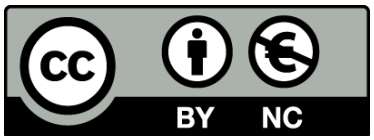
UNIVERSITAT DE BARCELONA

Evaluación de la conectividad cerebral efectiva en individuos sanos y con trastornos de salud mental

Pablo Andrés Maturana Quijada



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

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

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

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Evaluación de la conectividad cerebral efectiva en individuos sanos y con trastornos de salud mental

Autor de la tesis:
Pablo Andrés Maturana Quijada

Dirección:
Carles Soriano-Mas

Tutor:
Joan López-Moliner

Programa de Doctorado Cerebro, Cognición y Conducta

Grupo de Investigación en Psiquiatría y Salud Mental

Universidad de Barcelona

Septiembre de 2023

El doctor **Carles Soriano Mas** como director de tesis,

CERTIFICA:

Que **Pablo Andrés Maturana Quijada** ha realizado la Tesis Doctoral que lleva por título "***Evaluación de la conectividad cerebral efectiva en individuos sanos y con trastornos de salud mental***" y que está en condiciones para ser defendida para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Barcelona frente al correspondiente tribunal.

Para que así conste se firma la siguiente certificación,

Firma Director *Firma Doctorando*

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todos quien han sido parte de estos 4 años de trabajo dedicado a la investigación científica en un área tan fascinante como es el estudio del cerebro desde la perspectiva de la neuroimagen.

En primer lugar, agradezco a Dios la oportunidad de vivir esta experiencia que ha sido de aprendizaje en el sentido más amplio, desde aprender a aprender hasta des-aprender lo aprendido para intentar un nuevo camino o método.

Agradezco a Carles la oportunidad de ser parte de su grupo de trabajo y darme un espacio para desarrollarme como científico. También a quienes día a día hacen del servicio de psiquiatría de Bellvitge un lugar agradable para el trabajo, Xavi, personal de servicio, servicio de psicología y servicio de psiquiatría con los respectivos estudiantes.

Mis compañeros de laboratorio han sido excepcionales, desde su recepción los primeros días, la amabilidad y disposición de hacerme sentir uno más, fue una de las mejores experiencias. Quisiera destacarlos ya que este trabajo no hubiese sido posible sin ellos. Víctor ha sido un gran descubrimiento, imbatible en muchas áreas pero, siempre muy humilde y sabio en sus consejos. Pamela fue mi mejor compañera, comenzamos juntos el doctorado y espero que sigamos juntos aún más tiempo, compartiendo nuestro cariño por la música y el té. Nacho, siempre fue un apoyo incondicional en el trabajo, siempre estuvo atento a lo que pudiese necesitar y ha sido sin duda esencial en que este trabajo haya finalizado de la mejor manera. Romina ha sido mi contención chilena, esa isla pequeñita en medio del océano donde puedes sentirte seguro y en casa, le agradezco todos los cafés que nos tomamos y todas las conversaciones que compartimos juntos. Giulia que sin estar en el mismo despacho y no ser parte del grupo de neuroimagen se transformó en esa familia que conoces solo cuando ya no vives con tu familia sanguínea, gracias por el corazón grande y despistado. No quiero dejar de agradecer a todo el grupo de neuroimagen Asier, Mercedes, Sara, Cristina, María, Andrés, Trevor y al resto de colaboradores del servicio de resonancia.

Por último, agradezco a Tito, Nancy y Felipe que son mi gran familia y han estado conmigo siempre y me han dado todo el amor para siempre ir adelante con alegría.

Índice

Resumen…….……...12
English abstract…….…... 15
1. Introducción…….….17
1.1 Conectividad cerebral……...17
1.2 Niveles de conectividad cerebral……..18
1.2.1 Microescala: neuronas individuales y sinapsis……19
1.2.2 Macroescala: regiones y vías nerviosas……....20
1.2.3 Mesoescala: minicolumnas……...21
1.3 Métodos de conectividad……..23
1.3.1 Conectividad estructural…….…..24
1.3.2 Conectividad funcional…….….. .24
1.3.3 Conectividad efectiva…….……..25
1.4 Tipos de modelos en conectividad efectiva……..26
1.4.1 Modelado de ecuaciones estructurales (MES) …….26
1.4.2 Causalidad de Granger en modelos autorregresivos (MAR) ……...27
1.4.3 Limitaciones de modelos MES y autoregresivos…….....29
1.4.4 Interacciones psicofisiológicas (PPI) ……...30
1.5 Modelado causal dinámico (MCD) ……..30
1.5.1 Especificación de los modelos: Modelo neuronal IRMf……. .32
1.5.2 Modelo hemodinámico IRMf…….……...35
1.5.3 Flujo sanguíneo cerebral regional…….……36
1.5.4 Balón venoso…….……37
1.5.5 Señal Bold…….……....38
1.5.6 Estimación del modelo MCD…….……...39
1.6 MCD de redes cerebrales en reposo…….……..40
1.7 Base para la realización de los estudios…….……41
1.7.1 MCD en la regulación emocional en pacientes con obesidad…….……..44
1.7.2 MCDe en pacientes con diagnóstico de DCL-a o TDM…….…. 45

2. Hipótesis…….....48
3. Objetivos…….....50
4. Métodos……..…...50
4.1 Métodos estudio 1…….…..…51
4.2 Métodos estudio 2……..…..……61
5. Resultados …….....70
5.1 Resultados estudio 1……..…..…..…70
5.2 Resultados estudio 2……..…..…..…77
6. Discusión……..……...82
6.1 Limitaciones de la tesis……..…….94
6.2 Implicaciones de la tesis…….…….……97
7. Conclusiones ……..……99
8. Referencias…….…...101

Lista de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1. Parcelaciones corticales o de todo el cerebro disponibles para descarga o visualización
……...……...…….……22
Tabla 2. Ubicación de los VOI incluidos en el espacio de modelo del MCD
.....65
Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra
…….……..……70
Tabla 4. Ubicación de los máximos del grupo según el análisis del MLG para toda la muestra, que fueron los VOI incluidos en el espacio modelo del MCD
…….…….....……71
Tabla 5. Activaciones para la tarea de reevaluación cognitiva
……...……72
Tabla 6. Parámetros estimados para el MCD
……...…74
Tabla 7. Resumen de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra del estudio
…….……..……78
Tabla 8. Estimaciones de parámetros MCD de conexiones intrínsecas en el PEB de segundo nivel
…….…….……81

Figuras

Figura 1. Representaciones de los distintos niveles de escala para el análisis de la conectividad cerebral
……...……19

Figura 2. Representaciones de los distintos tipos de conectividad: estructural, funcional y efectiva
……...……23

Figura 3. El modelo directo (generativo) en el MCD para IRMf
……...……32

Figura 4. Representación de las entradas en el MCD
……...……33

Figura 5. Modelo de señal hemodinámica y BOLD
……...……36

Figura 6. Imágenes de ejemplo de tareas de resonancia magnética funcional para las condiciones *Observar*, *Experimentar* y *Regular*
……...……54

Figura 7. Modelos PEB candidatos
……...……59

Figura 8. Procesamiento de análisis de conectividad efectiva
……..……..……66

Figura 9. Diseño del análisis Paramétrico Empírico de Bayes (PEB)
……...……69

Figura 10. Resultados de MLG y ubicación de los nodos en el MCD
……..…… 73

Figura 11. Efectos moduladores del MCD de segundo nivel por regulación emocional
……..…… 75

Figura 12. Validación cruzada de exclusión de la modulación del OFC a la amígdala
……..…… 75

Figura 13. Resumen de los hallazgos de conectividad efectiva del análisis jerárquico paramétrico empírico de Bayes
……..…… 80

Abreviaturas

aMCI	*Amnestic mild cognitive impairment*
AAL	Etiquetado anatómico automatizado (del inglés, *automated anatomical labeling*)
ART	Identificación/detección de artefactos (del inglés, *Artifact detection tools*)
ANOVA	Análisis de la varianza (del inglés, *Analysis of Variance*)
AD	*Alzheimer's disease*
BMA	Promedio del modelo bayesiano (del inglés, *Bayesian model averaging*)
BMC	Comparación de modelo bayesiano (del inglés, *Bayesian model comparison*)
BMR	Reducción de modelo bayesiano (del inglés, *Bayesian Model Reduction*)
BOLD	Imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (del inglés *Blood-oxygen-level-dependent imaging*)
BMI	*Body Mass Index*
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CP	Células piramidales
CS	Control sano
DCL-a	Deterioro cognitivo leve amnésico
DE	Desviación estándar
DERS	Escala de Dificultades en la Regulación de las Emociones (del inglés, *Difficulties in Emotion Regulation Scale*)
DCM	*Dynamic causal modeling*
df	Grados de libertad (del inglés, *degrees of freedom*)
dlPFC	Corteza dorsolateral prefrontal (del inglés, *Dorsolateral Prefrontal Cortex*)
dmPFC	Corteza dorsomedial prefrontal (del inglés, *Dorsomedial Prefrontal Cortex*)
DMN	Red de modo predeterminado (del inglés, *Default Mode Network*)
DSM-IV	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
dHb	Desoxihemoglobina
EA	Enfermedad de Alzheimer
EEG	Electroencefalografía
EPI	Imagen ecoplanar (del inglés, *Echo planar imaging*)

FDR	Tasa de descubrimiento falso (del inglés, *False discovery rate*)
fMRI	*Functional magnetic resonance imaging*
FOV	Campo de visión (del inglés, *Field of view*)
FWHM	Ancho completo a la mitad del máximo (del inglés, *full width at half maximum*)
GIMME	*Group Iterative Multiple Model Estimation*
Hz	Hertz
HC	*Healthy controls*
HDRS	*Hamilton Depression Rating Scale*
IRM	Imagen por resonancia magnética
IRMd	Imagen por resonancia magnética de difusión
IRMf	Imagen por resonancia magnética funcional
IRMf-ER	Imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo
ITD	Imagen por tensor de difusión
II	Interneuronas inhibidoras
IE	Interneuronas excitadoras
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
LcroR	Locus coeruleus rostral derecho
LccaR	Locus coeruleus caudal derecho
LcroL	Locus coeruleus rostral izquierdo
LccaL	Locus coeruleus caudal izquierdo
MAR	Modelo autorregresivo
MEG	Magnetoencefalografía
MG	Materia gris
MES	Modelado de ecuaciones estructurales
MCD	Modelado causal dinámico
MDD	*Major depressive disorder*
MDE-IV	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

MMSE	Mini Examen del Estado Mental (del inglés, *Mini-mental state examination*)
mm	Milímetros
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (del inglés, *Mini International Neuropsychiatric Interview*)
MNI	Instituto Neurológico de Montreal (del inglés, *Montreal Neurological Institute*)
MLG	Modelo lineal general
NA	Noradrenérgico
NE	Norepinefrina
OFC	Corteza orbitofrontal (del inglés, *Orbitofrontal cortex*)
PEB	Paramétrico empírico de bayes (del inglés, *Parametric Empirical Bayes)*
PFC	corteza prefrontal (del inglés, *Prefrontal cortex*)
Pp	Probabilidad posterior
PPI	Interacciones psicofisiológicas (del inglés, *Psychophysiological Interactions*)
PCUN	precuneus
PHC	Corteza parahipocampal
SD	Desviación estándar (del inglés, *Standard deviation*)
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
SPM	*Statistical parametric mapping*
spDCM	*Spectral dynamic causal model*
T	Tesla
TDM	Trastorno depresivo mayor
TR	Tiempo de repetición
TE	Tiempo de eco
VAC	Corteza de asociación visual (del inglés, *Visual association cortex*)
VAR	Modelos autorregresivos vectoriales
VOI	Volumen de interés (del inglés, *volume of interest*)
WMS-III	Escala de Memoria Wechsler III (del inglés, *Wechsler Memory scale*)

Resumen

Esta tesis doctoral se centra en la aplicación de técnicas de conectividad efectiva como herramienta para detectar alteraciones en los circuitos cerebrales de personas con condiciones de salud vinculadas a disregulaciones de la conectividad cerebral. En este trabajo, pretendemos evaluar la posible utilidad de las técnicas de conectividad efectiva para detectar alteraciones cerebrales que no solo puedan ser utilizadas con fines de caracterización de los trastornos estudiados, sino también como medidas predictivas de la evolución del estado de salud de las personas. La investigación aborda específicamente la obesidad y las etapas iniciales de la enfermedad de Alzheimer (EA), dos condiciones de gran impacto en la salud pública. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo de muchas enfermedades no transmisibles, como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares, que son las principales causas de muerte en el mundo. Por otro lado, la EA es la forma más común de demencia y hasta la fecha no existe un tratamiento curativo.

El objetivo de este trabajo es estudiar los cambios de conectividad efectiva utilizando el modelado causal dinámico (MCD) en estas dos enfermedades. Específicamente, pretendemos evaluar cómo se ven afectados los mecanismos de la regulación de las emociones en pacientes con obesidad, mientras que en pacientes en etapas que podríamos considerar premórbidas de la EA, pretendemos estudiar cómo la conectividad efectiva del Locus Coeruleus (LC) se modifica a lo largo del tiempo. La hipótesis general de esta investigación es que ambas poblaciones de pacientes presentarán alteraciones en la conectividad efectiva al ser comparadas con controles sanos de distribución de edad y sexo comparables.

La investigación se ha desarrollado en dos estudios. En el primer estudio, que versa sobre la regulación emocional en mujeres obesas, se reclutaron 102 mujeres adultas con un Índice de Masa Corporal (IMC) comprendido entre 18.5 y 60. Cuarenta y ocho de estas participantes tenían obesidad (IMC > 30). Todas las participantes se sometieron a un examen de resonancia magnética funcional en el que se evaluó un paradigma de reevaluación cognitiva, que incluía tres condiciones: "Observar", "Experimentar" y "Regular", presentadas siguiendo un diseño de bloques. Posteriormente a la adquisición de las imágenes, se analizaron las activaciones asociadas a la tarea en todo el cerebro, para luego realizar un

análisis de conectividad efectiva utilizando un MCD entre las áreas de activación más significativas. El resultado principal es que un IMC más alto está asociado con una modulación inhibidora menos efectiva de la amígdala por parte de las regiones de control prefrontal durante la reevaluación cognitiva.

En el segundo estudio, sobre los cambios en la conectividad efectiva asociados a las etapas iniciales de la EA, la muestra estuvo compuesta por 73 individuos de entre 60 y 76 años. Estos se dividieron en tres grupos que consistían en 23 pacientes con diagnóstico primario de trastorno depresivo mayor (TDM) en la vejez, 22 con deterioro cognitivo leve amnésico (DCL-a) y 28 controles sanos (CS). Todos los participantes realizaron dos sesiones de resonancia magnética estructural y funcional en estado de reposo en dos puntos de tiempo separados por un intervalo de 2 años con el fin de analizar los cambios estructurales y funcionales asociados con el paso del tiempo. Las imágenes estructurales se analizaron con métodos longitudinales utilizando un modelado difeomorfo simétrico. Posteriormente, se utilizó un modelo causal dinámico espectral (MCDe) para modelar la conectividad efectiva entre el Locus Coeruleus (LC) y tres regiones que presentaron una disminución de volumen en el análisis estructural longitudinal. En comparación con el grupo de control, los pacientes con DCL-a o TDM presentaron alteraciones en la conectividad efectiva del LC con estas regiones a lo largo del tiempo.

En conjunto, estos hallazgos destacan alteraciones en la conectividad efectiva que afectan tanto a procesos cognitivos específicos como a cambios a lo largo del tiempo en circuitos cerebrales. En el primer estudio, una modulación inhibidora menos efectiva podría provocar una estrategia desadaptativa de regulación de las emociones que lleve a que pacientes con sobrepeso utilicen la ingesta de alimentos como estrategia de regulación emocional. Para el segundo estudio, la existencia de tanto aumentos como disminuciones de conectividad efectiva nos muestra que los mecanismos de compensación funcional asociados con la evolución de la patología pueden coexistir con otros cambios asociados con las etapas prodrómicas de la EA. Además de contribuir al conocimiento neurobiológico de estas patologías, esta investigación demuestra cómo las técnicas de conectividad efectiva pueden identificar marcadores de disregulación en circuitos cerebrales, con implicaciones potenciales para la predicción de la evolución del estado de salud de las personas.

Palabras clave

• Conectividad efectiva

• Deterioro cognitivo leve

• Enfermedad de Alzheimer

• Imagen por resonancia magnética funcional

• Imagen por resonancia magnética en estado de reposo

• Modelado causal dinámico

• Obesidad

• Trastorno depresivo mayor

English abstract

This doctoral thesis focuses on the application of effective connectivity techniques as a tool to detect alterations in the brain circuits of individuals with health conditions linked to dysregulations in brain connectivity. In this work, we aim to assess the potential utility of effective connectivity techniques not only for characterizing the studied disorders but also as predictive measures of individuals' health evolution. The research specifically addresses obesity and the early stages of Alzheimer's disease (AD), both of which have significant impacts on public health. Obesity stands as a major risk factor for various non-communicable diseases, including diabetes, cardiovascular diseases, and strokes, which are leading causes of death worldwide. On the other hand, AD is the most common form of dementia, and as of now, there is no curative treatment.

The objective of this work is to investigate changes in effective connectivity using dynamic causal modeling (DCM) in these two diseases. Specifically, we intend to evaluate how emotion regulation mechanisms are affected in patients with obesity, and in patients in what we might consider prodromal stages of AD, we aim to study how the effective connectivity of the Locus Coeruleus (LC) changes over time. The general hypothesis of this research is that both patient populations will present alterations in effective connectivity when compared to healthy controls of comparable age and sex distribution.

The research has unfolded in two studies. In the first study, focusing on emotional regulation in obese women, 102 adult women with a Body Mass Index (BMI) ranging from 18.5 to 60 were recruited. Forty-eight of these participants had obesity (BMI > 30). All participants underwent a functional magnetic resonance imaging (fMRI) examination evaluating a cognitive reappraisal paradigm, including three conditions: "Observe," "Experience," and "Regulate," presented in a block design. Subsequent to image acquisition, task-associated activations throughout the brain were analyzed, followed by an analysis of effective connectivity using DCM among the most significant activation areas. The main result indicates that a higher BMI is associated with a less effective inhibitory modulation of the amygdala by prefrontal control regions during cognitive reappraisal.

In the second study, investigating changes in effective connectivity associated with the early stages of AD, the sample comprised 73 individuals aged 60 to 76. They were divided

into three groups: 23 patients with a primary diagnosis of late-life major depressive disorder (MDD), 22 with amnestic mild cognitive impairment (aMCI), and 28 healthy controls (HC). All participants underwent two sessions of structural and functional resting-state magnetic resonance imaging at two time points separated by a 2-year interval to analyze structural and functional changes associated with time progression. Structural images were analyzed longitudinally using symmetric diffeomorphic modeling. Subsequently, a spectral dynamic causal model (spDCM) was used to model effective connectivity between the Locus Coeruleus (LC) and three regions that showed a volumetric decrease in the longitudinal structural analysis. In comparison to the control group, patients with aMCI or MDD exhibited alterations in effective connectivity between the LC and these regions over time.

Overall, these findings highlight alterations in effective connectivity affecting both specific cognitive processes and changes over time in brain circuits. In the first study, a less effective inhibitory modulation could lead to a maladaptive emotion regulation strategy, where overweight patients use food intake as an emotional regulation strategy. For the second study, the existence of both increases and decreases in effective connectivity demonstrates that functional compensation mechanisms associated with pathology evolution can coexist with other changes linked to prodromal stages of AD. Beyond contributing to the neurobiological understanding of these pathologies, this research demonstrates how effective connectivity techniques can identify markers of dysregulation in specific brain circuits, with potential implications for predicting individuals' health evolution.

Keywords

• Alzheimer disease
• Dynamic causal modeling
• Effective connectivity
• Functional magnetic resonance imaging
• Major depressive disorder
• Mild cognitive impairment
• Obesity
• Resting state magnetic resonance imaging

1. Introducción

1.1 Conectividad cerebral

Quisiera comenzar estableciendo los ejes clave que enmarcan el análisis de la conectividad cerebral. La primera distinción es entre segregación funcional e integración. Gran parte del mapeo cerebral se ocupa de la segregación funcional y la localización de funciones. Sin embargo, la tendencia de los últimos 20 años es el aumento anual de publicaciones que describen cambios en conectividad por encima de las activaciones cerebrales per se [1]. Esto refleja un cambio en el foco de atención, de la segregación funcional a la integración. Y es que el análisis del procesamiento cerebral distribuido, pero conectado, apela a la noción de integración funcional entre áreas cerebrales segregadas. Desde una perspectiva histórica, la distinción entre segregación e integración funcional se relaciona con la dialéctica entre localizacionismo y conexionismo que dominó las ideas sobre la función cerebral en el siglo XIX. Hoy, por medio de la neuroimagen, se ha establecido firmemente la segregación funcional como un principio de organización cerebral en los seres humanos. La segregación funcional sugiere que un área cortical está especializada en aspectos concretos del procesamiento perceptivo o motor y que esta especialización está anatómicamente segregada dentro de la corteza. La infraestructura cortical que sostiene una única función puede entonces involucrar muchas áreas especializadas cuya unión está mediada por la integración funcional entre ellas. Esta integración de zonas segregadas ha resultado más difícil de evaluar, por lo que un acercamiento para caracterizar la integración es la conectividad cerebral.

La conectividad cerebral se refiere a un patrón de vínculos anatómicos, de dependencias estadísticas o de interacciones causales entre distintas unidades dentro de un sistema nervioso. Las unidades corresponden a neuronas individuales, poblaciones neuronales o regiones cerebrales. El patrón de conectividad puede estar formado por sinapsis o vías de fibra nerviosa en el caso de vínculos anatómicos, por correlaciones estadísticas en el caso de vínculos funcionales, o por correlaciones cruzadas, y medidas de coherencia y flujo de información en el caso de las interacciones causales. La actividad neuronal la comprendemos como la interacción entre neuronas, por lo que esta actividad se enmarca en la conectividad cerebral.

Los primeros trabajos que describen los patrones de conectividad neuronal se remontan al siglo XIX, en el que se describía una red estructural altamente compleja [2], [3]. A pesar del gran avance que ha tenido la neurociencia en los últimos 100 años, la organización cerebral sigue siendo considerada como una medida de alta complejidad [4]. Esta complejidad del cerebro humano presenta una paradoja desconcertante y a la vez desafiante, a pesar de poseer una anatomía fija, la cual está caracterizada por su conectividad estructural, el número de funciones asociadas parece inconmnesurable, y permite funciones de diferente tipo, como la acción motora, la percepción, la cognición o la emoción, lo cual diferencia al cerebro de otros órganos que poseen una anatomía dinámica pero limitada solo a una función.

La complejidad del cerebro reside en múltiples aspectos. Por ejemplo, es una estructura que funciona en diferentes escalas tanto temporales como espaciales que dan lugar a elaborados fenómenos moleculares, celulares y neuronales [5] qué juntos forman la base física y biológica de la cognición. Es complejo en cuanto a la información que procesa, y es que está compuesto por aproximadamente 100 mil millones de neuronas, cada una de las cuales establece alrededor de 10.000 conexiones sinápticas. Si pudiésemos medir cada una de estas conexiones a nivel de descripción celular, el tamaño total del "conectoma" del cerebro humano sería del orden de mil billones (10^{15}) [6]. Igualmente, reconstruir con microscopía electrónica en serie un milímetro cúbico de sistema nervioso, lo que corresponde a un vóxel de imagen por resonancia magnética funcional (IRMf), produciría un conjunto de datos del orden de 1.000 terabytes [7]. Reconstruir un cerebro humano completo con tal resolución ciertamente excedería el millón de petabytes, un conjunto de datos mayor que todo lo escrito en todas las bibliotecas del mundo.

1.2 Niveles de conectividad cerebral

Dada la cantidad de información que podemos obtener del cerebro humano, la conectividad cerebral se puede describir en varios niveles de escala. Diferentes tipos de descripciones estructurales podrían apuntar al menos a tres niveles de organización (Figura 1): en los extremos opuestos de la escala se encuentran, por un lado, el nivel de neuronas y las sinapsis individuales (microescala), y, por el otro lado, el nivel de regiones cerebrales

anatómicamente distintas y vías interregionales (macroescala). Entre estos dos niveles se encuentra el nivel de grupos o poblaciones neuronales (mesoescala).

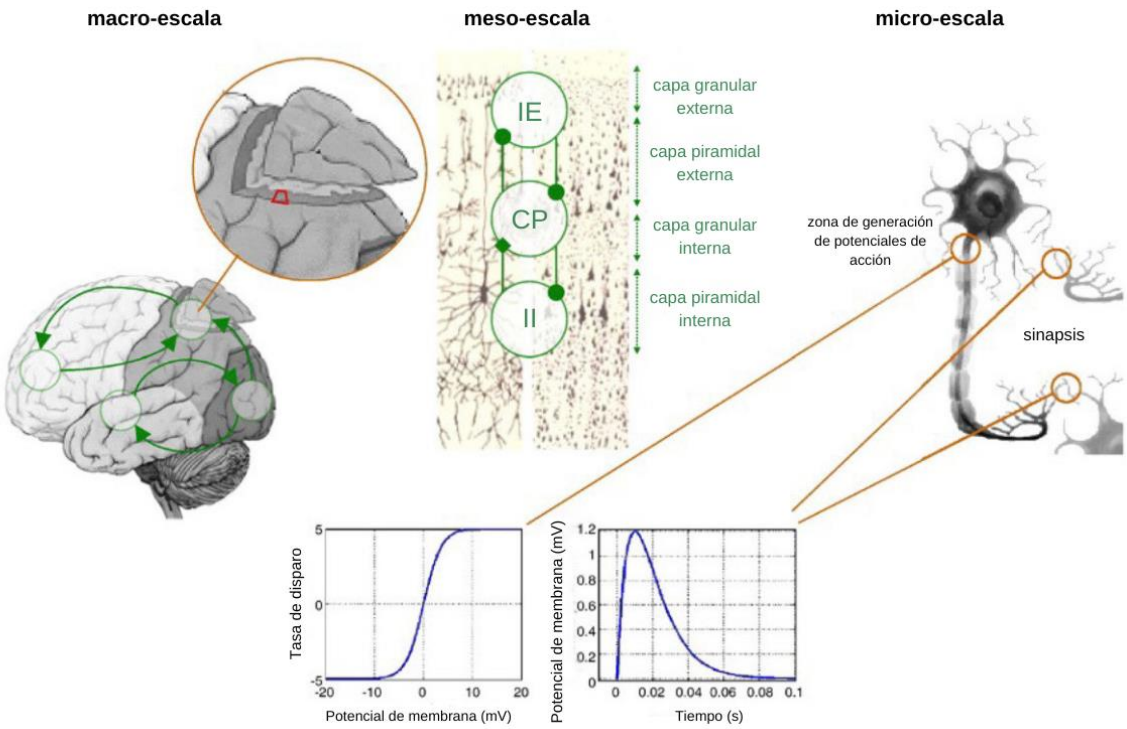


Figura 1. Representaciones de los distintos niveles de escala para el análisis de la conectividad cerebral. Adaptada de Daunizeau *et al*. 2011 [8]. Imagen a la derecha: características neuronales a microescala. Imagen central: las propiedades de mesoescala, formada por subpoblaciones de células piramidales (CP), interneuronas excitadoras (IE) e interneuronas inhibidoras (II) en las capas corticales. Imagen a la izquierda: la estructura de conectividad efectiva a macroescala.

1.2.1 Microescala: neuronas individuales y sinapsis

A nivel de microescala, encontramos un patrón de distribución espacial de los cuerpos neuronales que se denomina citoarquitectura, y el de las fibras nerviosas mielinizadas que representa la mieloarquitectura. En la corteza cerebral se pueden identificar distintas capas de cuerpos celulares (paralelas a la superficie cortical) y fibras mielinizadas (orientadas vertical, horizontal y oblicuamente). Los cuerpos celulares también están dispuestos verticalmente, formando así (mini)columnas [9]. Se ha demostrado ampliamente una gran heterogeneidad de la morfología cortical en la organización cerebral. Estas observaciones han llevado a subdivisiones cada vez más detalladas de la corteza cerebral de hasta 150 a 200

regiones citoarquitectónicas y/o mieloarquitectónicas distintas [10]. Intentar estudiar con conectividad a nivel de neuronal no es realista y seguirá siendo inviable, al menos en un futuro próximo. Con neuronas individuales como elemento básico, el tamaño de la información corresponde a varios órdenes de magnitud. Además, las neuronas y conexiones individuales están sujetas a rápidos cambios plásticos. Estos cambios incluyen pesos sinápticos, así como remodelación estructural de espinas dendríticas y botones presinápticos [11]. La gran cantidad, la alta variabilidad, y la rápida dinámica de las neuronas y sinapsis individuales no permiten estudiar su conectividad de forma completa en este nivel.

1.2.2 Macroescala: regiones y vías nerviosas

El enfoque de parcelar el cerebro sobre la base de propiedades locales ha sido en su mayoría histológico, utilizando su citoarquitectura, mieloarquitectura y marcadores neuroquímicos. La ventaja de las neuronas individuales es que los elementos mismos se demarcan y están bien definidos con relativa facilidad. Sin embargo, estos enfoques suelen requerir tejido post mortem, lo que impide estudios paralelos de función y conduce a un examen muy laborioso de análisis de muestras pequeñas. Por el contrario, las técnicas de neuroimagen como la imagen por resonancia magnética (IRM) permiten la adquisición de imágenes de todo el cerebro in vivo, y en grandes poblaciones de individuos. En neuroimagen, la macroescala, a diferencia del mapeo cerebral histológico, utiliza principalmente enfoques de agrupamiento por vóxeles, de modo que sean lo más similares posible entre sí dentro de un mismo grupo de vóxeles, y lo más diferentes posibles entre grupos de vóxeles. Los grupos resultantes representan diferentes áreas o nodos.

Para proporcionar una visión general quisiera destacar tres enfoques que se han utilizado con mayor frecuencia en la parcelación cerebral de macroescala (Tabla 1): la estimación de la conectividad anatómica mediante tractografía o la imagen por tensor de difusión (ITD) [12]: la conectividad funcional en reposo (sin la realización de tareas) evaluada mediante correlaciones de series temporales [13], y las coactivaciones durante la realización de tareas a través del modelado metanalítico de conectividad [14]. Todos estos enfoques permiten la inferencia de conectividad estructural o funcional de vóxeles concretos con otras ubicaciones del cerebro, lo que a su vez permite el cálculo de conectividad.

Las parcelaciones cerebrales no solo proporcionan conocimientos fundamentales sobre los principios organizativos del cerebro humano, sino que también son de gran relevancia práctica como estrategias biológicamente informadas de reducción de datos, permitiendo que la información de cientos de miles de vóxeles se compriman en conjuntos de datos manejables. Sin embargo, para que las regiones proporcionen una compresión válida, las parcelas deben reflejar un patrón biológicamente significativo. Este razonamiento hace que las características macroestructurales como son surcos y circunvoluciones sean notoriamente inadecuadas para tales tareas, ya que contienen unidades funcionalmente heterogéneas y no convergen con los marcadores funcionales, estructurales y de conectividad [15].

1.2.3 Mesoescala: minicolumnas

Mountcastle [9] propuso originalmente la minicolumna cortical como una unidad funcional básica de la corteza cerebral de los mamíferos. Definida como "unidades complejas de procesamiento y distribución que vinculan una serie de entradas con una serie de salidas a través de cadenas de procesamiento internas superpuestas" [16], las minicolumnas generalmente contienen aproximadamente de entre 80 a 100 neuronas con un diámetro de aproximadamente 30 a 50 μm. La hipótesis columnar supone que las neuronas y muchas de sus conexiones forman un sistema vertical global. Aunque aún es imposible rastrear o registrar todas las minicolumnas en un cerebro individual, una integración de la información proveniente de minicolumnas para una región cerebral seleccionada, la cual pueda ser integrada a una región definida a nivel de macroescala, proporcionaría información muy relevante de la conectividad de un grupo (*cluster*) intra-área [6], en lo que sería un nivel descriptivo intermedio. Imágenes funcionales con resolución columnar han sido desarrolladas en animales [17] y existen algunos casos también en humanos [18], [19].

Esta posible integración entre niveles resultaría en una matriz de conexión de mesoescala del cerebro humano que comprendería hasta 10^7 – 10^8 elementos estructurales que ya corresponden a cifras computacionalmente más accesibles.

Nombre	Región del cerebro	Número de áreas/redes	Formato original	Enlace	Referencia
AAL Atlas	Todo el cerebro	82	volumen	http://www.gin.cnrs.fr/en/tools/aal-aal2/	[20]
Harvard–Oxford Atlas	Todo el cerebro	69	volumen	http://neuro.debian.net/pkgs/fsl-harvard-oxford-atlases.html	[21]–[24]
Desikan–Killiany Atlas	Corteza cerebral	70	Superficie	https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation	[25]
Destrieux Atlas	Corteza cerebral	148	Superficie	https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation	[25]
MarsAtlas	Todo el cerebro	89	Superficie y volumen	http://meca-brain.org/software/marsatlas-colin27/	[26]
Estado de reposo IRMf					
Power *et al*. (2011)	cerebro	14 redes	volumen	https://www.jonathanpower.net/2011-neuron-bigbrain.html	[27]
Craddock *et al*. (2012)	Todo el cerebro	10 a 1.000 áreas	volumen	http://ccraddock.github.io/cluster_roi/atlases.html	[28]
Shen *et al*. (2013)	Todo el cerebro	93, 184 y 278 áreas	volumen	www.nitrc.org/frs/?group_id=51	[29]
Gordon *et al*. (2016)	Corteza cerebral	333 áreas	Superficie y volumen	https://balsa.wustl.edu/WK71	[30]
Schaefer *et al*. (2018)	Corteza cerebral	100, 200, 400, 600, 800 y 1,000 áreas	Superficie y volumen	https://github.com/ThomasYeoLab/CBIG/tree/master/stable_projects/brain_parcellation/Schaefer2018_LocalGlobal	[31]

Tabla 1. **Parcelaciones corticales o de todo el cerebro disponibles para descarga o visualización**. Adaptada de Eickhoff *et al*. 2018 [32]. AAL, etiquetado anatómico automatizado; IRMf, imagen resonancia magnética funcional. En esta tabla solo se informan áreas basadas en datos de resonancia magnética. No se incluyen aquí la segmentación manual ni los atlas basados en otras técnicas (por ejemplo, atlas de Brodmann). Los atlas están organizados por modalidad y por fecha de publicación dentro de cada modalidad.

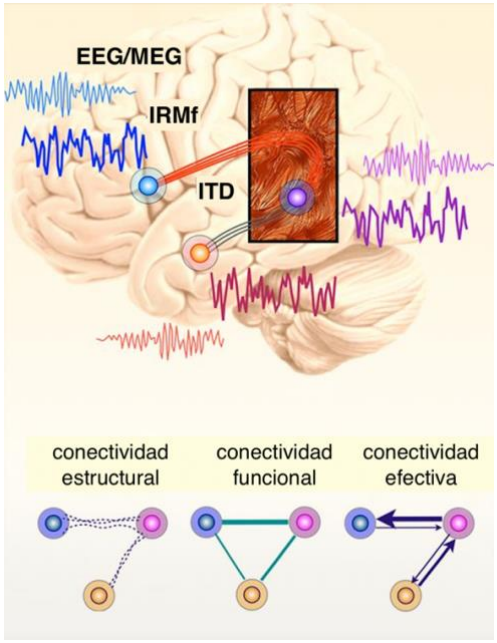


Figura 2. Representaciones de los distintos tipos de conectividad: estructural, funcional y efectiva. Adaptada de Park *et al*. 2013 [33]. La conectividad estructural se refiere a conexiones anatómicas y (macroscópicamente) generalmente se estima mediante tractografía de fibras a partir de resonancia magnética con tensor de difusión (ITD). Estas conexiones se ilustran con líneas discontinuas en las imágenes inferiores. La conectividad funcional y efectiva generalmente se infiere de la actividad de áreas remotas medidas mediante señales, imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD)-IRMf o electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG). La conectividad funcional, definida por la correlación o coherencia entre áreas, no proporciona direccionalidad ni causalidad, y, por lo tanto, se representa sin flechas. Debido a que la conectividad efectiva se estima mediante el uso de un modelo de interacciones neuronales, puede evaluar la direccionalidad. Esto se ilustra con las flechas unilaterales.

1.3 Métodos de conectividad

Hasta ahora hemos definido las redes cerebrales como regiones espacialmente distribuidas, pero funcionalmente conectadas, que procesan información. El análisis de la conectividad cerebral puede ser aproximado de tres formas diferentes, aunque relacionadas (Figura 2): la conectividad estructural, para enlaces anatómicos, la conectividad funcional, para dependencias estadísticas no dirigidas, y la conectividad efectiva, para estudiar la influencia que un sistema neuronal ejerce sobre otro. Aunque esta distinción se cita a menudo en el contexto de la neuroimagen funcional, esta categorización de tres vías no se limita solo a la macroescala, sino que también se aplica a escalas mesoscópicas y microscópicas, aunque

las definiciones precisas dependen de las mediciones y los modelos disponibles en cualquier escala particular [34].

1.3.1 Conectividad estructural

La conectividad estructural medida mediante el uso de neuroimagen in vivo generalmente refleja haces de fibras de gran alcance reconstruidas a partir de la imagen de resonancia magnética de difusión (IRMd), o imagen de tensor de difusión (ITD) [35]. Se puede derivar una red cerebral estructural en términos de haces de fibras según las regiones que interconectan. Sin embargo, la conectividad estructural basada en la IRMd no está dirigida y no puede diferenciar entre conexiones excitadoras o inhibidoras. Se cree que la conectividad estructural es relativamente estable en escalas de tiempo cortas (de segundos a minutos), pero puede estar sujeta a cambios plásticos dependientes de la experiencia en escalas de tiempo más largas (de horas a días) [36].

1.3.2 Conectividad funcional

Generalmente, se deriva de observaciones de series temporales y describe patrones de dependencia estadística entre elementos neuronales. Los datos de series temporales se pueden derivar con una variedad de técnicas, incluida la electroencefalografía (EEG), la magnetoencefalografía (MEG) y la IRMf. La conectividad funcional generalmente se infiere mediante la correlación entre la señal BOLD de nodos o diferentes regiones en IRMf, o la coherencia en las señales de EEG o MEG adquiridas durante la realización de tareas o en estado de reposo. En particular, la imagen por resonancia magnética funcional en estado de reposo (IRMf-ER) se ha convertido en una base importante para el análisis de redes funcionales, después del descubrimiento de fluctuaciones endógenas de baja frecuencia espacialmente organizadas de señales BOLD [37].

Si bien la presencia de una relación estadística entre dos elementos neuronales a menudo se considera un signo de acoplamiento funcional, cabe señalar que la presencia de dicho acoplamiento no implica una relación causal [38]. La conectividad funcional depende en gran medida del tiempo y a menudo cambia en cuestión de decenas o cientos de

milisegundos, ya que las conexiones funcionales son moduladas continuamente por estímulos sensoriales y el contexto de la tarea.

1.3.3 Conectividad efectiva

La conectividad efectiva describe la influencia que una poblacional neuronal ejerce sobre otra, reflejando así interacciones causales entre áreas cerebrales activas [39]. La conectividad efectiva requiere un modelo causal de las interacciones entre los elementos del sistema neuronal de interés, lo que se infiere utilizando un modelo de integración neuronal. Esto generalmente implica estimar los parámetros del modelo que mejor explican las señales BOLD o EEG/MEG observadas. La conectividad efectiva corresponde a la noción intuitiva de acoplamiento o influencia causal dirigida y está basada en un modelo de esa influencia. Esto es interesante, ya que significa que el análisis de la conectividad efectiva puede reducirse a una comparación de modelos: por ejemplo, la comparación de un modelo con y sin una conexión particular para inferir su presencia. Aunque el modelo neuronal generalmente está limitado por la conectividad estructural, esta no determina completamente la conectividad efectiva, que es dinámica (dependiente del estado), y cambia con el contexto experimental. Además, en algunos modelos, la conectividad efectiva puede ser polisináptica y no implica necesariamente conexiones axonales directas. Hasta la fecha, ninguna imagen in vivo puede medir directamente la conectividad efectiva.

Estos modelos causales pueden definirse dentro del marco matemático general proporcionado por la teoría de sistemas dinámicos [40]. Un sistema se caracteriza por propiedades que varían con el tiempo o "estados variables", los cuales interactúan entre sí, es decir, la evolución de cada variable de estado depende de al menos otra variable de estado. Por ejemplo, el potencial de membrana postsináptico depende de qué y cuántos canales iónicos estén abiertos y viceversa, la probabilidad de que se abran canales iónicos dependientes del voltaje depende del potencial de membrana. Estas dependencias funcionales pueden expresarse de forma bastante natural mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales en las que un conjunto de parámetros (θ) determinan la forma y la fuerza de las influencias causales entre las variables de estado. En los sistemas neuronales, estos parámetros suelen incluir constantes de tiempo o intensidades sinápticas de las conexiones

entre los elementos del sistema. Además, en el caso de sistemas no autónomos (es decir, sistemas que intercambian materia, energía o información con su entorno) debemos considerar las entradas al sistema, por ejemplo, la información sensorial que ingresa al cerebro.

Esta descripción se relaciona con sistemas dinámicos en tiempo continuo, como es el caso del modelado causal dinámico (MCD) propuesto por K. J. Friston *et al.* en 2003 [41]. Sin embargo, las mismas ideas básicas también se pueden aplicar a sistemas dinámicos en tiempo discreto (usando ecuaciones en diferencias), por ejemplo, modelos autorregresivos multivariados/vectoriales (MAR/VAR) [42], [43], así como a sistemas "estáticos" donde el sistema está en equilibrio en cada punto de observación. La última perspectiva se aplica a los modelos de sistemas basados en regresión para datos de neuroimagen funcional, por ejemplo, interacciones psicofisiológicas (PPI) [44], o modelado de ecuaciones estructurales (MES [45]).

En las siguientes secciones se resumen brevemente los aspectos de cada una de estas técnicas de análisis de conectividad efectiva, centrando la discusión en el uso del MCD, el cual corresponde a un modelo parsimonioso, pero neurobiológicamente plausible, de las dinámicas neuronales, siendo igualmente un modelo que describe biofísicamente la transformación de la dinámica neuronal.

1.4 Tipos de modelos en conectividad efectiva

1.4.1 Modelado de ecuaciones estructurales (MES)

El MES ha sido una técnica estadística establecida en las ciencias sociales durante varias décadas, pero solo fue introducida en la neuroimagen a principios de la década de 1990 por McIntosh y González-Lima (1991) [45]. Es una técnica multivariada cuya hipótesis se basa en un modelo estructural que representa la hipótesis sobre las relaciones causales entre varias variables. En el contexto de la IRMf, estas variables son las series de tiempo BOLD $y_1, \dots, y_n$ medidas de n regiones del cerebro, y las hipotéticas relaciones causales se basan en conexiones anatómicamente plausibles entre las regiones. La fuerza de cada conexión $y_i \rightarrow y_j$ se especifica mediante un 'coeficiente de trayectoria', que, de manera análoga a un

coeficiente de regresión parcial, indica cómo la varianza de y_i depende de la varianza de y_j si todas las demás influencias sobre y se mantienen constantes.

El modelo estadístico de implementaciones de MES estándar para datos de IRMf se puede resumir mediante una ecuación similar a una regresión.

$$y = Ay + u \tag{1}$$

donde y es una matriz $n \times s$ de n series de tiempo BOLD específicas del área con s escaneos cada una, A es una matriz $n \times n$ de coeficientes de trayectoria (con ceros para conexiones inexistentes), y u es una matriz $n \times s$ de términos de error gaussiano de media cero, que impulsan el sistema modelado.

Si se ajusta un MES a la serie de tiempo BOLD de un experimento determinado, los coeficientes de ruta resultantes (es decir, los parámetros en A) describen la conectividad efectiva del sistema modelado a lo largo de toda la sesión experimental. El MES no describe cómo cambia el acoplamiento entre ciertas regiones en función de un contexto controlado experimentalmente, por ejemplo, las diferencias en el acoplamiento entre dos tareas diferentes.

En particular, el MES no tiene en cuenta el orden temporal, es decir, si las series de tiempo regionales se permutaran de la misma manera, los parámetros estimados no cambiarían. En el caso de diseños de bloques, es posible dividir una serie temporal en subseries específicas de cada condición a las que se les ajustan MES separados. Estos MES pueden luego compararse para probar diferencias específicas de la condición en la conectividad efectiva.

1.4.2 Causalidad de Granger en modelos autorregresivos (MAR)

A diferencia del MES, los modelos autorregresivos abordan explícitamente el aspecto temporal de la causalidad en series temporales BOLD, centrándose en la dependencia causal del presente respecto del pasado: cada punto de datos de una serie temporal regional se explica como una combinación lineal de puntos de datos pasados de la misma región. Los MAR dirigen influencias entre un conjunto de regiones cuyas interacciones causales,

expresadas en el nivel BOLD, se infieren a través de su previsibilidad mutua desde puntos de tiempo pasados.

La causalidad Granger se basa en la idea simple de que las causas preceden y ayudan a predecir sus efectos. Esta idea se remonta al menos a Norbert Wiener y fue puesta en práctica por el econometrista Clive Granger [46] en términos de modelos vectoriales autorregresivos lineales (VAR) de datos estocásticos de series temporales, con importantes generalizaciones proporcionadas más tarde por John Geweke [47] Los modelos VAR son modelos matemáticos simples en los que el valor de una variable en un momento particular se modela como una suma ponderada (lineal) de su propio pasado (normalmente a lo largo de varios pasos de tiempo discretos), y del pasado de un conjunto de otras variables. Cada variable es un proceso estocástico vectorial que representa una serie de tiempo.

Suponiendo que $x\ [n]$ e $y\ [n]$ son los cursos de tiempo medidos de dos regiones del cerebro (o vóxeles), la causalidad de Granger cuantifica la utilidad de información única en una de las series de tiempo para predecir los valores de la otra. Específicamente, si la incorporación de valores pasados de x mejora la predicción del valor actual de y, decimos que x "Granger causa" y. Por tanto, la precedencia temporal se utiliza para identificar la dirección de la causalidad a partir de la información de los datos. En IRMf su resolución temporal proporcionan información topográfica y temporal sobre las áreas del cerebro que desempeñan una tarea cognitiva. La información de precedencia temporal se aprovecha para calcular mapas de causalidad de Granger que identifican vóxeles que son fuentes u objetivos de influencia dirigida para cualquier región de interés seleccionada. Por tanto, el método es de naturaleza exploratoria y no requiere la especificación de un modelo de gráfico dirigido.

Existen dos obstáculos potenciales para la aplicación exitosa de la causalidad de Granger a las señales de IRMf. En primer lugar, la IRMf solo proporciona acceso indirecto a las respuestas neuronales y la información sobre las interacciones dinámicas entre poblaciones neuronales puede perderse o distorsionarse irremediablemente por la confusión hemodinámica de las respuestas neuronales. En segundo lugar, la aplicabilidad de la causalidad de Granger también puede estar limitada debido a la resolución temporal relativamente baja de las técnicas de adquisición de datos empleadas convencionalmente. Así, podemos afirmar que la señal de IRMf está influenciada por una intervención hemodinámica y una resolución temporal relativamente baja con respecto a las interacciones

de las poblaciones neuronales que introducen sesgos en la inferencia de estadísticas ordinarias basadas en la causalidad de Granger.

1.4.3 Limitaciones de MES y MAR

Tanto MES como MAR tienen limitaciones. Una desventaja del MES es que está restringido al uso de modelos estructurales de complejidad relativamente baja: los modelos con conexiones y bucles recíprocos a menudo se vuelven no identificables o muestran estimaciones de parámetros inestables. Un segundo problema, como se mencionó anteriormente, es que el MES no es un modelo de series de tiempo adecuado. MES y MAR comparten una tercera complicación: probar cambios dependientes del contexto en la conectividad efectiva se vuelve problemático en diseños relacionados con eventos. Esto se debe a la naturaleza transitoria de las respuestas evocadas. Finalmente, las formulaciones estándar de MES y MAR no son modelos que pueden perturbarse como sería la aplicación de entradas externas (por ejemplo, estimulación sensorial) que ingresan al sistema. Esto no es óptimo para sistemas donde conocemos las entradas externas. Para una descripción causal de la dinámica del sistema, necesitamos describir (1) cuándo y dónde las entradas externas ingresan al sistema, y (2) cómo la actividad inicialmente inducida se propaga a través del resto del sistema según su estructura de conectividad.

Posiblemente, la limitación más importante de ambos métodos sea conceptual. La arquitectura causal del sistema que más interesa conocer se expresa a nivel de la dinámica neuronal. Sin embargo, los parámetros en estos modelos se ajustan a series BOLD, que resultan de una convolución de la actividad neuronal. Debido a que esta transformación de la actividad neuronal a BOLD tiene componentes no lineales, cualquier inferencia sobre el acoplamiento interregional obtenida es solo indirecta y no es trivial estimar en qué medida el acoplamiento estimado se verá afectado por la transformación del nivel neuronal al nivel BOLD.

1.4.4 Interacciones psicofisiológicas (PPI)

Los modelos PPI son uno de los modelos más simples para evaluar interacciones funcionales en datos de neuroimagen [48]. Su funcionamiento se basa en una serie temporal de referencia elegida (obtenida de un vóxel semilla o región semilla), y los modelos PPI calculan mapas de conectividad de este vóxel semilla con todas las demás series temporales de vóxeles del cerebro. Sin embargo, el hecho de que solo se consideren las interacciones por pares (es decir, por separado entre el vóxel de referencia y todos los demás vóxeles cerebrales) significa que este modelo está muy limitado en su capacidad para representar sistemas neuronales. Por tanto, los PPI no son modelos de sistema adecuados, aunque tienen un papel importante en la exploración de las interacciones funcionales de una región elegida con todo el cerebro. Esta naturaleza exploratoria lo hace similar a los análisis de conectividad funcional.

1.5 Modelado causal dinámico (MCD)

El MCD es un marco para especificar modelos de conectividad efectiva entre regiones del cerebro, estimar sus parámetros, y probar hipótesis [49]. Los modelos neuronales nos permiten hacer inferencias sobre los circuitos cerebrales utilizando mediciones posteriores, como la IRMf. Esto quiere decir que, aunque no podamos medir directamente la actividad neuronal, como es en el caso de la IRMf, sí podemos modelar su respuesta a partir de la estimación de ciertos parámetros, y de esta manera obtener una respuesta modelada de un sistema.

Para comprender cómo funciona el MCD en neuroimagen, primero consideramos la señal BOLD y cómo se generan los datos en los experimentos de IRMf. La IRMf utiliza el contraste de señal BOLD. Este contraste de imagen es producido por perturbaciones del campo magnético en el interior y fuera de los vasos sanguíneos que contienen desoxihemoglobina, y estas perturbaciones de campo se generan por la diferencia de susceptibilidad magnética entre estos vasos sanguíneos y el tejido circundante. La perturbación del campo magnético contribuye a una caída en la señal (valor de T2* o la constante de caída de T2 de la señal de resonancia magnética). Sabemos que la activación

neuronal en el cerebro induce un aumento del flujo sanguíneo cerebral local, aunque, además del aumento del flujo sanguíneo cerebral, incrementa el suministro de oxígeno en una medida mayor que la necesaria para satisfacer las necesidades metabólicas locales. Esto resulta en una disminución concentración de desoxihemoglobina en los capilares y vasos sanguíneos venosos, lo cual da como resultado el contraste BOLD en IRMf [50], [51]. Entonces, la señal BOLD se considera como una variable dependiente, medible (u observada) de la actividad neuronal subyacente que no se puede medir con IRMf. Por tanto, la actividad neuronal es un ejemplo de una "variable de estado oculto".

Para cuantificar la conectividad efectiva, se debe crear un modelo plausible de cómo la señal BOLD observada puede ser generada por estas influencias, lo que se conoce como "modelo generativo". El MCD estima los parámetros del modelo generativo, considerando la relación entre el estado neuronal y la señal observada, la cual se puede modelar como una serie de procesos biológicos no lineales. En la IRMf, esto se origina en la actividad neuronal, provocando un aumento de la señal vasodilatadora, y da como resultado un aumento proporcional del flujo hacia la región, con cambios concomitantes en el volumen sanguíneo y el contenido de desoxihemoglobina, lo que provoca el cambio observado en la respuesta BOLD [52]–[54]. En conjunto, se denomina "modelo hemodinámico directo", que mapea el estado oculto a los datos observados.

La figura 3 ilustra el modelo directo que se utiliza normalmente con experimentos de IRMf basados en tareas. Los estímulos experimentales impulsan un modelo de circuito neuronal, que predice el cambio resultante en la actividad neuronal a lo largo del tiempo. La actividad neuronal está sintonizada por un vector de parámetros $\theta^{(n)}$(n denota “neuronal”), que incluye la fuerza de las conexiones y el grado en que las conexiones se ven influenciadas por las condiciones experimentales. La actividad neuronal generada impulsa un modelo de acoplamiento neurovascular y hemodinámico, que predice el cambio resultante en el volumen sanguíneo y el nivel de desoxihemoglobina, ajustado por los parámetros hemodinámicos $\theta^{(h)}$. La parte final del modelo predice las series temporales de IRMf que incluyen el ruido que uno esperaría medir dada la actividad neuronal y hemodinámica. Esto se configura por parámetros $\theta^{(e)}$. Al especificar este modelo directo y estimar los parámetros

θ = ($\theta^{(n)}$ $\theta^{(h)}$ $\theta^{(e)}$), la varianza en las series temporales observadas se divide en contribuciones neuronales, hemodinámicas y de ruido.

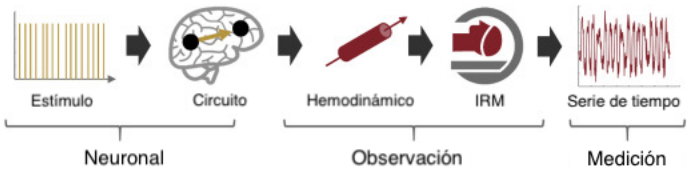


Figura 3. El modelo directo (generativo) en el MCD para IRMf. Adaptada de Zeidman *et al*. 2019 [55]. Se divide en tres partes: neuronal, observación (que incluye los componentes de señal neurovascular, hemodinámica y BOLD) y medición (la adición del ruido de observación). El modelo neuronal está impulsado por estímulos experimentales. La actividad neuronal resultante provoca un cambio en el flujo sanguíneo (hemodinámica), mediado por el acoplamiento neurovascular, y en consecuencia, la generación de la señal BOLD.

1.5.1 Especificación de los modelos: Modelo neuronal IRMf

$$\dot{x} = f(x, u, \theta^{(n)})$$
$$y = g\left(x, \theta^{(h)}\right) + x_o\beta_0 + \varepsilon \quad (2)$$

La primera línea de la ecuación representa un modelo simple de dinámica neuronal en un sistema, la cual no puede ser directamente observada IRMf, definida anteriormente como variable de estado oculto. El vector x es el estado o nivel de actividad en cada región, $\dot{x}$ es la tasa de cambio en cada región del cerebro con respecto al tiempo, llamada respuesta neuronal, y f es una función que describe el cambio en la actividad cerebral en respuesta a las entradas experimentales u y los parámetros neuronales $\theta^{(n)}$. La segunda línea de la ecuación (2) presenta la función g que corresponde al modelo hemodinámico, que especifica los procesos biofísicos que transforman la actividad neuronal x en la respuesta BOLD con los parámetros $\theta^{(h)}$. El resto de la segunda línea comprende la parte de medición o ruido del modelo, un modelo lineal general (MLG) con matriz de diseño y parámetros que captura efectos conocidos y poco interesantes, como la media de la señal. Finalmente, se modela el ruido de observación ε, cuya varianza se estima a partir de los datos. En esta ecuación los valores x, u son dependientes del tiempo, mientas que $\theta^{(n,h)}$ es independiente del tiempo.

Esta cadena jerárquica de causalidad ($u \xrightarrow{f} x \xrightarrow{g} y$) es fundamental para la inversión del modelo (es decir, estimación de parámetros desconocidos $\theta^{(n)}$ y $\theta^{(h)}$ dado y, ya que tiene en cuenta posibles covariaciones "falsas" de las series temporales medidas que se deben al proceso de observación g. Esto significa que la validez neurobiológica/biofísica de las funciones de evolución (f) y de observación (g) es importante para identificar correctamente la presencia/ausencia de las conexiones: es decir, la estructura de conectividad efectiva.

Las variables del estado neuronal no corresponden directamente a ninguna medición neurofisiológica común (como tasas de *peak* o potenciales de campo locales), pero representan un índice resumido de la dinámica de la población neuronal en las regiones respectivas. Es importante destacar que el MCD modela cómo la dinámica neuronal es impulsada por perturbaciones externas que resultan de manipulaciones controladas experimentalmente. Estas perturbaciones se describen mediante entradas externas u que ingresan al modelo de dos maneras diferentes: pueden provocar respuestas a través de influencias directas en regiones específicas (entradas de "conducción"), o pueden cambiar la fuerza del acoplamiento entre regiones (entradas de "modulación"). En la figura 4 tenemos una apreciación general de regiones perturbadas por estímulos u.

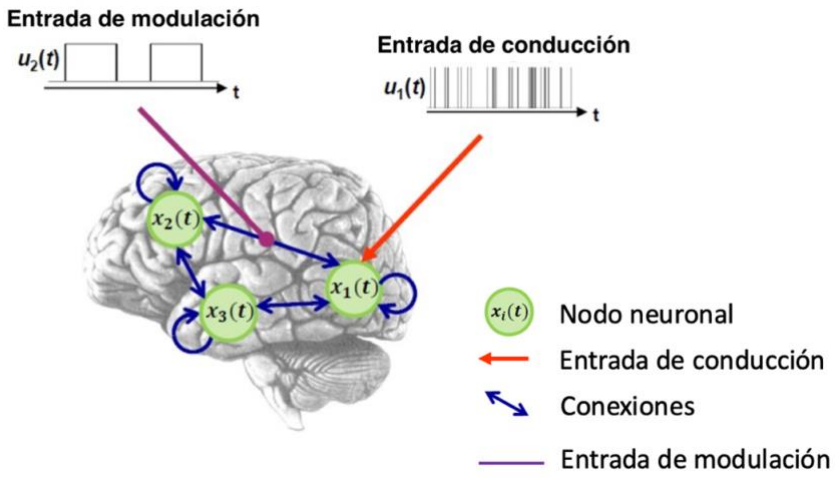


Figura 4. Representación de las entradas en el MCD. Los círculos de color verde representan los nodos o regiones neuronales que se extraen desde la señal BOLD y que son dependientes del tiempo. Las entradas rojas y moradas corresponden a entradas de conducción y modulación respectivamente. Las flechas bidireccionales de color azul representan las conexiones propuestas en el espacio de modelo.

En general, el MCD modela la evolución temporal del vector de estado neuronal, es decir, en función del estado actual, las entradas u y algunos parámetros que definen la arquitectura funcional e interacciones entre regiones del cerebro a nivel neuronal $\theta^{(n)}$. Si quisiéramos evaluar la "verdadera" función f sería tremendamente complicado e involucraría la dinámica no lineal y de alta dimensión de todos los tipos de células involucradas en la generación de una respuesta neuronal. En cambio, podemos aproximar f usando una serie de Taylor. Cuantos más términos incluyamos en esta serie, más cerca estaremos de reproducir la verdadera respuesta neuronal. La definición de la serie de Taylor hasta el segundo término, con dos variables x, u evaluadas, sería la siguiente:

$$\frac{dx}{dt} = f(x,u) \approx \overbrace{f(x_0,0) + \frac{\partial f}{\partial x}x + \frac{\partial f}{\partial u}u + \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial u}ux}^{\text{A}\quad\text{C}\quad\text{B}} + \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}\frac{x^2}{2} + \cdots \tag{3}$$

Aquí en la ecuación (3) asignamos letras a los tres términos derivados que proporciona la expresión del modelo neuronal utilizado en la literatura de MCD [49]. Con múltiples regiones del cerebro, estos términos derivados se convierten en matrices. Estas matrices de parámetros describen la naturaleza de los tres componentes causales que subyacen a la dinámica neuronal modelada:

(i) la matriz A es la tasa de cambio en la respuesta neuronal debido a otras respuestas neuronales en el sistema, es decir, la conectividad efectiva,

(ii) B es la tasa de cambio en la conectividad efectiva debido a las entradas de externas de conducción y se conoce como término bilineal o de interacción, y

(iii) C es la tasa de cambio en la respuesta neuronal debido a las entradas externas moduladoras.

Las distribuciones posteriores de estos parámetros pueden informarnos sobre el impacto que diferentes mecanismos tienen para determinar la dinámica del modelo. En particular, la distinción entre “conducción” y “modulación” son neurobiológicamente relevantes, ya que los estímulos impulsores ejercen sus efectos a través de respuestas sinápticas directas en el área de estudio, mientras que las entradas moduladoras cambian las respuestas sinápticas en

el área de estudio en respuesta a aportes de otras áreas. Esta distinción representa una analogía, a nivel de grandes poblaciones neuronales, del concepto de aferencias impulsoras y moduladoras en estudios de neuronas individuales.

1.5.2 Modelo hemodinámico IRMf

El MCD combina el modelo de dinámica neuronal con un modelo hemodinámico biofísicamente plausible y validado experimentalmente que describe la transformación de la actividad neuronal en una respuesta BOLD. Después de la estimulación experimental, la evolución temporal de la señal BOLD se puede dividir en fases de respuesta desoxigenada, oxigenada y sostenida, cada una de las cuales puede vincularse a interacciones de actividad neuronal, acoplamiento neurovascular y dinámica de los vasos sanguíneos. El nivel inicial de la señal BOLD está determinado por el intercambio neto de extracción de oxígeno entre las neuronas y los vasos sanguíneos, así como por el flujo sanguíneo cerebral. En respuesta a la estimulación experimental, las neuronas consumen oxígeno, lo que aumenta la proporción entre sangre desoxigenada y oxigenada. Esto se refleja en un retraso en la respuesta BOLD (la fase desoxigenada). En respuesta a la estimulación, la actividad neuronal impulsa a los astrocitos, liberando una señal vasodilatadora (p. ej., óxido nítrico), que provoca un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Como resultado, aumentan el nivel de oxígeno, el volumen y el flujo sanguíneo, lo que va acompañado de un aumento de la señal BOLD (fase oxigenada) después de la estimulación. En ausencia de estimulación adicional, la actividad de las neuronas vuelve a su estado de reposo, acompañado de una disminución gradual de la señal BOLD (fase de respuesta sostenida).

La traducción de la actividad neuronal x, predicha por el modelo neuronal, a la respuesta BOLD observada y (segunda línea de la ecuación 2), se describe mediante un modelo de tres partes descrito en la figura 5, que resumiremos brevemente.

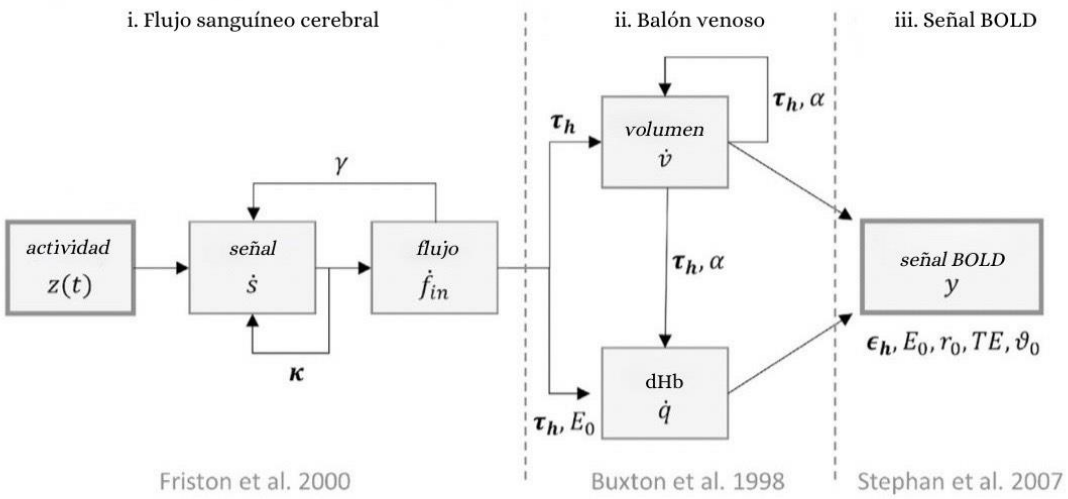


Figura 5. Modelo de señal hemodinámica y BOLD. Adaptada de K. J. Friston *et al*. 2000 [53]. El modelo presenta desde la actividad neuronal a la señal BOLD en el MCD. Este se divide en tres partes. i. La actividad neuronal desencadena una señal (s) vasoactiva que a su vez provoca un aumento en el flujo sanguíneo. ii. El flujo infla el vaso sanguíneo como un globo, provocando un cambio tanto en el volumen sanguíneo (v) como en la desoxihemoglobina (dHb) (q). iii. Estos cambios se combinan de forma no lineal para dar lugar a la señal BOLD observada.

1.5.3 Flujo sanguíneo cerebral regional

La actividad neuronal impulsa la producción de una señal química que dilata los vasos sanguíneos locales. Esto hace que la sangre oxigenada fluya hacia los capilares, de donde se extrae el oxígeno. Como resultado, la sangre parcialmente desoxigenada fluye hacia las venas (compartimento venoso). La señal vasodilatadora decae exponencialmente y está sujeta a retroalimentación por parte del flujo sanguíneo f_{in} que induce:

$$f_{in} = s$$

$$\dot{s} = x(t) - ks - \gamma(f_{in} - 1) \tag{4}$$

Donde k es la tasa de decaimiento de la señal y γ es la constate de tiempo que controla la retroalimentación del flujo sanguíneo.

1.5.4 Balón venoso

El aumento del flujo sanguíneo provoca un cambio local en el volumen de sangre v en el vaso sanguíneo, así como en la proporción de desoxihemoglobina q (dHb). Este proceso es capturado por el modelo Balloon de Buxton *et al.* 1998 [52]. Este modelo trata el compartimento venoso como un globo, que se infla debido al aumento del flujo sanguíneo y expulsa la sangre desoxigenada a mayor velocidad. El cambio en el volumen sanguíneo v, normalizado al valor en reposo, depende de la diferencia entre la entrada y salida de sangre:

$$\tau_h \dot{v} = f_{in}(t) - f_{out}(v,t)$$

(5)

$$f_{out}(v,t) = v(t)^{\frac{1}{\alpha}}$$

donde el tiempo constante τ_h es el tiempo medio de tránsito de la sangre, es decir, el tiempo medio que tarda la sangre en atravesar el compartimento venoso. El parámetro α de Grubb controla la rigidez del vaso sanguíneo [56].

El aumento del volumen sanguíneo tras la actividad neuronal va acompañado de una disminución general del contenido relativo de dHb, cuya tasa depende del suministro de dHb al compartimento venoso menos la cantidad expulsada:

$$\tau_h \dot{q} = f_{in}(t)\frac{1-(1-E_0)^{\frac{1}{f_{in}(t)}}}{E_0} - \frac{f_{out}(v,t)q(t)}{v(t)}$$

(6)

La primera expresión en el lado izquierdo de la ecuación (6) se aproxima a la fracción de oxígeno extraída de la sangre entrante, que depende del flujo entrante f_{in} y la fracción de extracción de oxígeno en reposo E_0 (el porcentaje de oxígeno eliminado de la sangre por el tejido durante su paso a través de la red capilar). El segundo término se relaciona con la salida, donde la relación q/v es la concentración de dHb.

1.5.5 Señal Bold

Finalmente, el cambio en el volumen sanguíneo v y dHb q se combinan para causar la señal BOLD (S), medida mediante resonancia magnética funcional. El modelo utilizado

en el MCD se debe a Buxton *et al.*, 1998 [52] y Obata *et al.*, (2004) [57], aunque fue ampliado y reparametrizado por Stephan *et al.* (2007) [54]

La señal BOLD en reposo es modelada como una mezcla lineal de las contribuciones extravasculares e intravasculares [52]:

$$S_0 = (1 - V_0)S_e + V_0 S_e \tag{7}$$

Dónde V_0 es la fracción del volumen de sangre venosa en reposo. Según De Obata *et al.*, (2004) [57], la señal BOLD en reposo de cada compartimento en el momento de la medición, se modela mediante:

$$S_e = S_{e0} \cdot \exp(-R_{2e}^* \cdot TE)$$
$$S_i = S_{i0} \cdot \exp(-R_{2i}^* \cdot TE) \tag{8}$$

Dónde R_{2e}^* y R_{2i}^* son las tasas de relajación transversal efectivas para los compartimentos extravascular e intravascular respectivamente, en unidades de Hertz (Hz), y S_{e0} y S_{i0} son las señales máximas que se originan en cada compartimento antes de que cualquier señal disminuya debido al desfase diferencial de los protones y el tiempo de eco (TE) se mide en segundos. Después de la activación neuronal, habrá una señal BOLD alterada, S, en comparación con S_0, expresada por $\Delta S = S - S_0$. Una aproximación lineal a este cambio es la siguiente:

$$\frac{\Delta S}{S_0} \approx -(\Delta R_{2e}^* \cdot TE) - (V_0 \cdot \varepsilon_h \cdot \Delta R_{2i}^* \cdot TE) + (V_0 - V_1)(1 - \varepsilon_h) \tag{9}$$

Dónde ΔR_{2e}^* y ΔR_{2i}^* es el cambio en cada compartimento R_2^* entre activación y reposo, $\varepsilon_h = \frac{S_i}{S_e}$ es la relación entre las contribuciones de señales intra y extravasculares, y V_1 es la fracción de volumen de sangre venosa después de la activación [54], [57]. De Obata *et al.*, (2004) [57] derivaron aproximaciones para los cambios en la caída de la señal extravascular e intravascular:

$$\Delta R_{2e}^{*} = 4{,}3 \cdot \vartheta_0 \cdot V_0 \cdot E_0 \cdot (q - 1)$$

$$\Delta R_{2i}^{*} = r_0 \cdot E_0 \cdot (\frac{q}{v} - 1) \tag{10}$$

donde ϑ_0 es el desplazamiento de frecuencia en la superficie exterior de los vasos magnetizados en unidades de Hz, E_0 es la fracción de extracción de oxígeno en reposo, y r_0 es una relación constante ΔR_{2i}^{*} a la tasa de extracción de oxígeno. Al conectarlos a la ecuación (8) y reorganizarlos se obtiene la expresión final [54]

$$\frac{\Delta S}{S_0} \approx V_0(K_1(1-q) + K_2\left(1 - \frac{q}{v}\right) + K_3(1-v))$$

$$K_1 = 4{,}3 \cdot \vartheta_0 \cdot V_0 \cdot E_0 \cdot TE$$

$$K_2 = E_h \cdot r_0 \cdot E_0 \cdot TE$$

$$K_3 = 1 - E_h \tag{11}$$

Los tres términos entre paréntesis, ponderados por coeficientes K_1, K_2 y K_3 se relacionan con la contribución extravascular a la señal BOLD, la contribución intravascular, y la proporción de señales extravasculares e intravasculares, respectivamente.

1.5.6 Estimación del modelo MCD

El MCD utiliza un algoritmo de maximización de expectativas para producir estimaciones probabilísticas del valor esperado para cada parámetro, además de su varianza (bajo el supuesto de que los valores de los parámetros θ se ajustan a los supuestos gaussianos, es decir, los valores de los parámetros se distribuyen normalmente). Estos valores ("estimaciones posteriores") están condicionados a la estructura del modelo, por lo que los modelos con una arquitectura diferente (conexiones diferentes) tendrán estimaciones posteriores diferentes. En otras palabras, las estimaciones posteriores son los parámetros más probables, dado un modelo y unos datos concretos. El objetivo del proceso de estimación es

refinar los parámetros del modelo, de modo que produzca una señal predicha que sea lo más cercana posible a los datos BOLD observados.

El procedimiento de estimación (a veces llamado “inversión del modelo”) califica adicionalmente el modelo en términos de qué tan bien explica los datos (es decir, qué tan similares son las respuestas predichas y observadas), lo que se denomina “evidencia del modelo” o “energía libre” [58], el cual es un compromiso entre la precisión y la complejidad del modelo, evitando el sesgo hacia modelos sobreparametrizados.

Posteriormente, la evidencia del modelo se puede utilizar para comparar una serie de modelos y evaluar cuál de varios modelos plausibles es el que tiene más probabilidades de haber generado los datos observados. Esto requiere que el investigador tenga una serie de hipótesis en competencia igualmente probables sobre la arquitectura funcional subyacente (o “espacio modelo”) para probar a priori. Este espacio modelo puede tomar la forma de dos modelos que poseen y no poseen una conexión entre dos regiones, o modelos en los que esa conexión está, o no, modulada por una manipulación experimental.

Cuando modelamos datos, es importante considerar que rara vez somos capaces de explicar completamente cómo los sistemas complejos generan los datos observados. El objetivo del modelado es en realidad proporcionar un mecanismo parsimonioso y plausible con el cual comprender mejor dichos sistemas.

La idea central detrás del MCD es tratar el cerebro como un sistema dinámico no lineal determinista que está sujeto a entradas y produce salidas. La conectividad efectiva se parametriza en términos de acoplamiento entre estados cerebrales no observados (p. ej., actividad neuronal en diferentes regiones). El objetivo es estimar estos parámetros, perturbando el sistema y midiendo la respuesta.

1.6 MCD de redes cerebrales en reposo

Recientemente, ha habido una gran oleada de investigaciones que examinan las fluctuaciones espontáneas en las señales de IRMf dependientes de BOLD. Estas fluctuaciones pueden atribuirse a la actividad neuronal espontánea, que generalmente se ignora en los modelos deterministas MCD de respuestas a entradas experimentales (diseñadas).

El MCD para densidades espectrales cruzadas, también llamado MCD espectral (MCDe), se utiliza para modelar datos de IRMf en el dominio de la frecuencia, en lugar del dominio del tiempo. Además, a diferencia del MCD original para IRMf que modela las series temporales directamente, el MCDe modela la conectividad funcional (dependencias estadísticas) entre las series temporales: más específicamente, estadísticas de segundo orden como la densidad espectral cruzada [59]. Utiliza el mismo modelo neuronal descrito anteriormente, pero sin entradas moduladoras, ya que se supone que la intensidad de la conexión sigue siendo la misma durante toda la adquisición. Al ajustar las características de los datos en el dominio de la frecuencia, la estimación es significativamente más rápida, más eficiente, y sensible a las diferencias grupales [60].

Clásicamente, los MCD deterministas se presentan como sistemas de múltiples entradas y múltiples salidas, donde las entradas diseñadas experimentalmente ingresan al cerebro para producir una respuesta BOLD observada. En ausencia de entradas externas, como es el caso de IRMf-ER, uno podría imaginar que las redes neuronales se ven perturbadas por una actividad interna del sistema o por fluctuaciones intrínsecas observadas en cualquier sistema biológico. Estas perturbaciones son fluctuaciones neuronales endógenas, que son las responsables de impulsar la dinámica acoplada de los estados neuronales ocultos. La inclusión de las fluctuaciones neuronales significa que el modelo se basa ahora en ecuaciones diferenciales aleatorias que tienen componentes tanto de movimiento como de difusión.

Al modelar la actividad en estado de reposo, es necesario aumentar las ecuaciones diferenciales ordinarias utilizadas en MCD estándar con un término estocástico para modelar fluctuaciones neuronales endógenas. Esto hace que las ecuaciones del movimiento sean estocásticas. Las ecuaciones estocásticas se utilizan con mayor frecuencia para modelar el comportamiento de sistemas (abiertos) que operan cerca o lejos del equilibrio y que se ven perturbados por fluctuaciones en el entorno (térmico).

1.7 Base para la realización de los estudios

Durante las últimas dos décadas, los análisis de neuroimagen han volcado sus esfuerzos en construir modelos mecanicistas de la función cerebral [61]. Un representante de este esfuerzo es el MCD que, desde su introducción en 2003, se ha convertido gradualmente en

parte de las principales técnicas de análisis de neuroimagen. Sus aplicaciones las encontramos en una amplia gama de dominios de la neurociencia cognitiva, incluido el lenguaje [62], los procesos motores [63], la visión y atención visual [64], la memoria [65], la toma de decisiones perceptivas [66] y el aprendizaje [67]. Además, podemos ver que el MDC tiene una amplia versatilidad, la cual se ha visto en la mayoría de las aplicaciones de neuroimagen [68]–[73], junto con aplicaciones recientes a la epidemiología [74].

Dada la complejidad de los modelos y la variedad de mecanismos fisiológicos que deben ser representados en la repuesta neuronal, se han realizado varias simulaciones y estudios experimentales en humanos y animales para abordar los aspectos relacionados con la confiabilidad [75], la validez aparente [49], la validez del constructo [76] y la validez predictiva [77]–[79] en diferentes tipos de MCD.

El desafío más difícil, y a la vez más importante, es establecer la validez predictiva, ya que su función es probar hipótesis contrapuestas sobre los mecanismos neuronales que subyacen a las mediciones experimentales de la actividad cerebral. La inferencia sobre supuestos mecanismos puede referirse a la estructura del modelo o a las estimaciones de los parámetros del modelo. El MCD es más apropiado para explicar las respuestas cerebrales que son consecuencia de intervenciones experimentales que, generalmente, están centradas en cambios de acoplamiento dependientes del contexto y mediados por cambios rápidos en la excitabilidad de la membrana y/o la fuerza de la conexión. Por lo tanto, el MCD es un enfoque útil para estudiar la neuromodulación y plasticidad sináptica, que de otra manera se estudiaría por métodos invasivos, los cuales están excluidos por razones prácticas o éticas. En este sentido, los estudios con animales son indispensables para establecer esta validez del modelo. Moran *et al*., (2008) [79] demostró que un MCD de respuestas electrofisiológicas en estado estacionario infirió correctamente cambios en la fisiología sináptica, posterior a una manipulación neuroquímica. Por otro lado, David *et al*., (2008) [77], [78] realizaron mediciones simultáneas de IRMf y EEG intracerebral para medir la propagación de la excitación en un tipo de epilepsia genéticamente definido en roedores. Este estudio proporciona evidencia que respalda la validez del MCD para inferir la estructura de la red a partir de datos de IRMf y enfatiza la importancia de tener un modelo de acoplamiento neurovascular.

Utilizar el MCD para especificar modelos de conectividad efectiva entre regiones del cerebro, estimar sus parámetros y probar distintos tipos de hipótesis es de gran interés en el estudio de patologías, ya que nos permiten simular datos bajo diferentes modelos (por ejemplo, con diferentes arquitecturas de conectividad), así como preguntar qué simulación caracteriza mejor los datos observados, y de esta manera ser capaces de comprender y caracterizar cambios en la conectividad y en las interacciones que ocurren a nivel de poblaciones neuronales.

El objetivo general de este trabajo es estudiar por vía del MCD los cambios que ocurren a nivel de la conectividad efectiva en dos condiciones que están relacionadas con las principales causas de muerte a nivel mundial [80], la obesidad (OB) y la enfermedad de Alzheimer (EA) en su etapa prodrómica. Específicamente, en pacientes con OB pretendemos estudiar cómo se ven afectados los mecanismos de la regulación de las emociones, unos mecanismos cuya disregulación se asocia con el inicio y mantenimiento de la conducta de sobreingesta de alimentos. Asimismo, en pacientes en etapas previas de EA pretendemos estudiar cómo la conectividad efectiva del Locus Coeruleus (LC) con diferentes regiones de la corteza se modifica con el paso del tiempo y esto puede explicar los cambios estructurales observados en estas regiones.

El nexo de unión entre los dos trabajos presentados en esta tesis es, el uso de esta técnica de análisis de conectividad para estudiar las redes cerebrales en condiciones de salud conocidas por aumentar el riesgo de desarrollar patologías que acabarán con la vida de la persona que las sufre. De este modo, pretendemos aproximar el estudio de la conectividad cerebral al campo de la prevención de la salud, ya que los datos obtenidos a través de nuestra aproximación al estudio de las redes cerebrales podrán ser eventualmente utilizados como marcadores de riesgo o de evolución de los trastornos estudiados. En este sentido, el potencial impacto de esta aproximación se pone de relevancia al considerar el impacto de las patologías estudiadas sobre la salud pública. La obesidad y el sobrepeso afectaban en 2016 a más de 1900 millones de adultos en todo el mundo, de los cuales, más de 650 millones tenían obesidad [81]. Igualmente, la demencia tipo Enfermedad de Alzheimer afecta a nivel mundial un número estimado que supera los 50 millones de pacientes [82], [83], con un enorme efecto disruptivo no solo sobre la vida de los pacientes, sino también sobre sus cuidadores y familias, lo que resulta en un gran costo social [84].

Las próximas dos secciones describen las patologías estudiadas en este trabajo y como el MCD nos podría aportar nueva información sobre los cambios de conectividad efectiva en ambas patologías.

1.7.1 MCD en la regulación emocional en pacientes con obesidad

La obesidad es una enfermedad compleja, multifactorial y en gran medida prevenible, que afecta, junto con el sobrepeso, a más de un tercio de la población mundial. Si esta tendencia continúa, se estima que para 2030 el 38% de la población adulta mundial tendrá sobrepeso y otro 20% será obeso [85]. La obesidad continúa acelerándose, dando como resultado una epidemia sin precedentes que no muestra signos significativos de desaceleración en el corto plazo. El criterio más utilizado actualmente para clasificar la obesidad es el índice de masa corporal (IMC: peso corporal en kilogramos, dividido por la altura en metros al cuadrado), que varía desde peso insuficiente o emaciación (<18,5 kg/ m^2), hasta obesidad grave o mórbida (≥40 kg/m^2). El IMC elevado es un factor de riesgo de enfermedades no transmisibles como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos musculoesqueléticos, lo que resulta en una disminución dramática de la calidad y la esperanza de vida [86].

El aumento de la incidencia de sobrepeso y obesidad es particularmente alto durante la edad adulta joven [87] y es preocupante dado que la aparición más temprana de la obesidad se asocia con una peor recuperación [88]. Se ha sugerido que los estados afectivos negativos crónicos dan como resultado la adquisición de estrategias de afrontamiento desadaptativas, como la ingesta excesiva de alimentos apetitosos y poco saludables para suprimir las emociones negativas [89]. Un modelo de causalidad indirecta está respaldado por evidencia que muestra que las personas con un IMC alto muestran una asociación más fuerte entre el estrés crónico y el aumento de peso en comparación con las personas con un IMC bajo que experimentan estrés en un grado similar [90]. Además, se ha descubierto que los estados de ánimo negativos potencian la respuesta cerebral a los alimentos [91] al influir en los circuitos mesolímbicos y el comportamiento de búsqueda de recompensas [92]. Específicamente, se cree que los déficits en la regulación emocional contribuyen a la aparición y el mantenimiento de un mayor peso, ya que cada vez hay más pruebas que indican que las personas con mayor

peso tienen más probabilidades de utilizar la ingesta de alimentos como una estrategia desadaptativa de regulación de las emociones [93].

La regulación emocional abarca esfuerzos a través de los cuales las personas alteran la experiencia y/o expresión de sus emociones [94]. De estas estrategias de regulación de las emociones, la investigación en neuroimagen se ha centrado en gran medida en la reevaluación cognitiva, que implica reinterpretar el significado de estímulos o eventos con carga afectiva en términos que alteran su impacto emocional. Los metanálisis sobre los correlatos neurobiológicos de la reevaluación cognitiva en individuos de control sanos convergen en demostrar que la corteza prefrontal (PFC) modula la actividad en regiones asociadas con el afecto negativo, como la amígdala y la ínsula, siendo la amígdala la región subcortical que más se moduló durante la reevaluación [95], [96].

Dos estudios han examinado la reevaluación cognitiva de las emociones negativas en personas con mayor peso y obesidad mediante IRMf. Un estudio encontró que los adultos jóvenes con mayor peso mostraban una mayor conectividad funcional entre la ínsula anterior derecha y las cortezas prefrontal dorsolateral y dorsomedial (dlPFC y dmPFC, respectivamente) durante la reevaluación [97]. De manera relacionada, otro estudio identificó que las mujeres adultas con obesidad presentaban una respuesta disminuida en la PFC ventromedial al reevaluar las emociones negativas [98], y los niveles de actividad de la PFC ventromedial durante la reevaluación cognitiva se correlacionaban negativamente con las dificultades autoinformadas en la regulación emocional. Sin embargo, estos estudios han examinado las activaciones inducidas por tareas y la conectividad funcional durante la reevaluación, pero, hasta el momento, ningún estudio ha modelado la dinámica causal de la conectividad entre regiones. Por lo tanto, el MCD puede ofrecer modelos neurobiológicos más refinados de alteraciones de la regulación de las emociones en individuos con mayor peso y proporcionar información sobre qué regiones y vías son, por ejemplo, potencialmente adecuadas para la estimulación focal.

1.7.2 MCDe en pacientes con diagnóstico de DCL-a o TDM

La segunda condición de salud estudiada es la EA en su etapa inicial. A nivel neuropatológico, la EA se caracteriza por la acumulación de ovillos neurofibrilares de tau

intracelular, así como por el depósito de placas extracelulares de proteína beta amiloide. Sin embargo, al inicio de los síntomas, tanto las placas como los ovillos suelen estar distribuidos por todo el cerebro, lo que da como resultado una neurodegeneración irreversible que abarca una disfunción neuronal, la pérdida masiva de sinapsis, y alteraciones en diferentes sistemas de neurotransmisores [99].

La EA de aparición tardía es la variante más común del trastorno. Se estima que el 95% de los pacientes con EA desarrollan el trastorno después de los 65 años de edad [100]. No obstante, es posible que los signos neuropatológicos relacionados con la EA ya estén presentes en los individuos con antelación, aunque solo un pequeño porcentaje de ellos mostrará manifestaciones clínicas del trastorno [101]. Se ha sugerido que el LC es uno de los sitios iniciales de la EA [101], [102]. El LC en una estructura alargada situada dentro del tegmento pontino dorsolateral, y que proporciona la fuente principal de norepinefrina (NE) del cerebro [103], [104]. En particular, el LC ha atraído una atención considerable de los investigadores en trastornos neurodegenerativos debido a su papel fundamental en las fases preclínicas de la EA [105]–[107]. La importancia de esta región en el estudio de la EA surge de la identificación de tau intraneuronal anormal, un sello distintivo de la patología en el LC, incluso antes de la pérdida neuronal observable y en etapas temprana de la edad adulta [105].

Crucial para su función de suministrar NE a diferentes regiones cerebrales, la estructura y distribución espacial de las neuronas noradrenérgicas dentro del LC subyacen a sus extensas proyecciones a regiones como la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado, el prosencéfalo basal y el hipotálamo [108]. Investigaciones recientes han revelado un patrón distintivo de pérdida neuronal en la EA, que afecta particularmente a las neuronas proyectantes rostrales y medial-dorsales dentro del LC. Esta pérdida afecta profundamente la gravedad de la enfermedad al reducir la disponibilidad de NE en áreas críticas como el prosencéfalo y el hipocampo, conocidos por su participación en la atención, la memoria y la activación cortical general (o arousal) [106], [109].

Dada su estrecha asociación con el proceso de envejecimiento, la prevalencia de la EA se duplica aproximadamente cada cinco años, culminando en un aumento exponencial dependiente del tiempo [110], [111]. El deterioro cognitivo leve (DCL), una afección común entre los adultos mayores, implica una función cognitiva comprometida y plantea un riesgo sustancial de progresión a demencia, especialmente el subtipo amnésico de la condición

(DCL-a), caracterizado principalmente por disfunción de la memoria [112]. Es revelador que el LC emerge como un actor clave en este escenario a medida que los ovillos neurofibrilares y sus precursores se manifiestan durante el envejecimiento normal y aumentan en visibilidad durante la transición de deterioro cognitivo leve a EA temprana [113].

La intrincada interacción entre el deterioro cognitivo leve y el trastorno depresivo mayor (TDM) en la vejez sigue siendo un enigma, y ambas afecciones con frecuencia coexisten en la población de edad avanzada [114]. En particular, se ha implicado a la depresión como un factor de riesgo para la transición entre deterioro cognitivo leve y demencia [115]. Además, hay pruebas convincentes que corroboran el vínculo entre la depresión en la vejez y una mayor susceptibilidad a la demencia, en particular la EA [114], [116], [117]. Los pacientes con TDM muestran pérdida neuronal en el LC, lo que exacerba el déficit de aportación de NE a la corteza cerebral. Este proceso degenerativo, aunque gradual, desencadena mecanismos compensatorios, como que las neuronas noradrenérgicas supervivientes muestran cambios compensatorios, incluido el brote axonal hacia el hipocampo y la corteza prefrontal [118], [119], lo que subraya el potencial de evaluar la integridad estructural y funcional del LC para el diagnóstico temprano de la EA. En particular, las técnicas de neuroimagen presentan una vía prometedora para la evaluación no invasiva del LC y su conectividad como biomarcador de disfunción noradrenérgica [109]. El MCD ofrece modelos neurobiológicos plausibles que analizan las alteraciones asociadas a la conectividad en la etapa inicial de EA. Igualmente, en el caso de modelos de MCDe, los cuales no están regulados por una tarea cognitiva concreta, sino que evalúan el estado de reposo cerebral, pueden proporcionarnos una información más fácil de obtener y con menos factores de confusión sobre la estructura subyacente de estos cambios.

2. Hipótesis

1. **Observaremos alteraciones en las interacciones dinámicas fronto-amigdalares subyacentes a los déficits de regulación emocional en mujeres con obesidad.**

Hipótesis específicas:

- Planteamos la hipótesis de que en las personas con mayor peso observaremos una disminución de la modulación prefrontal de la actividad de la amígdala del lóbulo temporal.
- Planteamos igualmente que la disminución de la modulación prefontal sobre la actividad de la amígdala estará relacionada con el índice de masa corporal.

Estas hipótesis están basadas en los resultados obtenidos en estudios previos, que han descrito que los déficits de regulación emocional contribuyen a la aparición y mantenimiento de la obesidad, unido al hecho que las personas con mayor peso tienen más probabilidades de utilizar la ingesta de alimentos como una estrategia desadaptativa de regulación de las emociones y que los individuos con mayor peso pueden presentar hipoactividad en los sistemas reguladores prefrontales durante los paradigmans de regulación emocional.

2. **Observaremos una disminución de la conectividad efectiva del locus coeruleus en pacientes con trastorno depresivo mayor en la vejez o deterioro cognitivo leve.**

Hipótesis específicas:

- Planteamos la hipótesis que los individuos con trastorno depresivo mayor (TDM) en adultez tardía o deterioro cognitivo leve de tipo amnésico (DCL-a) mostrarán, en comparación con un grupo de controles sanos, disminuciones de la conectividad efectiva del locus coeruleus (LC) a lo largo del tiempo con regiones que hayan mostrado cambios estructurales involutivos durante el mismo período estudiado.

- Observaremos también mecanismos de compensación en determinadas regiones cerebrales que compensen las pérdidas de conectividad observadas en los grupos clínicos.

Estas hipótesis están basadas en los estudios previos que han identificado el LC como un sitio temprano para el depósito de tau y la acumulación de proteínas patológicas que aumentan el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

3. Objetivos

Objetivo general

El objetivo principal de la investigación descrita en esta tesis es determinar los cambios de la conectividad efectiva cerebral en dos condiciones de salud que se asocian con patologías altamente incapacitantes y de riesgo vital para quienes las sufren. El objetivo a largo plazo es que los datos sobre el estudio de las redes cerebrales mediante métodos de conectividad efectiva puedan ser usados como marcadores de riesgo y evolución de estas condiciones de salud y otras de similares implicaciones. Este objetivo principal se ha desglosado en subobjetivos específicos, descritos a continuación, y en dos estudios diferentes:

Objetivos específicos

1. Caracterizar las redes cerebrales implicadas en el proceso de regulación emocional en mujeres con obesidad. (Estudio 1).
2. Evaluar las diferencias de conectividad efectiva entre sujetos sanos y pacientes con obesidad durante el proceso de regulación emocional. (Estudio 1).
3. Determinar la relación entre el índice de masa corporal y las alteraciones de conectividad efectiva entre regiones cerebrales durante el proceso de regulación emocional. (Estudio 1).
4. Explorar los cambios morfológicos cerebrales que se observan en pacientes con trastorno depresivo mayor en la vejez o deterioro cognitivo leve amnésico en comparación con controles sanos durante un período de dos años. (Estudio 2).
5. Estudiar la evolución a los dos años de la conectividad efectiva durante el estado de reposo desde diferentes regiones del LC hacia las regiones que muestren cambios anatómicos longitudinales en pacientes con trastorno depresivo mayor en la vejez o deterioro cognitivo leve amnésico en comparación con controles sanos. (Estudio 2).

4. Métodos

En esta sección se detalla principalmente aquello relacionado con los materiales y técnicas de neuroimagen utilizadas en cada uno de los estudios que conforman esta tesis, especificando la descripción precisa de las muestras, la metodología, y los análisis estadísticos realizados para cada uno de los estudios.

4.1 Métodos estudio 1

Participantes

Nuestra muestra estuvo formada por 102 mujeres adultas con un IMC comprendido entre 18,5 y 60. Cuarenta y ocho de estas participantes tenían obesidad (IMC > 30) y fueron reclutadas en la Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica y en la Unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Bellvitge en Barcelona, España. El período de reclutamiento fue entre los años 2016 y 2021. Se reclutaron cincuenta y cuatro participantes de control sin obesidad (IMC < 25) provenientes de la comunidad local. Todos los participantes se sometieron a la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) [120] con psicólogos del Departamento de Psiquiatría del Hospital de Bellvitge. Los criterios de inclusión incluyeron ser mujer y tener entre 18 y 55 años. Los criterios de exclusión incluyeron la presencia de una discapacidad intelectual, la presencia o antecedentes de trastornos neurológicos o médicos importantes, la presencia o antecedentes de un trastorno alimentario u otras afecciones psiquiátricas (es decir, trastornos psicóticos, trastorno bipolar, dependencia de sustancias o trastornos del estado de ánimo), episodios de atracones, o la presencia de contraindicaciones para la resonancia magnética. A los participantes sin obesidad se les pidió que informaran el IMC máximo a lo largo de la vida, y aquellos que afirmaron haber tenido obesidad (IMC > 30) fueron excluidos del estudio. Los participantes recibieron una compensación por participar en el estudio.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica y el Comité de Revisión Institucional del Hospital Universitario de Bellvitge (PR146/14). Todos los pacientes antes de comenzar el estudio firmaron un consentimiento informado.

Medidas clínicas

Todos los participantes completaron el cuestionario de la Escala de Dificultades en la Regulación de las Emociones (DERS) [121]. Esta medida de autoinforme de 36 ítems evalúa las dificultades de regulación de las emociones utilizando seis subescalas separadas. Las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro en la capacidad de regulación de las emociones.

Medidas antropométricas

Se utilizó un Tanita BC-420MA para evaluar la composición corporal y calcular el IMC. Este dispositivo validado no invasivo utiliza un análisis de impedancia bioeléctrica para medir variables de peso y composición corporal (es decir, porcentaje de grasa corporal [122]). La altura de los sujetos de toda la muestra se midió mediante un estadiómetro.

Paradigma de reevaluación cognitiva por resonancia magnética funcional

Se utilizó una versión modificada de la tarea de reevaluación cognitiva [123]. Incluía tres condiciones "*Observar*", "*Experimentar*" y "*Regular*", que se presentaron siguiendo un diseño de bloques (ver Figura 6). Se presentaron bloques que mostraban estímulos de imágenes de contenido emocional neutro o negativas a los participantes y se les indicó: (1) "*Observar*" (mirar pasivamente imágenes neutras); (2) "*Experimentar*" (sostener activamente las emociones provocadas por las imágenes negativas); o (3) "*Regular*" (reevaluar y reducir la intensidad de las emociones negativas mediante técnicas de reevaluación cognitiva previamente entrenadas).

Tarea de regulación emocional

Antes del escaneo, los participantes recibieron instrucciones sobre cómo utilizar estrategias de reevaluación cognitiva. Se recomendaron a los participantes tres tipos de reinterpretaciones utilizando una situación de ejemplo: (1) la escena no es real (por ejemplo, las personas en la pantalla son actores); (2) la situación probablemente mejorará con el tiempo; y (3) la situación no es tan grave como parece a primera vista (por ejemplo, ver la situación desde una perspectiva más positiva). A los participantes se les indicó específicamente que no debían utilizar estrategias no cognitivas (por ejemplo, mirar hacia otro lado) durante la presentación del estímulo.

Cada bloque comenzó con el mensaje instructivo (*Observar, Experimentar o Regular*) presentado en el centro de la pantalla durante cuatro segundos. Después de la indicación, los participantes vieron dos imágenes diferentes de igual valencia durante diez segundos cada una. Después de la presentación de la segunda imagen de cada bloque, la intensidad de la angustia de los participantes se calificó en una escala numérica del 1 al 5 (siendo 1 "neutral" y 5 "extremadamente negativo") para confirmar si los participantes realizaban con éxito las instrucciones de la tarea.

Para esta tarea se utilizaron 24 imágenes del Sistema Internacional de Imágenes Afectivas [124]: ocho imágenes neutras (por ejemplo, objetos domésticos), que se presentaron en las condiciones *Observar* y 16 imágenes muy desagradables (por ejemplo, mutilaciones), para las condiciones *Experimentar* y *Regular*. En total, la tarea constaba de doce bloques de 20 segundos, incluyendo la presentación de dos imágenes durante diez segundos, con un total de cuatro bloques para cada condición. Las instrucciones (*Observar, Experimentar o Regular*) fueron pseudoaleatorizadas durante la tarea para evitar la inducción de estados de ánimo sostenidos. Las calificaciones en el escáner se registraron a través de una plataforma de respuesta compatible con IRMf (Lumina-Cedrus Corporation). Cada bloque fue seguido por una presentación de 10 segundos de una cruz para separar cada bloque y minimizar los efectos de arrastre. Las instrucciones de las tareas y los estímulos visuales se presentaron utilizando el software Presentation® (Versión 18.3, compilación 03.11.16, www.neurobs.com) a través de una pantalla BOLD compatible con IRM (pantalla BOLD 32,

Cambridge Research Systems) ubicada en la parte trasera del tubo del escáner. Se utilizó un sistema de espejo en ángulo para permitir a los participantes ver las imágenes.

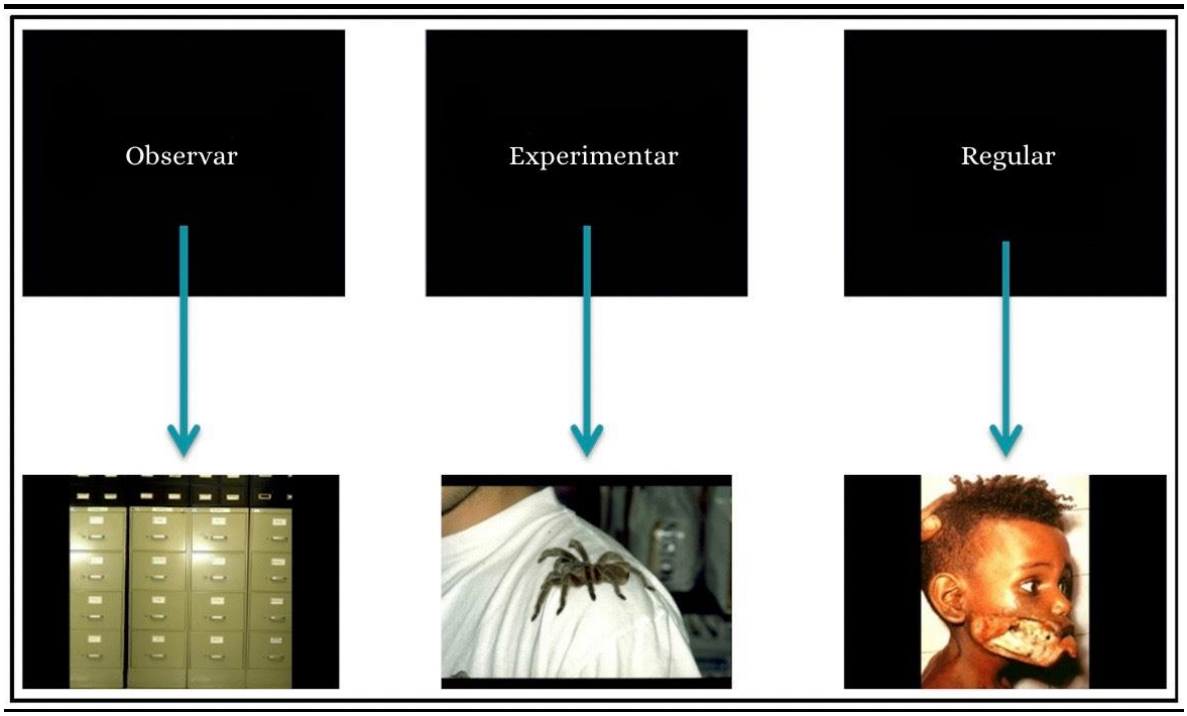


Figura 6. Imágenes de ejemplo de tareas de resonancia magnética funcional para las condiciones *Observar*, *Experimentar* y *Regular*. A los participantes se les presentaron imágenes neutras y negativas y se les instruyó a (1) "*Observar*", mirar pasivamente imágenes neutras; (2) "*Experimentar*" o mantener las emociones provocadas por imágenes negativas; o (3) "*Regular*" o reevaluar las emociones negativas provocadas por imágenes negativas.

Análisis estadístico de datos de comportamiento

El análisis estadístico de los datos clínicos y conductuales se realizó con SPSS 21 (IBM Corp: Armonk, NY). Las interacciones entre las calificaciones del escáner para cada condición (*Observar*, *Experimentar* y *Regular*) y el grupo se evaluaron mediante un análisis ANOVA de medidas repetidas 2x3 para confirmar conductualmente la capacidad de los participantes para participar en la tarea. Utilizamos pruebas *t* de muestras independientes para las comparaciones entre grupos, así como correlaciones de Pearson para evaluar asociaciones lineales entre variables. Se realizaron pruebas de Shapiro-Wilk para confirmar la normalidad de las variables de interés y verificamos la presencia de valores atípicos.

Adquisición y preprocesamiento de las imágenes de resonancia magnética funcional

Los datos de neuroimagen se adquirieron utilizando un escáner de resonancia magnética Philips Ingenia de 3,0 Tesla (T), equipado con una bobina de cráneo de 32 canales. Durante la adquisición, se obtuvo una imagen ecoplanar (EPI) ponderada en T2* [tiempo de repetición (TR) = 2000 ms, tiempo de eco (TE) = 25 ms, campo de visión (FOV) = 228 x 228 mm, 76 x 76 matriz, ángulo de giro = 90°, 40 cortes axiales de 3 mm de espesor, 234 escaneos]. También se obtuvo una secuencia sagital tridimensional de eco turbo gradiente ponderada en T1 (233 cortes, TR = 10,63 ms, TE = 4,91 ms, ángulo de giro = 8°, FOV = 240 x 225, vóxeles de 1 mm^3) como referencia anatómica.

Antes del preprocesamiento, aplicamos un método de reducción de artefactos utilizando la caja de herramientas BrainWavelet [125]. A continuación, utilizando MATLAB versión 9.3 (R2017b) (The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts) y la caja de herramientas de conectividad funcional CONN-fMRI basada en MATLAB versión v18.4 [126] implementada en SPM12, las imágenes funcionales se alinearon con el primer volumen de las series temporales siguiendo una transformación espacial de cuerpo rígido de seis parámetros y una minimización de mínimos cuadrados en combinación con un algoritmo de deformación destinado a corregir el movimiento y las distorsiones relacionadas con el movimiento. Luego se aplicó la corrección del tiempo de corte. También se ejecutó la detección automática de valores atípicos de volumen basada en la caja de herramientas de identificación/detección de artefactos (ART) para una posterior depuración del volumen. Las imágenes funcionales y estructurales se sometieron a segmentación simultánea de materia gris (MG), blanca y líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, estos segmentos de imagen se normalizaron espacialmente mediante transformaciones no lineales en el espacio estereotáctico del Instituto Neurológico de Montreal (MNI) y las imágenes se remuestrearon a una resolución isotrópica de 2 milímetros (mm). Finalmente, las imágenes se suavizaron con un núcleo gaussiano isotrópico con una anchura a media altura (FWHM) de 8 mm.

Después del preprocesamiento, se quitó el ruido de las imágenes utilizando la eliminación temporal, eliminando los factores de confusión (es decir, el efecto de los pequeños efectos de rampa de la señal BOLD al comienzo de cada sesión de escaneo, y los

seis parámetros de realineamiento rígido, así como sus derivados de primer orden), controlando el total de la señal de materia gris, y eliminando también la tendencia lineal y aplicando un filtrado de paso de banda (0,008–0,09 Hz). El protocolo de limpieza ART redujo el efecto de los volúmenes atípicos cuya intensidad de señal se desvió > 5 desviaciones estándar (DE) de la intensidad de señal media de toda la serie o mostró evidencia de desplazamiento superior a 0,9 mm en relación con el volumen anterior. Dos participantes fueron excluidos por movimiento excesivo.

MLG de primer y segundo nivel

Antes de los análisis de MCD, se utilizó un MLG para identificar regiones que experimentaban cambios de activación significativos durante la realización de tareas. La respuesta BOLD en cada vóxel se convolucionó con la función de respuesta hemodinámica canónica de SPM12 utilizando un filtro de paso alto de 128 segundos. A continuación, se definieron tres contrastes de interés para el análisis de primer nivel: (1) *Experimentar>Observar, (2) Regular>Experimentar y (3) Experimentar>Regular*. El primer contraste representa las activaciones cerebrales asociadas con la reactividad de las emociones negativas, mientras que el segundo y el tercer contraste indican aumentos y disminuciones, respectivamente, en la activación regional cerebral durante la reevaluación cognitiva. A continuación, las imágenes de contraste de los participantes se transfirieron a un MLG de efectos aleatorios de segundo nivel utilizando un diseño de prueba *t* de una muestra. Para nuestros análisis de MLG, se aplicaron umbrales estadísticos corregidos por tasa de descubrimiento falso (FDR) de todo el cerebro (p_{FDR}<0,05), además de un umbral arbitrario de extensión de grupo de 10 vóxeles ($K_E \geq 10$ vóxeles).

Extracción de series temporales

Siguiendo las pautas publicadas [127], determinamos los volúmenes de interés (VOI) para el espacio modelo del MCD a partir de los resultados obtenidos en el MLG. Específicamente, extrajimos series temporales de tres picos de activación prefrontales distintos, la corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC) derecha, la corteza prefrontal

dorsomedial (dmPFC) izquierda, y la corteza orbitofrontal izquierda (OFC), que mostraron diferencias de activación significativas en el contraste *Regular vs. Experimentar*, así como de un clúster correspondiente a la amígdala derecha, que se activó significativamente en el contraste *Experimentar>Observar*. Los VOIs se definieron como esferas de 4 mm de radio centradas en las coordenadas máximas del análisis de nivel de grupo (segundo nivel). A continuación, identificamos el valor máximo local dentro de estos VOIs para cada participante utilizando un umbral no corregido de $p < 0,05$. Los picos a nivel de participante debían estar, no obstante, a un máximo de 8 mm de distancia de los máximos a nivel de grupo. Utilizando estos criterios, de nuestra muestra de 102 mujeres adultas, se extrajo información de los VOIs de 33 pacientes con obesidad (OB) y 36 controles sanos (CS), que se incluyeron en nuestro análisis final de MCD.

Especificación del espacio modelo

El espacio de modelos candidatos se especificaron utilizando MCD 12.5 en SPM 12 (v7771). Los modelos MCD contienen tres componentes: conexiones endógenas entre regiones, también conocidas como parámetros intrínsecos (matriz MCD.A), efectos moduladores sobre estas conexiones o parámetros extrínsecos por una condición de tarea (MCD.B), y entradas impulsoras (MCD.C) para las propias regiones [128]. Como se describió anteriormente, las regiones incluidas en el modelo fueron la amígdala derecha, la dlPFC derecha, la dmPFC izquierda, y la OFC izquierda. Se creó un modelo completo para cada participante (es decir, $4^2 = 16$ parámetros de conectividad), asumiendo conexiones endógenas bidireccionales (matriz MCD.A) y modulación bidireccional mediante reevaluación cognitiva (*Regular*) entre todas las regiones. Se asumió la entrada impulsora de la reactividad emocional (*Experimentar*) para la amígdala derecha (matriz MCD.C).

Estimación del modelo Paramétrico Empírico de Bayes (PEB)

Después de esta especificación, utilizando un marco PEB para MCD, todos los parámetros de conectividad individuales de interés se probaron a nivel de grupo para caracterizar cómo el IMC tenía se relacionaba con las diferencias individuales en los circuitos

neuronales. En el marco del PEB, esto se completa comparando iterativamente diferentes modelos reducidos. Definimos cinco modelos, que diferían en qué vías *Regular* ejercían una influencia moduladora. Estos se basaron en marcos teóricos predominantes de regulación de las emociones (Figura 7), que describen un sistema de evaluación de la corteza prefrontal de arriba hacia abajo que actúa sobre la amígdala [129], e incluyeron:

• Un modelo completo, con *Regular* modulando todas las conexiones, incluidas las conexiones entre regiones prefrontales.

• Un modelo bidireccional, en el que *Regular* modula todas las conexiones desde la amígdala hasta la dlPFC, la dmPFC y la OFC, y viceversa, excluyendo las conexiones entre las regiones prefrontales.

• Un modelo cortical, donde *Regular* moduló las conexiones de la dlPFC, dmPFC y OFC a la amígdala.

• Un modelo subcortical, donde *Regular* moduló las conexiones desde la amígdala a la dlPFC, dmPFC y OFC.

• Y un modelo nulo, sin ninguna modulación frontoamigdalar por parte de *Regular*.

Se utilizó la comparación de modelos bayesianos (BMC) para comparar el modelo PEB completo con los modelos PEB anidados. Por último, calculamos el promedio del modelo bayesiano (BMA), el promedio de los valores de los parámetros en todos los modelos ponderados por la probabilidad posterior (Pp) de cada modelo. El BMA se estableció como umbral para retener solo los parámetros con un Pp > 75% [130] para determinar el modelo óptimo (ganador) de entre los modelos candidatos.

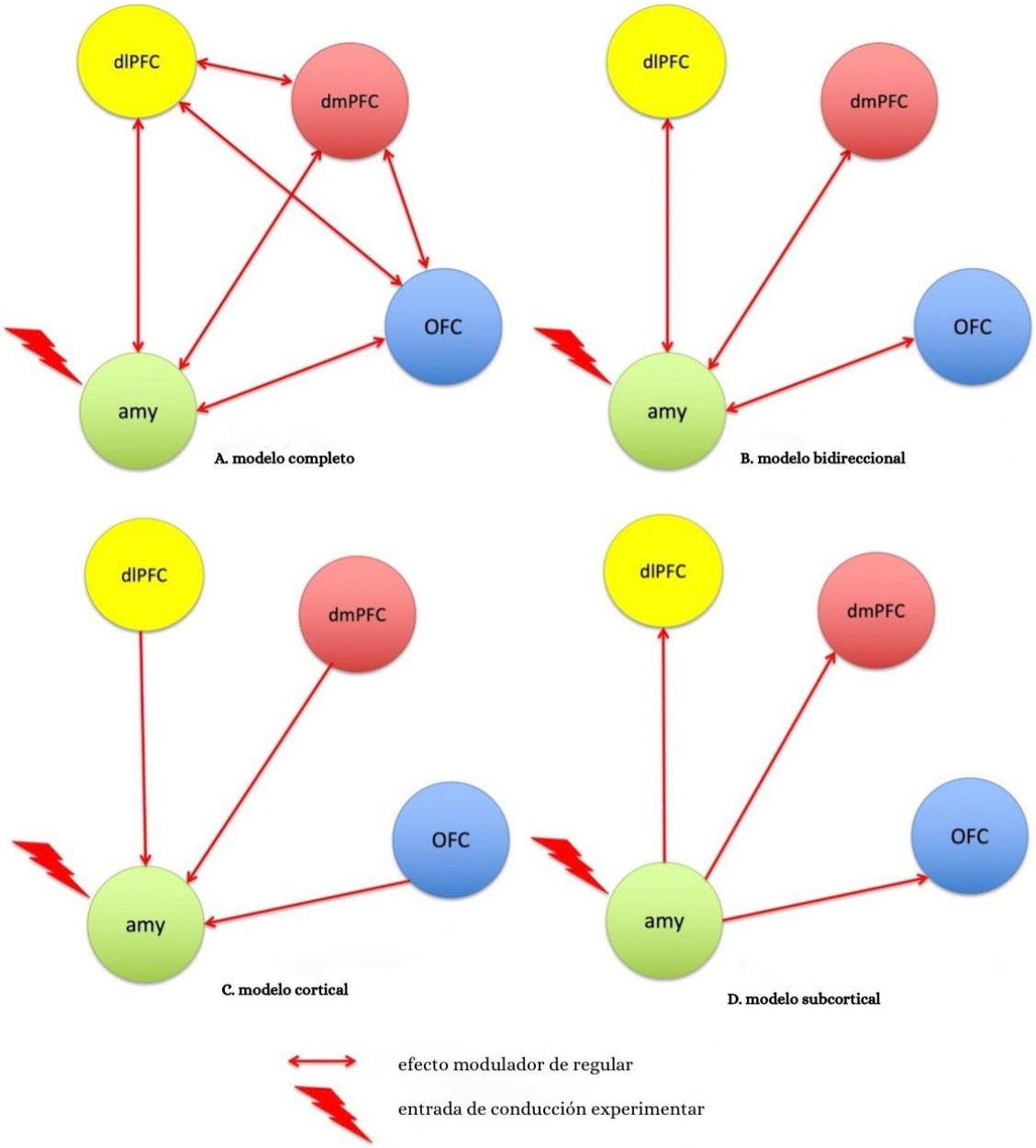


Figura 7. Modelos PEB candidatos. Modelos PEB anidados que diferían en la ubicación de la modulación por *Regular*. Los nodos que componían los modelos eran la amígdala derecha (verde), la corteza prefrontal dorsolateral derecha (dlPFC: amarillo), la corteza prefrontal dorsomedial izquierda (dmPFC: rojo) y la corteza prefrontal orbitofrontral izquierda (OFC: azul). Todos los modelos asumieron una conectividad intrínseca bidireccional entre regiones y una entrada impulsora de *Experimentar* hacia la amígdala. (A) El modelo completo está completamente modulado en todas las conexiones por *Regular*. (B) En el modelo bidireccional, *Regular* modula todas las conexiones desde la amígdala a dlPFC, dmPFC y OFC, y viceversa. (C) En el modelo cortical solo las desde dlPFC, dmPFC y OFC a la amígdala fueron moduladas por *Regular*. (D) *Regular* solo moduló las conexiones desde la amígdala a la dlPFC, dmPFC y OFC.

4.2 Métodos estudio 2

Participantes

La muestra estuvo compuesta por 73 individuos entre 60 y 76 años. Estos se dividieron en tres grupos, que consistían en 23 pacientes con diagnóstico primario de trastorno depresivo mayor (TDM) en la vejez (9 hombres), 22 con deterioro cognitivo leve amnésico (DCL-a) (6 hombres), y 28 controles sanos (CS) (10 hombres). Los sujetos de los grupos clínicos fueron reclutados en el Servicio de Psiquiatría y Neurología del Hospital Universitario de Bellvitge en Barcelona, España. Todos los individuos fueron entrevistados con la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) [120] y el Mini Examen del Estado Mental (MMSE), utilizados como pruebas de detección de alteraciones psicopatológicas y en la función cognitiva. El trastorno depresivo mayor fue diagnosticado según los criterios del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) para el TDM. El diagnóstico de deterioro cognitivo leve amnésico siguió los criterios de Petersen [131], que incluyen: (1) quejas de pérdida de memoria confirmadas por informantes; (2) deterioros objetivos de la memoria a largo plazo; puntuaciones 1,5 desviaciones estándar (ds) por debajo de la edad media y valores normativos ajustados por educación en la prueba de recuerdo demorado de la Escala de Memoria Wechsler III (WMS-III) [132]. La versión española breve de la *Geriatric Depression Scale* (GDS) [133] y de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) [134] se administraron para evaluar la gravedad de la depresión, pero no con fines diagnósticos. Los participantes con DCL-a carecían de comorbilidades pasadas o presentes con TDM, mientras que siete de los 23 pacientes con TDM presentaban diagnósticos concurrentes de DCL-a.

Los criterios de exclusión para los participantes del estudio incluyeron:

(1) edades <60 o >76 años,

(2) diagnóstico pasado o actual de otros trastornos psiquiátricos importantes, incluido el abuso o dependencia de sustancias (excepto nicotina),

(3) discapacidad intelectual/trastornos del desarrollo neurológico,

(4) trastornos neurológicos,

(5) puntuación isquémica de Hachinski > 5 para excluir individuos con una alta probabilidad de déficits cognitivos de origen vascular,

(6) presencia de demencia según los criterios del DSM-IV y/o una puntuación de la valoración clínica de la demencia > 1,

(7) afecciones médicas graves,

(8) terapia electroconvulsiva en el año anterior,

(9) afecciones que impidiesen la evaluación neuropsicológica o llevar a cabo el procedimiento de resonancia magnética (por ejemplo, ceguera, sordera, claustrofobia, marcapasos o implantes cocleares) y

(10) anomalías graves en la resonancia magnética.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario de Bellvitge (referencia PR156/15, 17 de febrero de 2016), y se realizó de acuerdo con los estándares éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores (revisada en 2013). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.

Protocolo de resonancia magnética

Obtuvimos IRM-RE utilizando un escáner 3T Philips Ingenia (Philips Healthcare, Países Bajos), equipado con una bobina de cráneo de 32 canales. La secuencia consistió en 240 volúmenes de imágenes ecoplanares potenciadas en T2* (excluyendo los cuatro volúmenes *dummy* iniciales) que comprendían 40 cortes intercalados adquiridos en la dirección axial oblicua perpendicular al piso del cuarto ventrículo: tiempo de repetición = 2000 ms: tiempo de eco = 25 ms: ángulo de giro), angúlo = 90°: vóxeles isotrópicos de 3 mm: campo de visión = 24 cm, matriz de 80x80 píxeles. Para fines de referencia anatómica y preprocesamiento de imágenes, también adquirimos para cada participante una secuencia de eco de gradiente con recuperación de inversión tridimensional anatómica ponderada en T1 de todo el cerebro (233 cortes, TR = 10,46 ms, TE = 4,79 ms, ángulo de giro = 8º, FOV = 24 cm, vóxeles isotrópicos de 0.75 mm). Todos los sujetos se sometieron a sesiones de

escaneo idénticas en dos momentos de tiempo; al inicio del estudio y aproximadamente dos años después.

Eliminación del movimiento y preprocesamiento de los datos de imagen

En primer lugar, se eliminó el movimiento de las series temporales funcionales utilizando la caja de herramientas BrainWavelet v2.0 [125] Luego, utilizando MATLAB versión 12.5 (R2017b) (The MathWorks Inc, Natick, Massachusetts) y la caja de herramientas CONN-fMRI Functional Connectivity versión 17 basada en MATLAB [126], implementado en SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Londres, Reino Unido: www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), realizamos los pasos estándar para el preprocesameinto de los datos funcionales de cada participante: corrección del tiempo de corte, realineación de la imagen al volumen medio, normalización espacial según el estándar del MNI (remuestreado a 2 mm^3), y suavizado espacial (núcleo gaussiano de 8 mm).

A continuación del preprocesamiento, se eliminaron los datos del movimiento residual y del ruido fisiológico. Los pasos de eliminación de ruido incluyeron una eliminación temporal, una regresión de los factores de confusión (es decir, el efecto de los pequeños efectos de rampa de la señal BOLD al comienzo de cada sesión de escaneo y los seis parámetros de realineación del cuerpo rígido, así como sus derivados de primer orden), el controlmos por la materia gris total, la eliminación de la tendencia lineal, y el filtrado de paso de banda (0,008–0,09 Hz).

Registros longitudinales por pares

Se llevaron a cabo registros longitudinales por pares entre las exploraciones estrcuturales de los dos puntos temporales utilizando un modelado difeomórfico simétrico [135] para evaluar el cambio volumétrico en el tiempo. Este paso incorporó una corrección de campo de sesgo para minimizar los efectos de la falta de homogeneidad de intensidad [136]. Este algoritmo generó, para cada par de imágenes, una imagen promedio y un mapa de diferencias jacobianas. La imagen promedio se segmentó con el algoritmo Nuevo

Segmentado [137] para aislar los vóxeles de MG y para identificar específicamente los cambios de volumen en MG. Los vóxeles de MG de la imagen promedio segmentada se multiplicaron por el mapa de cambio de volumen regional (por lo que nos centramos en los cambios de volumen longitudinales de MG). A continuación, obtuvimos una plantilla específica de nuestra muestra de estudio (en espacio MNI) utilizando un Algoritmo de Registro Anatómico Difeomórfico Mediante Álgebra de Lie Exponencial, [138] [139] que se usó para normalizar espacialmente los mapas de cambio de volumen de MG. Es importante destacar que no se realizó ninguna modulación (es decir, restauración de volumen) después de la normalización a la plantilla MNI. Finalmente, las imágenes resultantes se suavizaron con un núcleo gaussiano isotrópico de 8 mm de ancho completo a la mitad de la altura máxima.

Las comparaciones de grupos entre pacientes (TDM y DCL-a) y CS se realizaron mediante una comparación vóxel a vóxel de prueba *t* de dos muestras de todo el cerebro, con la edad y el sexo como covariables de confusión, para identificar áreas de mayor y menor anormalidad. Dado el carácter exploratorio de este análisis, la significación estadística se estableció utilizando un umbral de detección de picos a nivel de vóxeles basado en una $p = 0,001$ sin corregir para comparaciones múltiples.

Selección de VOIs y extracción de series temporales

Incluimos siete nodos diferentes en nuestros análisis funcionales, como se muestra en la Figura 8, Panel A:

- tres regiones con una disminución de volumen en el estudio longitudinal, y
- cuatro coordenadas del locus coreulus (LC) extraídas de un atlas publicado [140] correspondientes a la ubicación bilateral de las divisiones rostral y caudal del núcleo.

Las tres regiones de disminución de volumen fueron identificadas a partir del análisis longitudinal descrito en el punto anterior: la corteza de asociación visual (VAC), el precúneo (PCUN), y la corteza parahipocampal (PHC), todas ubicadas en el hemisferio derecho. Los cuatro nodos del LC fueron el locus coreulus rostral derecho (LCroR), locus coreulus caudal

derecho (LCcaR), locus coreulus rostral izquierdo (LCroL), y locus coreulus caudal izquierdo (LCcaL). En la Tabla 2 se presentan las coordenadas detalladas de estos nodos en espacio MNI.

Para extraer las series temporales BOLD correspondientes a los VOI mencionados, se utilizaron los datos preprocesados para obtener los residuos de un MLG. Se agregaron al MLG veinticuatro parámetros de movimiento de la cabeza [141] y las señales de sustancia blanca/líquido cefalorraquídeo como regresores de confusión. Finalmente, seleccionamos las coordenadas MNI como el centro de una esfera de 8 mm para calcular la variable propia principal específica del sujeto y corregir las confusiones.

Coordenadas MNI			
Regiones	*x*	*y*	*z*
PCUN	15	-45	57
VAC	27	-80	36
PHC	30	-23	-23
LCroR	2	-35	-17
LCcaR	4	-39	-25
LCroL	-2	-36	-18
LCcaL	-4	-38	-25

Tabla 2. Ubicación de los VOI incluidos en el espacio de modelo del MCD. MNI, Instituto Neurológico de Montreal; PHC, corteza parahipocampal; VAC, corteza de asociación visual; PCUN, precuneus; LCroR, locus coeruleus rostral derecho; LCcaR, locus coeruleus caudal derecho; LCroL, locus coeruleus rostral izquierdo; LCcaL, locus coeruleus caudal izquierdo.

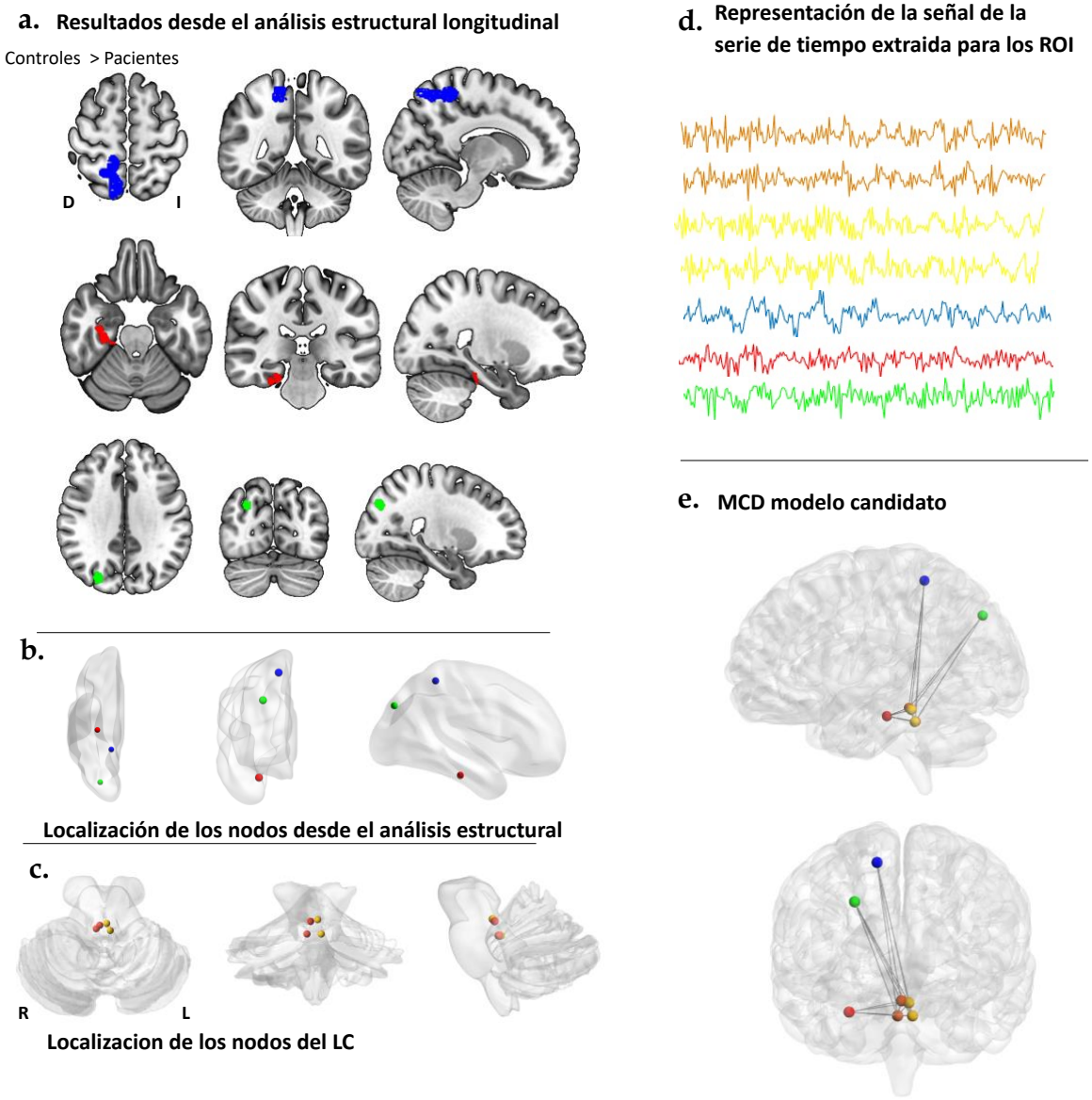


Figura 8. Procesamiento de análisis de conectividad efectiva.

a. Regiones que exhibieron diferencias significativas en los análisis de datos estructurales longitudinales.b. VOIs o semillas de interés seleccionados a partir de los análisis estructurales de 'a'. Los VOIs incluyen la corteza parahipocampal (PHC) en rojo, la precuneus (PCUN) en verde claro y la corteza de asociación visual (VAC) en azul. c. Además, se eligieron nodos de 4 divisiones del locus coeruleus (LC), con porciones rostral y caudal derecha en naranja e izquierda en amarillo.d. Datos de series temporales extraídos de cada uno de los nodos mencionados en 'b' y 'c', que se utilizaron para realizar modelos causales dinámicos espectrales.

e. El modelo asume una conectividad intrínseca entre las diferentes divisiones del LC y las regiones del cerebro que exhibieron disminuciones de volumen diferenciales entre pacientes y controles a lo largo del tiempo

Modelado de redes neuronales: modelado causal dinámico espectral (MCDe)

Los análisis MCDe se realizaron utilizando las funciones de MCD 12.5 revisión 7497 implementadas en SPM12. El MCDe se considera un marco analítico basado en modelos que permite inferir las conexiones causales intrínsecas entre regiones específicas a través de la densidad espectral cruzada [59]. El MCDe calcula el acoplamiento endógeno entre regiones sin ninguna entrada experimental específica basada en tareas, y tiene mayor eficiencia computacional y sensibilidad a las diferencias entre grupos. Para abordar nuestras principales hipótesis, nos centramos en análisis de MCDe que evaluaron los cambios en la conectividad efectiva modulada por el tiempo en los grupos DCL-a o TDM.

Análisis MCDe de primer nivel

En el primer nivel, basado en los estudios de las vías eferentes desde el LC [142] proponemos un modelo con solo conexiones (unidireccional) que parten desde los cuatro nodos del LC hacia las tres regiones corticales y conexiones bidireccionales entre los nodos del LC (es decir, 31 parámetros de conectividad, incluidas siete autoconexiones inhibidoras). A continuación, invertimos (es decir, estimamos) los MCD utilizando MCDe, que se ajusta a la densidad espectral cruzada compleja utilizando un modelo de ley de potencia parametrizado de fluctuaciones neuronales endógenas [60]. Este análisis proporciona medidas de las interacciones causales entre regiones, así como la amplitud y el exponente de las fluctuaciones neuronales endógenas dentro de cada región.

Análisis MCDe de segundo nivel

Para caracterizar las diferencias entre grupos en los circuitos neuronales, se especificaron modelos jerárquicos sobre los parámetros dentro de un marco PEB para MCD [143] que consiste en un primer nivel de modelado de efectos dentro del sujeto (MCD específico del sujeto), un segundo nivel para modelar los efectos del grupo, y, finalmente, un

tercer nivel para identificar puntos en común y diferencias entre los grupos. Se utilizó la Reducción del Modelo Bayesiano (BMR) para probar todos los modelos reducidos dentro de cada modelo PEB (suponiendo que podría existir una combinación diferente de conexiones y "podando" los parámetros redundantes del modelo). Los parámetros de los 256 mejores modelos podados se promediaron y ponderaron según su evidencia (es decir, promedio de modelos bayesianos, BMA) para generar estimaciones finales de los parámetros de conexión.

Matriz de diseño en el esquema PEB

En cuanto al análisis de la estructura del modelo, los tres grupos de estudio se sometieron a dos exploraciones por IRM: una de referencia (PRE) y un seguimiento dos años después (POST), ver Figura 9a. En el primer nivel (dentro de los participantes) se estimó e invirtió el modelo para cada participante, en el segundo nivel (efectos de grupo) especificamos una matriz de diseño con 2 regresores para cada uno de los grupos (Figura 9b): (1) modelado para la media del grupo, y (2) diferencias en el punto de tiempo de adquisición (PRE = 1, POST = −1). El tercer nivel, representando en la figura 9b, (enfoque PEB de PEB) se realizó para extraer las conexiones efectivas que describieran mejor el efecto de grupo promedio (CS, DCL-a y TDM) y diferencias grupales (DCL-a vs CS y TDM vs CS). Tratamos los efectos (es decir, las fortalezas de las conexiones y sus cambios) con una probabilidad posterior > 0,95 como significativos para fines de presentación de resultados. Los resultados del PEB y el PEB de PEB se representan en las Figuras 9c y 9d respectivamente.

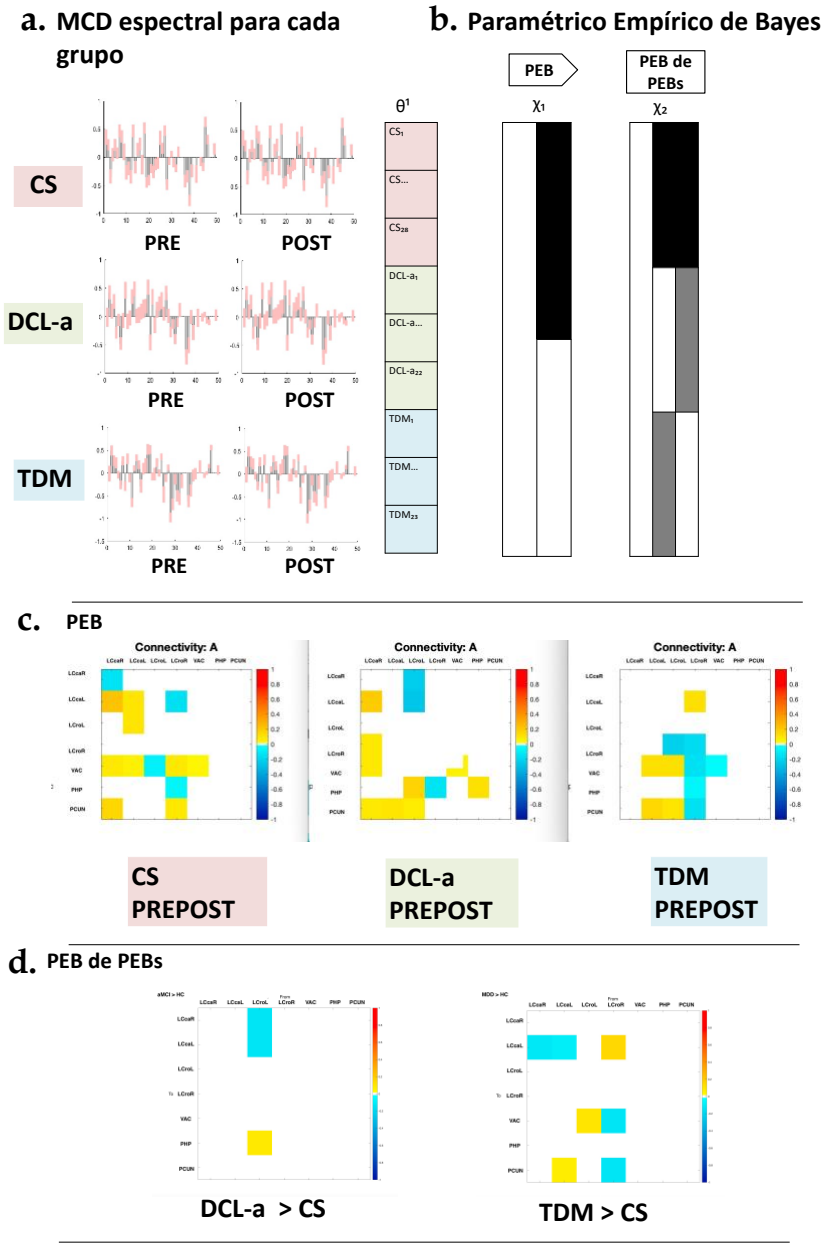


Figura 9. Diseño del análisis Paramétrico Empírico de Bayes (PEB).
a. Presentación de los resultados del modelado causal dinámico espectral (MCDe) que abarca 31 parámetros estimados. b. Estos resultados se analizaron mediante el análisis Paramétrico Empírico de Bayes (PEB) para explorar los efectos a nivel de grupo a lo largo del tiempo. El análisis emplea un modelo lineal general de parámetros de conectividad, ilustrado por la matriz de diseño χ_1, que representa el tiempo (PRE-POST), y por χ_2, que tiene en cuenta los efectos de grupo, las adquisiones al principio del estudio (PRE), y el seguimiento de dos años (POST). c. Muestra los parámetros estimados para PEB, centrándose en los efectos del tiempo. d. Presenta los parámetros estimados para PEB de PEB, enfatizando los efectos de grupo.

5. Resultados

En esta sección se resumen los principales hallazgos de los dos estudios realizados en esta tesis.

5.1 Estudio 1

Resultados sociodemográficos y clínicos.

La información sociodemográfica de la muestra del estudio se resume en la Tabla 3. Como se esperaba, los participantes con obesidad tenían un porcentaje de grasa corporal y un IMC significativamente mayores que los controles (p <0,001). Los participantes con un IMC superior a 30 eran mayores que aquellos con un IMC inferior a 30 (p < 0,001), y las puntuaciones DERS también fueron significativamente más altas en el grupo de obesidad en comparación con los participantes de peso normal (p < 0,001).

	CS n=36 Media	**DS**	**OB n=33 Media**	**DE**	**t**	***p***
Edad (años)	31,64	10,54	41,61	9,63	4,08	<**0,001**
IMC	21,04	2,01	43,92	6,50	19,11	<**0,001**
Porcentaje de grasa corporal	14,02	2,23	55,48	12,83	17,64	<**0,001**
DERS	65,08	14,03	85,91	23,53	4,41	<**0,001**

Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra. CS, control sano; DE, desviación estándar; DERS, Escala de dificultades en la regulación emocional; IMC, índice de masa corporal; OB, obesidad.

Resultados de comportamiento durante la tarea de resonancia magnética funcional

Las calificaciones de los participantes en la tarea de regulación emocional demostraron que el afecto negativo fue significativamente mayor durante la condición *Experimentar* (media = 3,71 ± 0,91) en comparación con la condición *Observar* (media = 1,52 ± 0,76: p < 0,001), lo que indica una reactividad emocional significativa entre los participantes. Es importante destacar que el afecto negativo se redujo significativamente durante la condición *Regular* en comparación con la condición *Experimentar*, lo que indica una reevaluación cognitiva exitosa entre los participantes (media = 3,18 ± 1,08: p <0,001).

MLG

Identificamos activaciones significativas en la corteza prefrontal durante el contraste *Regular > Experimentar*, mientras que se observó una activación significativa de la amígdala en el contraste *Experimentar > Observar*. Seleccionamos los valores máximos de estos dos contrastes para definir nuestros VOI y extraer las series temporales (amígdala derecha, dlPFC derecha, dmPFC izquierda y OFC izquierda) para nuestro modelo MCD. Estos VOIs se representan en la Figura 10 y las coordenadas MNI para estas regiones se presentan en la Tabla 4. Para más información, en la Tabla 5 se presentan los resultados completos de MLG.

Región	Coordenadas MNI [*x* *y* *z*]			t	Grupo Ke
amígdala derecha	20	-2	-18	10,58	904
dmPFC izquierdo	-32	-2	60	3,88	42
dlPFC derecho	36	32	36	4,88	1187
OFC izquierdo	-18	42	-16	5,69	2043

Tabla 4. Ubicación de los máximos según el análisis MLG para toda la muestra, que fueron los VOI incluidos en el espacio modelo MCD. Nota: Los resultados de MLG contrastan imágenes para ambos grupos de participantes. Se obtuvieron tres clústers prefrontales diferentes, el dlPFC derecho, el dmPFC izquierdo y la corteza orbitofrontal izquierda (OFC), que mostraron aumentos significativos de activación en el contraste Regular>Experimentar, y un clúster en la amígdala derecha, que se activó significativamente en el contraste Experimentar>Observar. P_{FDR} <0,05, umbral de extensión de grupo de 10 vóxeles (Ke ≥ 10 vóxeles). Ke, Extensión del clúster en vóxeles. MNI, Instituto Neurológico de Montreal.

Contraste	Tamaño de clúster	p_{FDR}	t-valor máximo	x	y	z	Región del cerebro
Regular>Experimentar	2043	0,004	5,69	-18	42	-16	Frontal_Sup_Orb_L
				18	40	-18	Caudate_R
				20	48	-10	Frontal_Orb_R
	1187	0,006	4,88	36	32	36	Frontal_Mid_R
				26	18	48	Frontal_Sup_R
				48	16	40	Frontal_Mid_R
	260	0,007	4,55	-58	-54	28	SupraMarginal_L
	646	0,007	4,51	60	-52	28	Angular_R
				56	-50	36	Angular_R
				48	-48	32	Angular_R
	111	0,012	4,01	-46	-44	50	Parietal_Inf_L
	42	0,343	3,88	-32	-2	60	Frontal_Mid_R
				-28	8	58	Frontal_Mid_L
	64	0,015	3,86	8	34	26	Cingulum_Ant_R
	67	0,017	3,78	68	-32	-6	Temporal_Mid_R
	17	0,023	3,60	50	32	-16	Frontal_Inf_Orb_R
	19	0,028	3,50	-42	14	48	Frontal_Mid_L
				-44	6	50	Precentral_L
	26	0,028	3,50	52	-28	44	Postcentral_R
	30	0,030	3,46	-62	-34	34	SupraMarginal_L
	22	0,033	3,41	38	42	-6	Pars_Orb_R
	11	0,034	3,30	-54	-44	-4	Temporal_Mid_L
	28	0,034	3,39	8	-54	50	Precuneus_R
Experimentar>Regular	13031	0,000	8,42	44	-68	-2	Temporal_Mid_R
				40	-46	-22	Fusiform_R
				-6	-90	18	Cuneus_L
	270	0,001	4,65	0	66	-12	Frontal_Med_Orb_L
	272	0,002	4,24	0	-56	-46	Cerebelum_L
	55	0,009	3,68	-18	-46	-50	Cerebelum_L
	124	0,014	3,49	-42	22	-20	Temporal_Pole_Sup_L
				-56	10	-10	Temporal_Pole_Sup_L
	129	0,018	3,37	-48	-8	14	Rolandic_Oper_L
				-36	-14	20	Insula_L
	32	0,019	3,34	28	-78	-36	Cerebelum_Crus1_R
	34	0,024	3,23	18	-54	-54	Cerebelum_R
	18	0,026	3,17	-30	-56	-4	Fusiform_L
	11	0,038	2,98	2	-78	-16	Vermis
Experimentar>Observar	9701	0,000	17	44	-68	-4	Temporal_Inf_R
				42	-52	-18	Fusiform_R
				-40	-48	-22	Fusiform_L
	904	0,000	10,58	20	-2	-18	Amygdala_R
				-12	-26	-12	S Nigra L
				8	-14	-16	Ventral_Diencephalon_R
	115	0,000		0	-84	16	Cuneus_L
	44	0,000		-2	-52	30	Cingulum_Post_L
	37	0,000		-2	56	24	Frontal_Sup_Medial_L
	19	0,000		-42	-18	-4	Temporal_Sup_L
	16	0,000		2	58	-26	Rectus_R

Tabla 5. Activaciones para la tarea de reevaluación cognitiva. Solo se reportan clústers de 10 o más vóxeles. Regiones del cerebro determinadas utilizando el atlas anatómico automatizado (AAL), extraído de WFU PickAtlas [144], [145].

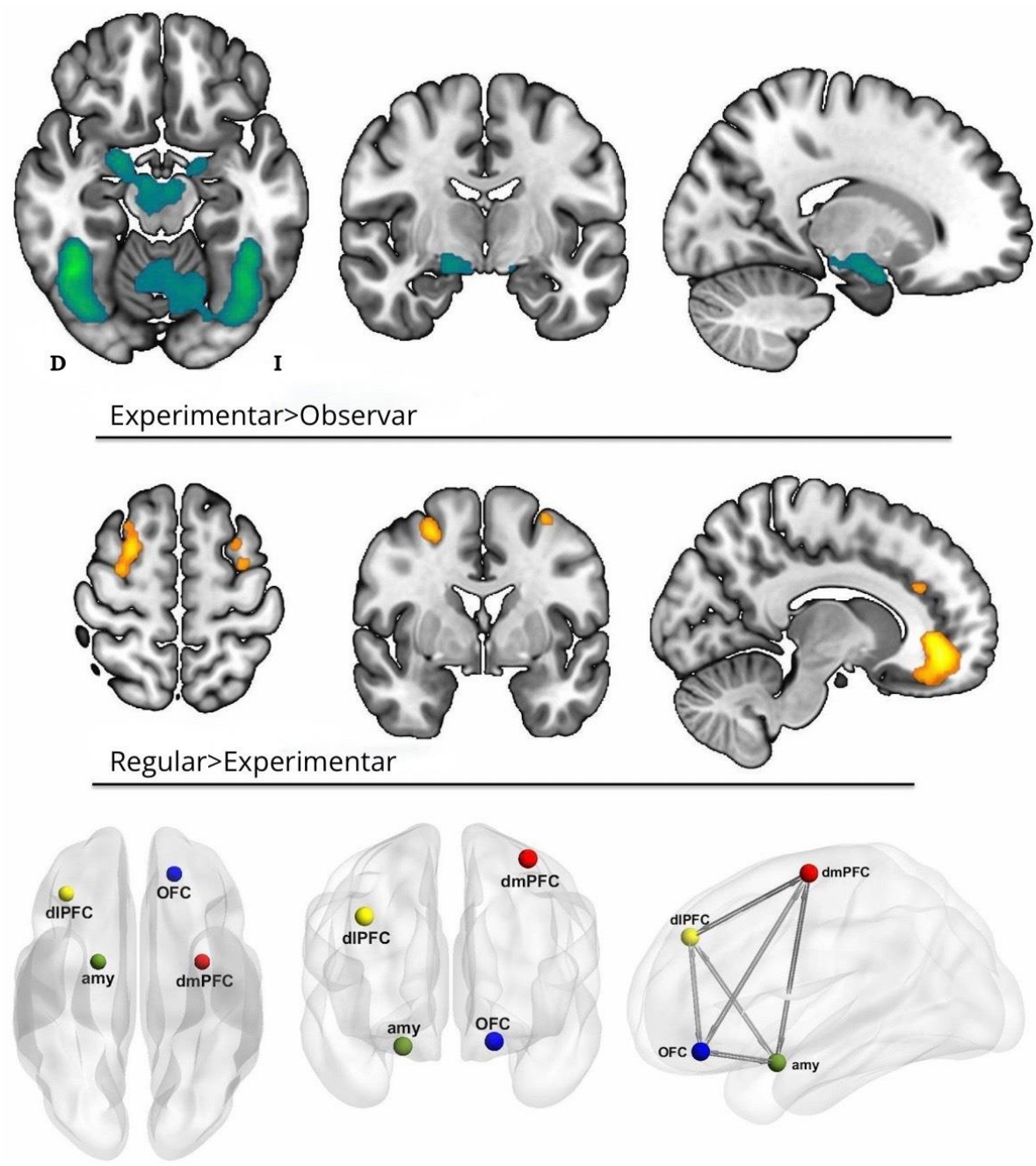


Figura 10. Resultados de MLG y ubicación de los nodos en el MCD. La primera y segunda fila representan los resultados de MLG de los contrastes *Experimentar* versus *Observar* y *Regular* versus *Experimentar*, respectivamente, en ambos grupos de estudio, con un umbral de significación $P_{FDR} < 0{,}05$, y una extensión de clúster de 10 vóxeles ($K_e \geq 10$ vóxeles). La tercera fila muestra los nodos incluidos en el espacio modelo MCD: la amígdala derecha (verde), la corteza prefrontal dorsolateral derecha (dlPFC: amarillo), la corteza prefrontal dorsomedial izquierda (dmPFC: rojo), y la corteza prefrontal orbitofrontral izquierda (OFC: azul). La última imagen es la representación de nuestro modelo asumiendo conectividad intrínseca bidireccional entre todos los nodos MCD. D, Hemisferio derecho; I Hemisferio izquierdo.

Diferencias asociadas al IMC en la conectividad frontoamigdalar durante la reevaluación cognitiva

El modelo cortical explicó mejor las diferencias en la modulación frontoamigdalar durante la reevaluación cognitiva debido al IMC con una probabilidad posterior del 80%. Los parámetros significativos del modelo se muestran en la Tabla 6. Como se muestra en la Figura 11, los participantes con un IMC más alto fueron menos efectivos para inhibir la actividad en la amígdala a través del OFC y el dmPFC durante la reevaluación cognitiva en comparación con aquellos con un IMC más bajo. La validación cruzada de dejar uno fuera reveló que el efecto modulador de la reevaluación cognitiva sobre la conectividad de la OFC a la amígdala tenía la capacidad de predecir un IMC más alto (Figura 12: $r(67) = 0,31$, $p < 0,005$). Por el contrario, se encontró una mayor modulación excitadora de la conectividad dlPFC-amígdala en participantes con un IMC más bajo.

	Parámetros del Modelo	Tamaño del efecto en Hz [90% IC]	Probabilidad Posterior (Pp)
Modulación por regulación emocional [B]	**IMC**		
	dlPFC-ami	-0,009 [0,- 0,02]	0,80
	dmPFC-ami	0,008 [0, 0,02]	0,80
	OFC-ami	0,013 [0, 0,03]	0,80

Tabla 6. Parámetros estimados para el MCD. Resultados de las modulaciones frontoamigdalares. Hz, herz; IC, Intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal; Pp, probabilidad posterior.

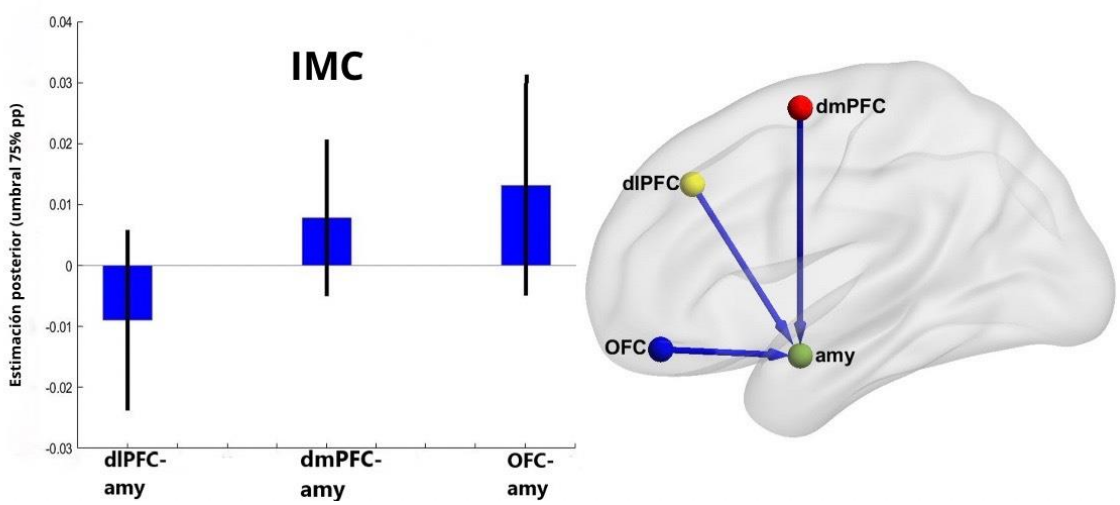


Figura 11. Efectos moduladores del MCD de segundo nivel por regulación emocional. Promedio de las diferencias de parámetros (BMA) debido al IMC. Panel A, diferencias debidas al IMC en el modelo cortical: en este modelo, *Regular* modula las conexiones de los tres clústers prefrontales con la amígdala derecha. Los gráficos de barras tienen un umbral para parámetros > 75% de probabilidad posterior (pp), y las barras de error corresponden a intervalos de confianza bayesianos del 90%, calculados a partir de la diagonal principal de la matriz de covarianza. Panel B, Se muestran los nodos estudiados: la amígdala derecha (verde), la corteza prefrontal dorsolateral derecha (dlPFC: amarillo), la corteza prefrontal dorsomedial izquierda (dmPFC: rojo), y la corteza prefrontal orbitofrontal izquierda (OFC: azul).

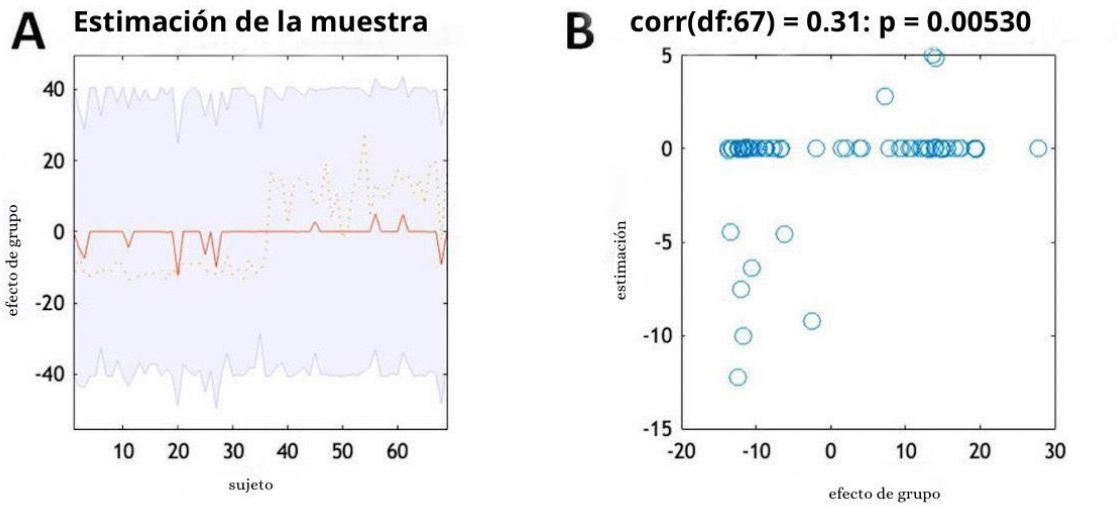


Figura 12. Validación cruzada de la modulación del OFC a la amígdala. Resultados de la validación cruzada de dejar uno fuera. A. La estimación de la validación de dejar uno fuera de la muestra para las puntuaciones de IMC para cada sujeto (línea roja) con un intervalo de confianza del 90% (área sombreada). La línea naranja discontinua es el efecto de grupo real. B. Las puntuaciones del IMC de los participantes se pueden predecir de manera confiable en función de su modulación de la OFC a la conectividad efectiva de la amígdala durante la regulación de las emociones ($p = 0{,}005$, $r = 0{,}31$). df, grados de libertad (degrees of freedom).

5.2 Estudio 2

Puntuaciones clínicas

El estudio incluyó un total de 73 participantes. Los resultados neuropsicológicos se presentan en la Tabla 7. Durante el período de seguimiento de dos años, tanto el grupo de pacientes con DCL-a como con TDM mostraron disminuciones significativas en las puntuaciones del MMSE. Además, el grupo con TDM mostró una puntuación notablemente más baja en la evaluación con la escala de severidad de depresión HDRS.

Análisis de datos estructurales

Los análisis longitudinales de MG basados en vóxeles de todo el cerebro y las comparaciones entre grupos revelaron distintas reducciones en el volumen de MG entre los grupos de pacientes. Específicamente, los pacientes (TDM y DCL-a) mostraron disminuciones del volumen de MG con el tiempo en las siguientes regiones del hemisferio derecho en comparación con los controles sanos: el precuneus (PCUN), el lóbulo occipital, que abarca la corteza visual motora y de asociación visual (VAC), y la corteza parahipocampal (PHP).

	TDM N=23	DCL-a N=22	Controles N=28	(valor p)*	TDM N=23	DCL-a N=22	Controles N=28	(valor p)*
	Características sociodemográficas inicio del estudio				**Características sociodemográficas dos años después**			
Edad, años: media (DE) [rango]	67,57 (4,25) [60-74]	70,14 (3,61) [61-76]	67,50 (3,90) [60-75]	H= 6,41 (0,040)	69,70 (4,14) [62-76]	72,18 (3,58) [63-77]	69,50 (3,97) [62-77]	H= 6,69 (0,035)
Sexo, mujeres: n (%)	17 (73,9)	13 (59,1)	18 (64.3)	X^2=1,12 (0,570)	17 (73,9)	13 (59,1)	18 (64,3)	X^2=1,12 (0,570)
	Características clínicas Inicio del estudio				**Características clínicas dos años después**			
HDRS: media (DE) [rango]	10,35 (5,83) [1-19]	6,45 (5,34) [0-19]	1,29 (2,93) [0-15]	H= 35,18 (<0,001)	3,96 (4,65) [0-16]	4,64 (6,54) [0-30]	1,86 (1,94) [0-7]	H= 5,38 (0,068)
GDS: media (DE) [rango]	5,57 (4,29) [0-12]	2,95 (2,26) [0-9]	1,32 (2,43) [0-12]	H= 20,81 (<0,001)	5,57 (4,28) [0-14]	3,14 (3,41) [0-15]	1,89 (2,57) [0-9]	H= 12,89 (0,002)
MMSE: media (DE) [rango]**	26,96 (2,18) [21-30]	25,64 (2,50) [20-29]	28,86 (1,41) [24-30]	H= 27,27 (<0,001)	25,39 (2.84) [19-29]	22,09 (4.51) [13-27]	28,79 (1.26) [25-30]	H= 43,27 (<0,001)
Memoria a largo plazo*: media (DE) [rango]**	6,39 (1,64) [4-10]	2,05 (1,29) [0-4]	8,39 (1,75) [6-12]	H= 53,24 (<0,001)	5,78 (2,70) [0-11]	2,09 (2,45) [0-7]	8,07 (1,76) [3-11]	H= 38,19 (<0,001)

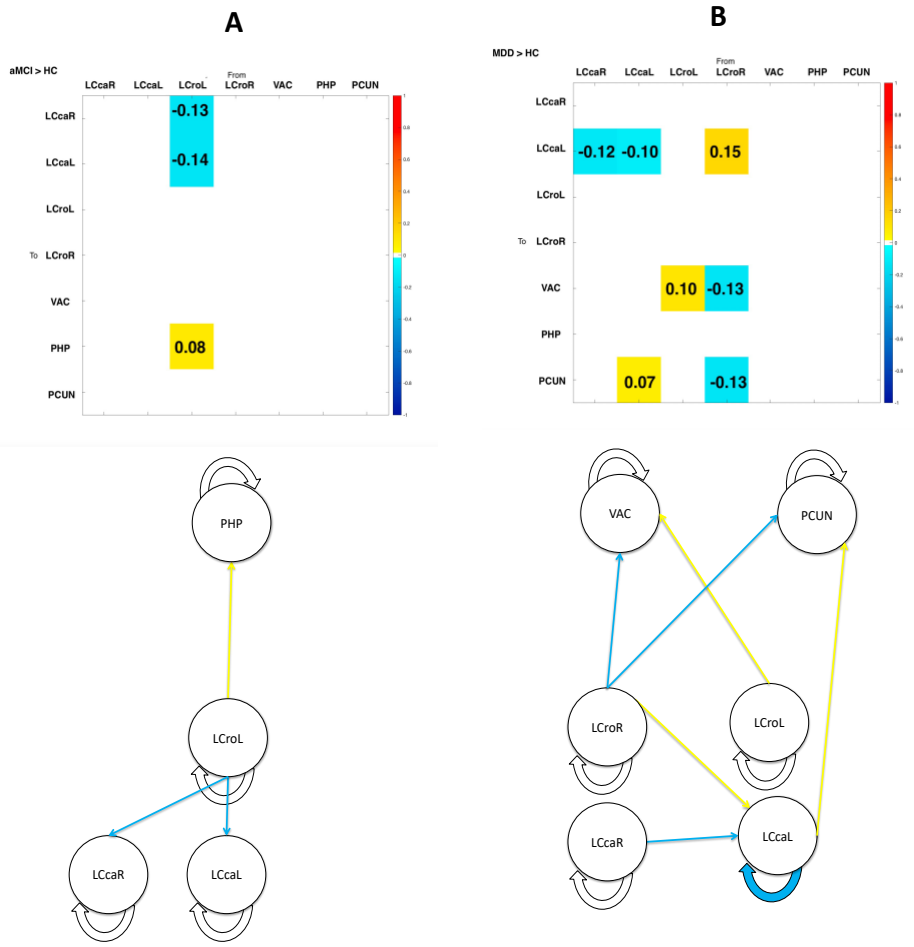
Tabla 7. Resumen de las características sociodemográficas y clínicas de la muestra del estudio.
Abreviaturas.
DCL-a: Deterioro Cognitivo Leve Amnésico; DE: Desviación Estándar; GDS: Escala de Depresión Geriátrica; HDRS: Escala de calificación de la depresión de Hamilton; MMSE: Mini Examen del Estado Mental; TDM: Trastorno de Depresión Mayor en la Vejez.
* El valor del estadístico corresponde a la prueba H de Kruskal-Wallis para variables continuas y a la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas.
** El punto de corte en la versión española del MMSE está ajustado por edad y años de escolaridad. Las puntuaciones superiores a 23 para personas alfabetizadas y superiores a 18 para iletrados indican un funcionamiento cognitivo general preservado.
*** Evaluado con la prueba de retardado de recuerdo de la *Weschler Memory Scale III* (WMS-III).

Modelado causal dinámico espectral y paramétrico empírico de Bayes

Mediante la aplicación del PEB, estimamos la conectividad extrínseca junto con las incertidumbres asociadas, la influencia del tiempo, y las diferencias entre los grupos de control y de pacientes (Tabla 8). Nuestro modelo se centró en las conexiones desde el LC a regiones que muestran diferencias significativas de volumen a lo largo del tiempo entre controles/pacientes. Al emplear la reducción del modelo bayesiano (BMR), simplificamos el modelo excluyendo conexiones que carecen de evidencia sustancial y posteriormente aplicamos el promedio del modelo bayesiano (BMA) para calcular una media ponderada de los parámetros derivados de la BMR. La Figura 13 ilustra el resultado del BMA y muestra estimaciones a nivel de grupo de las fortalezas de las conexiones de red, sus incertidumbres, y las probabilidades posteriores a un umbral del 95%.

La Figura 13A presenta la comparación de pacientes con DCL-a y controles sanos. Los pacientes con DCL-a presentan una disminución de la conectividad dentro del LC con el tiempo, que se extiende desde la región rostral hasta la región caudal bilateral. Simultáneamente se presenta un aumento de la conectividad efectiva en el tiempo desde el LC izquierdo hasta la corteza parahipocampal.

La Figura 13B muestra la diferencia entre sujetos con TDM y controles sanos, donde observamos una disminución en la conectividad efectiva a través de las regiones caudales de LC, y una mayor conectividad desde la porción rostral izquierda del LC a la porción caudal izquierda. El análisis de la conectividad desde el LC a las regiones corticales revela aumentos en las conexiones entre hemisferios y disminuciones en las conexiones entre el mismo hemisferio, que se originan predominantemente en el LC rostral y se extienden a la corteza de asociación visual y el precuneus del hemisferio derecho.



.

Figura 13. Resumen de los hallazgos de conectividad efectiva del análisis jerárquico paramétrico empírico de Bayes. En los Paneles A y B se ilustran la estimación de las interacciones tiempo x grupo. Las figuras proporcionan una visualización simplificada de los parámetros con una probabilidad posterior superior a 0,95. En ambos casos, las disminuciones en la conectividad efectiva a lo largo del tiempo se colorean en azul, mientras que los aumentos se colorean en amarillo. PHC, corteza parahipocampal; VAC, corteza de asociación visual; PCUN, precuneus; LCroR, locus coeruleus rostral derecho; LCcaR, locus coeruleus caudal derecho; LCroL, locus coeruleus rostral izquierdo; LCcaL, locus coeruleus caudal izquierdo.

Parámetros intrínsecos	Media (Hz)	95% IC
DCL-a vs CS		
LCroL → LCcaR	-0,13	-0,06 to -0,19
LCroL → LCcaL	-0,14	-0,05 to -0,20
LCroL → PHP	0,08	0,03 to 0,13
TDM vs CS		
LCcaR → LCcaL	-0,12	-0,04 to -0,18
LCcaL → LCcaL	-0,10	-0,02 to -0,16
LCroL → LCcaL	0,15	0,08 to 0,21
LCroL → VAC	0,10	0,05 to 0,15
LCroR → VAC	-0,13	-0,07 to -0,18
LCcaL → PCUN	0,07	0,01 to 0,13
LCroR → PCUN	-0,13	-0,06 to -0,13

Tabla 8. Estimaciones de parámetros MCD de conexiones intrínsecas en el PEB de segundo nivel. PHC, corteza parahipocampal; VAC, corteza de asociación visual; PCUN, precuneus; LCroR, locus coeruleus rostral derecho; LCcaR, locus coeruleus caudal derecho; LCroL, locus coeruleus rostral izquierdo; LCcaL, locus coeruleus caudal izquierdo. Los valores se miden en Hertz (Hz), con intervalo de confianza (IC) del 95%.

6. Discusión

En esta sección se resumen los principales hallazgos de los estudios de esta tesis, las limitaciones de la tesis y una aproximación a las implicaciones para la investigación futura.

El primer estudio utilizó el MCD para determinar cómo el IMC afecta la conectividad efectiva frontoamigdalar durante la reevaluación cognitiva. Encontramos pruebas sólidas que respaldan que un IMC más alto se asocia con una modulación inhibidora menos eficaz de la amígdala por las regiones de control prefrontales durante la reevaluación cognitiva. Específicamente, nuestros datos de series temporales de neuroimagen se explicaron mejor mediante un modelo en el que un IMC más alto estaba vinculado a una arquitectura de conectividad efectiva definida por una regulación negativa reducida de la actividad de la amígdala por parte de la OFC y la dmPFC. Además, encontramos que la dlPFC tenía efectos moduladores más fuertes sobre la amígdala en pacientes con un IMC más bajo.

Los modelos de circuitos de regulación de las emociones han postulado que la OFC actúa como la vía prefrontal principal en la modulación de la actividad de regiones subcorticales [146], lo que se ve facilitado por sus densas conexiones recíprocas con la amígdala a través del fascículo uncinado [147]. La OFC está implicada en el control inhibitorio y estudios recientes han destacado cómo la función de la OFC se ve afectada en individuos con un IMC más alto [148]. Al servir como un centro clave para asignar valor a las recompensas y orquestar la conducta alimentaria motivada [149], nuestra evidencia de una disminución de la modulación por parte de la OFC de la actividad de la amígdala durante la regulación emocional se alinea con los modelos predominantes de deterioro de la regulación emocional, y es indicativo de que la disfunción en esta vía posiblemente contribuye a déficits tanto en la regulación afectiva como en el control inhibitorio relacionado con los alimentos [150]. Además, el análisis de validación cruzada de los parámetros de conectividad efectiva entre la amígdala y la OFC demostró que los valores del IMC podían predecirse de manera confiable en función del grado en que los participantes fueron capaces de modular esta connexión. Investigaciones anteriores han identificado una disminución de la densidad de la materia gris de la OFC [151] y del volumen total de la OFC [152] en participantes con un IMC más alto. Por tanto, la función alterada de la OFC podría representar una característica

distintiva de un IMC más alto y un mecanismo a través del cual las propiedades reforzantes de los alimentos se utilizan para aliviar el afecto negativo. Esto está respaldado por una investigación traslacional reciente que identifica un circuito glutamatérgico entre el hipotálamo lateral y la OFC como una nueva vía neuronal anorexigénica sensible al estrés e involucrada en el control cortical de la ingesta de alimentos [153].

Se pueden establecer paralelismos entre nuestro hallazgo de alteraciones en la conectividad OFC-amígdala con otro resultado de nuestro estudio, la función alterada de la dmPFC durante el procesamiento afectivo [154]. Se ha descubierto que las alteraciones en ambas vías contribuyen a los déficits en la mentalización (es decir, la formulación de pensamientos que rodean los estados mentales internos y las intenciones) [155], aunque se entiende que la dmPFC está específicamente involucrada en la regulación de las emociones volitivas, como en el entrenamiento de neurofeedback, que conduce a un aumento en la conexión de arriba hacia abajo (*top-down*) de la dmPFC a la amígdala [156]. Se han descrito disminuciones en la actividad de la dmPFC durante la regulación emocional en otros trastornos psiquiátricos que a menudo son altamente comórbidos con la obesidad [157], incluidos los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad [158], la depresión [159], y el trastorno de ansiedad generalizada [160].

Nuestro estudio complementa investigaciones anteriores que demuestran que los cambios en la conectividad efectiva entre las regiones prefrontales dorsales y ventrales moderan la regulación de las emociones [161], ya que encontramos que la modulación de la dlPFC hacia la amígdala durante la reevaluación cognitiva se asoció con un IMC más bajo. Los procesos mediados por la dlPFC, como la memoria de trabajo, son esenciales para la ejecución exitosa de la reevaluación cognitiva, dado que las técnicas de control basadas en modelos (es decir, la manipulación y actualización de las evaluaciones) están respaldadas por este circuito [162]. En el contexto de la ingesta de alimentos, se ha descubierto que la actividad de la dlPFC después de una dieta predice el éxito de la dieta en pacientes con obesidad en un seguimiento de un año, lo que sugiere que la función alterada de la dlPFC puede ser la base de factores de riesgo como una regulación afectiva ineficaz y problemas en el control de impulsos [163]. Sin embargo, vale la pena señalar que los estudios anatómicos han demostrado que la dlPFC está escasamente conectado a la amígdala y tiene un número limitado de aferencias desde la amígdala [146]. Como tal, es probable que el impacto de la

actividad de la dlPFC sobre la amígdala se produzca a través de una vía o vías indirectas [164], lo que puede contribuir a la alteración del equilibrio entre los sistemas de control habituales y dirigidos a objetivos y entre los procesos de seguimiento internos y externos de las poblaciones con mayor IMC [165].

Este estudio representa un importante paso adelante para mejorar nuestra comprensión de cómo los mecanismos de regulación de las emociones podrían verse afectados en mujeres con un IMC más alto. Usando el MCD, mapeamos la direccionalidad de las vías fronto-amigdalares afectadas durante la reevaluación cognitiva y utilizamos una validación cruzada de dejar uno fuera para identificar qué circuitos pueden identificar de manera sólida un IMC más alto. Nuestros hallazgos se alinean y apoyan los modelos prevalentes de regulación emocional.

El segundo estudio empleó MCDe para examinar los cambios en la conectividad efectiva en estado de reposo durante un período de seguimiento de dos años en pacientes con DCL-a o TDM, afecciones asociadas con un riesgo elevado de desarrollar la EA. En comparación con un grupo de control sano, nuestros hallazgos revelaron distintos patrones de conectividad. En pacientes con DCL-a, observamos una disminución progresiva en la conectividad del LC a lo largo del tiempo, que se extiendió desde la región rostral izquierda hasta las regiones caudales bilaterales del LC. Simultáneamente, dentro del mismo grupo de pacientes, hubo un incremento de la conectividad efectiva con el tiempo desde el LC izquierdo hasta la corteza parahipocampal derecha. En las personas con TDM, observamos una disminución en la conectividad efectiva entre varias semillas caudales del LC en comparación con el grupo de control. Sin embargo, hubo un incremento de la conectividad con el tiempo desde la semilla LC rostral izquierda a la caudal izquierda. Las alteraciones en los patrones de conectividad con las regiones corticales estuvieron marcadas principalmente por aumentos con el tiempo en las conexiones entre hemisferios y disminuciones en las conexiones con regiones del mismo hemisferio, originadas predominantemente en el LC rostral, y extendiéndose a la corteza de asociación visual y el precuneus del hemisferio derecho.

Las reducciones de conectividad efectiva observadas desde la porción rostral izquierda a la caudal bilateral del LC en individuos con DCL-a son congruentes con otros

hallazgos recientes en el campo. Estos resultados son consistentes con otro estudio [169], donde se realizó un seguimiento de 2,5 años a personas con DCL-a o EA, y se identificó una reducción sustancial del volumen en el LC izquierdo, particularmente en su subregión rostral, al comienzo del estudio. En particular, esta reducción fue más pronunciada en sujetos con deterioro cognitivo leve que posteriormente evolucionaron a demencia, reflejando la reducción de volumen observada en el grupo con EA. Nuestros resultados también corroboran la evidencia post mortem en humanos, lo que sugiere una degeneración progresiva del LC en varias etapas de la EA, incluida la etapa preclínica [170]. También están alineados con los cambios dependientes de la edad en la conectividad funcional del LC [171]. Estos cambios podrían atribuirse a alteraciones morfológicas que afectan a las neuronas que contienen neuromelanina en la parte rostral del núcleo. Tales alteraciones pueden conducir a una reducción del tamaño celular y potencialmente provocar una pérdida de células, lo que, a su vez, podría estar asociado con cambios en sus proyecciones [172]. Otra posible explicación radica en la acumulación con la edad de proteínas con anomalías de plegamiento, lo que puede conducir a una futura neurodegeneración [173]. El LC ha sido identificado como un sitio temprano para el depósito de tau, y la acumulación de proteínas patológicas aumenta el riesgo de enfermedades neurodegenerativas como la EA [174]–[176]. Los estudios histológicos han informado que la distribución de proteínas patológicas, particularmente los ovillos neurofibrilares de tau, no es uniforme en todo el LC, y se afecta principalmente la porción rostral-dorsal, independientemente de los estadios de Braak, lo que se considera como un gradiente de pérdida y disfunción neuronal [177]–[179]. Los primeros cambios morfológicos en las neuronas del LC que contienen tau incluyen atrofia dendrítica gradual y alteraciones en la morfología axonal, indicativas de un transporte axonal deteriorado. Estos cambios pueden contribuir a una pérdida temprana de conectividad en la sección rostral del LC durante el proceso de envejecimiento.

En contraste con las reducciones en la conectividad intra-LC, observamos un aumento notable en la conectividad efectiva a lo largo del tiempo, específicamente desde el LC rostral izquierdo hasta la corteza PHP derecha. Una de las funciones esenciales del sistema de noradrenalina del LC es facilitar la recuperación de la memoria mediante la activación de las redes del hipocampo [180]. El aumento observado en la conectividad efectiva entre la región del LC izquierdo y la región PHP derecha podría interpretarse como evidencia convincente

de una reorganización funcional adaptativa. Esta reconfiguración adaptativa de la conectividad, dirigiendo su enfoque hacia procesos de codificación episódicos en pacientes con DCL-a, puede servir como un mecanismo compensatorio para contrarrestar las alteraciones tempranas de la memoria en el proceso neurodegenerativo. De hecho, dichas actividades compensatorias, incluido el aumento del metabolismo en las neuronas supervivientes o la reorganización de redes funcionales, se han documentado en las etapas iniciales de la EA [181]. Curiosamente, en controles sanos se ha descrito que la conectividad funcional en estado de reposo entre el LC y la PHC se correlaciona con la función de la memoria, en particular con mejores capacidades de codificación [182]. Además, un estudio reciente [183] sugiere una disminución en la covarianza estructural entre el LC rostral izquierdo y la PHP en pacientes con DCL-a, un hallazgo que se correlaciona notablemente con las puntuaciones del MMSE. En conjunto, estos hallazgos respaldan la teoría de la reserva noradrenérgica de Robertson [184]. Sin embargo, es importante reconocer que es imperativo realizar más investigaciones para descubrir las razones subyacentes a la pronunciada lateralización izquierda de los hallazgos de conectividad del LC en DCL-a. En particular, se han observado efectos similares en estudios de resonancia magnética estructural, incluso en sujetos cognitivamente intactos [109], [185], [186]. Por ejemplo, en un estudio centrado en visualizar diferencias relacionadas con la edad en el LC mediante resonancia magnética estructural [187], también se informaron hallazgos de lateralización izquierda.

El papel del locus coeruleus en la depresión ha sido firmemente establecido en investigaciones previas, que abarcan investigaciones sobre el agotamiento de las neuronas noradrenérgicas [172] y alteraciones en las vías de señalización intra y extraneuronales [188]. Más específicamente, la importancia del LC en la depresión reside predominantemente en su asociación con el desarrollo de ansiedad, contribuyendo así a la depresión inducida por el estrés [189]. Investigaciones previas en nuestro laboratorio utilizando la misma muestra de estudio, encontraron distintas alteraciones del LC en pacientes con TDM. Nuestra exploración inicial por resonancia magnética funcional reveló una reducción en la conectividad funcional del LC durante una tarea de *odball* (o de detección de estímulo extraño) [190]. Posteriormente, al emplear resonancia magnética estructural, revelamos una marcada disminución en la integridad estructural del LC entre los pacientes con TDM [191].

La desregulación del sistema noradrenérgico (NA) observada en el TDM tiene relevancia para la patogénesis de este trastorno [192], [193]. Estudios anteriores han informado de un aumento de la densidad y la sensibilidad de los receptores alfa-2 noradrenérgicos centrales en personas con depresión [194]–[196]. Es de destacar que el LC alberga la mayor densidad de receptores alfa-2 en el cerebro y estos receptores, entre otras funciones, desempeñan un papel fundamental en la autorregulación de la secreción de noradrenalina, gobernando aproximadamente el 80% de la distribución de noradrenalina a través del LC. En particular, se ha demostrado que esta región exhibe una elevada capacidad de unión al receptor alfa-2 en el TDM [197]. La desregulación persistente del sistema LC-NA se ha discutido en el contexto del estrés crónico y su sobreestimulación hormonal asociada [195]. Una posible explicación para esta desregulación radica en las disminuciones observadas en nuestro estudio con el tiempo en la conectividad dentro de las porciones caudales del LC. Particularmente digna de mención es la autoconexión reducida identificada en la porción caudal izquierda del LC, que se cree que induce la desinhibición neural. Las autoconexiones ejercen un control inhibidor en cada región dentro del modelo, regulando así las conexiones excitadoras e inhibidoras entre regiones. Esta regulación es esencial para prevenir el desarrollo de un circuito de retroalimentación positiva descontrolado en el modelo neurológico, según lo estimado por MCD. En consecuencia, la disminución en la magnitud del parámetro de autoconexión puede contribuir a un aumento en la conectividad extrínseca dentro del LC caudal izquierdo [198].

La mayor conectividad externa que surge del LC caudal izquierdo puede explicar el aumento observado en la conectividad efectiva a lo largo del tiempo entre este punto de origen y el precuneus opuesto. Numerosas investigaciones de neuroimagen han identificado al precuneus como un centro fundamental en el cerebro humano, con un papel crucial en el apoyo a funciones y comportamientos cognitivos intrincados. El precuneus sirve como un componente central de la red de modo predeterminado (DMN), que exhibe una activación aumentada durante períodos de descanso y tareas cognitivas específicas, como el recuerdo de la memoria autobiográfica [199]. También participa en distintas interacciones dentro de la red más amplia [200]. Además, el precuneus demuestra una amplia conectividad, que abarca regiones de asociación de orden superior, lo que significa que juega un papel fundamental en la integración de información impulsada tanto interna como externamente

[201]. En el contexto de la investigación del DMN, que se asocia con la introspección y la atención interna, se ha observado que los individuos con depresión exhiben una mayor conectividad funcional dentro de esta red [202]–[205]. Es importante destacar que esta conectividad alterada tiende a normalizarse después del tratamiento con antidepresivos [206], [207]. Además, el LC rostral izquierdo también mostró una mayor conectividad efectiva a lo largo del tiempo con la corteza de asociación visual contralateral. En conjunto, estos aumentos de la conectividad entre hemisferios se parecen a los hallazgos observados en la población con DCL-a, y, por lo tanto, pueden interpretarse en términos de posibles mecanismos compensatorios.

Examinar los patrones en cuanto a la evolución del aumento y la disminución de conectividad efectiva en ambos grupos de pacientes en relación con las redes intrahemisféricas e interhemisféricas presenta una perspectiva interesante. Con el tiempo, se observa una disminución en la conectividad intrahemisférica que se origina en la porción derecha del LC, en contraste con un aumento en la conectividad interhemisférica entre la porción izquierda del LC y las regiones corticales del hemisferio derecho.

Este aumento de la conectividad interhemisférica puede estar asociado con mecanismos compensatorios impulsados por la plasticidad neuronal. La capacidad de adaptación del cerebro a los cambios ambientales permite compensar la disminución de las funciones cognitivas, mitigando potencialmente los efectos de los síntomas de la EA durante un período prolongado. La comunicación interhemisférica juega un papel fundamental en el procesamiento cognitivo y emocional [208]–[210]. La interacción coordinada entre ambos hemisferios se vuelve especialmente vital para ejecutar tareas complejas [211], [212], particularmente cuando la complejidad de la tarea o la carga de trabajo se intensifica. Durante las etapas iniciales de los procesos neurodegenerativos, los pacientes podrían mantener niveles de rendimiento similares a los de los controles al aumentar la comunicación interhemisférica, como se observó en estudios previos. Por ejemplo, los estudios de MEG han demostrado una mayor sincronía interhemisférica gamma, beta y alfa en individuos con deterioro cognitivo leve, con un desempeño similar a los controles en tareas de memoria [213].

Las crecientes conexiones interhemisféricas desde el LC hacia la corteza en nuestras cohortes de pacientes a medida que avanza el trastorno concuerdan con la evidencia que sugiere que los patrones de proyección del LC exhiben un diseño modular. Estas proyecciones indican canales de salida segregados con potencial para diversas liberaciones y acciones de la noradrenalina en sus campos de proyección [214]. Los distintos patrones de proyección de las neuronas individuales del LC podrían permitir la modulación diferencial de varios procesos [215]–[217]. Esto indica un cambio de paradigma en la comprensión de las operaciones del LC y la influencia del sistema LC-noradrenalina en la regulación del comportamiento tanto en la salud como en la enfermedad.

La identificación de eventos que ocurren en las etapas preclínicas de la EA es crucial para identificar objetivos terapéuticos dentro de la ventana de oportunidad para evitar la progresión de la EA. Nuestro estudio ofrece información valiosa sobre las alteraciones observadas de conectividad efectiva intrínseca de varias regiones del LC. Además, arroja luz sobre posibles mecanismos de compensación funcional que pueden coexistir con los cambios estructurales y morfológicos asociados con las etapas prodrómicas de la EA. Nuestro enfoque principal ha sido la conectividad efectiva, explorada utilizando MCDe, una adición novedosa y significativa al cuerpo de literatura existente. Este método puede mejorar nuestra comprensión de cómo las alteraciones en la fuente primaria de noradrenalina hacia el prosencéfalo contribuyen a los cambios cognitivos y emocionales que caracterizan a los trastornos neurodegenerativos.

A continuación, se presenta una discusión general que hace referencia al conjunto de resultados de las dos investigaciones llevadas a cabo en esta tesis. A pesar de haber estudiado diferentes grupos clínicos, las dos investigaciones se caracterizan por el uso de un enfoque metodológico similar que permite la determinación de relaciones causales entre regiones cerebrales elegidas a priori por su importancia para explicar el origen y posterior curso de la patología estudiada. Las alteraciones en conectividad efectiva se observaron tanto a nivel regional como a nivel general, lo cual se encuentra acorde a investigaciones anteriores [150], [190], [191] en ambos estudios hemos mostrado como condiciones clínicas que se asocian con un incremento del riesgo para desarrollar otras patologías pueden ser caracterizadas mediante alteraciones de conectividad efectiva, lo que nos permite afirmar que este enfoque

metodológico es adecuado para la caracterización del riesgo de desarrollar estados de salud que pueden comprometer severamente el bienestar de los sujetos.

Así, en el primer estudio, analizamos el mecanismo de regulación emocional mediante el MCD, probando distintos tipos de hipótesis basados en los marcos teóricos predominantes de regulación emocional [129]. El MCD nos permite explorar diferentes hipótesis sobre la base de mecanismos ya conocidos o bien explorar nuevos modelos a partir de la búsqueda de un modelo ganador. El éxito de este enfoque basado en hipótesis depende de un diseño experimental eficiente. Por lo que era necesario articular claramente las hipótesis, que se relacionan con efectos en el nivel intrasujetos y entre sujetos. En nuestro caso, la hipótesis intrasujetos (primer nivel) era que observaríamos una disminución de la modulación prefrontal de la actividad de la amígdala. La hipótesis entre sujetos (segundo nivel) fue que esta disminución de la modulación prefrontal cuantificada por el IMC variaría entre sujetos y podría explicarse por la fuerza de conexiones específicas. Esta opción del MCD abre las puertas a la exploración de una gran cantidad de hipótesis que se deseen probar. Este método nos permite no solo conocer cuál es el modelo más plausible de interacción neuronal, sino que también el efecto que puede tener una variable clínica en cada una de las conexiones. Aunque intentamos también probar la utilidad para nuestros propósitos de la evaluación psicométrica basada en la puntuación clínica DERS, agregar más covariables a la matriz de diseño significaba agregar más parámetros al modelo, lo cual hace más complejo y tiende a disipar los resultados. Por tanto, utilizamos solo la variable IMC para mantener el equilibrio adecuado entre los parámetros y la complejidad del modelo.

Las hipótesis determinan el diseño experimental. Sabemos que un diseño eficiente a nivel intrasujeto normalmente implica variar al menos dos factores experimentales de forma independiente. Comúnmente, un factor será una manipulación de los estímulos que impulsan las respuestas neuronales, y otro factor será una manipulación de las demandas de la tarea o el contexto que modula estas respuestas. Una de las características común en nuestros modelos propuestos fue que mantuvimos el efecto modulador en cada una de las conexiones. Igualmente, el estímulo de entrada fue siempre el mismo, que consistía en la instrucción de *Observar* con entrada en la región de la amígdala. Tanto los parámetros de entrada y modulación pueden ser modificados y de esta manera no solo explorar las conexiones, sino el efecto que tendría la tarea sobre regiones o grupos neuronales. Para más información y

ejemplo de como usar las condiciones experimentales, que suele ser un asunto confuso, algunos artículos han desglosado cada uno de estos aspectos [61], [198], [218].

Los hallazgos en esta investigación respaldan los modelos prevalentes de regulación emocional y apoyan que la función neurobiológica alterada contribuye a las dificultades para evaluar y gestionar adecuadamente los estados afectivos negativos en individuos con un mayor IMC. Nuestros resultados están en línea con los modelos predominantes de deterioro de la regulación de las emociones y que una disfunción de la conectividad de la OFC contribuye a déficits tanto en la regulación afectiva como en el control inhibitorio relacionado con los alimentos [150] y que la función de la OFC se ve afectada en personas con un IMC más alto [148]. También podemos destacar que a través de este estudio mejoramos nuestra comprensión de cómo se ven afectados los mecanismos de regulación de las emociones en mujeres con un IMC más alto.

El segundo estudio utilizamos un MCDe que a diferencia del MCD clásico no requiere de una tarea, es decir, que no perturbamos al sistema con entradas, sino que su enfoque se basa en modelar la densidad espectral cruzada, que es una estadística resumida de segundo orden de los datos de series temporales. Aunque esta investigación, a diferencia de la primera, donde propusimos modelos como hipótesis para conocer cuál era el modelo que mejor se ajustaba a nuestros datos, nos interesaba estudiar como el factor de tiempo afectaba la conectividad efectiva en el grupo de pacientes en relación con el grupo control sano. Esta aplicación del MCD es de gran utilidad, ya que permite conocer los cambios producidos por distintos factores que puede ser el tiempo, como en nuestro estudio, o un medicamento o cualquier otro tipo de intervención, para así cuantificar el efecto que este tiene en la conectividad efectiva o en una región a estudiar.

La ventaja de realizar un estudio longitudinal es que nos aporta una valiosa información para la evaluación de la evolución de la EA, y de esta manera analizar qué tipos de cambios ocurren en la conectividad del LC en el grupo de pacientes. En la literatura, encontramos estudios centrados en la estructura de LC que han observado pérdidas neuronales en torno al 30% en sujetos con DCL-a, mientras que en el caso de sujetos depresivos sin síntomas de demencia la pérdida puede llegar a suponer hasta el 55%, y en pacientes en estadios avanzados de EA llegaría al 70% [106], [172], [175]. Estas perdidas no

solo se tradujeron en cambios a relacionados con la disminución de la conectividad, sino que también a procesos compensatorios.

En relación con estas perdidas neuronales, algunos autores han sugerido a la EA y sus etapas iniciales como un “síndrome de desconexión” [219] que ha sido explorado en varios estudios [220]–[222], pero la aplicabilidad de este modelo no se ha validado de manera concluyente. Por ejemplo, no hay una única lesión focal en la EA y aún no está claro si las regiones alteradas dejan de funcionar por completo, como se observa en muchos síndromes de desconexión clásicos. La principal limitación de los enfoques anteriores ha sido que se basaban en autopsias, lo que limitaba la comprensión del proceso temprano de la enfermedad. Sin embargo, la utilización de la conectividad funcional en estado de reposo nos ofrece una forma de evaluar la integridad de la comunicación entre dos regiones cerebrales funcionalmente relacionadas, describiendo los perfiles de actividad de regiones cerebrales topográficamente dispersas. Los estudios de conectividad funcional en la EA preclínica se han centrado en la DMN [223], [224], la cual muestra una disminución de la conectividad intra red y entre redes [225] y se ha descrito en la EA de aparición temprana y tardía [226]. Los estudios de IRMf han demostrado que las disfunciones en la DMN están estrechamente relacionadas con los déficits de memoria episódica autoinformados en personas con la EA [227].

Otra manera de estudiar los cambios en la conectividad y analizar este síndrome de desconexión es modelando la dinámica de toda la red cerebral simultáneamente a través del conectoma cerebral. El campo matemático de la teoría de grafos permite la investigación de propiedades de toda la red modelando el cerebro como una colección de “nodos” (ROI) y "bordes" (relaciones de conectividad funcional entre ROI) [228]. La EA parece implicar cambios generalizados en el conectoma estructural y funcional, incluida la pérdida de la organización del mundo pequeño [229], [230], un núcleo anatómico disminuido [231], cambios en los centros funcionales [232] y la reorganización modular de las redes en estado de reposo [233]. Los estudios intermodales sugieren que las áreas que muestran altos niveles de depósito de β-amiloide se superponen con aquellas áreas de la red cerebral que muestran altos niveles de conectividad funcional [234]. Igualmente, se ha descrito que el deterioro cognitivo leve implica la desorganización de los centros funcionales y la estructura modular de la DMN [235], [236]. De hecho, se han propuesto las alteraciones en la conectividad

funcional como marcador para identificar DCL [237] y otros individuos en riesgo de la EA. Nuestro trabajo aporta, desde una perspectiva diferente, utilizando el MCD, otra manera profundizar en las interacciones de diferentes grupos neuronales, ya que hasta la fecha son muy pocos los trabajos que han estudiado vía MCD los cambios que se producen en la EA [238], [239] En cualquier caso, esperamos que nuestra aproximación metodológica pueda contribuir de manera extensa y relevante a la comprensión de la progresión de la EA.

6.1 LIMITACIONES DE LA TESIS

Nuestro estudio presenta distintas limitaciones. En el primer estudio la muestra estaba formada únicamente por mujeres y sería beneficioso utilizar muestras más diversas en el futuro. En relación con nuestros análisis del MCD, esta técnica basada en hipótesis, la cual se basa en suposiciones a priori sobre qué regiones del cerebro incluir en un espacio modelo, y, por lo tanto, está limitada en el número de regiones que pueden evaluarse. En este sentido, el mecanismo del sistema dual opuesto mencionado anteriormente no captura completamente los matices de hallazgos recientes que sugieren la participación de centros talámicos y subcorticales durante el procesamiento afectivo y la cognición basada en modelos [166], ni incluye regiones subcorticales relacionadas con la conducta de comer en exceso [167]. Por ejemplo, las alteraciones en la conectividad ínsulo-prefrontal se han asociado con déficits de regulación de las emociones en individuos con alto peso y podrían investigarse utilizando el MCD en el futuro. Además, aunque nuestros resultados en la red frontoamígdalar se alinean con modelos anteriores de regulación de las emociones, sería interesante mapear un sistema que incluya otras regiones que estén moduladas por la reevaluación cognitiva. El uso de un algoritmo de búsqueda causal (por ejemplo, GIMME), que es capaz de incluir más regiones que el MCD, podría respaldar explicaciones de modelos más complejos de reevaluación cognitiva en individuos con mayor IMC. También vale la pena señalar que la naturaleza transversal del diseño de nuestro estudio no permite hacer inferencias sobre la causalidad en las relaciones interregionales. Investigaciones anteriores han relacionado la reactividad emocional infantil con la alimentación emocional y guiada por factores externos [168], aunque sería interesante determinar si existen marcadores neurobiológicos para detectar un mayor riesgo antes de que se produzcan conductas alimentarias nocivas. Por último, la regulación emocional exitosa se puede lograr de muchas maneras y aquí solo examinamos la reevaluación. El trabajo futuro debería examinar los sustratos neurobiológicos de diversas estrategias de regulación de las emociones (p. ej., desapego, centrarse en los aspectos positivos, aceptación) para comprender mejor cómo la selección de estrategias afecta el éxito de la regulación en función del IMC, así como examinar el nivel de esfuerzo mental que requieren los participantes mientras realizan la tarea de regulación de las emociones.

El segundo estudio también presenta limitaciones. En particular, el tamaño relativamente pequeño del LC presenta un desafío para los investigadores en términos de determinar el enfoque más adecuado para procesar datos de imagen. El suavizado espacial ofrece varias ventajas, como mejorar la relación señal-ruido y mitigar las variaciones anatómicas y funcionales entre los sujetos. Sin embargo, la práctica del suavizado espacial, que permite que los vóxeles adyacentes contribuyan a la señal estimada, también puede elevar el riesgo de que el área de actividad del LC pueda estar contaminada por el ruido proveniente del tejido neural adyacente. En consecuencia, el impacto exacto del suavizado espacial en los resultados del estudio sigue siendo incierto. Para abordar este problema, se necesitarían adquisiciones de resonancia magnética de alto campo para reforzar tanto la resolución como la calidad de la adquisición de la señal. Otra limitación radica en nuestra elección de presentar únicamente comparaciones entre poblaciones de pacientes y controles sanos, ya que la comparación directa de ambos trastornos estaba más allá de los objetivos de este manuscrito. No obstante, vale la pena señalar que un análisis comparativo entre los dos grupos de pacientes podría ofrecer información valiosa sobre los puntos en común y las distinciones entre estas condiciones. Tal exploración podría enriquecer aún más nuestra comprensión del papel desempeñado por la LC y la neurotransmisión noradrenérgica en las patologías asociadas a la vejez.

Además de las limitaciones específicas de cada uno de los trabajos, existen distintas limitaciones aplicables a los resultados de ambos estudios y a la interpretación conjunta de los mismos.

En primer lugar, el tamaño de la muestra suele ser un obstáculo constante en los estudios de IRMf, tanto en estudios con tarea como en estudios en estado de reposo [240]. En segundo lugar, debemos tener en cuenta que la mayoría de nuestras conclusiones se basan en hipótesis a priori sobre las regiones del cerebro utilizadas para definir el espacio del modelo, y están limitadas con respecto a regiones predefinidas. Futuros estudios necesitarán validar y ampliar nuestro modelo de regulación emocional y en lo posible analizar diferentes escenarios que podrían involucrar diferentes estrategias de regulación emocional (p. ej., distanciamiento), y en el segundo estudio posiblemente diferentes regiones cerebrales más específicamente asociadas a las conexiones aferentes del LC. En tercer lugar, un futuro trabajo sería la utilización de resonancia magnética de campo ultraalto, la cual es útil para

delinear el papel preciso de las regiones corticales y subcorticales en la tarea de regulación emocional, así como una localización del LC más personalizada para cada uno de los sujetos, ya que en nuestro estudio estuvo basado en el uso de un atlas probabilístico [140] y no en la ubicación real de la estructura en cada uno de los sujetos.

6.2 IMPLICACIONES DE LA TESIS

El tema de la presente tesis se centra en una problemática relativa a la salud mental. Los resultados de la presente tesis son relevantes en el sentido de que aportan información de utilidad para el diseño de estrategias terapéuticas y preventivas dirigidas a mejorar los procesos tanto de regulación emocional en pacientes con obesidad, así como la detección temprana de cambios en la conectividad en pacientes con patologías prodrómicas de la EA.

El uso de herramientas que permiten modelar las respuestas del cerebro frente a estímulos externos o cambios de fluctuaciones endógenas de poblaciones neuronales abren una nueva puerta a la compresión de fenómenos altamente complejos. El MCD es actualmente el marco más avanzado para inferir la conectividad efectiva en sistemas neuronales a partir de datos de neuroimagen funcional. Es de particular interés el estudio de modelos de sistemas neuronales que nos permiten: (i) desarrollar modelos que puedan servir como herramientas de diagnóstico para enfermedades relacionadas con anomalías de la conectividad y la plasticidad sináptica, (ii) comprender los mecanismos de acoplamiento neuronal de procesos cognitivos y, (iii) comprender los mecanismos farmacodinámicos en psiquiatría.

Dada una teoría fisiopatológica de una enfermedad específica, los modelos de conectividad podrían permitir definir un endofenotipo de esa enfermedad, es decir, un marcador biológico en niveles intermedios entre el genoma y el comportamiento, que permite una categorización más precisa y fisiológicamente motivada de los pacientes. Este enfoque ha recibido especial atención en el campo de la investigación de la esquizofrenia, el cual es el trastorno neuropsiquiátrico más estudiado utilizando el MCD con datos de neuroimagen, y que ha centrado recientemente la atención en la plasticidad sináptica anormal que conduce a la falta de conectividad en los sistemas neuronales relacionados con el aprendizaje emocional y perceptivo. En cuanto a la farmacología, muchos fármacos utilizados en psiquiatría y neurología modifican la transmisión sináptica, y, por tanto, el acoplamiento funcional entre las neuronas. En consecuencia, sus efectos terapéuticos no pueden entenderse completamente sin modelos de cambio en la conectividad inducidos por fármacos en sistemas neuronales particulares. Explorar la utilidad de modelos de conectividad efectiva como herramientas de diagnóstico es particularmente atractivo para las enfermedades psiquiátricas

cuyos fenotipos son a menudo muy heterogéneos y donde la falta de patologías cerebrales focales apunta a una conectividad anormal, a una desconectividad, como la causa de la enfermedad.

7. Conclusiones

- La neuroimagen, específicamente la resonancia magnética funcional (IRMf) con tarea y en estado de reposo, junto con herramientas que permiten modelar la respuesta neuronal como MCD y MCDe parecen ser herramientas útiles para estudiar las alteraciones de la regulación de las emociones y cambios de conectividad en el tiempo en pacientes de distintas patologías que preceden el desarrollo de cuadros de salud más severos.
- Usando el MCD, modelamos la conectividad efectiva de las vías frontoamigdalares durante la reevaluación cognitiva y utilizamos una validación cruzada de exclusión para identificar qué circuitos pueden identificar de manera sólida la asociación de un IMC más alto con estas conexiones.
- El estudio 1 representa un importante paso adelante para mejorar nuestra comprensión de cómo los mecanismos de regulación emocional pueden verse afectados en mujeres con un IMC en el rango de la obsesidad.
- Nuestros hallazgos en el estudio 1 se alinean y dan apoyo a los modelos prevalentes de regulación de las emociones y respaldan la noción de que las alteraciones función neurobiológicas en los circuitos de regulación emocional contribuyen a las dificultades para evaluar y gestionar adecuadamente los estados afectivos negativos en mujeres con un mayor IMC.
- Las diferencias encontradas ayudan a caracterizar un perfil fisiopatológico distintivo del procesamiento emocional, así como los procesos psicológicos que explican la sintomatología específica del trastorno.
- Identificar los eventos que ocurren en las etapas preclínicas de la EA será esencial para la identificación del objetivo terapéutico dentro de una ventana de modificación de la EA.
- Los resultados del estudio 2 aportan información relevante sobre los mecanismos de compensación funcional que pueden coexistir con las alteraciones estructurales y morfológicas asociadas a las etapas prodrómicas de la EA.
- La conectividad efectiva vía MCDe permite estudiar las neuronas noradrenérgicas del sistema de proyección del LC, que proporcionan la fuente principal de noradrenalina

al prosencéfalo y median los procesos de memoria y atención, los cuales están gravemente afectados en la EA avanzada.

8. Referencias

[1] K. J. Friston, 'Functional and Effective Connectivity: A Review', *Brain Connect*, vol. 1, no. 1, pp. 13–36, Jun. 2011, doi: 10.1089/BRAIN.2011.0008/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE10.JPEG.

[2] K. Brodmann, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.

[3] S. Ramón y Cajal, *Histologie du système nerveux de l'homme & des vertébrés*. Paris: Maloine, 1909. doi: 10.5962/bhl.title.48637.

[4] D. S. Bassett and M. S. Gazzaniga, 'Understanding complexity in the human brain', *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 15, no. 5. pp. 200–209, May 2011. doi: 10.1016/j.tics.2011.03.006.

[5] E. Bullmore *et al.*, 'Generic aspects of complexity in brain imaging data and other biological systems', *Neuroimage*, vol. 47, no. 3, pp. 1125–1134, Sep. 2009, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.05.032.

[6] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter, 'The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain', *PLoS Comput Biol*, vol. 1, no. 4, p. e42, 2005, doi: 10.1371/JOURNAL.PCBI.0010042.

[7] N. Kasthuri and J. W. Lichtman, 'The rise of the "projectome"', *Nature Methods 2007 4:4*, vol. 4, no. 4, pp. 307–308, Apr. 2007, doi: 10.1038/NMETH0407-307.

[8] J. Daunizeau, O. David, and K. E. Stephan, 'Dynamic causal modelling: A critical review of the biophysical and statistical foundations', *Neuroimage*, vol. 58, no. 2, pp. 312–322, 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.062.

[9] V. B. Mountcastle, 'MODALITY AND TOPOGRAPHIC PROPERTIES OF SINGLE NEURONS OF CAT'S SOMATIC SENSORY CORTEX', *J Neurophysiol*, vol. 20, no. 4, pp. 408–434, Jul. 1957, doi: 10.1152/jn.1957.20.4.408.

[10] K. Amunts and K. Zilles, 'Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann', *Neuron*, vol. 88, no. 6, pp. 1086–1107, Dec. 2015, doi: 10.1016/J.NEURON.2015.12.001.

[11] F. Engert and T. Bonhoeffer, 'Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity', *Nature 1999 399:6731*, vol. 399, no. 6731, pp. 66–70, May 1999, doi: 10.1038/19978.

[12] T. E. J. Behrens *et al.*, 'Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging', *Nature Neuroscience 2003 6:7*, vol. 6, no. 7, pp. 750–757, Jun. 2003, doi: 10.1038/NN1075.

[13] M. E. Raichle, 'The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function', *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 370, no. 1668, May 2015, doi: 10.1098/RSTB.2014.0172.

[14] A. De La Vega, L. J. Chang, M. T. Banich, T. D. Wager, and T. Yarkoni, 'Large-Scale Meta-Analysis of Human Medial Frontal Cortex Reveals Tripartite Functional Organization', *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 24, pp. 6553–6562, Jun. 2016, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016.

[15] S. Arslan, S. I. Ktena, A. Makropoulos, E. C. Robinson, D. Rueckert, and S. Parisot, 'Human brain mapping: A systematic comparison of parcellation methods for the human cerebral cortex', *Neuroimage*, vol. 170, pp. 5–30, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.04.014.

[16] V. B. Mountcastle, 'The columnar organization of the neocortex.', *Brain*, vol. 120, no. 4, pp. 701–722, Apr. 1997, doi: 10.1093/BRAIN/120.4.701.
[17] N. S. Card and O. A. Gharbawie, 'Cortical connectivity is embedded in resting state at columnar resolution', *Prog Neurobiol*, vol. 213, p. 102263, Jun. 2022, doi: 10.1016/J.PNEUROBIO.2022.102263.
[18] L. Huber *et al.*, 'High-Resolution CBV-fMRI Allows Mapping of Laminar Activity and Connectivity of Cortical Input and Output in Human M1', *Neuron*, vol. 96, no. 6, pp. 1253-1263.e7, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.005.
[19] Z. Shi *et al.*, 'High spatial correspondence at a columnar level between activation and resting state fMRI signals and local field potentials', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 114, no. 20, pp. 5233–5258, May 2017, doi: 10.1073/PNAS.1620520114/-/DCSUPPLEMENTAL.
[20] N. Tzourio-Mazoyer *et al.*, 'Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain', *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, Jan. 2002, doi: 10.1006/NIMG.2001.0978.
[21] J. M. Goldstein *et al.*, 'Hypothalamic Abnormalities in Schizophrenia: Sex Effects and Genetic Vulnerability', *Biol Psychiatry*, vol. 61, no. 8, pp. 935–945, Apr. 2007, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2006.06.027.
[22] R. S. Desikan *et al.*, 'An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest', *Neuroimage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, Jul. 2006, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021.
[23] N. Makris *et al.*, 'Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia', *Schizophr Res*, vol. 83, no. 2–3, pp. 155–171, Apr. 2006, doi: 10.1016/J.SCHRES.2005.11.020.
[24] J. A. Frazier *et al.*, 'Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder', *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, no. 7, pp. 1256–1265, Jul. 2005, doi: 10.1176/APPI.AJP.162.7.1256/ASSET/IMAGES/LARGE/P36F2.JPEG.
[25] C. Destrieux, B. Fischl, A. Dale, and E. Halgren, 'Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature', *Neuroimage*, vol. 53, no. 1, pp. 1–15, Oct. 2010, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.06.010.
[26] G. Auzias, O. Coulon, and A. Brovelli, 'MarsAtlas: A cortical parcellation atlas for functional mapping', *Hum Brain Mapp*, vol. 37, no. 4, pp. 1573–1592, Apr. 2016, doi: 10.1002/HBM.23121.
[27] J. D. Power *et al.*, 'Functional network organization of the human brain', *Neuron*, vol. 72, no. 4, p. 665, Nov. 2011, doi: 10.1016/J.NEURON.2011.09.006.
[28] R. C. Craddock, G. A. James, P. E. Holtzheimer, X. P. Hu, and H. S. Mayberg, 'A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering', *Hum Brain Mapp*, vol. 33, no. 8, pp. 1914–1928, 2012, doi: 10.1002/HBM.21333.
[29] X. Shen, F. Tokoglu, X. Papademetris, and R. T. Constable, 'Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification', *Neuroimage*, vol. 0, p. 403, Nov. 2013, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.05.081.
[30] E. M. Gordon, T. O. Laumann, B. Adeyemo, J. F. Huckins, W. M. Kelley, and S. E. Petersen, 'Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations', *Cerebral Cortex*, vol. 26, no. 1, pp. 288–303, Jan. 2016, doi: 10.1093/CERCOR/BHU239.

[31] A. Schaefer *et al.*, 'Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI', *Cerebral Cortex (New York, NY)*, vol. 28, no. 9, p. 3095, Sep. 2018, doi: 10.1093/CERCOR/BHX179.
[32] S. B. Eickhoff, B. T. T. Yeo, and S. Genon, 'Imaging-based parcellations of the human brain', *Nature Reviews Neuroscience 2018 19:11*, vol. 19, no. 11, pp. 672–686, Oct. 2018, doi: 10.1038/S41583-018-0071-7.
[33] H.-J. Park and K. Friston, 'Structural and functional brain networks: from connections to cognition.', *Science*, vol. 342, no. 6158, p. 1238411, Nov. 2013, doi: 10.1126/science.1238411.
[34] D. Schubert, R. Kötter, and J. F. Staiger, 'Mapping functional connectivity in barrel-related columns reveals layer- and cell type-specific microcircuits', *Brain Struct Funct*, vol. 212, no. 2, pp. 107–119, Sep. 2007, doi: 10.1007/S00429-007-0147-Z/FIGURES/5.
[35] P. J. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, 'MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.', *Biophys J*, vol. 66, no. 1, p. 259, 1994, doi: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
[36] O. Sporns, 'Structure and function of complex brain networks', *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 15, no. 3, pp. 247–262, Sep. 2013, doi: 10.31887/DCNS.2013.15.3/osporns.
[37] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, 'Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri', *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 4, pp. 537–541, Oct. 1995, doi: 10.1002/mrm.1910340409.
[38] S. M. Smith *et al.*, 'Network modelling methods for FMRI', *Neuroimage*, vol. 54, no. 2, pp. 875–891, Jan. 2011, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.08.063.
[39] K. J. Friston, 'Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis', *Hum Brain Mapp*, vol. 2, no. 1–2, pp. 56–78, Jan. 1994, doi: 10.1002/HBM.460020107.
[40] K. E. Stephan, 'On the role of general system theory for functional neuroimaging', *J Anat*, vol. 205, no. 6, p. 443, Dec. 2004, doi: 10.1111/J.0021-8782.2004.00359.X.
[41] K. J. Friston, L. Harrison, and W. Penny, 'Dynamic causal modelling', *Neuroimage*, vol. 19, no. 4, pp. 1273–1302, 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7.
[42] A. Roebroeck, E. Formisano, and R. Goebel, 'Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI', *Neuroimage*, vol. 25, no. 1, pp. 230–242, Mar. 2005, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.11.017.
[43] L. Harrison, W. D. Penny, and K. Friston, 'Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series', *Neuroimage*, vol. 19, no. 4, pp. 1477–1491, Aug. 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00160-5.
[44] K. J. Friston, C. Buechel, G. R. Fink, J. Morris, E. Rolls, and R. J. Dolan, 'Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging', *Neuroimage*, vol. 6, no. 3, pp. 218–229, Oct. 1997, doi: 10.1006/NIMG.1997.0291.
[45] A. R. McIntosh and F. Gonzalez-Lima, 'Structural modeling of functional neural pathways mapped with 2-deoxyglucose: effects of acoustic startle habituation on the auditory system', *Brain Res*, vol. 547, no. 2, pp. 295–302, May 1991, doi: 10.1016/0006-8993(91)90974-Z.

[46] C. W. J. Granger, ‘Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods’, *Econometrica*, vol. 37, no. 3, p. 424, Aug. 1969, doi: 10.2307/1912791.
[47] J. Geweke, ‘Measurement of linear dependence and feedback between multiple time series’, *J Am Stat Assoc*, vol. 77, no. 378, pp. 304–313, 1982, doi: 10.1080/01621459.1982.10477803.
[48] K. J. Friston, C. Buechel, G. R. Fink, J. Morris, E. Rolls, and R. J. Dolan, ‘Psychophysiological and Modulatory Interactions in Neuroimaging’, *Neuroimage*, vol. 6, no. 3, pp. 218–229, Oct. 1997, doi: 10.1006/NIMG.1997.0291.
[49] K. J. Friston, L. Harrison, and W. Penny, ‘Dynamic causal modelling’, *Neuroimage*, vol. 19, no. 4, pp. 1273–1302, 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00202-7.
[50] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, ‘Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990, doi: 10.1073/PNAS.87.24.9868.
[51] S. Ogawa *et al.*, ‘Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging.’, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 89, no. 13, pp. 5951–5955, Jul. 1992, doi: 10.1073/PNAS.89.13.5951.
[52] R. B. Buxton, E. C. Wong, and L. R. Frank, ‘Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model’, *Magn Reson Med*, vol. 39, no. 6, pp. 855–864, Jun. 1998, doi: 10.1002/MRM.1910390602.
[53] K. J. Friston, A. Mechelli, R. Turner, and C. J. Price, ‘Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics’, *Neuroimage*, vol. 12, no. 4, pp. 466–477, Oct. 2000, doi: 10.1006/NIMG.2000.0630.
[54] K. E. Stephan, N. Weiskopf, P. M. Drysdale, P. A. Robinson, and K. J. Friston, ‘Comparing hemodynamic models with DCM’, *Neuroimage*, vol. 38, no. 3, pp. 387–401, 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.040.
[55] P. Zeidman *et al.*, ‘A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI’, *Neuroimage*, vol. 200, pp. 174–190, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.06.031.
[56] R. L. Grubb, M. E. Raichle, J. O. Eichling, and M. M. Ter-Pogossian, ‘The Effects of Changes in PaCO2 Cerebral Blood Volume, Blood Flow, and Vascular Mean Transit Time’, *Stroke*, vol. 5, no. 5, pp. 630–639, 1974, doi: 10.1161/01.STR.5.5.630.
[57] T. Obata *et al.*, ‘Discrepancies between BOLD and flow dynamics in primary and supplementary motor areas: application of the balloon model to the interpretation of BOLD transients’, *Neuroimage*, vol. 21, no. 1, pp. 144–153, Jan. 2004, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2003.08.040.
[58] K. Friston, ‘The free-energy principle: a unified brain theory?’, *Nature Reviews Neuroscience 2010 11:2*, vol. 11, no. 2, pp. 127–138, Jan. 2010, doi: 10.1038/NRN2787.
[59] K. J. Friston, J. Kahan, B. Biswal, and A. Razi, ‘A DCM for resting state fMRI.’, *Neuroimage*, vol. 94, no. 100, pp. 396–407, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.009.

[60] A. Razi, J. Kahan, G. Rees, and K. J. Friston, 'Construct validation of a DCM for resting state fMRI', *Neuroimage*, vol. 106, pp. 1–14, 2015, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.11.027.
[61] K. E. Stephan, W. D. Penny, R. J. Moran, H. E. M. den Ouden, J. Daunizeau, and K. J. Friston, 'Ten simple rules for dynamic causal modeling', *Neuroimage*, vol. 49, no. 4, pp. 3099–3109, 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.11.015.
[62] P. Allen *et al.*, 'Fronto-temporal Interactions during Overt Verbal Initiation and Suppression', *J Cogn Neurosci*, vol. 20, no. 9, pp. 1656–1669, Sep. 2008, doi: 10.1162/jocn.2008.20107.
[63] S. B. Eickhoff *et al.*, 'A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data', *Neuroimage*, vol. 25, no. 4, pp. 1325–1335, May 2005, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.12.034.
[64] S. L. Fairhall and A. Ishai, 'Effective Connectivity within the Distributed Cortical Network for Face Perception', *Cerebral Cortex*, vol. 17, no. 10, pp. 2400–2406, Oct. 2007, doi: 10.1093/cercor/bhl148.
[65] A. P. R. Smith, K. E. Stephan, M. D. Rugg, and R. J. Dolan, 'Task and content modulate amygdala-hippocampal connectivity in emotional retrieval', *Neuron*, vol. 49, no. 4, pp. 631–638, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.neuron.2005.12.025.
[66] K. E. Stephan, J. C. Marshall, W. D. Penny, K. J. Friston, and G. R. Fink, 'Interhemispheric Integration of Visual Processing during Task-Driven Lateralization', *The Journal of Neuroscience*, vol. 27, no. 13, pp. 3512–3522, Mar. 2007, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4766-06.2007.
[67] H. E. M. Den Ouden, K. J. Friston, N. D. Daw, A. R. McIntosh, and K. E. Stephan, 'A Dual Role for Prediction Error in Associative Learning', *Cerebral Cortex (New York, NY)*, vol. 19, no. 5, p. 1175, May 2009, doi: 10.1093/CERCOR/BHN161.
[68] S. Frässle *et al.*, 'Regression dynamic causal modeling for resting-state fMRI', *Hum Brain Mapp*, vol. 42, no. 7, p. 2159, May 2021, doi: 10.1002/HBM.25357.
[69] K. Jung, J. Kang, S. Chung, and H. J. Park, 'Dynamic causal modeling for calcium imaging: Exploration of differential effective connectivity for sensory processing in a barrel cortical column', *Neuroimage*, vol. 201, p. 116008, Nov. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.116008.
[70] S. Tak, A. M. Kempny, K. J. Friston, A. P. Leff, and W. D. Penny, 'Dynamic causal modelling for functional near-infrared spectroscopy', *Neuroimage*, vol. 111, p. 338, May 2015, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.02.035.
[71] K. J. Friston, J. Kahan, B. Biswal, and A. Razi, 'A DCM for resting state fMRI', *Neuroimage*, vol. 94, pp. 396–407, Jul. 2014, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2013.12.009.
[72] R. J. Moran, K. E. Stephan, T. Seidenbecher, H. C. Pape, R. J. Dolan, and K. J. Friston, 'Dynamic causal models of steady-state responses', *Neuroimage*, vol. 44, no. 3, p. 796, Feb. 2009, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.09.048.
[73] S. J. Kiebel, M. I. Garrido, R. J. Moran, and K. J. Friston, 'Dynamic causal modelling for EEG and MEG', *Cogn Neurodyn*, vol. 2, no. 2, p. 121, Jun. 2008, doi: 10.1007/S11571-008-9038-0.
[74] K. J. Friston, G. Flandin, and A. Razi, 'Dynamic causal modelling of COVID-19 and its mitigations', *Scientific Reports 2022 12:1*, vol. 12, no. 1, pp. 1–11, Jul. 2022, doi: 10.1038/S41598-022-16799-8.

[75] B. Schuyler, J. M. Ollinger, T. R. Oakes, T. Johnstone, and R. J. Davidson, 'Dynamic Causal Modeling applied to fMRI data shows high reliability', *Neuroimage*, vol. 49, no. 1, pp. 603–611, Jan. 2010, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.07.015.
[76] W. D. Penny, K. E. Stephan, A. Mechelli, and K. J. Friston, 'Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models', *Neuroimage*, vol. 23, no. SUPPL. 1, pp. S264–S274, Jan. 2004, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.07.041.
[77] O. David, A. Woźniak, L. Minotti, and P. Kahane, 'Preictal short-term plasticity induced by intracerebral 1 Hz stimulation', *Neuroimage*, vol. 39, no. 4, pp. 1633–1646, Feb. 2008, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.11.005.
[78] O. David *et al.*, 'Identifying Neural Drivers with Functional MRI: An Electrophysiological Validation', *PLoS Biol*, vol. 6, no. 12, p. e315, Dec. 2008, doi: 10.1371/journal.pbio.0060315.
[79] R. J. Moran *et al.*, 'Bayesian estimation of synaptic physiology from the spectral responses of neural masses', *Neuroimage*, vol. 42, no. 1, pp. 272–284, Aug. 2008, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.01.025.
[80] F. S. H. R. and M. R. Saloni Dattani, 'Causes of Death', OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/causes-of-death' [Online Resource].
[81] 'World Health Organization (WHO) (2021) Obesity and overweight 2021.' Accessed: Nov. 03, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
[82] M. Prince, G. C. Ali, M. Guerchet, A. M. Prina, E. Albanese, and Y. T. Wu, 'Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia', *Alzheimers Res Ther*, vol. 8, no. 1, Jul. 2016, doi: 10.1186/S13195-016-0188-8.
[83] E. Nichols *et al.*, 'Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *Lancet Neurol*, vol. 18, no. 1, pp. 88–106, Jan. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(18)30403-4.
[84] C. Reitz, C. Brayne, and R. Mayeux, 'Epidemiology of Alzheimer disease', *Nat Rev Neurol*, vol. 7, no. 3, p. 137, Mar. 2011, doi: 10.1038/NRNEUROL.2011.2.
[85] A. Hruby and F. B. Hu, 'The Epidemiology of Obesity: A Big Picture', *Pharmacoeconomics*, vol. 33, no. 7, p. 673, Dec. 2015, doi: 10.1007/S40273-014-0243-X.
[86] X. Lin and H. Li, 'Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics', *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, Sep. 2021, doi: 10.3389/FENDO.2021.706978.
[87] M. R. Lowe *et al.*, 'Multiple types of dieting prospectively predict weight gain during the freshman year of college', *Appetite*, vol. 47, no. 1, pp. 83–90, Jul. 2006, doi: 10.1016/J.APPET.2006.03.160.
[88] J. J. Reilly and J. Kelly, 'Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review', *International Journal of Obesity 2011 35:7*, vol. 35, no. 7, pp. 891–898, Oct. 2010, doi: 10.1038/IJO.2010.222.
[89] E. Hemmingsson, 'A new model of the role of psychological and emotional distress in promoting obesity: conceptual review with implications for treatment and

prevention', *Obesity Reviews*, vol. 15, no. 9, pp. 769–779, Sep. 2014, doi: 10.1111/OBR.12197.
[90] J. Z. Ayanian, J. P. Block, Y. He, A. M. Zaslavsky, and L. Ding, 'Psychosocial Stress and Change in Weight Among US Adults', *Am J Epidemiol*, vol. 170, no. 2, pp. 181–192, Jul. 2009, doi: 10.1093/AJE/KWP104.
[91] K. J. Rudenga, R. Sinha, and D. M. Small, 'Acute stress potentiates brain response to milkshake as a function of body weight and chronic stress', *International Journal of Obesity 2013 37:2*, vol. 37, no. 2, pp. 309–316, Mar. 2012, doi: 10.1038/IJO.2012.39.
[92] N. D. Volkow, G. J. Wang, D. Tomasi, and R. D. Baler, 'Obesity and addiction: neurobiological overlaps', *Obesity Reviews*, vol. 14, no. 1, pp. 2–18, Jan. 2013, doi: 10.1111/J.1467-789X.2012.01031.X.
[93] K. E. Giel *et al.*, 'Binge eating disorder', *Nature Reviews Disease Primers 2022 8:1*, vol. 8, no. 1, pp. 1–19, Mar. 2022, doi: 10.1038/s41572-022-00344-y.
[94] J. J. Gross and R. Thompson, 'Emotion Regulation: Conceptual Foundations', *Handbook of Emotion Regulation*, pp. 3–27, 2007.
[95] T. Steward *et al.*, 'Dynamic Neural Interactions Supporting the Cognitive Reappraisal of Emotion', *Cerebral Cortex*, pp. 1–13, 2020, doi: 10.1093/cercor/bhaa268.
[96] J. T. Buhle *et al.*, 'Cognitive Reappraisal of Emotion: A Meta-Analysis of Human Neuroimaging Studies', *Cerebral Cortex*, vol. 24, no. 11, pp. 2981–2990, Nov. 2014, doi: 10.1093/CERCOR/BHT154.
[97] T. Steward *et al.*, 'Emotion regulation and excess weight: Impaired affective processing characterized by dysfunctional insula activation and connectivity', *PLoS One*, vol. 11, no. 3, pp. 1–17, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0152150.
[98] T. Steward *et al.*, 'A multimodal MRI study of the neural mechanisms of emotion regulation impairment in women with obesity', *Transl Psychiatry*, vol. 9, no. 1, 2019, doi: 10.1038/s41398-019-0533-3.
[99] W. Gulisano *et al.*, 'Role of Amyloid-β and Tau Proteins in Alzheimer's Disease: Confuting the Amyloid Cascade', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 64, no. s1, pp. S611–S631, Jan. 2018, doi: 10.3233/JAD-179935.
[100] G. H. Sergievsky, (C Reitz, R. Mayeux, C. Reitz, C. Brayne, and R. Mayeux, 'Epidemiology of Alzheimer disease', *Nature Reviews Neurology 2011 7:3*, vol. 7, no. 3, pp. 137–152, Feb. 2011, doi: 10.1038/NRNEUROL.2011.2.
[101] H. Braak and K. Del Tredici, 'The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty', *Acta Neuropathol*, vol. 121, no. 2, pp. 171–181, Feb. 2011, doi: 10.1007/S00401-010-0789-4/FIGURES/2.
[102] S. A. Lyness, C. Zarow, and H. C. Chui, 'Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis', *Neurobiol Aging*, vol. 24, no. 1, pp. 1–23, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0197-4580(02)00057-X.
[103] R. Beardmore, R. Hou, A. Darekar, C. Holmes, and D. Boche, 'The Locus Coeruleus in Aging and Alzheimer's Disease: A Postmortem and Brain Imaging Review', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 83, no. 1, pp. 5–22, 2021, doi: 10.3233/JAD-210191.
[104] B. J. Matchett, L. T. Grinberg, P. Theofilas, and M. E. Murray, 'The mechanistic link between selective vulnerability of the locus coeruleus and neurodegeneration in

Alzheimer's disease', *Acta Neuropathol*, vol. 141, no. 5, pp. 631–650, 2021, doi: 10.1007/s00401-020-02248-1.
[105] H. Braak and K. Del Tredici, 'The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease', *Brain*, vol. 138, no. 10, pp. 2814–2833, 2015, doi: 10.1093/brain/awv236.
[106] S. C. Kelly, B. He, S. E. Perez, S. D. Ginsberg, E. J. Mufson, and S. E. Counts, 'Locus coeruleus cellular and molecular pathology during the progression of Alzheimer's disease', *Acta Neuropathol Commun*, vol. 5, no. 1, p. 8, Jan. 2017, doi: 10.1186/S40478-017-0411-2.
[107] A. M. Luckey, I. H. Robertson, B. Lawlor, A. Mohan, and S. Vanneste, 'Sex Differences in Locus Coeruleus: A Heuristic Approach That May Explain the Increased Risk of Alzheimer's Disease in Females', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 83, no. 2, pp. 505–522, 2021, doi: 10.3233/JAD-210404.
[108] M. Gannon and Q. Wang, 'Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame', *Brain Res*, vol. 1702, pp. 12–16, 2019, doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.001.
[109] M. J. Betts *et al.*, 'Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF Aβ levels', *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, vol. 11, p. 281, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.DADM.2019.02.001.
[110] H. W. Querfurth and F. M. LaFerla, 'Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 4, pp. 329–344, 2010, doi: 10.1056/NEJMra0909142.
[111] K. Herrup, 'The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis', *Nat Neurosci*, vol. 18, no. 6, pp. 794–799, 2015, doi: 10.1038/nn.4017.
[112] R. C. Petersen *et al.*, 'Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment', *Neurology*, vol. 90, no. 3, pp. 126–135, Jan. 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
[113] A. Grudzien, P. Shaw, S. Weintraub, E. Bigio, D. C. Mash, and M. M. Mesulam, 'Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease', *Neurobiol Aging*, vol. 28, no. 3, pp. 327–335, 2007, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.02.007.
[114] A. Brailean *et al.*, 'Longitudinal associations between late-life depression dimensions and cognitive functioning: A cross-domain latent growth curve analysis', *Psychol Med*, vol. 47, no. 4, pp. 690–702, 2017, doi: 10.1017/S003329171600297X.
[115] N. Rashidi-Ranjbar, D. Miranda, M. A. Butters, B. H. Mulsant, and A. N. Voineskos, 'Evidence for structural and functional alterations of frontal-executive and corticolimbic circuits in late-life depression and relationship to mild cognitive impairment and dementia: A systematic review', *Front Neurosci*, vol. 14, no. April, 2020, doi: 10.3389/fnins.2020.00253.
[116] J. S. Saczynski, A. Beiser, S. Seshadri, S. Auerbach, P. A. Wolf, and R. Au, 'Depressive symptoms and risk of dementia: The framingham heart study', *Neurology*, vol. 75, no. 1, pp. 35–41, 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e62138.
[117] S. F. Smagula and H. J. Aizenstein, 'Brain Structural Connectivity in Late-Life Major Depressive Disorder', *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, vol. 1, no. 3, pp. 271–277, 2016, doi: 10.1016/j.bpsc.2015.11.005.
[118] P. Szot, S. S. White, J. L. Greenup, J. B. Leverenz, E. R. Peskind, and M. A. Raskind, 'Changes in adrenoreceptors in the prefrontal cortex of subjects with

dementia: Evidence of compensatory changes', *Neuroscience*, vol. 146, no. 1, pp. 471–480, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.neuroscience.2007.01.031.
[119] P. Szot, S. S. White, J. L. Greenup, J. B. Leverenz, E. R. Peskind, and M. A. Raskind, 'Compensatory Changes in the Noradrenergic Nervous System in the Locus Ceruleus and Hippocampus of Postmortem Subjects with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies', *The Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 2, pp. 467–478, Jan. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4265-05.2006.
[120] G. C. (1998). Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, 'The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.', *J Clin Psychiatry*, vol. 59, no. 20, pp. 22–33, 1998.
[121] K. L. Gratz and L. Roemer, 'Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale 1', 2004.
[122] L. M. Browning, O. Mugridge, A. K. Dixon, S. W. Aitken, A. M. Prentice, and S. A. Jebb, 'Measuring abdominal adipose tissue: Comparison of simpler methods with MRI', *Obes Facts*, vol. 4, no. 1, pp. 9–15, 2011, doi: 10.1159/000324546.
[123] K. L. Phan, D. A. Fitzgerald, P. J. Nathan, G. J. Moore, T. W. Uhde, and M. E. Tancer, 'Neural substrates for voluntary suppression of negative affect: A functional magnetic resonance imaging study', *Biol Psychiatry*, vol. 57, no. 3, pp. 210–219, 2005, doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.030.
[124] M. M. Bradley and P. J. Lang, 'International Affective Picture System', *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, pp. 1–4, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-28099-8_42-1.
[125] A. X. Patel *et al.*, 'A wavelet method for modeling and despiking motion artifacts from resting-state fMRI time series', *Neuroimage*, vol. 95, pp. 287–304, 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.03.012.
[126] S. Whitfield-Gabrieli and A. Nieto-Castanon, 'Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks', *Brain Connect*, vol. 2, no. 3, pp. 125–141, 2012, doi: 10.1089/brain.2012.0073.
[127] P. Zeidman *et al.*, 'A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI', *Neuroimage*, vol. 200, no. June, pp. 174–190, 2019, doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.031.
[128] K. E. Stephan, N. Weiskopf, P. M. Drysdale, P. A. Robinson, and K. J. Friston, 'Comparing hemodynamic models with DCM', *Neuroimage*, vol. 38, no. 3, pp. 387–401, 2007, doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.040.
[129] K. N. Ochsner, J. A. Silvers, and J. T. Buhle, 'Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion', *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1251, no. 1, pp. E1–E24, 2012, doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06751.x.
[130] R. E. Kass and A. E. Raftery, 'Bayes Factors', *J Am Stat Assoc*, vol. 90, no. 430, pp. 773–795, 1995, doi: 10.1080/01621459.1995.10476572.
[131] R. C. Petersen, 'Mild cognitive impairment as a diagnostic entity', *J Intern Med*, vol. 256, no. 3, pp. 183–194, 2004, doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.

[132] D. Wechsler, *Wechsler Memory Scale*, The Psycho. The Psychological Corporation, 1997. doi: https://doi.org/10.1037/t49755-000.
[133] J. L. A. Martínez de la Iglesia, M. C. O. Vilches, R. Dueñas Herrero, C. A. Colomer, C. A. Taberné, and R. Luque Luque, 'The Spanish version of the Yesavage abbreviated questionnaire (GDS) to screen depressive dysfunc-tions in patients older than 65 years', 2002.
[134] M. Hamilton, 'A RATING SCALE FOR DEPRESSION', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 23, no. 1, p. 56, Feb. 1960, doi: 10.1136/JNNP.23.1.56.
[135] J. Ashburner and G. R. Ridgway, 'Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI', *Front Neurosci*, vol. 6, p. 197, Feb. 2013, doi: 10.3389/fnins.2012.00197.
[136] J. Ashburner and K. J. Friston, 'Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss-Newton optimisation', *Neuroimage*, vol. 55, no. 3, pp. 954–967, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.049.
[137] J. Ashburner and K. J. Friston, 'Unified segmentation.', *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 839–851, Jul. 2005, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.
[138] J. Ashburner and K. J. Friston, 'Computing average shaped tissue probability templates.', *Neuroimage*, vol. 45, no. 2, pp. 333–341, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.008.
[139] J. Ashburner, 'A fast diffeomorphic image registration algorithm', *Neuroimage*, vol. 38, no. 1, pp. 95–113, Oct. 2007, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2007.07.007.
[140] R. Ye *et al.*, 'An in vivo probabilistic atlas of the human locus coeruleus at ultra-high field', *Neuroimage*, vol. 225, p. 117487, Jan. 2021, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2020.117487.
[141] K. J. Friston, S. Williams, R. Howard, R. S. J. Frackowiak, and R. Turner, 'Movement-related effects in fMRI time-series', *Magn Reson Med*, vol. 35, no. 3, pp. 346–355, 1996, doi: 10.1002/mrm.1910350312.
[142] E. R. Samuels and E. Szabadi, 'Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part I: Principles of Functional Organisation', *Curr Neuropharmacol*, vol. 6, no. 3, p. 235, Sep. 2008, doi: 10.2174/157015908785777229.
[143] K. J. Friston *et al.*, 'Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies', *Neuroimage*, vol. 128, pp. 413–431, 2016, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.015.
[144] J. A. Maldjian, P. J. Laurienti, R. A. Kraft, and J. H. Burdette, 'An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets', *Neuroimage*, vol. 19, no. 3, pp. 1233–1239, 2003, doi: 10.1016/S1053-8119(03)00169-1.
[145] N. Tzourio-Mazoyer *et al.*, 'Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain', *Neuroimage*, vol. 15, no. 1, pp. 273–289, 2002, doi: 10.1006/nimg.2001.0978.
[146] R. D. Ray and D. H. Zald, 'Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex', *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 36, no. 1, pp. 479–501, 2012, doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.08.005.
[147] K. Bhatia, L. Henderson, M. Yim, E. Hsu, and R. Dhaliwal, 'Diffusion Tensor Imaging Investigation of Uncinate Fasciculus Anatomy in Healthy Controls:

Description of a Subgenual Stem', *Neuropsychobiology*, vol. 75, no. 3, pp. 132–140, Feb. 2018, doi: 10.1159/000485111.
[148] N. Parsons, T. Steward, R. Clohesy, H. Almgren, and L. Duehlmeyer, 'A systematic review of resting-state functional connectivity in obesity: Refining current neurobiological frameworks and methodological considerations moving forward', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2021 23:4*, vol. 23, no. 4, pp. 861–879, Jun. 2021, doi: 10.1007/S11154-021-09665-X.
[149] L. T. Seabrook and S. L. Borgland, 'The orbitofrontal cortex, food intake and obesity', *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 45, no. 5. Canadian Medical Association, pp. 304–312, Sep. 01, 2020. doi: 10.1503/jpn.190163.
[150] T. Steward, R. Miranda-Olivos, C. Soriano-Mas, and F. Fernández-Aranda, 'Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders 2019 20:3*, vol. 20, no. 3, pp. 263–272, Oct. 2019, doi: 10.1007/S11154-019-09515-X.
[151] K. Walther, A. C. Birdsill, E. L. Glisky, and L. Ryan, 'Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females', *Hum Brain Mapp*, vol. 31, no. 7, pp. 1052–1064, 2010, doi: 10.1002/hbm.20916.
[152] F. Cazettes, J. I. Cohen, P. L. Yau, H. Talbot, and A. Convit, 'Obesity-mediated inflammation may damage the brain circuit that regulates food intake', *Brain Res*, vol. 1373, pp. 101–109, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.008.
[153] R. E. Clarke *et al.*, 'Identification of a stress-sensitive anorexigenic neurocircuit from medial prefrontal cortex to lateral hypothalamus.', *Biol Psychiatry*, vol. 0, no. 0, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.biopsych.2022.08.022.
[154] D. Dörfel, J. P. Lamke, F. Hummel, U. Wagner, S. Erk, and H. Walter, 'Common and differential neural networks of emotion regulation by Detachment, Reinterpretation, Distraction, and Expressive Suppression: A comparative fMRI investigation', *Neuroimage*, vol. 101, pp. 298–309, Nov. 2014, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.06.051.
[155] M. L. Dixon, R. Thiruchselvam, R. Todd, and K. Christoff, 'Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review', *Psychol Bull*, vol. 143, no. 10, pp. 1033–1081, 2017, doi: 10.1037/bul0000096.
[156] Y. Koush *et al.*, 'Learning Control Over Emotion Networks Through Connectivity-Based Neurofeedback', *Cerebral Cortex*, vol. 27, no. 2, pp. 1193–1202, Feb. 2017, doi: 10.1093/CERCOR/BHV311.
[157] G. E. Simon *et al.*, 'ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND PSYCHIATRIC DISORDERS IN THE US ADULT POPULATION', *Arch Gen Psychiatry*, vol. 63, no. 7, p. 824, 2006, doi: 10.1001/ARCHPSYC.63.7.824.
[158] M. Picó-Pérez, J. Radua, T. Steward, J. M. Menchón, and C. Soriano-Mas, 'Emotion regulation in mood and anxiety disorders: A meta-analysis of fMRI cognitive reappraisal studies', *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 79, pp. 96–104, 2017, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.001.
[159] V. D. la Peña-Arteaga *et al.*, 'An fMRI study of cognitive reappraisal in major depressive disorder and borderline personality disorder', *European Psychiatry*, vol. 64, no. 1, 2021, doi: 10.1192/J.EURPSY.2021.2231.
[160] T. Manber Ball, H. J. Ramsawh, L. Campbell-Sills, M. P. Paulus, and M. B. Stein, 'Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic

disorders', *Psychol Med*, vol. 43, no. 7, pp. 1475–1486, Jul. 2013, doi: 10.1017/S0033291712002383.
[161] C. Morawetz, S. Bode, J. Baudewig, E. Kirilina, and H. R. Heekeren, 'Changes in Effective Connectivity Between Dorsal and Ventral Prefrontal Regions Moderate Emotion Regulation', *Cerebral Cortex*, vol. 26, no. 5, pp. 1923–1937, May 2016, doi: 10.1093/CERCOR/BHV005.
[162] A. Etkin, C. Büchel, and J. J. Gross, 'The neural bases of emotion regulation', *Nature Reviews Neuroscience 2015 16:11*, vol. 16, no. 11, pp. 693–700, Oct. 2015, doi: 10.1038/nrn4044.
[163] M. Weygandt *et al.*, 'Impulse control in the dorsolateral prefrontal cortex counteracts post-diet weight regain in obesity', *Neuroimage*, vol. 109, pp. 318–327, Apr. 2015, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.12.073.
[164] A. J. Mcdonald, 'Cortical pathways to the mammalian amygdala', *Prog Neurobiol*, vol. 55, no. 3, pp. 257–332, 1998, doi: 10.1016/S0301-0082(98)00003-3.
[165] K. T. Legget, K. P. Wylie, M. A. Cornier, B. D. Berman, and J. R. Tregellas, 'Altered between-network connectivity in individuals prone to obesity', *Physiol Behav*, vol. 229, p. 113242, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.PHYSBEH.2020.113242.
[166] T. Steward *et al.*, 'A thalamo-centric neural signature for restructuring negative self-beliefs', *Molecular Psychiatry 2021 27:3*, vol. 27, no. 3, pp. 1611–1617, Jan. 2022, doi: 10.1038/s41380-021-01402-9.
[167] P. H. Kung, C. Soriano-Mas, and T. Steward, 'The influence of the subcortex and brain stem on overeating: How advances in functional neuroimaging can be applied to expand neurobiological models to beyond the cortex', *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 23, no. 4, p. 719, Aug. 2022, doi: 10.1007/S11154-022-09720-1.
[168] A. W. Harrist, L. Hubbs-Tait, G. L. Topham, L. H. Shriver, and M. C. Page, 'Emotion regulation is related to children's emotional and external eating', *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, vol. 34, no. 8, pp. 557–565, Oct. 2013, doi: 10.1097/DBP.0B013E3182A5095F.
[169] A. Galgani *et al.*, 'Magnetic resonance imaging Locus Coeruleus abnormality in amnestic Mild Cognitive Impairment is associated with future progression to dementia', *Eur J Neurol*, vol. 30, no. 1, p. 32, Jan. 2023, doi: 10.1111/ENE.15556.
[170] H. Braak, D. R. Thal, E. Ghebremedhin, and K. Del Tredici, 'Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease: Age Categories From 1 to 100 Years', *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 70, no. 11, pp. 960–969, Nov. 2011, doi: 10.1097/NEN.0b013e318232a379.
[171] I. Song, J. Neal, and T.-H. Lee, 'Age-Related Intrinsic Functional Connectivity Changes of Locus Coeruleus from Childhood to Older Adults', *Brain Sci*, vol. 11, no. 11, p. 1485, Nov. 2021, doi: 10.3390/brainsci11111485.
[172] V. Chan-Palay and E. Asan, 'Quantitation of catecholamine neurons in the locus coeruleus in human brains of normal young and older adults and in depression', *Journal of Comparative Neurology*, vol. 287, no. 3, pp. 357–372, Sep. 1989, doi: 10.1002/CNE.902870307.
[173] M. E. Farrell *et al.*, 'Association of Emerging β-Amyloid and Tau Pathology With Early Cognitive Changes in Clinically Normal Older Adults', *Neurology*, vol. 98, no. 15, p. e1512, Apr. 2022, doi: 10.1212/WNL.0000000000200137.
[174] H. I. L. Jacobs *et al.*, 'In vivo and neuropathology data support locus coeruleus integrity as indicator of Alzheimer's disease pathology and cognitive decline', *Sci*

Transl Med, vol. 13, no. 612, p. eabj2511, Sep. 2021, doi: 10.1126/SCITRANSLMED.ABJ2511.
[175] T. Arendt, M. K. Brückner, M. Morawski, C. Jäger, and H. J. Gertz, 'Early neurone loss in Alzheimer's disease: cortical or subcortical?', *Acta Neuropathol Commun*, vol. 3, p. 10, Feb. 2015, doi: 10.1186/S40478-015-0187-1.
[176] H. Braak and K. Del Tredici, 'Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin?', *Curr Opin Neurol*, vol. 25, no. 6, pp. 708–714, Dec. 2012, doi: 10.1097/WCO.0B013E32835A3432.
[177] A. Gilvesy *et al.*, 'Spatiotemporal characterization of cellular tau pathology in the human locus coeruleus–pericoerulear complex by three-dimensional imaging', *Acta Neuropathol*, vol. 144, no. 4, p. 651, Oct. 2022, doi: 10.1007/S00401-022-02477-6.
[178] D. C. German *et al.*, 'Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss', *Ann Neurol*, vol. 32, no. 5, pp. 667–676, Nov. 1992, doi: 10.1002/ANA.410320510.
[179] P. Theofilas *et al.*, 'Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: a stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery', *Alzheimers Dement*, vol. 13, no. 3, p. 236, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.JALZ.2016.06.2362.
[180] V. Sterpenich *et al.*, 'The Locus Ceruleus Is Involved in the Successful Retrieval of Emotional Memories in Humans', *Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 28, pp. 7416–7423, Jul. 2006, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1001-06.2006.
[181] W. J. G. Hoogendijk *et al.*, 'Increased activity of surviving locus ceruleus neurons in Alzheimer's disease', *Ann Neurol*, vol. 45, no. 1, pp. 82–91, 1999, doi: 10.1002/1531-8249(199901)45:1<82::AID-ART14>3.0.CO;2-T.
[182] H. I. L. Jacobs, S. Wiese, V. van de Ven, E. H. B. M. Gronenschild, F. R. J. Verhey, and P. M. Matthews, 'Relevance of parahippocampal-locus coeruleus connectivity to memory in early dementia', *Neurobiol Aging*, vol. 36, no. 2, pp. 618–626, Feb. 2015, doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.10.041.
[183] Y. Tang *et al.*, 'Altered structural covariance of locus coeruleus in individuals with significant memory concern and patients with mild cognitive impairment', *Cerebral Cortex*, vol. 33, no. 13, pp. 8523–8533, Jun. 2023, doi: 10.1093/cercor/bhad137.
[184] I. H. Robertson, 'A noradrenergic theory of cognitive reserve: implications for Alzheimer's disease', *Neurobiol Aging*, vol. 34, no. 1, pp. 298–308, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2012.05.019.
[185] S. L. Bachman *et al.*, 'Locus coeruleus MRI contrast is associated with cortical thickness in older adults', *Neurobiol Aging*, vol. 100, p. 72, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2020.12.019.
[186] M. J. Betts, A. Cardenas-Blanco, M. Kanowski, F. Jessen, and E. Düzel, 'In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults', *Neuroimage*, vol. 163, pp. 150–159, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.09.042.
[187] K. Y. Liu *et al.*, 'In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus', *Neurobiol Aging*, vol. 74, p. 101, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.10.014.
[188] R. Bernard *et al.*, 'Altered expression of glutamate signaling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression', *Molecular Psychiatry 2011 16:6*, vol. 16, no. 6, pp. 634–646, Apr. 2010, doi: 10.1038/mp.2010.44.

[189] J. M. Weiss *et al.*, 'Depression and anxiety: Role of the locus coeruleus and corticotropin-releasing factor', *Brain Res Bull*, vol. 35, no. 5–6, pp. 561–572, Jan. 1994, doi: 10.1016/0361-9230(94)90170-8.
[190] I. Del Cerro *et al.*, 'Disrupted functional connectivity of the locus coeruleus in healthy adults with parental history of Alzheimer's disease', *J Psychiatr Res*, vol. 123, no. January, pp. 81–88, 2020, doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.01.018.
[191] A. Guinea-Izquierdo *et al.*, 'Lower Locus Coeruleus MRI intensity in patients with late-life major depression', *PeerJ*, vol. 9, Feb. 2021, doi: 10.7717/PEERJ.10828/SUPP-8.
[192] K. Bogatko *et al.*, 'The influence of selective A1 and A2A receptor antagonists on the antidepressant-like activity of moclobemide, venlafaxine and bupropion in mice', *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 70, no. 9, pp. 1200–1208, Aug. 2018, doi: 10.1111/JPHP.12954.
[193] V. Maletic, A. Eramo, K. Gwin, S. J. Offord, and R. A. Duffy, 'The role of norepinephrine and its α-adrenergic receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder and schizophrenia: A systematic Review', *Front Psychiatry*, vol. 8, no. MAR, p. 249925, Mar. 2017, doi: 10.3389/FPSYT.2017.00042/BIBTEX.
[194] L. F. Callado, J. J. Meana, B. Grijalba, A. Pazos, M. Sastre, and J. A. García-Sevilla, 'Selective Increase of α2A-Adrenoceptor Agonist Binding Sites in Brains of Depressed Suicide Victims', *J Neurochem*, vol. 70, no. 3, pp. 1114–1123, Mar. 1998, doi: 10.1046/J.1471-4159.1998.70031114.X.
[195] C. Cottingham and Q. Wang, 'α2 adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: Implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy', *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 36, no. 10, pp. 2214–2225, Nov. 2012, doi: 10.1016/J.NEUBIOREV.2012.07.011.
[196] A. W. Goddard *et al.*, 'Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression', *Depress Anxiety*, vol. 27, no. 4, pp. 339–350, Apr. 2010, doi: 10.1002/DA.20642.
[197] G. A. Ordway, J. Schenk, C. A. Stockmeier, W. May, and V. Klimek, 'Elevated agonist binding to α2-adrenoceptors in the locus coeruleus in major depression', *Biol Psychiatry*, vol. 53, no. 4, pp. 315–323, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0006-3223(02)01728-6.
[198] P. Zeidman *et al.*, 'A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI', *Neuroimage*, vol. 200, pp. 174–190, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.06.031.
[199] D. R. Addis, A. R. McIntosh, M. Moscovitch, A. P. Crawley, and M. P. McAndrews, 'Characterizing spatial and temporal features of autobiographical memory retrieval networks: a partial least squares approach', *Neuroimage*, vol. 23, no. 4, pp. 1460–1471, Dec. 2004, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.08.007.
[200] P. Fransson, 'Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis', *Hum Brain Mapp*, vol. 26, no. 1, p. 15, Sep. 2005, doi: 10.1002/HBM.20113.
[201] A. E. Cavanna and M. R. Trimble, 'The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates', *Brain*, vol. 129, no. 3, pp. 564–583, Mar. 2006, doi: 10.1093/BRAIN/AWL004.

[202] G. S. Alexopoulos, M. J. Hoptman, D. Kanellopoulos, C. F. Murphy, K. O. Lim, and F. M. Gunning, 'Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression', *J Affect Disord*, vol. 139, no. 1, pp. 56–65, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.JAD.2011.12.002.
[203] M. G. Berman *et al.*, 'Does resting-state connectivity reflect depressive rumination? A tale of two analyses', *Neuroimage*, vol. 103, pp. 267–279, Dec. 2014, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2014.09.027.
[204] M. D. Greicius *et al.*, 'Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus', *Biol Psychiatry*, vol. 62, no. 5, p. 429, Sep. 2007, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2006.09.020.
[205] Y. I. Sheline, J. L. Price, Z. Yan, and M. A. Mintun, 'Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 107, no. 24, p. 11020, Jun. 2010, doi: 10.1073/PNAS.1000446107.
[206] B. Li *et al.*, 'A Treatment-Resistant Default Mode Subnetwork in Major Depression', *Biol Psychiatry*, vol. 74, no. 1, pp. 48–54, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.007.
[207] C. Liston *et al.*, 'Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression', *Biol Psychiatry*, vol. 76, no. 7, p. 517, Oct. 2014, doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2014.01.023.
[208] M. T. Banich and D. L. Karol, 'The Sum of the Parts Does Not Equal the Whole: Evidence From Bihemispheric Processing', *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, vol. 18, no. 3, pp. 763–784, Aug. 1992, doi: 10.1037/0096-1523.18.3.763.
[209] R. J. Compton, K. Feigenson, and P. Widick, 'Take it to the bridge: an interhemispheric processing advantage for emotional faces', *Cognitive Brain Research*, vol. 24, no. 1, pp. 66–72, Jun. 2005, doi: 10.1016/J.COGBRAINRES.2004.12.002.
[210] R. Toro, P. T. Fox, and T. Paus, 'Functional Coactivation Map of the Human Brain', *Cerebral Cortex*, vol. 18, no. 11, pp. 2553–2559, Nov. 2008, doi: 10.1093/cercor/bhn014.
[211] A. Belger and M. T. Banich, 'Interhemispheric interaction affected by computational complexity', *Neuropsychologia*, vol. 30, no. 10, pp. 923–929, Oct. 1992, doi: 10.1016/0028-3932(92)90036-L.
[212] D. H. Weissman and M. T. Banich, 'The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks.', *Neuropsychology*, vol. 14, no. 1, pp. 41–59, 2000, doi: 10.1037/0894-4105.14.1.41.
[213] R. Bajo *et al.*, 'Functional Connectivity in Mild Cognitive Impairment During a Memory Task: Implications for the Disconnection Hypothesis', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 22, no. 1, pp. 183–193, Sep. 2010, doi: 10.3233/JAD-2010-100177.
[214] G. R. Poe *et al.*, 'Locus coeruleus: a new look at the blue spot', *Nat Rev Neurosci*, vol. 21, no. 11, p. 644, Nov. 2020, doi: 10.1038/S41583-020-0360-9.
[215] D. J. Chandler, P. Jensen, J. G. McCall, A. E. Pickering, L. A. Schwarz, and N. K. Totah, 'Redefining Noradrenergic Neuromodulation of Behavior: Impacts of a Modular Locus Coeruleus Architecture', *The Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 42, pp. 8239–8249, Oct. 2019, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1164-19.2019.

[216] E. Likhtik and J. P. Johansen, ‘Neuromodulation in circuits of aversive emotional learning’, *Nature Neuroscience 2019 22:10*, vol. 22, no. 10, pp. 1586–1597, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41593-019-0503-3.
[217] N. K. B. Totah, N. K. Logothetis, and O. Eschenko, ‘Noradrenergic ensemble-based modulation of cognition over multiple timescales’, *Brain Res*, vol. 1709, pp. 50–66, Apr. 2019, doi: 10.1016/J.BRAINRES.2018.12.031.
[218] P. Zeidman *et al.*, ‘A guide to group effective connectivity analysis, part 2: Second level analysis with PEB’, *Neuroimage*, vol. 200, pp. 12–25, Oct. 2019, doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.06.032.
[219] N. GESCHWIND, ‘DISCONNEXION SYNDROMES IN ANIMALS AND MAN’, *Brain*, vol. 88, no. 2, pp. 237–237, 1965, doi: 10.1093/brain/88.2.237.
[220] L. Wang *et al.*, ‘Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer’s disease: Evidence from resting state fMRI’, *Neuroimage*, vol. 31, no. 2, pp. 496–504, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.033.
[221] C. J. Stam, B. F. Jones, G. Nolte, M. Breakspear, and P. Scheltens, ‘Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer’s Disease’, *Cerebral Cortex*, vol. 17, no. 1, pp. 92–99, Jan. 2007, doi: 10.1093/CERCOR/BHJ127.
[222] X. Delbeuck, ‘Alzheimer’s disease as a disconnection syndrome?’, *Neuropsychol Rev*, vol. 13, no. 2, pp. 79–92, 2003, doi: 10.1023/A:1023832305702.
[223] G. Sarli, M. De Marco, M. Hallikainen, H. Soininen, G. Bruno, and A. Venneri, ‘Regional Strength of Large-Scale Functional Brain Networks is Associated with Regional Volumes in Older Adults and in Alzheimer’s Disease’, *Brain Connect*, vol. 11, no. 3, pp. 201–212, Apr. 2021, doi: 10.1089/brain.2020.0899.
[224] J. B. Pereira *et al.*, ‘Untangling the association of amyloid-β and tau with synaptic and axonal loss in Alzheimer’s disease’, *Brain*, vol. 144, no. 1, pp. 310–324, Feb. 2021, doi: 10.1093/brain/awaa395.
[225] J. D. Mondragón, N. M. Maurits, and P. P. De Deyn, ‘Functional Neural Correlates of Anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease: a Systematic Review’, *Neuropsychol Rev*, vol. 29, no. 2, pp. 139–165, Jun. 2019, doi: 10.1007/s11065-019-09410-x.
[226] A. P. Schultz *et al.*, ‘Longitudinal degradation of the default/salience network axis in symptomatic individuals with elevated amyloid burden.’, *Neuroimage Clin*, vol. 26, p. 102052, 2020, doi: 10.1016/j.nicl.2019.102052.
[227] X. Li and Z. J. Zhang, ‘Neuropsychological and Neuroimaging Characteristics of Amnestic Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Selective Overview’, *CNS Neurosci Ther*, vol. 21, no. 10, p. 776, Oct. 2015, doi: 10.1111/CNS.12391.
[228] O. Sporns, G. Tononi, and R. Kötter, ‘The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain’, *PLoS Comput Biol*, vol. 1, no. 4, p. e42, 2005, doi: 10.1371/journal.pcbi.0010042.
[229] E. J. Sanz-Arigita *et al.*, ‘Loss of “Small-World” Networks in Alzheimer’s Disease: Graph Analysis of fMRI Resting-State Functional Connectivity’, *PLoS One*, vol. 5, no. 11, p. e13788, 2010, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0013788.
[230] C. J. Stam and J. C. Reijneveld, ‘Graph theoretical analysis of complex networks in the brain’, *Nonlinear Biomed Phys*, vol. 1, no. 1, p. 3, Dec. 2007, doi: 10.1186/1753-4631-1-3.
[231] M. Daianu, A. Mezher, M. F. Mendez, N. Jahanshad, E. E. Jimenez, and P. M. Thompson, ‘Disrupted rich club network in behavioral variant frontotemporal

dementia and early-onset <scp>A</scp> lzheimer's disease', *Hum Brain Mapp*, vol. 37, no. 3, pp. 868–883, Mar. 2016, doi: 10.1002/hbm.23069.
[232] W. de Haan, K. Mott, E. C. W. van Straaten, P. Scheltens, and C. J. Stam, 'Activity Dependent Degeneration Explains Hub Vulnerability in Alzheimer's Disease', *PLoS Comput Biol*, vol. 8, no. 8, p. e1002582, Aug. 2012, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002582.
[233] G. Chen *et al.*, 'Modular reorganization of brain resting state networks and its independent validation in Alzheimer's disease patients', *Front Hum Neurosci*, vol. 7, 2013, doi: 10.3389/fnhum.2013.00456.
[234] L. Pasquini *et al.*, 'Individual Correspondence of Amyloid-β and Intrinsic Connectivity in the Posterior Default Mode Network Across Stages of Alzheimer's Disease', *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 58, no. 3, pp. 763–773, Jun. 2017, doi: 10.3233/JAD-170096.
[235] J. A. Pineda-Pardo *et al.*, 'Guiding functional connectivity estimation by structural connectivity in MEG: an application to discrimination of conditions of mild cognitive impairment', *Neuroimage*, vol. 101, pp. 765–777, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.08.002.
[236] J. W. Prescott, A. Guidon, P. M. Doraiswamy, K. Roy Choudhury, C. Liu, and J. R. Petrella, 'The Alzheimer Structural Connectome: Changes in Cortical Network Topology with Increased Amyloid Plaque Burden', *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 175–184, Oct. 2014, doi: 10.1148/radiol.14132593.
[237] D. Zhu *et al.*, 'Connectome-scale assessments of structural and functional connectivity in MCI', *Hum Brain Mapp*, vol. 35, no. 7, pp. 2911–2923, Jul. 2014, doi: 10.1002/hbm.22373.
[238] J. Huang, J.-Y. Jung, and C. S. Nam, 'Estimating effective connectivity in Alzheimer's disease progression: A dynamic causal modeling study', *Front Hum Neurosci*, vol. 16, Dec. 2022, doi: 10.3389/fnhum.2022.1060936.
[239] G. B. Chand, J. Wu, I. Hajjar, and D. Qiu, 'Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment', *Brain Connect*, vol. 7, no. 7, pp. 401–412, Sep. 2017, doi: 10.1089/brain.2017.0509.
[240] B. Thirion *et al.*, 'Structural Analysis of fMRI Data Revisited: Improving the Sensitivity and Reliability of fMRI Group Studies', *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 26, no. 9, pp. 1256–1269, Sep. 2007, doi: 10.1109/TMI.2007.903226.

Declaración de código ético y buenas prácticas

EL DOCTORANDO

Don Pablo Andrés Maturana Quijada, con NIE Y-0039076J declara que la tesis que presenta no contiene plagio, manifiesta conocer y consiente en que la tesis podrá ser sometida a procedimiento para comprobar su originalidad.

Firma del Doctorando

EL DIRECTOR

El Doctor Carles Soriano Mas, declara que se han cumplidos los códigos éticos y de buenas prácticas, y que no tiene conocimiento de que se haya producido ningún plagio.

Firma del Director