F. G. (2018). Diminished neural network

- dynamics in amnesic mild cognitive impairment. *International Journal of Psychophysiology*, 130(May), 63–72. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2018.05.001
- Brink, T. L., Yesavage, J. A., Lum, O., Heersema, P. H., Adey, M., & Rose, T. L. (1982). Screening Tests for Geriatric Depression. *Clinical Gerontologist*, 1(1), 37–43. doi: 10.1300/J018v01n01_06
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Neuroscience*, 10(3), 186–198. doi: 10.1038/nrn2575
- Cao, C., & Slobounov, S. (2010). Alteration of cortical functional connectivity as a result of traumatic brain injury revealed by graph theory, ICA, and sLORETA analyses of EEG signals. *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 18(1), 11–9. doi: 10.1109/TNSRE.2009.2027704
- Cao, M., Wang, J. H., Dai, Z. J., Cao, X. Y., Jiang, L. L., Fan, F. M., ... He, Y. (2014). Topological organization of the human brain functional connectome across the lifespan. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 7, 76–93. doi: 10.1016/j.dcn.2013.11.004
- Chang, C., & Glover, G. H. (2010). Time-frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI. *NeuroImage*, 50(1), 81–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.011
- Christensen, A. P. (2019). NetworkToolbox: Methods and Measures for Brain, Cognitive, and Psychometric Network Analysis in R. *The R Journal*, 10(2), 422. doi: 10.32614/rj-2018-065
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Vol. 2nd). doi: 10.1234/12345678
- Córdova-Palomera, A., Kaufmann, T., Persson, K., Alnæs, D., Doan, N. T., Moberget, T., ... Westlye, L. T. (2017). Disrupted global metastability and static and dynamic brain connectivity across individuals in the

- Alzheimer's disease continuum. *Scientific Reports*, 7. doi: 10.1038/srep40268
- Cribben, I., & Fiecas, M. (2017). Functional Connectivity Analysis for fMRI Data. In H. Ombao, L. M. W. Thompson, & J. Aston (Eds.), *Handbook of neuroimaging data analysis* (p. 139-175). New York: Chapman and Hall/CRC.
- Cribben, I., Haraldsdottir, R., Atlas, L. Y., Wager, T. D., & Lindquist, M. A. (2012). Dynamic connectivity regression: Determining state-related changes in brain connectivity. *NeuroImage*, 61(4), 907–920. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.070
- Cribben, I., & Yu, Y. (2017). Estimating whole-brain dynamics by using spectral clustering. *Journal of the Royal Statistical Society. Series C: Applied Statistics*, 66(3), 607–627. doi: 10.1111/rssc.12169
- Csárdi, G., & Nepusz, T. (2006). The igraph software package for complex network research. *InterJournal, Complex Systems*, 1695.
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.01.077
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., ... Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral Cortex*, 18(8), 1856–1864. doi: 10.1093/cercor/bhm207
- Damoiseaux, J. S., & Greicius, M. D. (2009). Greater than the sum of its parts: A review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 213(6), 525–533. doi: 10.1007/s00429-009-0208-6
- Debener, S., Ullsperger, M., Siegel, M., & Engel, A. K. (2006). Single-trial eeg–fmri reveals the dynamics of cognitive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(12), 558 - 563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.09.010>

- Deco, G., Tononi, G., Boly, M., & Kringelbach, M. L. (2015). Rethinking segregation and integration: Contributions of whole-brain modelling. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 430–439. doi: 10.1038/nrn3963
- Dennis, E. L., & Thompson, P. M. (2014). Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology Review*, *24*(1), 49–62. doi: 10.1007/s11065-014-9249-6
- Diez, I., Bonifazi, P., Escudero, I., Mateos, B., Muñoz, M. A., Stramaglia, S., & Cortes, J. M. (2015). A novel brain partition highlights the modular skeleton shared by structure and function. *Scientific Reports*, *5*(1), 10532. doi: 10.1038/srep10532
- Dinomais, M., Celle, S., Duval, G. T., Roche, F., Henni, S., Bartha, R., ... Annweiler, C. (2016). Anatomic Correlation of the Mini-Mental State Examination: A Voxel-Based Morphometric Study in Older Adults. *PLOS ONE*, *11*(10), e0162889. doi: 10.1371/journal.pone.0162889
- Doucet, G., Naveau, M., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Jobard, G., ... Joliot, M. (2012). Patterns of hemodynamic low-frequency oscillations in the brain are modulated by the nature of free thought during rest. *NeuroImage*, *59*(4), 3194–3200. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.059
- Du, Y., Fu, Z., & Calhoun, V. D. (2018). Classification and prediction of brain disorders using functional connectivity: Promising but challenging. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 525. doi: 10.3389/fnins.2018.00525
- Esposito, R., Mosca, A., Pieramico, V., Cieri, F., Cera, N., & Sensi, S. L. (2013). Characterization of resting state activity in MCI individuals. *PeerJ*, *1*, 1–17. doi: 10.7717/peerj.135
- Farràs-Permanyer, L., Guàrdia-Olmos, J., & Peró-Cebollero, M. (2015). Mild cognitive impairment and fMRI studies of brain functional connectivity: the state of the art. *Frontiers in psychology*, *6*(August), 1095. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01095

- Farras-Permanyer, L., Mancho-Fora, N., Montalà-Flaquer, M., Bartrés-Faz, D., Vaqué-Alcázar, L., Però-Cebollero, M., & Guàrdia-Olmos, J. (2019). Age-related changes in resting-state functional connectivity in older adults. *Neural Regeneration Research*, *14*(9), 1544–1555. doi: 10.4103/1673-5374.255976
- Farràs-Permanyer, L., Mancho-Fora, N., Montalà-Flaquer, M., Gudayol-Ferré, E., Gallardo-Moreno, G. B., Zarabozo-Hurtado, D., ... Guàrdia-Olmos, J. (2019). Estimation of brain functional connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Brain Sciences*(9), 350. doi: 10.3390/brainsci9120350
- Fernández, A. L., & Fulbright, R. L. (2015). Construct and Concurrent Validity of the Spanish Adaptation of the Boston Naming Test. *Applied Neuropsychology: Adult*, *22*(5), 355–362. doi: 10.1080/23279095.2014.939178
- Fernández-San Martín, M. I., Andrade, C., Molina, J., Muñoz, P. E., Carretero, B., Rodríguez, M., & Silva, A. (2002). Validation of the Spanish version of the geriatric depression scale (GDS) in primary care. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*(3), 279–287. doi: 10.1002/gps.588
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(3), 384–400. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.017
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*(3), 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. London: Academic Press.

- Friston, K. J. (2005). Models of brain function in neuroimaging. *Annual review of psychology*, *56*, 57–87. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070311
- Friston, K. J. (2009). Modalities, modes, and models in functional neuroimaging. *Science (New York, N.Y.)*, *326*(5951), 399–403. doi: 10.1126/science.1174521
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, *1*(1), 13–36. doi: 10.1089/brain.2011.0008
- Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., Nichols, T. E., & Penny, W. D. (2007). *Statistical Parametric Mapping. The analysis of Functional Brain Images* (K. J. Friston, J. T. Ashburner, S. J. Kiebel, T. E. Nichols, & W. D. Penny, Eds.). London: Academic Press.
- Friston, K. J., Kahan, J., Biswal, B., & Razi, A. (2014). A DCM for resting state fMRI. *NeuroImage*, *94*, 396–407. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.009
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorist, M. M. (2014). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex*, *25*(7), 1987–1999. doi: 10.1093/cercor/bhu012
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., ... Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, *536*(7615), 171–178. doi: 10.1038/nature18933
- Glasser, M. F., Sotiropoulos, S. N., Wilson, J. A., Coalson, T. S., Fischl, B., Andersson, J. L., ... Jenkinson, M. (2013). The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *80*, 105–124. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.127
- González-Ramírez, M. T., & Mendoza-González, M. E. (2011). Spanish Version of the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire

- (PRMQ-S). *The Spanish journal of psychology*, 14(1), 385–391. doi: 10.5209/rev_SJOP.2011.v14.n1.35
- Gordon, E. M., Laumann, T. O., Adeyemo, B., Huckins, J. F., Kelley, W. M., & Petersen, S. E. (2016). Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations. *Cerebral Cortex*, 26(1), 288–303. doi: 10.1093/cercor/bhu239
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36. doi: 10.1080/87565648709540361
- Guàrdia-Olmos, J., Gudayol-Ferré, E., Gallardo-Moreno, G. B., Martínez-Ricart, M., Peró-Cebollero, M., & González-Garrido, A. A. (2018). Complex systems representing effective connectivity in patients with Type One diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 13(11). doi: 10.1371/journal.pone.0208247
- Guàrdia-Olmos, J., Peró-Cebollero, M., & Fauquet, J. (2014). Anexo I. Análisis de datos en neurociencia cognitiva. In D. Redolar-Ripoll (Ed.), *Neurociencia cognitiva* (pp. 789–796). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Guàrdia-Olmos, J., Peró-Cebollero, M., & Gudayol-Ferré, E. (2018). Meta-analysis of the structural equation models' parameters for the estimation of brain connectivity with fmri. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00019
- Guillaume, B., Hua, X., Thompson, P. M., Waldorp, L., & Nichols, T. E. (2014). Fast and accurate modelling of longitudinal and repeated measures neuroimaging data. *NeuroImage*, 94, 287–302. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.029
- Habeck, C., Steffener, J., Rakitin, B., & Stern, Y. (2012). Can the default-mode network be described with one spatial-covariance network? *Brain Research*, 1468, 38–51. doi: 10.1016/j.brainres.2012.05.050

- Hafkemeijer, A., van der Grond, J., & Rombouts, S. A. (2012). Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 431–441. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.07.008
- Handwerker, D. a., Gonzalez-Castillo, J., D'Esposito, M., & Bandettini, P. a. (2012). The continuing challenge of understanding and modeling hemodynamic variation in fMRI. *NeuroImage*, *62*(2), 1017–1023. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.015
- He, X., Qin, W., Liu, Y., Zhang, X., Duan, Y., Song, J., ... Yu, C. (2013). Age-related decrease in functional connectivity of the right fronto-insular cortex with the central executive and default-mode networks in adults from young to middle age. *Neuroscience Letters*, *544*, 74–79. doi: 10.1016/j.neulet.2013.03.044
- Hindriks, R., Adhikari, M. H., Murayama, Y., Ganzetti, M., Mantini, D., Logothetis, N. K., & Deco, G. (2016). Can sliding-window correlations reveal dynamic functional connectivity in resting-state fMRI? *NeuroImage*, *127*, 242–256. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.055
- Hojjati, S. H., Ebrahimzadeh, A., Khazaee, A., & Babajani-Feremi, A. (2017). Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM. *Journal of Neuroscience Methods*, *282*, 69–80. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.03.006
- Hoppensteadt, F. C., & Izhikevich, E. M. (1999). Oscillatory neurocomputers with dynamic connectivity. *Physical Review Letters*, *82*(14), 2983–2986. doi: 10.1103/PhysRevLett.82.2983
- Huang, C. C., Hsieh, W. J., Lee, P. L., Peng, L. N., Liu, L. K., Lee, W. J., ... Lin, C. P. (2015). Age-Related Changes in Resting-State Networks of A Large Sample Size of Healthy Elderly. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, *21*(10), 817–825. doi: 10.1111/cns.12396

- Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2009). *Functional magnetic resonance imaging*. Sunderland, Mass. :: Sinauer Associates.
- Hutchison, R. M., Womelsdorf, T., Allen, E. A., Bandettini, P. A., Calhoun, V. D., Corbetta, M., ... Chang, C. (2013). Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *NeuroImage*, *80*, 360–378. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079
- Kaplan, E., Googlass, H., & Weintraub, S. (1983). *Boston Naming Test*. Philadelphia.
- Khazaei, A., Ebrahimzadeh, A., & Babajani-Feremi, A. (2016). Classification of patients with MCI and AD from healthy controls using directed graph measures of resting-state fMRI. *Behavioural Brain Research*, *322*(322), 339–350. doi: 10.1016/j.bbr.2016.06.043
- Kim, J., & Lee, J.-H. (2013). Integration of structural and functional magnetic resonance imaging improves mild cognitive impairment detection. *Magnetic resonance imaging*, *31*(5), 718–32. doi: 10.1016/j.mri.2012.11.009
- Lee, W. H., Bullmore, E., & Frangou, S. (2017). Quantitative evaluation of simulated functional brain networks in graph theoretical analysis. *NeuroImage*, *146*, 724–733. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.050
- Leonardi, N., & De Ville, D. V. (2015). On spurious and real fluctuations of dynamic functional connectivity during rest. *NeuroImage*, *104*, 430–436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.007
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (Fourth ed. ed.). New York: Oxford University Press.
- Lindquist, M. A. (2008). The Statistical Analysis of fMRI Data. *Statistical Science*, *23*(4), 439–464.

- Massara, G. P., Di Matteo, T., & Aste, T. (2016). Network Filtering for Big Data: Triangulated Maximally Filtered Graph. *Journal of Complex Networks*, 5(2), 1–18. doi: 10.1093/comnet/cnw015
- McIntosh, A. R., & Gonzalez-Lima, F. (1991). Structural modeling of functional neural pathways mapped with 2-deoxyglucose: effects of acoustic startle habituation on the auditory system. *Brain Research*, 547, 295–302.
- Meunier, D., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2014). Age-related functional reorganization, structural changes, and preserved cognition. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 42–54. doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.07.003
- Mullinger, K. J., Mayhew, S. D., Bagshaw, A. P., Bowtell, R., & Francis, S. T. (2014). Evidence that the negative BOLD response is neuronal in origin: A simultaneous EEG-BOLD-CBF study in humans. *NeuroImage*, 94, 263–274. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.029
- Nelson, H. E. (1982). The National Adult Reading Test (NART): Test Manual. *Windsor, UK: NFER-Nelson*, 124(3), 0–25.
- Newman, M. E. J. (2006). Modularity and community structure in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(23), 8577–8582. doi: 10.1073/pnas.122653799
- Niu, Y., Wang, B., Zhou, M., Xue, J., Shapour, H., Cao, R., ... Xiang, J. (2018). Dynamic complexity of spontaneous bold activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using multiscale entropy analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 12(OCT), 677. doi: 10.3389/fnins.2018.00677
- Onoda, K., & Yamaguchi, S. (2013). Small-worldness and modularity of the resting-state functional brain network decrease with aging. *Neuroscience Letters*, 556, 104–108. doi: 10.1016/j.neulet.2013.10.023

- Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., & Rosselli, M. (1999). NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5(5), 413–433. doi: 10.1017/S1355617799555045
- Park, H. J., Friston, K. J., Pae, C., Park, B., & Razi, A. (2018, oct). Dynamic effective connectivity in resting state fMRI. *NeuroImage*, 180, 594–608. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.033
- Peró-Cebollero, M., Guàrdia-Olmos, J., & Mancho-Fora, N. (2018). A systematic review of simulation Procedures for fMRI Connectivity Studies. *Advances and Applications in Statistics*, 53(51), 29–69. doi: <http://dx.doi.org/10.17654/AS053010029>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303–308. doi: 10.1001/archneur.56.3.303
- Pfeffer, R. I., Kurosaki, T. T., Harrah, C. H., Chance, J. M., & Filos, S. (1982). Measurement of Functional Activities in Older Adults in the Community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323–329. doi: 10.1093/geronj/37.3.323
- Posner, J., Cha, J., Wang, Z., Talati, A., Warner, V., Gerber, A., ... Weissman, M. (2016). Increased Default Mode Network Connectivity in Individuals at High Familial Risk for Depression. *Neuropsychopharmacology*, 41(7), 1759–1767. doi: 10.1038/npp.2015.342
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.018
- Razi, A., & Friston, K. J. (2016). The Connected Brain: Causality, models, and intrinsic dynamics. *IEEE Signal Processing Magazine*, 33(3), 14–55.

doi: 10.1109/MSP.2015.2482121

- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., Franssen, E. S. E., Kluger, A., Mir, P., ... Cohen, J. (1988). Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*, 15(2-3), 101–114. doi: 10.1002/ddr.430150203
- Rey, A. (1964). *Clinical tests in psychology*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–69. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.003
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6, 663. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00663
- Sala-Llonch, R., Junqué, C., Arenaza-Urquijo, E. M., Vidal-Piñeiro, D., Valls-Pedret, C., Palacios, E. M., ... Bartrés-Faz, D. (2014). Changes in whole-brain functional networks and memory performance in aging. *Neurobiology of Aging*, 35(10), 2193–2202. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.007
- Schaefer, A., Margulies, D. S., Lohmann, G., Gorgolewski, K. J., Smallwood, J., Kiebel, S. J., ... Von, C. (2014). Dynamic network participation of functional connectivity hubs assessed by resting-state fMRI. *Frontiers in human neuroscience*, 8(May), 195. doi: 10.3389/fnhum.2014.00195
- Schwarz, C. G., Reid, R. I., Gunter, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Zuk, S. M., ... Jack, C. R. (2014). Improved DTI registration allows voxel-based analysis that outperforms Tract-Based Spatial Statistics. *NeuroImage*, 94, 65–78. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.026

- Shakil, S., Lee, C.-H., & Keilholz, S. D. (2016). Evaluation of sliding window correlation performance for characterizing dynamic functional connectivity and brain states. *NeuroImage*, *133*, 111–128. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.02.074
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns. *Cerebral Cortex*, *22*(1), 158–165. doi: 10.1093/cercor/bhr099
- Smith, G., Della Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, *8*(5), 311–321. doi: 10.1080/09658210050117735
- Smith, S. M., Miller, K. L., Salimi-Khorshidi, G., Webster, M., Beckmann, C. F., Nichols, T. E., ... Woolrich, M. W. (2011). Network modelling methods for FMRI. *NeuroImage*, *54*(2), 875–91. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.063
- Song, J., Birn, R. M., Boly, M., Meier, T. B., Nair, V. A., Meyerand, M. E., & Prabhakaran, V. (2014). Age-Related Reorganizational Changes in Modularity and Functional Connectivity of Human Brain Networks. *Brain Connectivity*, *4*(9), 662–676. doi: 10.1089/brain.2014.0286
- Sotiropoulos, S. N., Bai, L., Morgan, P. S., Constantinescu, C. S., & Tench, C. R. (2010). Brain tractography using Q-ball imaging and graph theory: Improved connectivities through fibre crossings via a model-based approach. *NeuroImage*, *49*(3), 2444–56. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.001
- Stevenson, C., Brookes, M., López, J. D., Troebinger, L., Mattout, J., Penny, W., ... Barnes, G. (2014). Does function fit structure? A ground truth for non-invasive neuroimaging. *NeuroImage*, *94*, 89–95. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.033

- Sullivan, M. D., Anderson, J. A., Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2019). Intrinsic neurocognitive network connectivity differences between normal aging and mild cognitive impairment are associated with cognitive status and age. *Neurobiology of Aging, 73*, 219–228. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.001
- Tombaugh, T. N., & McIntyre, N. J. (1992). *The mini-mental state examination: a comprehensive review*. (Vol. 40) (No. 9). doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage, 15*(1), 273–289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, P. D. (2019). *World Population Prospects 2019: Highlights*. New York.
- Vecchio, F., Miraglia, F., Curcio, G., Altavilla, R., Scrascia, F., Giambattistelli, F., ... Rossini, P. M. (2015). Cortical brain connectivity evaluated by graph theory in dementia: a correlation study between functional and structural data. *Journal of Alzheimer's disease : JAD, 45*(3), 745–56. doi: 10.3233/JAD-142484
- Vecchio, F., Miraglia, F., Quaranta, D., Granata, G., Romanello, R., Marra, C., ... Rossini, P. M. (2015). Cortical connectivity and memory performance in cognitive decline: a study via graph theory from EEG data. *Neuroscience, 316*, 143–150. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.12.036
- Villaseñor-Cabrera, T., Guàrdia-Olmos, J., Jiménez-Maldonado, M., Rizo-Curiel, G., & Peró-Cebollero, M. (2010). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental State Examination in the Mexican population. *Quality and Quantity, 44*(6), 1105–1112. doi: 10.1007/s11135-009-9263-6

- Viviano, R. P., Raz, N., Yuan, P., & Damoiseaux, J. S. (2017). Associations between dynamic functional connectivity and age, metabolic risk, and cognitive performance. *Neurobiology of Aging*, *59*, 135–143. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.003
- Wang, P., Li, R., Liu, B., Wang, C., Huang, Z., Dai, R., ... Li, J. (2019). Altered Static and Temporal Dynamic Amplitude of Low-Frequency Fluctuations in the Background Network During Working Memory States in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*, 152. doi: 10.3389/fnagi.2019.00152
- Wang, Z., Qiao, K., Chen, G., Sui, D., Dong, H. M., Wang, Y. S., ... Han, Y. (2019). Functional connectivity changes across the spectrum of subjective cognitive decline, amnesic mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroinformatics*, *13*, 26. doi: 10.3389/fninf.2019.00026
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, *393*(6684), 440–442. doi: 10.1038/30918
- Wee, C.-Y., Yang, S., Yap, P.-T., & Shen, D. (2016). Sparse temporally dynamic resting-state functional connectivity networks for early MCI identification. *Brain Imaging and Behavior*, *10*, 342–356. doi: 10.1007/s11682-015-9408-2
- Wee, C.-Y., Yap, P.-T., Zhang, D., Wang, L., & Shen, D. (2014, mar). Group-constrained sparse fMRI connectivity modeling for mild cognitive impairment identification. *Brain structure & function*, *219*(2), 641–56. doi: 10.1007/s00429-013-0524-8
- Wu, Y.-T., Fratiglioni, L., Matthews, F. E., Lobo, A., Breteler, M. M. B., Skoog, I., & Brayne, C. (2016). Dementia in western europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology*, *15*(1), 116 - 124. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7

- Xu, X., Kuang, Q., Zhang, Y., Wang, H., Wen, Z., & Li, M. (2015). Age-related changes in functional connectivity between young adulthood and late adulthood. *Analytical Methods*, 7(10), 4111–4122. doi: 10.1039/C5AY00699F
- Yaesoubi, M., Allen, E. A., Miller, R. L., & Calhoun, V. D. (2015). Dynamic coherence analysis of resting fMRI data to jointly capture state-based phase, frequency, and time-domain information. *NeuroImage*, 120, 133–142. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.002
- Ystad, M., Hodneland, E., Adolfsdottir, S., Haász, J., Lundervold, A. J., Eichele, T., & Lundervold, A. (2011). Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: A combined DTI and resting state fMRI study. *NeuroImage*, 55(1), 24–31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.016
- Zalesky, A., & Breakspear, M. (2015). Towards a statistical test for functional connectivity dynamics. *NeuroImage*, 114, 466–70. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.03.047
- Zeileis, A., & Grothendieck, G. (2005). ‘zoo’: S3 Infrastructure for Regular and Irregular Time Series. *Journal of Statistical Software*, 14(6). doi: 10.18637/jss.v014.i06
- Zhang, B., Hua, R., Qing, Z., Ni, L., Zhang, X., Zhao, H., ... Sun, Y. (2019). Abnormal brain functional connectivity coupled with hypoperfusion measured by Resting-State fMRI: An additional contributing factor for cognitive impairment in patients with Alzheimer’s disease. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 289, 18–25. doi: 10.1016/j.psychresns.2019.04.007
- Zhao, T., Sheng, C., Bi, Q., Niu, W., Shu, N., & Han, Y. (2017). Age-related differences in the topological efficiency of the brain structural connectome in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 59, 144–155. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.005

Zonneveld, H. I., Pruijm, R. H., Bos, D., Vrooman, H. A., Muetzel, R. L., Hofman, A., ... Vernooij, M. W. (2019). Patterns of functional connectivity in an aging population: The Rotterdam Study. *NeuroImage*, 189, 432–444. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.041

Apéndice A

Ejemplos de código R para el tratamiento y el análisis de datos

A.1 Degree medio de la red mediante ventanas móviles

A continuación se muestra el código de la función **MeanDegreeBIN**, empleada para calcular el *degree* medio de la red de conectividad funcional binarizada de un participante.

```
1 # Funcion para el calculo del degree medio de la red
2 MeanDegreeBIN <- function(X, thresh){
3   require(corrplot); require(igraph)
4   cm <- cor(X)
5   diag(cm) <- 0
6   cm <- ifelse(cm > thresh, 1, 0)
7   NodeDegree <- rowSums(cm)
8   out <- sum(NodeDegree)/length(NodeDegree)
9   return(out)
10 }
11
```

```

12 # Preparacion de la tabla de resultados
13 n <- 114
14 res <- matrix(0, n, 14)
15 colnames(res) <- c('Subject', paste0('w', 1:13))
16 outMeanDegree <- data.frame(res)
17
18 # Calculo del degree medio para cada participante
19 for (s in 1:n){
20     cat('Run:', s, '\n')
21
22     # Datos del participante "s"
23     A <- read_excel(paste0('Subject', s, 'Healthy.xlsx'),
24                    col_names = F)
25
26     A <- data.frame(t(A)[1:150,])
27     colnames(A) <- paste0('R', 1:90)
28
29     res[s, 1] <- s
30
31     # Mean degree a traves de las ventanas moviles
32     res[s, 2:ncol(res)] <- rollapply(A, 30, by = 10,
33                                     function(x) c(MeanDegreeBIN(x, 0.5)),
34                                     by.column = FALSE)
35 }

```

Esta función se aplica sobre una matriz, X_{rt} , donde r es el número de ROIs y t son las observaciones de la serie temporal. Se calculan las correlaciones de Pearson entre las series temporales de cada región del atlas AAL, se fija la diagonal de la matriz de correlaciones a 0 y se binarizan los coeficientes en relación al umbral preestablecido (*thresh*) para obtener la matriz de adyacencias de la red.

Mediante la función **Rollapply** se aplica la función **MeanDegreeBIN** a las series temporales de cada participante mediante ventanas móviles de 30 puntos temporales y un salto de 10 puntos temporales.

A.2 Gráficas de las matrices de FC filtradas mediante TMFG entre puntos de cambio

La función que se muestra a continuación permite construir, para cada participante, las gráficas de conectividad funcional filtradas mediante TMFG para cada estado entre dos puntos de cambio obtenidos mediante *Network Change Point Detection*. En el caso que no se hayan detectado puntos de cambio, se calcula la matriz de conectividad funcional estática.

```

1 FCSparsePlots <- function(n, currentwd, datawd, filehead) {
2
3   # Paquetes necesarios
4   require(NetworkToolbox)
5   require(corrplot)
6
7   # Directorio de resultados
8   ifelse(!dir.exists(file.path(currentwd, 'SparsePlots')),
9     dir.create(file.path(currentwd, 'SparsePlots')), FALSE)
10
11  for (s in 1:n){
12    y <- read.table(paste0(datawd, s, '/ ',
13                          filehead, s, '.txt'),
14                  header = F)
15    y <- data.frame(t(y))
16
17    if (!file.exists(paste0(currentwd,
18                          'SignificantCPs_', filehead, s))) {
19      png(paste0(currentwd, 'SparsePlots/',
20                filehead, s, ".png"),
21          width = 1500, height = 300)
22      par(mfrow = c(1,5))
23      cm <- cor(y)
24      cm <- ifelse(cm < 0, 0, cm)
25      g <- TMFG(cm)$A # filtrado TMFG
26      corrplot(g, method = 'color', tl.pos = 'n',
27              title = paste(filehead, s),

```

```

28             mar=c(0,0,1,0))
29         dev.off()
30     } else {
31         cat('Computing FC between NCPs\n')
32         ncp <- read.table(paste0(currentwd ,
33                               'SignificantCPs_',
34                               filehead , s))[,1]
35         obs <- 1:dim(y)[1]
36         splits <- c(0, ncp, dim(y)[1])
37         png(paste0(currentwd ,
38                 'SparsePlots/' ,
39                 filehead , s, ".png"),
40             width = 1500, height = 300)
41         par(mfrow = c(1,5))
42
43         for (c in 1:(length(splits) - 1)) {
44             lwr <- splits[c]
45             upr <- splits[c+1]
46             invl <- which(obs <= upr & obs > lwr)
47             dsubset <- y[invl, ]
48             cm <- cor(dsubset)
49             cm <- ifelse(cm<0,0,cm)
50             g <- TMFG(cm)$A # filtrado TMFG
51             corrplot(g, method = 'color', tl.pos = 'n',
52                    title = paste(filehead , s),
53                    mar=c(0,0,1,0))
54         }
55         dev.off()
56     }}}}

```

A.3 Strength total de las redes entre puntos de cambio

Esta función permite calcular el strength total de las redes entre puntos de cambio significativos obtenidos mediante *Network Change Point Detection*.

Las líneas de código 20 y 41 se han adaptado para calcular los otros indicadores de redes analizados en entre trabajo.

```

1 FCstrengthT <- function(n, currentwd, datawd, filehead) {
2
3   require(NetworkToolbox)
4
5   res <- matrix(NA, n, 5)
6   names(res) <- c(paste0('network',1:5), 'id')
7
8   for (s in 1:n){
9     y <- read_excel(paste0(datawd,
10                        filehead, s, '.xlsx'),
11                   col_names = F)
12     y <- data.frame(t(y))
13
14     if (!file.exists(paste0(currentwd,
15                            'SignificantCPs_', filehead, s))) {
16       cm <- cor(y)
17       diag(cm) <- 0
18       cm <- ifelse(cm < 0, 0, cm)
19       g <- TMFG(cm)$A
20       res[s, 1] <- sum(NetworkToolbox::strength(g))
21       res[s, 5] <- s
22
23     } else {
24       ncp <- read.table(paste0(currentwd,
25                                'SignificantCPs_',
26                                filehead, s))[,1]
27
28       obs <- 1:dim(y)[1]
29       splits <- c(0, ncp, dim(y)[1])
30       res[s, 5] <- s
31
32       for (c in 1:(length(splits) - 1)) {
33         lwr <- splits[c]
34         upr <- splits[c+1]

```

```
34         invl <- which(obs <= upr & obs > lwr)
35         dsubset <- y[invl, ]
36         cm <- cor(dsubset)
37         diag(cm) <- 0
38         cm <- ifelse(cm < 0, 0, cm)
39         g <- TMFG(cm)$A
40
41         res[s, c] <- sum(NetworkToolbox::strength(g))
42     }}}
43 return(data.frame(res))
44 }
```
