



**Facultad de Psicología y Logopedia**  
Universidad de La Laguna

**Trabajo de Fin de Grado en Psicología**

**Facultad de Psicología y Logopedia. Universidad de La Laguna**

**Cambios en la covarianza estructural del hipocampo entre la 2ª década y  
el resto de la vida**

**Alumno: Cristian Reyes Moreno**

**Grado en Psicología**

**Curso académico 2018-2019**

**Tutor: Niels Janssen**

## ÍNDICE

<b>Resumen</b> .....	1-2
<b>Introducción</b> .....	2-10
Envejecimiento cerebral.....	2-3
Enfermedad de Alzheimer.....	3-4
Hipocampo.....	4-6
Por qué es importante el estudio de redes.....	6-10
<b>Metodología</b> .....	10-14
Participantes.....	10-11
Instrumentos.....	11-12
Diseño.....	13
Análisis.....	13
<b>Resultados</b> .....	14-17
<b>Discusión</b> .....	18-20
<b>Bibliografía</b> .....	20-22
<b>Anexos</b> .....	23-30

## **Resumen**

Hoy se sabe que existen cambios cerebrales desde la mediana edad como la pérdida de volumen. La covarianza entre el volumen de estructuras del cerebro parece una perspectiva cada vez más interesante para entender el funcionamiento cerebral normativo y patológico en el envejecimiento.

Por ello, este estudio busca responder la cuestión sobre la existencia o no de diferencias en la covarianza entre el volumen del hipocampo y otras estructuras del hemisferio durante entre la 2ª década de vida y posteriores. Para tal fin, se ha llevado a cabo el cálculo del volumen de las estructuras en imágenes de resonancia magnética utilizando el software FreeSurfer 6.0, y dos comparaciones estadísticas mediante la prueba T de contraste de medias: entre las correlaciones del volumen del hipocampo izquierdo y las del derecho con áreas de su hemisferio dentro del mismo grupo de edad, y entre las correlaciones del volumen de cada hipocampo con el volumen de las otras áreas estudiadas entre un grupo y otro.

Los resultados mostraron diferencias significativas en la covarianza estructural del hipocampo izquierdo entre jóvenes y mayores, una tendencia a la significación con respecto al hipocampo derecho y diferencias significativas entre ambos hipocampos en los mayores.

**Palabras clave:** hipocampo, envejecimiento, resonancia magnética, covarianza estructural.

## **Abstract**

Currently it is known that there are some brain changes that occurs from the middle-age like the loss of volume. The covariance between different brain structures seems to be an increasingly interesting and necessary perspective in order to understand the normative and pathological brain functioning in aging.

For that reason, this study seeks to answer the question about the existence or not, of differences in the covariance between the hippocampus' volume and other regions' volume in the same hemisphere throughout the 2<sup>nd</sup> decade of life and the subsequent ones. For that purpose, the calculation of structures' volume in

magnetic resonance images has been carried out by using the software FreeSurfer 6.0 and two statistical comparisons by T-test of means contrast: between the correlations of the left hippocampus' volume and the correlations of the right one with the volume of regions in their respective hemisphere, and between the correlations of the volume of each hippocampus with the volume of each different studied areas in each group.

The results showed significant differences in the structural covariance of the left hippocampus between younger and the older groups, a tendency to significance with respect to the right hippocampus and significative differences between both hippocampus in the older group.

**Keywords:** hippocampus, aging, magnetic resonance, structural covariance.

## **INTRODUCCIÓN**

### **Envejecimiento cerebral**

Hoy en día existe un consenso en que se produce un declive cognitivo en personas de edad avanzada, aunque tenemos un conocimiento limitado sobre los factores que influyen en las diferencias individuales en el rendimiento cognitivo durante el envejecimiento (Bennet, Swartzendruber y Wilson, 1997).

A lo largo del envejecimiento, el número de células cerebrales se ve reducido con, aproximadamente, un 20% de descenso del flujo sanguíneo cerebral, y el tamaño del cerebro se ve ligeramente reducido, especialmente en algunas partes como el locus cerúleo, núcleo caudado, putamen, o hipocampo entre otros (Park y Yeo, 2013). Sin embargo, se ha visto que la pérdida neuronal no es tan acusada pues, comparando un sujeto de 90 años con uno de 20, solamente muestra una pérdida del 10% en las neuronas del neocórtex (Barroso y Junqué, 2009). En el caso del envejecimiento patológico, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente del estado de demencia en población anciana (Hebert, Scherr, Bienias, Bennett y Evans, 2004).

En este estudio se busca aportar información sobre los mecanismos que hay detrás de ese deterioro cognitivo, buscando patrones de covariación en los que el volumen de una estructura aumenta/disminuye cuando el del hipocampo aumenta/disminuye. Se discutirá la relación de los resultados con estudios

realizados sobre dicha covarianza y la posible relación con respecto a la Enfermedad de Alzheimer (EA).

### **Enfermedad de Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad cognitivamente caracterizada por déficits cognitivos como una progresiva pérdida de memoria entre otras alteraciones (Sun et al., 2018). A nivel estructural la EA está caracterizada por placas seniles del péptido beta-amiloide en el exterior de las células, enredos de proteína tau hiperfosforilada, angiopatía amiloide cerebral debido a la acumulación del péptido beta-amiloide en las paredes vasculares y pérdida neuronal (Sun et al., 2018).

De acuerdo con el grupo del NIA-AA (Instituto Nacional sobre Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer, traducido del inglés) para la guía para los estados preclínicos de EA, se puede hacer una diferenciación entre el proceso patofisiológico de la Enfermedad de Alzheimer, y la manifestación clínica de los síntomas del deterioro cognitivo leve o el estado de demencia. Asegurando el inicio más temprano del proceso patológico a nivel estructural, caracterizado por la acumulación de la proteína  $\beta$ -amiloide en el cerebro (Frisoni, Winblad y O'Brien, 2011).

Siguiendo los 6 estadios de Braak (1991) para la EA, podemos describir la evolución de la enfermedad en los estadios I y II cuando las acumulaciones de la proteína tau afectan a la región transentorrinal del cerebro, siendo los estadios III y IV cuando las regiones límbicas, entre ellas el hipocampo, se ven afectadas.

La imagen por resonancia magnética estructural (IRM) está aceptada como uno de los indicadores de neurodegeneración del envejecimiento patológico (Barroso, 2018), siendo el hipocampo una de las primeras estructuras en verse afectadas a nivel estructural (Braak y Braak, 1991; Didic et al., 2011).

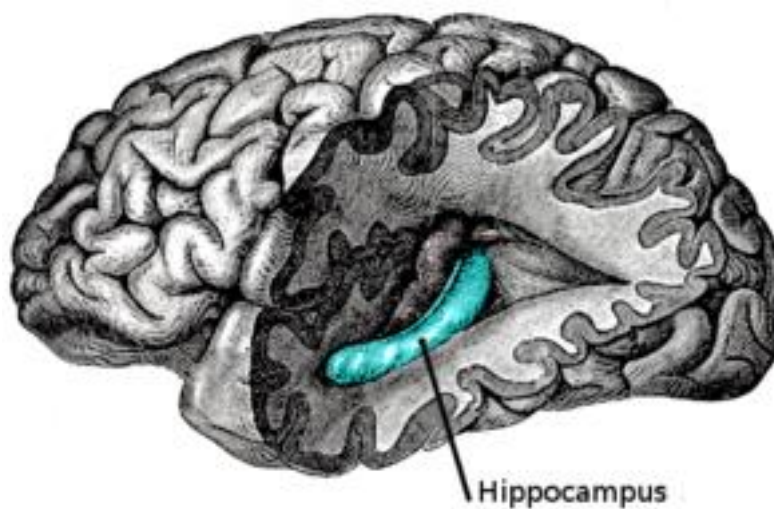
Una de las redes que se ve afectada en la EA, es la red neuronal por defecto (RND), entendida como un conjunto de regiones cerebrales que participan cuando los individuos se encuentran sin realizar ninguna tarea concreta, pensando en el pasado, eventos futuros o considerando las opiniones de otros (Buckner y Carroll 2007)

La red neural por defecto se ha visto alterada en casos de EA mediante el estudio sobre el metabolismo de glucosa en reposo, encontrándose hipometabolismo primero en el cíngulo posterior, el precúneo, corteza parietal lateral inferior y temporal lateral (Buckner et al., 2005).

Greicius et al. (2004) mostraron que la conectividad entre el hipocampo y áreas como la corteza prefrontal medial y corteza cíngula posterior, estaba reducida en pacientes con EA con respecto a pacientes sanos.

## Hipocampo

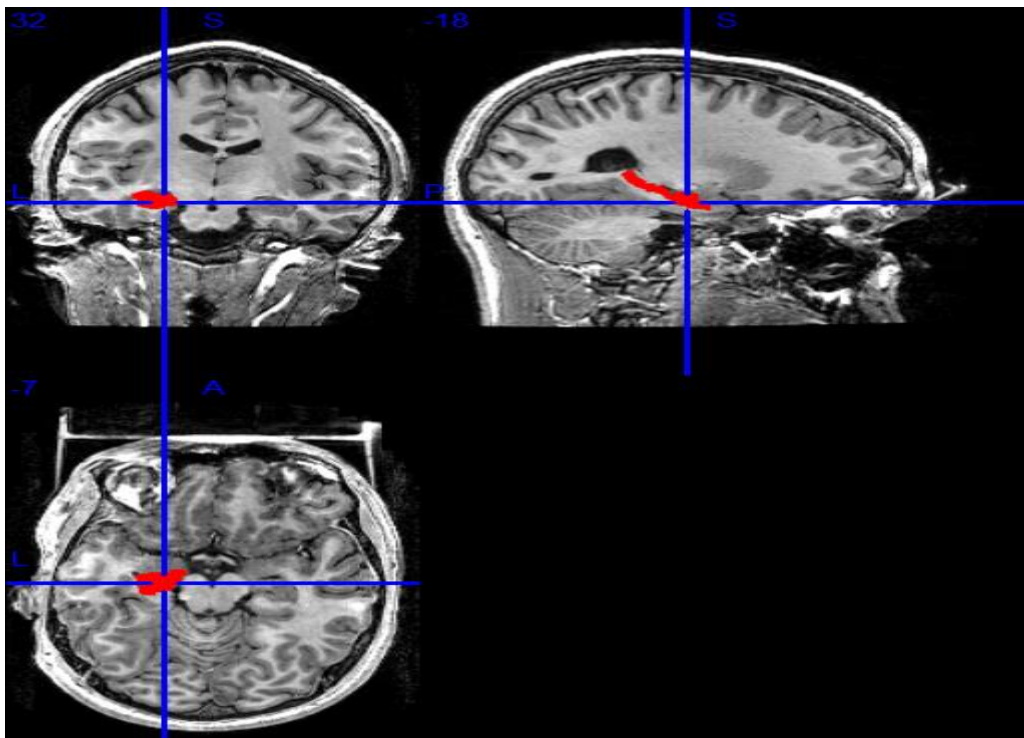
Estructuralmente el hipocampo se trata de una estructura de forma alargada común a otros mamíferos vertebrados, de unos 5 centímetros de longitud, que se localiza en el interior de la parte medial del lóbulo temporal, bajo la superficie cortical, formando parte del asta inferior del ventrículo lateral:



**Figura 1:** los lóbulos parietal y temporal han sido eliminados para ver el hipocampo subyacente. Extraído de [https://es.wikipedia.org/wiki/Hipocampo\\_\(anatom%C3%ADa\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Hipocampo_(anatom%C3%ADa)).

Sus principales vías de eferencias a la neocorteza son a través del subículo y el córtex entorrinal, siendo su principal receptor el córtex parahipocámpico y el perirrinal, para continuar el procesamiento hacia el córtex entorrinal y la

circunvolución dentada, y las áreas CA1 y CA3 de la formación hipocámpica (Barroso y Junqué, 2009).



**Figura 2** (de izquierda a derecha empezando por arriba): corte coronario; corte sagital; corte horizontal. Imagen obtenida con MRlcron.

El hipocampo desempeña un rol fundamental en la consolidación de nueva información, y así ha sido mostrado por la evidencia experimental y clínica (Geinisman et al., 1995)

El papel del hipocampo en esta función es, a día de hoy, indiscutiblemente esencial como se ha visto a lo largo de décadas con casos tan conocidos y estudiados como el de Henry Molaison, conocido como el paciente H.M. (Dossani, Missios, y Nanda, 2015; Dossani et al., 2011; Pattanayak, Sagar, y Shah, 2015) y de los estudios de lesiones capaces de producir amnesias, de las que se deduce que las estructuras con mayor participación en la memoria son la formación hipocámpica (subículo, giro dentado e hipocampo) y el diencefalo (Barroso y Junqué, 2009).

Con respecto a los estudios con resonancia magnética, se ha observado que el hipocampo presenta diversas alteraciones durante el envejecimiento como resultado del avance de la edad (Squire, 1992; Geinisman et al., 1995). El patrón

de cambios más frecuentemente observado a nivel estructural en el hipocampo durante el envejecimiento consistiría en una pérdida de neuronas, especialmente en el subículo (aproximadamente un 29% de pérdida) y en el giro dentado (aproximadamente un 32% de pérdida) y sinapsis, hipertrofia de astroglias y acumulación de lipofuscina como indicador de desgaste (Geinisman et al., 1995).

Guimarães et al. (2012) realizaron un estudio en el que compararon imágenes de resonancia magnética de sujetos sanos tomadas con una separación de 15 meses entre ellas, encontrando una disminución significativa del volumen de la sustancia gris en dos áreas: la porción orbitofrontal derecha del lóbulo frontal y el hipocampo izquierdo.

Por otra parte, Yuan et al (2007) exploraron los cambios en el hipocampo en imágenes de resonancia magnética debidos al envejecimiento, tanto en sujetos ancianos normales (M= 83,2) como con EA (M= 82,5) y demencia vascular (M= 80,5), encontrando correlaciones negativas significativas entre el volumen del hipocampo y la edad, tanto para el hipocampo derecho como para el izquierdo.

La mayoría de estudios de resonancia magnética que comparan sujetos jóvenes con mayores han mostrado un patrón de atrofia común entre la gente mayor en la corteza prefrontal (Lemaitre et al., 2012) y temporal medial (Bigler et al., 1997).

Históricamente se ha utilizado la resonancia magnética para el estudio de un área del cerebro concreta, pero es posible que estos estudios hayan descuidado elementos críticos de los cambios cerebrales dentro de las relaciones entre áreas (Montembeault et al., 2012).

### **Por qué es importante el estudio de redes**

Existe bastante evidencia de que el lóbulo temporal medial mantiene múltiples interconexiones con otras regiones del cerebro tales como la corteza prefrontal (Bear, 2008) y que la sustancia gris se ve progresivamente reducida a partir de los 30 años (Sullivan y Pfefferbaum, 2006), aunque hay que decir que los estudios sobre la covarianza estructural entre regiones han estado más centrados en la adolescencia (Zielinski, Gennatas, Zhou, y Seeley, 2010) y en la edad de la vejez (Montembeault et al., 2012). Así que, de acuerdo con DuPre y Spreng (2017) y Zielinski et al. (2010) se sugiere la emergencia de ampliar la















longitud del rango de edad en el estudio de la covarianza estructural llegando a abarcar una edad más temprana.

Sin embargo, el estudio de la covarianza estructural de redes de áreas ha recibido, desde un punto de vista comparativo con otros tipos de estudio, menos atención que el estudio de las conexiones a nivel estructural y funcional (DuPre y Spreng, 2017)

Cuando hablamos de covarianza estructural nos referimos a la covariación de diferentes áreas del cerebro atendiendo a la morfología de su sustancia gris (DuPre y Spreng, 2017). Un área covaría con otra estructuralmente cuando la variación en la sustancia gris de una coincide con la variación la sustancia gris de otra:

**Tabla 1**

*Ejemplificación covarianza estructural*

GRUPO	VOLUMEN ESTRUCTURA			
	VOLUMEN HIPOCAMPO	ÁREA DE BROCA	ÁREA DE AMÍGDALA	ÁREA DE WERNICKE
SUJ1				
SUJ2				
SUJ3				

*Representación covariación del volumen de sustancia gris (cuadrados azules) entre áreas aleatorias en uno de los grupos (los resultados y el grupo son un ejemplo).*

Observando la tabla 1 y a modo de explicación, el hipocampo tiene un volumen grande en el sujeto 1, pequeño en el 2 y mediano en el 3. Estos tamaños se corresponden con un volumen grande, grande y mediano de la amígdala, respectivamente. Para hallar la covarianza estructural, debemos hallar la correlación entre el volumen del hipocampo y el volumen de cada estructura, por ejemplo, la amígdala, en cada uno de los 30 sujetos de cada grupo (Joven y Mayor). Luego hallamos la media de las correlaciones entre el volumen del hipocampo y el volumen de cada una de las otras estructuras en cada grupo. Así se halla la covariación estructural del hipocampo con otras áreas en el grupo

joven o mayor, realizando posteriormente los contrastes de medias entre las medias de las correlaciones del volumen de cada una de las áreas con el volumen del hipocampo correspondiente según el hemisferio.

Hay que tener en cuenta que las correlaciones van de -1 a 1. Suponiendo que el sujeto 1 representara la media del grupo Joven, podríamos decir que el grupo joven tendría una alta covariación estructural positiva del hipocampo con la amígdala (cuando aumenta o disminuye un área, el volumen de la otra cambia de la misma manera). Imaginando al sujeto 2 como media del grupo joven, podríamos decir que, en los jóvenes, el hipocampo tiene una alta covariación negativa con la amígdala (cuando el hipocampo aumenta o disminuye su volumen, el volumen de la amígdala disminuye o aumenta de forma inversa al cambio de volumen del hipocampo). Por tanto, para hallar la covariación necesitamos un grupo, y no solamente un sujeto.

Por otra parte, el estudio de la covariación estructural de redes proporciona una perspectiva efectiva para caracterizar los patrones de covarianza estructural de la sustancia gris (Mechelli et al., 2005; DuPre y Spreng, 2017). Sin embargo, los efectos del envejecimiento normal en la covarianza estructural del hipocampo en concreto, aún requieren de más estudio (Li, Li, Wang, Li y Li, 2018).

DuPre y Spreng (2017) consideran que no se ha dedicado suficiente atención al estudio de las covarianzas estructurales en las redes a lo largo de la vida, considerando necesario ampliar el rango de edad estudiado. Por ello, llevaron a cabo un estudio obteniendo imágenes por resonancia magnética (IRM) de 5 fuentes de datos de acceso libre, de 1580 sujetos de edades entre los 6 y los 94 años, divididos en 6 grupos de edad (6-15, 16-25, 26-35, 36-59, 60-75 y 76-94) estudiando 6 redes neurocognitivas: red neuronal por defecto, vía atencional dorsal, control frontoparietal, somato-motora, atención verbal y visual. Obtuvieron dos grandes patrones de desarrollo: un patrón dependiente de la edad que revela vías de covarianza estructural comunes entre las redes, y un patrón estable de covarianza estructural que muestra las características de la red cognitiva específica y persiste a lo largo de la vida. En el caso de la red neuronal por defecto, se observó la covariación con la corteza parahipocampal y temporal lateral además de la covariación de estructuras homólogas contralaterales.

En un estudio, Mechelli, Friston, Frackowiak y Price (2005) obtuvieron imágenes por RM de 172 sujetos sanos (102 hombres, M= 26,8 años y 70 mujeres (M= 26,2) utilizando el volumen de sustancia gris de 12 áreas para predecir la densidad en las áreas restantes. El análisis se hizo usando una morfometría basada en vóxel dentro del software SPM2. Los resultados mostraron que ciertas regiones de la corteza humana covarían positivamente (ambas aumentan volumen de sustancia gris) y/o negativamente (una aumenta mientras la otra disminuye) con otras, ya sea o no en el mismo hemisferio.

Montembeault et al. (2012) evaluaron mediante IRM los patrones de las redes de covarianza estructural de la sustancia gris que sostienen algunas funciones cognitivas entre jóvenes (n= 88, M=23,5, mujer/hombre= 53/33) y mayores (n= 88, M= 67,3, 53/33), utilizando un análisis de morfometría basado en vóxel, encontrando reducción en la sustancia gris de redes de funciones cognitivas superiores en el grupo de mayores.

Wang et al. (2014) usaron el modelo de red bayesiana al analizar datos de RM usando la secuencia MPRAGE, de 109 jóvenes (M= 22,73, Mujeres/Hombres= 65/44) y 82 mayores (M=74,37, 60/22) para caracterizar la influencia del envejecimiento sobre las asociaciones entre áreas centrales de la red neuronal por defecto, como ambos hipocampos. Los sujetos mayores mostraron, entre otros resultados, un aumento significativo de la covarianza estructural entre el hipocampo izquierdo y la corteza prefrontal medial.

Li et al (2018) investigaron los efectos del envejecimiento normal en la covarianza estructural del hipocampo anterior y posterior. Para ello, obtuvieron imágenes de RM y analizaron los datos con un análisis de volumetría basado en vóxel utilizando el software SPM8, y delimitando según el ápice uncal mediante una segmentación basada en coordenadas del Instituto Neurológico de Montreal (MNI), mostrando distintos efectos de la influencia de la edad en las redes estructurales de ambos hipocampos en 240 sujetos: jóvenes (18-23 años), mediana edad (30-58) y mayores (61-89).

Ambos patrones estaban asociados principalmente con el lóbulo temporal y la ínsula. Concretamente el hipocampo anterior con ambos lóbulos temporales, regiones del sistema límbico y con regiones frontales como la corteza

orbitofrontal. Para el hipocampo posterior, su red de covarianza estructural incluyó las regiones temporales mediales bilaterales y la amígdala.

Utilizando datos de imágenes por resonancia magnética (IRM) estructural de individuos sanos jóvenes y mayores, el presente estudio busca explorar la influencia del envejecimiento en la covarianza estructural de ambos hipocampos con estructuras de sus respectivos hemisferios, esperando encontrar diferencias en las correlaciones entre jóvenes y mayores. Las diferencias estadísticas entre ambos grupos fueron evaluadas mediante estadística paramétrica con la prueba T de Student para contrastes de hipótesis y el software Rstudio. Finalmente, se discute acerca de la relación de los resultados con otros estudios nombrados y sus posibles implicaciones en la Enfermedad de Alzheimer (EA), además de las posibles limitaciones encontradas.

## **METODOLOGÍA**

### **Participantes**

Para este estudio se utilizaron imágenes obtenidas de 60 sujetos sanos, 30 hombres y 30 mujeres, que fueron divididos en dos grupos atendiendo al factor edad. Por una parte, el grupo denominado “Joven” con edades alrededor de la segunda década de la vida (M= 19.3; D.T. = 0,44) y por otro lado, el grupo denominado “Mayores”, que comprende a individuos con edades desde la tercera hasta principios de la séptima década de la vida (M= 37; D.T. = 9.08). Los 60 sujetos aceptaron participar de forma voluntaria firmando el acuerdo de consentimiento.

### **Tabla 2**

*Distribución de los participantes*

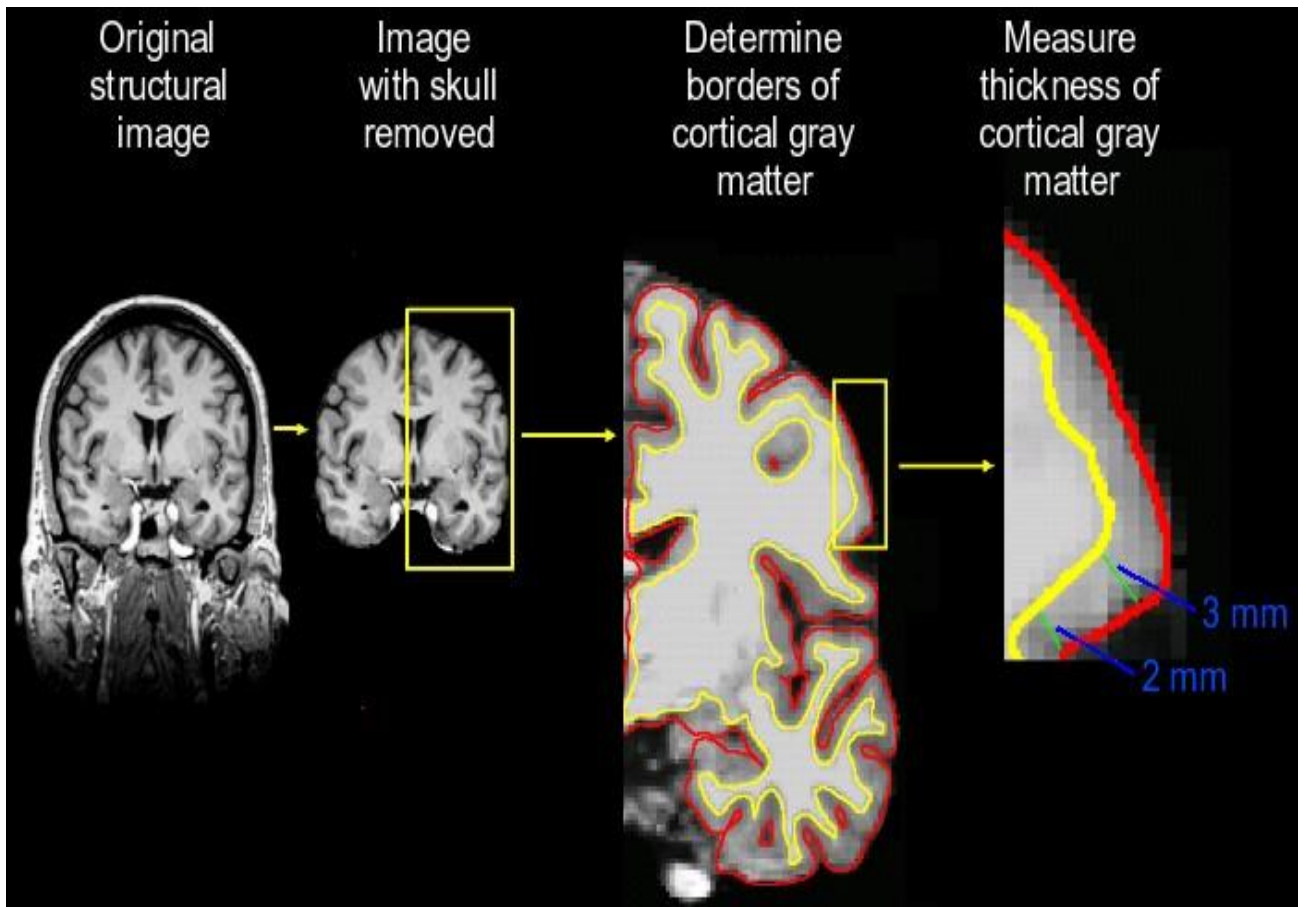
Participantes	N	Sexo
Mayor	30	15 varones/15 mujeres
Joven	30	15 varones/15 mujeres

## Instrumentos

- Resonancia magnética: las imágenes por resonancia magnética fueron obtenidas en el Hospital Universitario de Canarias. Es una técnica no invasiva que permite obtener imágenes de partes internas del cuerpo en dos dimensiones. El funcionamiento consiste, *grosso modo*, en una máquina con forma de tubo, con un imán superior y otro inferior, una vez introducida la persona se envían ondas electromagnéticas, cuyas cualidades se conocen, al organismo actuando distintos núcleos atómicos del cuerpo (como el hidrógeno) como receptores y luego, como emisores de la onda, que es recibida nuevamente en el imán y analizada por un software para ver las diferencias con las que vuelven. A partir de las diferencias en la onda (por ejemplo, en frecuencia) se obtiene información acerca de lo que se ha encontrado volviendo, pudiendo reproducir así la imagen (Maestú, 2008). El modelo utilizado para obtener las imágenes fue General Electric Signa Excite 3T System.
- FreeSurfer 6.0: se trata de un paquete de software para el análisis y visualización de datos de neuroimagen, tanto funcional como estructural, de estudios transversales o longitudinales. Fue desarrollado por el laboratorio de neuroimagen computacional del centro para la imagen biomédica Athinoula A. Martinos, en el Massachusetts General Hospital, en Massachusetts. Es el software de análisis de resonancia magnética estructural elegido para el Proyecto Conectoma Humano (Human Connectome Project). El objetivo del programa es delimitar final de la sustancia gris de la sustancia blanca y hallar su grosor (Fischl, 2012):

### Figura 3

Ilustración de FreeSurfer



- MRICron: se trata es un software de visualización de imágenes del cerebro obtenidas mediante resonancia magnética. Permite la visualización de las imágenes, el ajuste del zoom y la movilidad en los tres ejes (X, Y, Z) para la visualización de planos sagital, coronal y axial. Fue creado por la Universidad de Carolina del Sur. Con este software se obtuvieron imágenes del hipocampo (resaltado en rojo). Se utilizó para la obtención de la imagen de hipocampo de la Figura 2.
- RStudio versión 1.1.419: se trata de un software libre de entorno de desarrollo integrado (*Integrated Development Enviroment*, IDE) para la computación estadística y obtención de gráficas, cuyo objetivo es proporcionar el lenguaje y entorno informático estadístico R. Se instaló el paquete *reshape2* para la organización de datos, y el *circlize* para la generación de las gráficas de covarianza.

## **Diseño**

El estudio sigue un diseño unifactorial con el factor “Edad” como variable independiente, con sus dos valores correspondientes: “Joven” para el grupo de personas con edades de 19 y 20 años, y “Mayor” para el grupo con edades desde los 27 hasta los 60. Se utilizó el sexo de los participantes como variable control mediante la aleatorización del error, repartiendo a los participantes de manera proporcional: 15 mujeres y 15 varones conformaron el grupo Joven y la misma proporción para el grupo Mayores:

Como variable dependiente se tomó la correlación entre el volumen del hipocampo y el volumen de cada una de las otras 40 estructuras seleccionadas (en anexos).

## **Análisis**

Los datos con los que se trabajó fueron las correlaciones entre el volumen de cada hipocampo con el volumen de cada una de las áreas de su hemisferio. Primero se ordenaron los datos en RStudio gracias al paquete *reshape2*.

Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los datos, obteniendo la media de las correlaciones del volumen de cada hipocampo con las estructuras correspondientes de su hemisferio. A continuación, se llevaron a cabo 4 contrastes de hipótesis mediante la prueba T: Hipocampo Mayores Hemisferio Derecho vs Hipocampo Mayores Hemisferio Izquierdo, Hipocampo Joven Hemisferio Derecho vs Hipocampo Joven Hemisferio Izquierdo, Hipocampo Mayores Hemisferio Derecho vs Hipocampo Joven Hemisferio Derecho e Hipocampo Mayores Hemisferio Izquierdo vs Hipocampo Mayores Hemisferio Izquierdo.

Los resultados de los análisis se muestran en la tabla 3. Para finalizar, se obtuvieron las gráficas 1 y 2 mediante RStudio con el uso del paquete *circlize*.

## **Resultados**

El resultado del análisis descriptivo de la covarianza estructural de cada hipocampo con otras estructuras, obteniendo que: la media de las correlaciones entre el volumen del hipocampo derecho y el volumen de otras regiones del hemisferio en el grupo de mayores fue de 0.38. La media de las correlaciones entre el volumen del hipocampo izquierdo y las estructuras del hemisferio fueron de 0.2.

Con respecto al grupo de jóvenes, la media de las correlaciones para el volumen del hipocampo derecho fue de 0.46, siendo de 0.52 para las correlaciones del hipocampo izquierdo.

Una vez obtenidas las medias, se llevó a cabo el contraste de medias mediante la prueba T de estadística paramétrica, comparando las medias de las covarianzas estructurales de ambos hipocampos entre el grupo de joven y para el de mayores, obteniéndose diferencias significativas en la covarianza estructural del hipocampo izquierdo ( $p < 0.001$ ), siendo mayores las correlaciones en el grupo joven ( $M = 0.515$  vs  $p = 0.198$ )

En cuanto al hipocampo derecho, se observó una tendencia a la significación entre jóvenes y mayores ( $p = 0.052$ ) siendo mayor la covarianza del hipocampo en jóvenes (0.381 vs 0.456). También se observaron diferencias entre las covarianzas de ambos hipocampos en el grupo de mayores ( $p < 0,001$ ), siendo mayor la covarianza del hipocampo derecho (0.198 vs 0.381).

A continuación, se muestran los resultados entre ambos grupos para ambos hemisferios con los resultados de los contrastes:



**Tabla 3:***Resultados de contrastes T*

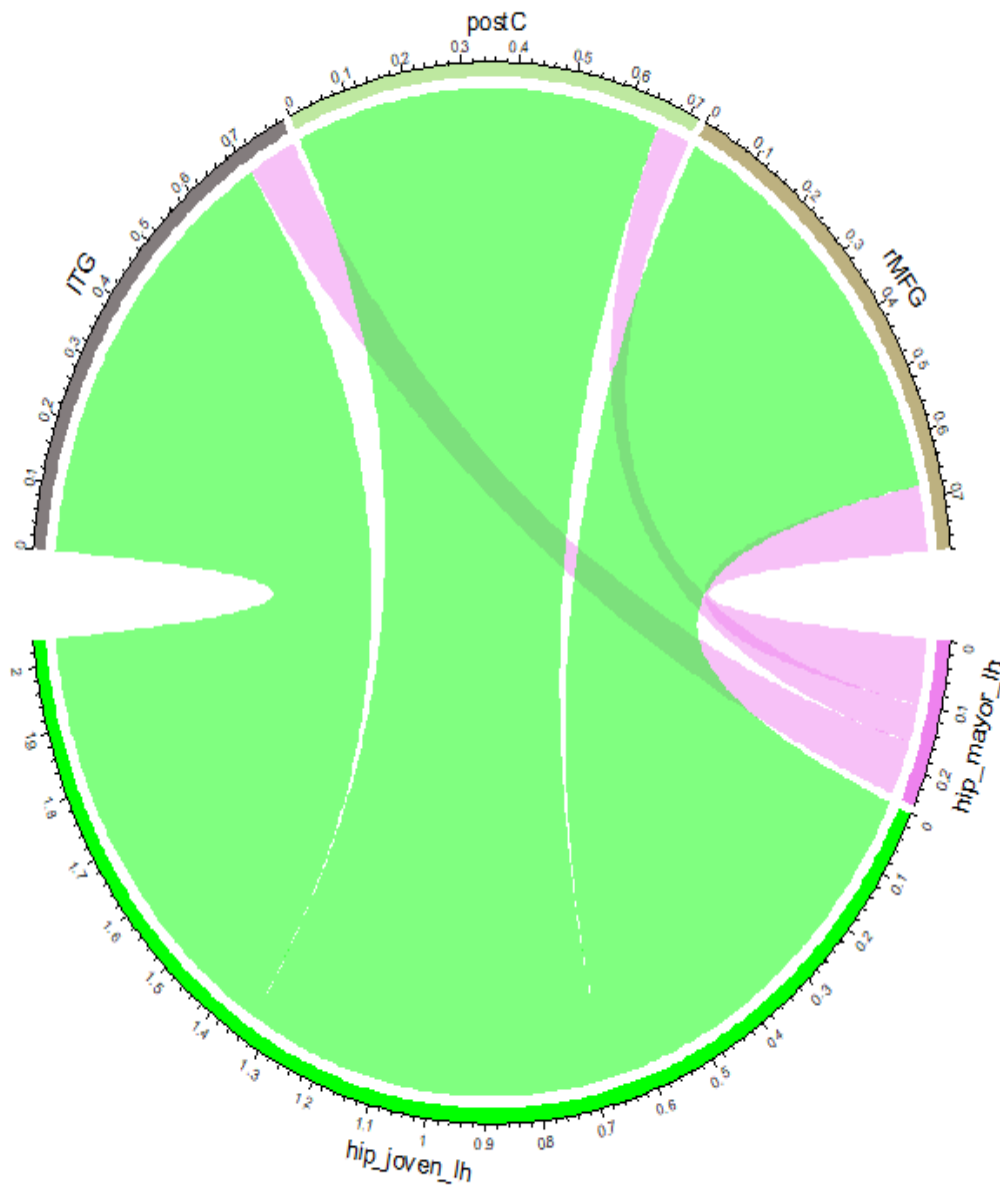
Grupo	p-value	Grados de libertad	Valor T	Intervalo de confianza	Media
Mayores lh vs rh	<0.001	79.195	-4.294	-0.269/-0.099	0.198 vs 0.381
Jóvenes lh vs rh	0.11	81.995	1.602	-0.014/0.133	0.515 vs 0.456
Mayores vs Jóvenes lh	<0.001	78.137	-7.528	-0.401/-0.234	0.198 vs 0.515
Mayores vs Jóvenes rh	0.052	81.847	-1.973	-0.15/0.001	0.381 vs 0.456

*Comparación de medias de las correlaciones entre cada hipocampo y las estructuras de su respectivo hemisferio (rh= right hemisphere, hemisferio derecho en inglés, lh= left hemisphere, hemisferio izquierdo en inglés).*

Además, Rstudio mediante el paquete *circlize*, nos permitió obtener las gráficas para visualizar las correlaciones más destacables entre cada hipocampo y las regiones pertinentes:

Las áreas en las que se obtuvo una mayor covarianza entre grupos (superior a 0.55) con el hipocampo izquierdo fueron el giro temporal inferior (0.61), el giro frontal medio (0.57) y el giro postcentral (0.72). La elección de una correlación mínima de 0.55 no ha atendido a ningún criterio especial más que adaptarse a las correlaciones más altas. En los tres casos la covariación es menor en el grupo Mayor como se muestra en la gráfica 1:

## Gráfica 1

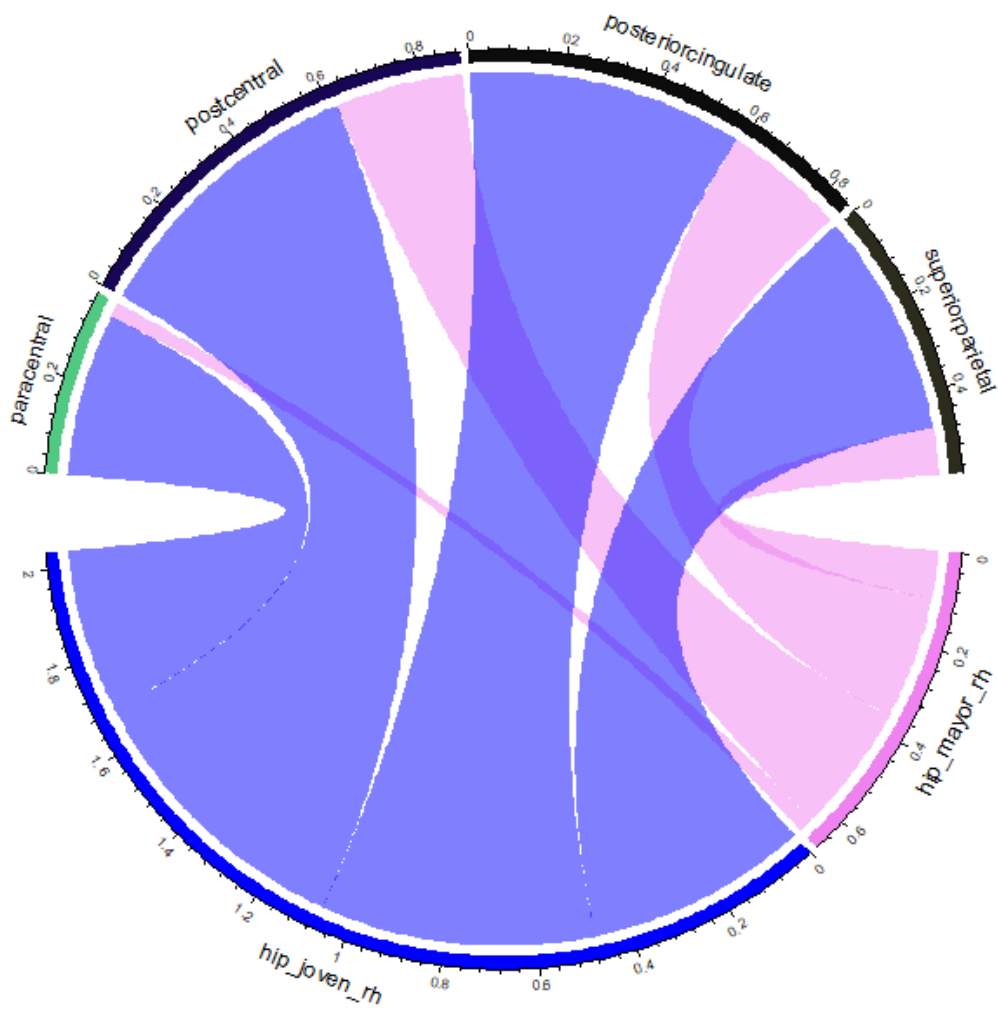


Áreas en las que se observaron las mayores diferencias entre las medias de las correlaciones de ambos grupos en el hipocampo izquierdo. En verde: covarianza estructural con el hipocampo izquierdo (Joven). En violeta: covarianza estructural con el hipocampo izquierdo (Mayor).

Para el hipocampo derecho, las diferencias más notables entre ambos grupos de edad, en cuanto a su correlación con otras estructuras fueron el giro paracentral (0.32), giro postcentral (0.35), giro cingulado posterior (0.33) y el giro parietal superior (0.38). En todas las diferencias fueron superiores las correlaciones en el grupo de jóvenes. Se adjunta la gráfica pertinente:

## Gráfica 2

Áreas en las que se observaron las mayores diferencias entre las medias de las correlaciones de ambos grupos en el hipocampo izquierdo



En azul: correlaciones del hipocampo derecho con otras estructuras (Joven). En violeta: correlaciones del hipocampo derecho con otras estructuras (Mayor). Se muestran las mayores diferencias.

## Discusión

En este estudio se investigó la influencia del envejecimiento en la covarianza estructural del hipocampo con otras regiones, con el análisis de los volúmenes de sustancia gris mediante la prueba T de Student con el software Rstudio utilizando el paquete *reshape2* para la organización de datos, y *circlize* para la obtención de gráficas. Se obtuvieron diferencias significativas entre jóvenes y mayores en el hipocampo izquierdo, y una tendencia a la significación en el hipocampo derecho. También se observaron diferencias en el grupo de mayores entre la covarianza del hipocampo derecho y la del izquierdo. Las áreas con mayores diferencias se muestran en la gráfica 1 destacando la disminución de covarianza en el lóbulo parietal para el hipocampo derecho. Para el hemisferio izquierdo se observaron los mayores cambios con los giros temporal inferior, frontal medio y postcentral.

Estos resultados coinciden con los estudios anteriormente nombrados en el hecho de encontrar diferencias en la covarianza estructural del hipocampo con otras áreas. Algunas de las áreas en las que se encontraron mayores cambios de la covarianza estructural, coinciden con los hallado por Wang et al. (2014), como es el caso de la corteza temporal inferior, ocurriendo en este estudio con respecto al hipocampo izquierdo y no el derecho. En dicho estudio también encontraron un aumento en la covarianza entre el hipocampo izquierdo y la corteza prefrontal medial, hallándose en nuestro estudio una reducción en la covarianza entre el hipocampo izquierdo y el giro frontal medio.

Los resultados también coinciden con los hallados por Li et al. (2018) en la existencia de cambios en la covarianza estructural del hipocampo en el envejecimiento, pero no en las áreas concretas, pues obtuvieron cambios en el grupo de mayores en áreas como el caudado derecho o precúneo izquierdo, áreas que en este estudio no mostraron grandes cambios en su covarianza con el hipocampo. Es necesario destacar las diferencias entre cómo dividieron el hipocampo (anterior/posterior) y cómo se dividió en este estudio (izquierdo/derecho).

Montembeault et al. (2012) hallaron asociaciones estructurales reducidas en el grupo de mayores con respecto al joven, especialmente en casos como la red

de covarianza estructural anclada al giro angular derecho, que está relacionada con la red neuronal por defecto. En nuestro estudio también se observaron reducciones notables en áreas relacionadas con la red neuronal por defecto como el giro cingulado posterior con el hipocampo derecho, o regiones frontales y temporales en el caso del hemisferio izquierdo (giro temporal inferior y frontal medio), hallándose covariación en áreas temporales laterales también en el estudio de DuPre y Spreng para la red neuronal por defecto (2017). Nuestros resultados son coherentes con los hallados por Greicius et al. (2004), dada la reducción en la covarianza estructural entre el hipocampo derecho y el cingulado posterior, en el grupo de mayores con respecto a los jóvenes.

En nuestro estudio también se observaron que las mayores reducciones en la covarianza estructural del hipocampo derecho son con áreas parietales. Esto resulta interesante teniendo en cuenta que unas de las funciones cognitivas que se ven afectadas en el envejecimiento normal, y en la EA son las visoespaciales y orientación espacial, con las que guarda estrecha relación el lóbulo parietal derecho.

Es importante resaltar como posible limitación que, al contrario que los estudios nombrados, nuestra muestra denominada "Mayor" tiene como media de edad los 37 años y una desviación típica de 9,08, con edades desde los 27 años hasta los 60, siendo así una muestra heterogénea al contrario que los estudios nombrados, 67 en Montebeault et al. (2012) y 89 en Li et al. (2018). También cabe destacar la elección voluntaria de elegir 0.55 como correlación mínima para las áreas con mayor covarianza.

En conclusión, en este estudio se estudió la influencia del envejecimiento en la covarianza entre el volumen de la sustancia gris de cada hipocampo con el volumen de otras áreas en dos grupos de edades distintas (Joven vs Mayor). Se realizaron dos pruebas T de las medias de las correlaciones del volumen de cada hipocampo con otras estructuras entre ambos grupos. Las mayores diferencias obtenidas para el hipocampo derecho entre ambos grupos se observaron con áreas parietales. Para el hipocampo izquierdo fueron el giro temporal inferior, frontal medio y giro postcentral. Estos resultados coinciden con estudios anteriores en la existencia de cambios en la covarianza estructural del hipocampo (Li et al., 2018; Montembeault, 2012 y Wang et al., 2014), y con

DuPre y Spreng (2017) en los cambios de áreas implicadas en la red neuronal por defecto.

## **Bibliografía**

Barroso, J. D. (2018). *NC Tema 5 Deterioro cognitivo en procesos neurodegenerativos [diapositivas de PowerPoint]*. Recuperado de <https://campusvirtual.ull.es/1819/course/view.php?id=746>

Barroso, J. & Junqué, C. (2009). *Manual de Neuropsicología* (2ª ed.). Madrid, España: Síntesis.

Bear, M. F., Connors, B. W., Paradiso, M. A., Nuin, X. U., Guillén, X. V., & del Sol Jaquotot, M. J. (2008). *Neurociencia: la exploración del cerebro*. Wolters Kluwer Health España/Lippincott Williams & Wilkins.

Bennett, D. A., Swartzendruber, A. & Wilson, R. S. (1997). Age-Related Change in Cognitive Function. En P. D. Nussbaum (Ed.), *Handbook of Neuropsychology and Aging* (pp.7-14). New York: Plenum Press.

Bigler, E. D. (1997). Neuroimaging in Normal Aging & Dementia. En P. D. Nussbaum (Ed.), *Handbook of Neuropsychology and Aging* (pp. 409-421). New York: Plenum Press.

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*, 82(4), 239-259.

Buckner, R. L., & Carroll, D. C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends in cognitive sciences*, 11(2), 49-57.

Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., Sheline, Y. I., Klunk, W. E, Mathis, C. A., Morris, J. C. & Mintun, M. A. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *Journal of Neuroscience*, 25(34), 7709-7717.

Dossani, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramoni, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in alzheimer's

- disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 27(1), 11–22.
- Dossani, R. H., Missios, S., & Nanda, A. (2015). The Legacy of Henry Molaison (1926-2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory. *World Neurosurgery*, 84(4), 1127–1135.
- DuPre, E., & Spreng, R. N. (2017). Structural covariance networks across the life span, from 6 to 94 years of age. *Network Neuroscience*, 1(3), 302–323.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.
- Frisoni, G. B., Winblad, B., & O'Brien, J. T. (2011). Revised NIA-AA criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: a step forward but not yet ready for widespread clinical use. *International psychogeriatrics*, 23(8), 1191-1196.
- Geinisman, Y., Detolledo-Morrell, L., Morrell, F., & Heller, R. E. (1995). Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: Behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 45(3).
- Greicius, M. D., & Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(9), 1484-1492.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Bienias, J. L., Bennett, D. A., & Evans, D. A. (2004). State-specific projections through 2025 of Alzheimer disease prevalence. *Neurology*, 62(9), 1645-1645.
- Li, C., & Götz, J. (2017). Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(12), 863.
- Li, X., Li, Q., Wang, X., Li, D., & Li, S. (2018). Differential age-related changes in structural covariance networks of human anterior and posterior hippocampus. *Frontiers in physiology*, 9.
- Montembeault, M., Joubert, S., Doyon, J., Carrier, J., Gagnon, J. F., Monchi, O., et al. (2012). The impact of aging on gray matter structural covariance networks. *Neuroimage* 63, 754–759. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.052
- Pattanayak, R., Sagar, R., & Shah, B. (2015). The study of patient Henry Molaison

and what it taught us over past 50 years: Contributions to neuroscience. *Journal of Mental Health and Human Behaviour*, 19(2), 91.

Sullivan, E. V. & Pfefferbaum, A. (2006): "Diffusion tensor imaging and aging". *Neuroscience and biobehavioral reviews*; 30: 749-761.

Sun, B. L., Li, W. W., Zhu, C., Jin, W. S., Zeng, F., Liu, Y. H., Bu, X. L., Zhu, J., Yao, X. Q. & Wang, Y. J. (2018). Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neuroscience Bulletin*, 34(6), 1111–1118.

Wang, Y., Chen, K., Zhang, J., Yao, L., Li, K., Jin, Z., Ye, Qing & Guo, X. (2014). Aging influence on gray matter structural associations within the default mode network utilizing Bayesian network modeling. *Frontiers in Aging Neuroscience*, (6), 1-7.

Wang Q. H., Wang X., Bu X. L., Lian Y., Xiang Y., Luo H. B., Zou, H. Q., Pu, J., Zhou, Z. H., Cui, X. P., Wang, Q. S., Shi, X. Q., Han, W., Wu, Q., Chen, H. S., Lin, H., Gao, C. Y., Zhang, L. L., Xu, Z. Q., Zhang, M., Zhou, H. D. & Wang, Y. J. Comorbidity burden of dementia: a hospital-based retrospective study from 2003 to 2012 in seven cities in China. *Neuroscience Bull* 2017, (33): 703–710.

Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale-Revised Manual*. New York: Psychological Corporation.

Wikipedia.org. Recuperado el 2 de abril de 2019 de: <https://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>

Wikipedia.org. Recuperado el 2 de abril de 2019 de: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki>

Wikipedia.org. Recuperado el 2 de abril de 2019 de: [https://es.wikipedia.org/wiki/R\\_%28lenguaje\\_de\\_programaci%C3%B3n%29](https://es.wikipedia.org/wiki/R_%28lenguaje_de_programaci%C3%B3n%29)

Wikipedia.org. Recuperado el 2 de abril de 2019 de: <https://es.wikipedia.org/wiki/RStudio>

Zielinski, B. A., Gennatas, E. D., Zhou, J., & Seeley, W. W. (2010). Network-level structural covariance in the developing brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(42), 18191-18196.



## ANEXOS

**Tabla 4**

*Correlaciones del hipocampo derecho con cada área en el grupo joven*

Accumbens.area	Amygdala
0.42	0.59
bankssts	caudalanteriorcingulate
0.4	0.2
caudalmiddlefrontal	Caudate
0.12	0.33
Cerebellum.Cortex	cuneus
0.5	0.24
entorhinal	frontalpole
0.33	0.06
fusiform	Hippocampus
0.37	1.000000000
inferiorparietal	inferiortemporal
0.44	0.49
insula	isthmuscingulate
0.37	0.24
lateraloccipital	lateralorbitofrontal
0.35	0.31
lingual	medialorbitofrontal
0.457584673	0.391243588
middletemporal	Pallidum
0.59	0.65
paracentral	parahippocampal
0.03	0.45
parsopercularis	parsorbitalis
0.32	0.45
parstriangularis	pericalcarine
0.4	0.3
postcentral	posteriorcingulate

---

0.27	0.26
precentral	precuneus
0.27	0.37
Putamen	rostralanteriorcingulate
0.59	0.54
rostralmiddlefrontal	superiorfrontal
0.43	0.52
superiorparietal	superiortemporal
0.1	0.54
supramarginal	temporalpole
0.37	0.17
Thalamus	transversetemporal
0.51	0.29

---

**Tabla 5**

*Correlaciones del hipocampo izquierdo con cada área izquierdo en el grupo mayor*

---

Accumbens.area	Amygdala
0.266991655	0.419837781
bankssts	caudalanteriorcingulate
0.078351139	0.028053856
caudalmiddlefrontal	Caudate
0.151035521	0.202224914
Cerebellum.Cortex	cuneus
0.300738171	0.240364855
entorhinal	frontalpole
0.119789804	0.060075253
fusiform	Hippocampus
0.316506599	1.000000000
inferiorparietal	inferiortemporal
0.249893372	0.086679692
insula	isthmuscingulate
0.105386815	0.470076693

---

---

lateraloccipital	lateralorbitofrontal
0.253725578	-0.037881878
lingual	medialorbitofrontal
0.457584673	0.391243588
middletemporal	Pallidum
0.054430740	0.340698151
paracentral	parahippocampal
-0.005234909	0.087973724
parsopercularis	parsorbitalis
-0.097210960	-0.144407742
parstriangularis	pericalcarine
-0.063598636	0.188979123
postcentral	posteriorcingulate
-0.058577446	0.107264538
precentral	precuneus
-0.019038116	0.379929206
Putamen	rostralanteriorcingulate
0.264090560	0.156451772
rostralmiddlefrontal	superiorfrontal
0.102819511	0.305885536
superiorparietal	superiortemporal
0.014102187	0.319605350
supramarginal	temporalpole
0.291956060	0.368509464
Thalamus	transversetemporal
0.566970577	-0.020126493

---

**Tabla 6***Edades de los sujetos según el grupo de edad*

Grupo Joven	Grupo Mayor
19	27
19	28
19	28
19	30
19	60
19	30
19	31
19	33
19	27
19	32
19	33
20	38
20	40
20	46
20	48
20	32
20	31
19	33
20	35
19	51
19	31
19	30
19	30
19	34
19	35
19	41
19	44
19	45
19	47
20	60

**Tabla 7***Áreas estudiadas para la covariación del hipocampo.*

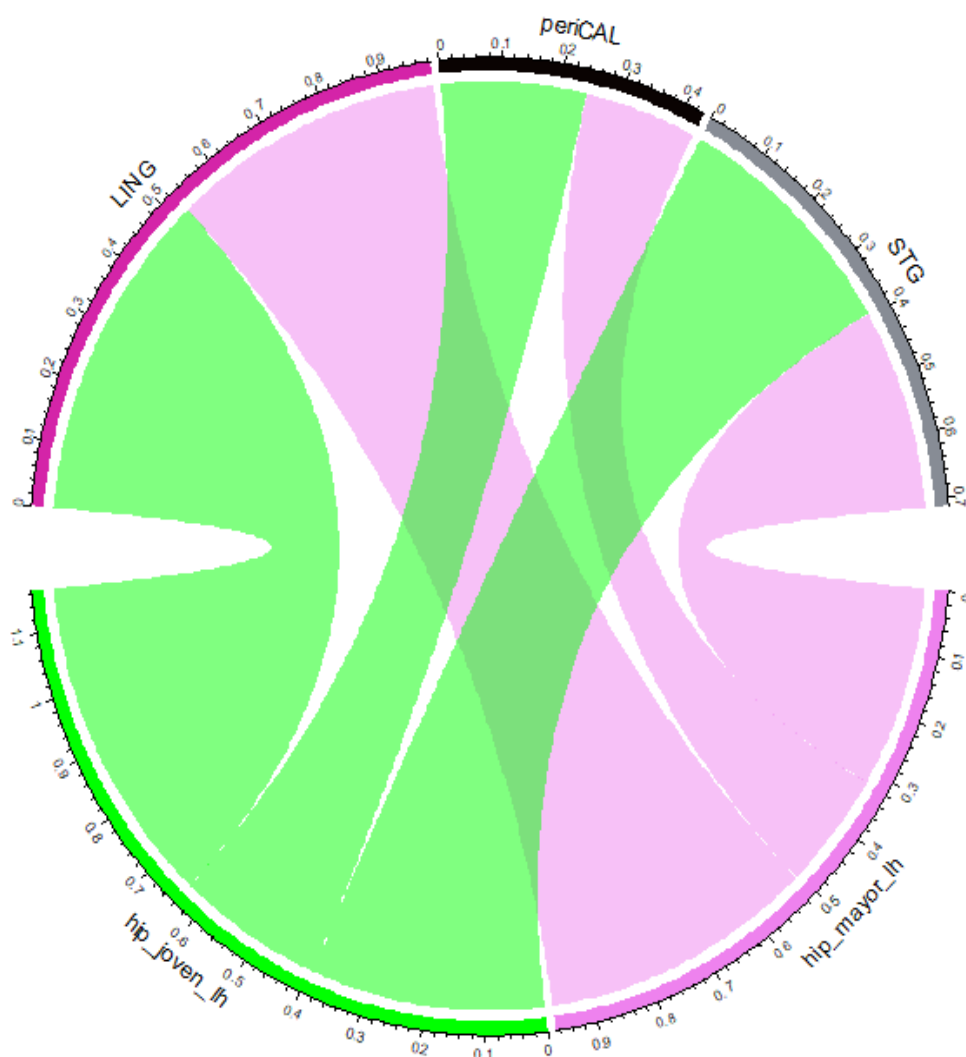
Nombre Completo	Abreviación
Caudalanteriorcingulate	CACC
Caudalmiddlefrontal	cMFG
Precuneus	PCUN
Cuneus	CUN
Entorhinal	ENT
Fusiform	FUS
Inferiorparietal	IPL
Inferiortemporal	ITG
Isthmuscingulate	iCC
Lateraloccipital	LOG
Lateralorbitofrontal	LOF
Lingual	LING
Medialorbitofrontal	MOF
Middletemporal	MTG
Parahipocampal	PARH
Paracentral	paraC
Parsopercularis	pOPER
Parsorbitalis	pORB
Parstriangularis	pTRI
Pericalcarine	periCAL
Postcentral	postC
Posteriorcingulate	PCC
Precentral	preC
Rostralanteriorcingulate	rACC
Rostralmiddlefrontal	rMFG
Superiorfrontal	SFG
Superiorparietal	SPL
Superiortemporal	STG
Supramarginal	SMAR
Frontalpole	FP

Temporalpole	TP
Transversetemporal	TT
Insula	INS
Accumbens.area	Acbm
Amygdala	Amyg
Caudate	Cdt
Cerebellum.Cortex	Cerb
Hippocampus	HPC
Pallidum	Pal
Putamen	Put

---

### Gráfica 3

Áreas con menor diferencia en correlaciones entre grupos (HI)



En verde: correlación del volumen del hipocampo izquierdo con distintas áreas del hemisferio izquierdo en "Joven". En violeta: correlación del volumen del hipocampo izquierdo con distintas áreas del hemisferio izquierdo (Mayor).

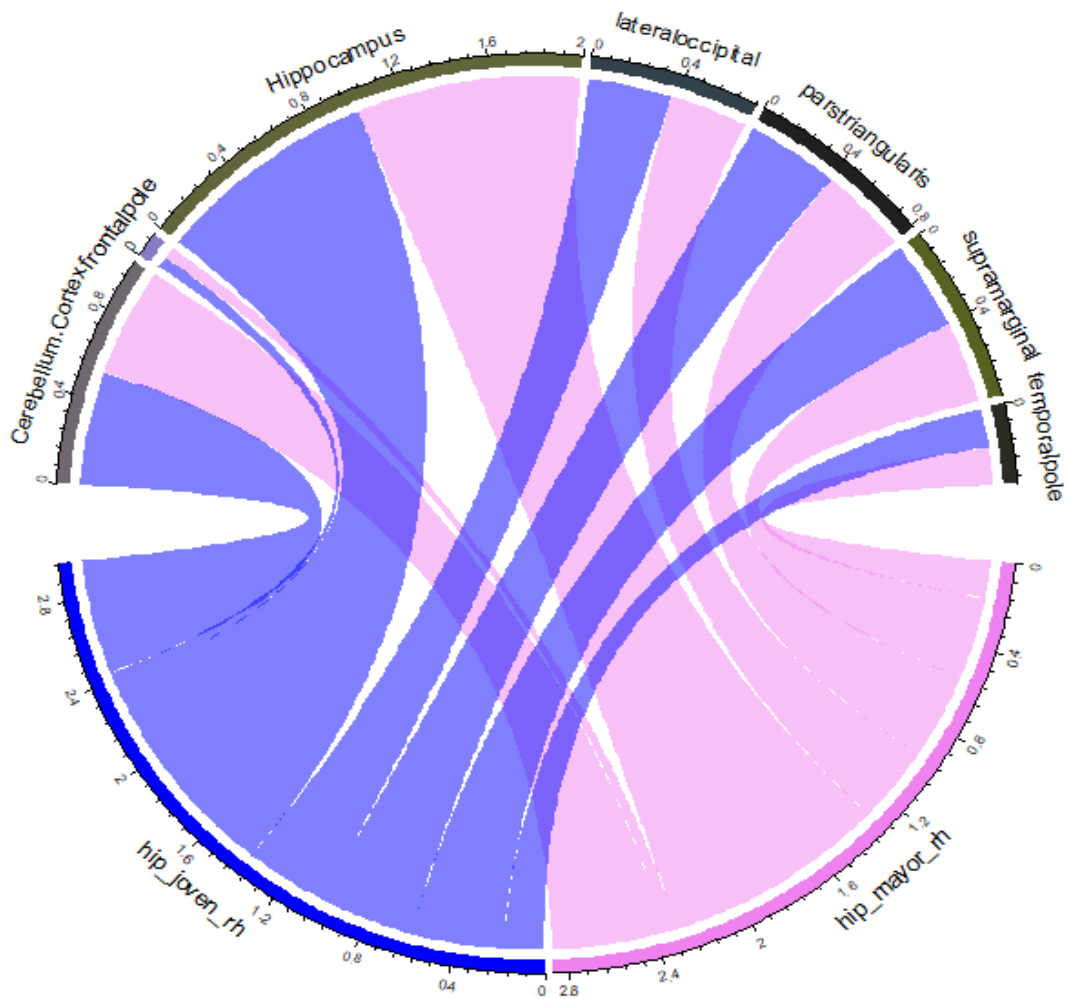
Las áreas que presentan menores diferencias intergrupos para el hipocampo izquierdo son el giro lingual (0.46 en mayores; 0,53 en jóvenes), el surco

calcarino (0,19 en mayores; 0.24 en jóvenes) y el giro temporal superior (0.32 en mayores; 0.39 en jóvenes).

En el caso del hipocampo derecho, las áreas con menores cambios en la covarianza estructural entre ambos grupos se muestran en la siguiente gráfica:

#### Gráfica 4

Áreas con menor diferencias en correlaciones entre grupos (HD).



En azul: covarianza estructural del volumen del hipocampo derecho con distintas áreas del hemisferio derecho en "Joven". En violeta: covarianza estructural del hipocampo derecho con distintas áreas del hemisferio derecho en "Mayor".