



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA**



**ANÁLISIS DE LA ASIMETRÍA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DEL
CEREBRO A LO LARGO DE LA VIDA USANDO BASE DE DATOS DEL HCP
DE ENVEJECIMIENTO**

POR

Catalina Vergara Donoso

Tesis para optar al grado de Magíster en Ciencias de la Ingeniería con Mención en Ingeniería Eléctrica

Profesor(es) Guía

Dra. Pamela Guevara Alvez

Dra. Cecilia Hernández Rivas

Comisión

Dra. Rosa Figueroa

Dra. Mabel Vidal

Dra. Steren Chabert

02 de Diciembre de 2025

Concepción

(Chile)

© 2025 Catalina Vergara Donoso

© 2025 Catalina Vergara Donoso

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi familia, Paola, Juan y Daniella, por acompañarme en cada paso, por su amor incondicional y por ser la inspiración que me impulsa a seguir adelante.

A mis compañeros de laboratorio, por su compañía y por hacer siempre más amenos mis días.

A la profesora Pamela, por su apoyo, su guía y toda su enseñanza.

Por último agradecer al Proyecto FONDECYT Regular 1221665, a method for multiscale parcellation of the cortex based on structural connectivity with application to functional variability and alteration in different clinical conditions, al Proyecto FONDECYT Regular 11241484, a neurocomputational model to remember: brain stimulation protocol to enhance memory in aging y Basal AFB240002 (AC3E).

Resumen

El envejecimiento cerebral conlleva cambios graduales en la estructura y funcionalidad del cerebro, afectando las capacidades cognitivas y los patrones de comportamiento. En este contexto, la asimetría cerebral, entendida como la diferencia entre los hemisferios, ofrece información valiosa sobre la organización cerebral y puede contribuir a la detección temprana de alteraciones estructurales asociadas a enfermedades neurodegenerativas.

El presente estudio analizó cómo el envejecimiento influye en la asimetría cerebral, mediante el análisis de métricas estructurales (materia gris y blanca) y funcionales del cerebro. El objetivo principal fue caracterizar las asimetrías de la conectividad estructural y funcional en individuos sanos. Para ello, se utilizó la base de datos del Human Connectome Project – Aging, que incluye datos de 725 sujetos con edades comprendidas entre los 36 y 100 años.

Mediante la aplicación de modelos estadísticos, se identificaron patrones específicos de asimetría asociados al envejecimiento. Los resultados evidenciaron tanto tendencias lineales como no lineales, observadas en métricas estructurales y funcionales. Además, se evaluó la relación entre estructura y función, identificándose un componente significativo que vincula una métrica de la materia gris con una de conectividad funcional, sugiriendo una correspondencia entre la organización anatómica y la dinámica funcional del cerebro.

En la materia gris, se encontró un componente principal significativo para el área superficial, compuesto por 2 regiones, para el espesor cortical medio, 3 componentes principales que en conjunto incluyen 21 regiones corticales, y para el volumen, 2 componentes principales que abarcan 4 regiones subcorticales en total. Se destaca que, para la métrica de volumen, el cambio de los componentes principales se explicaba en un 7.13 % por la edad, siendo este el valor más alto entre las métricas de materia gris, mientras que el área superficial presentó el valor más bajo, con un 2.64 %.

En la materia blanca se observó, en general, una mayor variabilidad asociada con la edad en comparación con la materia gris, coincidiendo con lo reportado en la literatura. De manera más específica, las fibras cortas, a diferencia de las largas, muestran una mayor variabilidad con la edad. Esto podría estar relacionado con el hecho, descrito en la literatura, de que las fibras cortas poseen menor cantidad de mielina que las fibras largas, lo que las puede hacer más susceptibles a procesos de desmielinización vinculados al envejecimiento y reflejarse en una mayor vulnerabilidad estructural.

Dentro de las fibras cortas, se destaca la métrica promedio de anisotropía fraccional (FA), donde el cambio de los componentes principales se explicaba en un 26.96 % por la edad, siendo este el valor más alto entre las métricas de materia blanca y gris. La métrica promedio de difusividad media (MD) presentó el valor más bajo, con un 7.56 %. En las fibras largas, el mayor valor correspondió a la métrica promedio de difusividad axial (AD) con un 5.16 %, mientras que la menor fue la anisotropía cuantitativa (QA) con un 3.5 %.

Respecto a los componentes principales en fibras cortas, se identificaron un total de 7 componentes significativos en la métrica de FA, compuestos por 22 fascículos. En QA se obtuvieron 4 componentes principales, que en conjunto incluyen 15 fascículos. Para AD se identificó un componente con 4 fascículos, para RD un componente con 3 fascículos y para MD un componente con 3 fascículos. En fibras largas, para la métrica promedio de FA, un componente principal significativo compuesto por 2 fascículos, en QA, un componente compuesto por 2 fascículos, en AD, un componente compuesto por 4 fascículos, en RD, un componente compuesto con 3 fascículos, y en MD, 2 componentes que abarcan un total de 6 fascículos.

En la conectividad funcional, se observó que la métrica de longitud del camino más corto presentó el mayor porcentaje de variación asociado a la edad, con un 56.07 %, superando al resto de las métricas funcionales y estructurales. Esto sugiere que los cambios en la eficiencia de integración funcional del cerebro son particularmente sensibles al envejecimiento y podrían reflejar procesos de reorganización de la red funcional.

Estos hallazgos, pueden servir como referencia para futuras investigaciones, facilitando la comparación con poblaciones que presentan alguna patología neurológica y contribuyendo a una evaluación más precisa de cómo estas condiciones afectan la asimetría cerebral en contraste con el envejecimiento normal.

Abstract

Brain aging involves gradual changes in the structure and functionality of the brain, affecting cognitive abilities and behavioral patterns. In this context, brain asymmetry, understood as the difference between hemispheres, provides valuable information about brain organization and can contribute to the early detection of structural alterations associated with neurodegenerative diseases.

This study analyzed how aging influences brain asymmetry through the examination of structural (gray and white matter) and functional brain metrics. The main objective was to characterize asymmetries in structural and functional connectivity in healthy individuals. For this purpose, data from the Human Connectome Project – Aging was used, which includes information from 725 subjects aged between 36 and 100 years.

By applying statistical models, specific asymmetry patterns associated with aging were identified. The results revealed both linear and nonlinear trends across structural and functional metrics. Furthermore, the structure–function relationship was evaluated, identifying a significant component that links a gray matter metric with a functional connectivity metric, suggesting a correspondence between anatomical organization and functional dynamics of the brain.

In gray matter, a significant principal component was found for surface area, consisting of 2 regions, for mean cortical thickness, 3 principal components collectively including 21 cortical regions, and for volume, 2 principal components encompassing a total of 4 subcortical regions. It should be noted that, for the volume metric, changes in the principal components were explained 7.13 % by age, the highest value among gray matter metrics, whereas surface area showed the lowest value, at 2.64 %.

In white matter, overall, greater variability associated with age was observed compared to gray matter, consistent with what has been reported in the literature. More specifically, short fibers, unlike long fibers, show greater variability with age. This could be related to the fact, described in the literature, that short fibers contain less myelin than long fibers, making them more susceptible to age related demyelination processes and reflecting higher structural vulnerability.

Within short fibers, the mean fractional anisotropy (FA) metric stands out, where principal component changes were explained 26.96 % by age, the highest value among white and gray matter metrics. The mean diffusivity (MD) metric showed the lowest value, at 7.56 %. In long fibers, the highest value corresponded to the mean axial diffusivity (AD) metric at 5.16 %, while the lowest was quantitative

anisotropy (QA) at 3.5 %.

Regarding principal components in short fibers, a total of 7 significant components were identified in the FA metric, comprising 22 bundles. In QA, 4 principal components were obtained, collectively including 15 bundles. For AD, 1 component with 4 bundles was identified, for RD, 1 component with 3 bundles, and for MD, 1 component with 3 bundles. In long fibers, for the mean FA metric, 1 significant principal component consisting of 2 bundles, in QA, 1 component of 2 bundles, in AD, 1 component of 4 bundles, in RD, 1 component of 3 bundles; and in MD, 2 components encompassing a total of 6 bundles.

In functional connectivity, the shortest path length metric showed the highest percentage of variation associated with age, at 56.07 %, surpassing the other functional metrics as well as the structural ones. This suggests that changes in the brain's functional integration efficiency are particularly sensitive to aging and may reflect processes of functional network reorganization.

The findings of this study may serve as a reference for future research, enabling comparisons with populations affected by neurological conditions and contributing to a more precise understanding of how such conditions influence brain asymmetry in contrast to normal aging.

Tabla de contenidos

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 INTRODUCCIÓN GENERAL	13
1.2 HIPÓTESIS	14
1.3 OBJETIVOS	15
1.3.1 <i>Objetivo General</i>	15
1.3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	15
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	15
1.5 CONTRIBUCIONES DEL ESTUDIO.....	16
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 INTRODUCCIÓN	17
2.2 ANATOMÍA DEL CEREBRO	17
2.2.1 <i>Materia gris</i>	18
2.2.2 <i>Materia blanca</i>	18
2.3 RESONANCIA MAGNÉTICA.....	19
2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN.....	21
2.4.1 <i>Modelos de difusión</i>	22
2.4.1.1 <i>Imagen por tensor de difusión</i>	22
2.4.1.2 <i>Generalized Q-sampling Imaging</i>	22
2.4.1.3 <i>Deconvolución esférica restringida</i>	23
2.4.1.4 <i>Deconvolución esférica restringida de múltiples capas y múltiples tejidos</i> 23	
2.4.2 <i>Tractografía cerebral</i>	23
2.4.3 <i>Segmentación de fibras de la materia blanca</i>	24
2.4.4 <i>Métricas de Difusión y Anisotropía</i>	25
2.5 RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.....	26
2.5.1 <i>Resonancia magnética funcional en estado de reposo</i>	26
2.5.2 <i>Conectividad funcional</i>	28
2.5.3 <i>Teoría de grafos</i>	28
2.6 NORMALIZACIÓN ESPACIAL	32

2.6.1	<i>Montreal Neurological Institute (MNI)</i>	32
2.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	33
2.7.1	<i>Análisis de Componentes Principales</i>	33
2.7.2	<i>Modelos Lineales Robustos</i>	33
2.8	BIBLIOTECAS DE PYTHON Y SOFTWARE UTILIZADOS PARA EL PROCESAMIENTO DE IMÁGENES	34
2.9	DISCUSIÓN	38
CAPÍTULO 3. ESTADO DEL ARTE SOBRE LA ASIMETRÍA CEREBRAL		39
3.1	INTRODUCCIÓN	39
3.2	MATERIA GRIS.....	39
3.3	MATERIA BLANCA	42
3.4	CONECTIVIDAD FUNCIONAL.....	45
CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODOS		48
4.1	INTRODUCCIÓN	48
4.2	MATERIALES.....	48
4.2.1	<i>Base de datos</i>	48
4.2.1.1	<i>Human Connectome Project - Aging</i>	48
4.2.2	<i>Atlas de referencia</i>	50
4.2.2.1	<i>Atlas de fibras cortas de asociación</i>	50
4.2.2.2	<i>Atlas de fibras largas de la materia blanca profunda</i>	51
4.2.3	<i>Atlas de parcelación cortical de Schaefer</i>	52
4.2.4	<i>Atlas de parcelación subcortical de Tian</i>	53
4.2.5	<i>Códigos existentes para el procesamiento de los datos</i>	54
4.3	MÉTODOS	55
4.3.1	<i>Obtención del índice de asimetría de la materia gris</i>	55
4.3.2	<i>Obtención del índice de asimetría de la materia blanca</i>	57
4.3.3	<i>Obtención del índice de asimetría de la conectividad funcional</i>	60
4.3.4	<i>Análisis estadístico</i>	61
4.4	DISCUSIÓN	62
CAPÍTULO 5. RESULTADOS		64
5.1	INTRODUCCIÓN	64
5.2	ASIMETRÍA DE LA MATERIA GRIS	64
5.2.1	<i>Área Superficial</i>	64

5.2.2	<i>Espesor Cortical Medio</i>	67
5.2.3	<i>Volumen</i>	73
5.3	ASIMETRÍA DE LA MATERIA BLANCA	79
5.3.1	<i>Anisotropía Fraccional</i>	79
5.3.2	<i>Anisotropía Cuantitativa</i>	88
5.3.3	<i>Difusividad Axial</i>	95
5.3.4	<i>Difusividad Radial</i>	99
5.3.5	<i>Difusividad Promedio</i>	103
5.4	ASIMETRÍA DE LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL	110
5.4.1	<i>Centralidad de intermediación</i>	110
5.4.2	<i>Centralidad de cercanía</i>	115
5.4.3	<i>Grado</i>	119
5.4.4	<i>Vector propio</i>	122
5.4.5	<i>Eficiencia local</i>	127
5.4.6	<i>Coficiente de agrupamiento</i>	133
5.4.7	<i>Eficiencia nodal</i>	136
5.4.8	<i>Longitud del camino más corto</i>	140
5.5	RELACIÓN ENTRE MÉTRICAS ESTRUCTURALES Y CONECTIVIDAD FUNCIONAL	143
5.6	DISCUSIÓN	146
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN		153
6.1	CONCLUSIÓN	153
6.2	TRABAJO A FUTURO	154
CAPÍTULO 7. GLOSARIO		156
CAPÍTULO 8. REFERENCIAS		157
ANEXO		171

Índice de Tablas

2.1	Definiciones de métricas basadas en teoría de grafos.	30
2.2	Definiciones de métricas basadas en teoría de grafos.	31
3.3	Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia gris	41
3.4	Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia blanca	43
3.5	Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia blanca	44
3.6	Estado del arte de la asimetría cerebral obtenida a partir de la conectividad funcional	46
4.7	Cantidad de sujetos por rango de edad, para análisis de materia gris y conectividad funcional.	49
4.8	Cantidad de sujetos por rango de edad, para análisis de materia blanca.	49
4.9	Nombre y abreviación de cada ROI que compone el atlas.	51
5.10	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la materia gris. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	77
5.11	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada componente de la métrica de área superficial, espesor cortical medio y volumen.	78
5.12	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de FA en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	87
5.13	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada componente de la métrica de FA	88
5.14	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de QA en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	94
5.15	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada componente de la métrica de QA.	95

5.16	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de AD en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	99
5.17	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de AD.	99
5.18	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de AD en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	103
5.19	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de RD.	103
5.20	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de MD en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	108
5.21	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de MD.	108
5.22	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica centralidad de intermediación. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	115
5.23	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica centralidad de intermediación.	116
5.24	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica centralidad de cercanía. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	118
5.25	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de centralidad de cercanía.	118
5.26	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de grado. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	123
5.27	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de grado	123
5.28	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de vector propio. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	128

5.29	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de vector propio.	128
5.30	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de eficiencia local. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	132
5.31	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de eficiencia local.	133
5.32	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de coeficiente de agrupamiento. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	135
5.33	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de coeficiente de agrupamiento.	136
5.34	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de eficiencia nodal. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	139
5.35	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de eficiencia nodal.	139
5.36	Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de longitud del camino más corto. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.	144
5.37	Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de longitud del camino más corto.	145
A.1	Cargas y coeficiente de los componentes obtenidos en el análisis de la materia gris. . . .	171
A.2	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de FA.	172
A.3	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de QA.	173
A.4	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de AD.	173
A.5	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de RD.	174
A.6	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de MD.	174

A.7	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica centralidad de intermediación.	174
A.8	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica centralidad de cercanía.	175
A.9	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de grado.	175
A.10	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de vector propio.	175
A.11	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de eficiencia local.	176
A.12	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de coeficiente de agrupamiento.	176
A.13	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de eficiencia nodal.	176
A.14	Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de longitud del camino más corto.	177

Índice de Figuras

2.1	Vista axial del hemisferio derecho en una imagen de resonancia magnética de la cabeza, mostrando la distribución de la materia gris, materia blanca y los núcleos grises	19
2.2	Medición del área superficial cortical, espesor cortical y volumen	21
2.3	Imagen de RM y dMRI	24
2.4	Imagen de datos de tractografía de fibras cerebrales del cerebro completo	25
2.5	Estudio de patrones de actividad en rs-fMRI	27
2.6	Grafo de conectividad del cerebro	28
2.7	Modelado de la red funcional del cerebro.	32
2.8	Visualización en MRView	35
2.9	Visualización en FSLeves	36
2.10	Visualización en tcksurfer	37
4.11	Atlas de fibras largas de la materia blanca profunda	52
4.12	Parcelación del cerebro en 400 regiones desarrollada por Schaefer que se ha emparejado con las parcelaciones de 7 redes de Yeo	53
4.13	Atlas de parcelación subcortical de Tian (Scale I)	54
4.14	Metodología implementada para obtener el AI para la materia gris del cerebro	56
4.15	Áreas cerebrales del atlas de Desikan-Killiany estudiadas para las métricas de área superficial y espesor cortical medio	56
4.16	Regiones subcorticales del atlas subcortical de Fischl evaluadas para la métrica de volumen	57
4.17	Metodología empleada para obtener índice de asimetría de la materia blanca	58
4.18	Diagrama de los pasos del pipeline de preprocesamiento de dMRI	58
4.19	Remuestreo de fibras a 21 puntos equidistantes	59
4.20	Metodología empleada para obtener índice de asimetría a partir de la conectividad funcional	61
5.21	Gráfico de scree para las métricas de la materia gris.	65
5.22	Regiones que componen el componente 14 del análisis del área superficial	66
5.23	Cambio en el índice de asimetría promedio	67
5.24	Regiones que conforman los PC del espesor cortical medio.	68

5.25	Cambio en el índice de asimetría promedio	69
5.26	Cambio en el índice de asimetría promedio	70
5.27	Cambio en el índice de asimetría promedio	71
5.28	Patrón fronto-occipital	73
5.29	Regiones que componen el componente 1 del volumen	74
5.30	Cambio en el índice de asimetría promedio	74
5.31	Regiones que componen el componente 3 del volumen	75
5.32	Cambio en el índice de asimetría promedio	76
5.33	Gráfico de scree para las métricas de la materia blanca, para fibras cortas.	80
5.34	Regiones que conforman los PC del análisis de la métrica promedio de FA para fibras cortas.	81
5.35	Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de FA, para fibras cortas.	82
5.36	Gráfico de scree para las métricas de la materia blanca, para fibras largas.	84
5.37	Fascículos que conforman el componente 6 del análisis de la métrica promedio de FA para fibras largas	85
5.38	Cambio en el índice de asimetría promedio	85
5.39	Fascículos que componen los PC del análisis de la métrica promedio de QA para fibras cortas.	90
5.40	Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de QA para fibras cortas.	91
5.41	Regiones que conforman el componente 3 del análisis de la métrica promedio de QA para fibras largas	93
5.42	Cambio en el índice de asimetría promedio	93
5.43	Regiones que conforman el componente 7 del análisis de la métrica promedio de AD para fibras cortas	96
5.44	Cambio en el índice de asimetría promedio	97
5.45	Fascículos que conforman el componente 2 del análisis de la métrica promedio de AD para fibras largas	98
5.46	Cambio en el índice de asimetría promedio	98
5.47	Fascículos que conforman el componente 7 del análisis de la métrica promedio de RD para fibras cortas	100
5.48	Cambio en el índice de asimetría promedio	101
5.49	Fascículos que conforman el componente 5 del análisis de la métrica promedio de RD para fibras largas	102
5.50	Cambio en el índice de asimetría promedio	102

5.51 Fascículos que conforman el componente 7 del análisis de la métrica promedio de MD para fibras cortas	104
5.52 Cambio en el índice de asimetría promedio	105
5.53 Fascículos que componen el PC del análisis de la métrica promedio de MD para fibras largas.	106
5.54 Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de MD para fibras largas.	106
5.55 Gráfico de scree para las métricas de la conectividad funcional.	111
5.56 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica centralidad de intermediación. Donde los nodos de color verde pertenecen a la red dorsal attention, los nodos de color azul a la red somatomotor, los de color morado a la red visual y los nodos de color violeta a la red salience/ventral attention.	112
5.57 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica centralidad de intermediación	113
5.58 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica centralidad de cercanía. Donde los nodos de color rojo corresponden a la red default, los nodos morados a la red visual, el nodos verde a la red dorsal attention y la azul a la red somatomotor.	117
5.59 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica centralidad de cercanía.	117
5.60 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica grado. Donde los nodos de color rojo pertenecen a la red default, los nodos de color verde a la red dorsal attention, los nodos de color azul a la red somatomotor y de color naranja a la red control.	120
5.61 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de grado.	121
5.62 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica vector propio. Los nodos de color azul corresponden a la red somatomotor, los de color naranja a la red control, los de color violeta a la red salience/ventral attention, los de color morado a la red visual y los de color verde a la red dorsal attention.	125
5.63 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de vector propio.	126
5.64 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica eficiencia local. Donde los nodos de color crema corresponden a la red limbic, morado a la red visual, azul a la red somatomotor y violeta a la red salience/ventral attention.	130
5.65 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de eficiencia local.	131
5.66 Nodos que componen los PC del análisis de la métrica coeficiente de agrupamiento. Donde los nodos de color rojo corresponden a la red default, los de color crema a la red limbic y verde a la dorsal attention.	134
5.67 Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de coeficiente de agrupamiento.	134

5.68	Nodos que componen los PC del análisis de la métrica eficiencia nodal. Donde los nodos de color morado pertenecen a la red visual, los rojos a la red default, azules somatomotor y verde la red dorsal attention.	137
5.69	Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de eficiencia nodal.	138
5.70	Conexiones entre pares de nodos que componen los PC de la métrica longitud del camino más corto. Donde los nodos de color morado pertenecen a la red visual, los azules a la red somatomotor, los verdes a la red dorsal attention, los rojos a la red default, los naranjos a la red control y los de color crema a la red limbic.	141
5.71	Gráfico de scree para el análisis entre materia gris - conectividad funcional.	143
5.72	Regiones y conexiones que componen el PC1, del análisis entre la materia gris y conectividad funcional.	146

Capítulo 1. Introducción

1.1 Introducción General

Con el incremento continuo en la esperanza de vida a nivel mundial, las enfermedades relacionadas con el envejecimiento se presentan como uno de los mayores desafíos que enfrenta la sociedad contemporánea. El envejecimiento es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, afectando profundamente diversos aspectos de la vida de las personas y sus familias [1].

El envejecimiento, como un proceso natural, se caracteriza por una disminución progresiva en la funcionalidad, integridad y morfología del cuerpo humano. Este proceso afecta notablemente las capacidades cognitivas y los patrones de comportamiento, incluyendo cambios en la estructura y funcionalidad del cerebro. Estos cambios en la estructura han revelado ciertos patrones que han ayudado a detectar diversas enfermedades neurológicas, tales como la enfermedad de Parkinson's [2], esquizofrenia [3] [4] [5], trastorno del espectro bipolar [3], entre otros. Aunque es cierto que muchos de estos cambios son una parte natural del proceso de envejecimiento, resulta esencial discernir cuáles de estos cambios están ligados al avance de la edad y cuáles pueden estar relacionados con alguna patología.

En este contexto, la asimetría cerebral se ha convertido en un área importante de estudio. La asimetría cerebral se refiere a las diferencias estructurales y funcionales entre los hemisferios cerebrales, un aspecto crucial en la organización del cerebro que afecta múltiples funciones, la que se ha relacionado con diversas enfermedades y trastornos, tales como la enfermedad de Alzheimer [6], esquizofrenia [7] [8], epilepsia [9], trastorno del espectro bipolar [7], entre otros.

Investigaciones previas sugieren que la asimetría cerebral está relacionada con el envejecimiento y que los patrones de asimetría pueden cambiar con la edad. En estudios sobre la materia gris (GM), se han identificado diversos patrones. Específicamente, se ha observado que el envejecimiento se asocia con una asimetría más pronunciada hacia la izquierda en el grosor cortical, lo cual refleja un efecto similar en el grosor del giro temporal superior [10]. Otro estudio encontró que las mayores asimetrías se presentan en el área superficial de la región transversa temporal, el polo frontal y la pars orbitalis [11]. Además, se destacó que la mayoría de las características evaluadas eran sensibles a la edad, en particular el grosor del lóbulo temporal superior, el grosor general del cerebro, el volumen del hipocampo y el grosor del lóbulo parietal inferior. Sin embargo, también existen resultados que indican que la edad no siempre tiene un

efecto significativo en los patrones de asimetría de las estructuras cerebrales de la GM [12].

En la materia blanca (WM) también se han identificado patrones relacionados con el envejecimiento. En un estudio reciente [11], se observaron las mayores diferencias hemisféricas en la métrica de anisotropía fraccional (FA), específicamente en el fascículo longitudinal inferior y el cíngulo, y en la métrica de difusividad axial (AD) en el fascículo longitudinal superior. Además, en un estudio sobre cerebros en desarrollo [13], se encontró que la edad estaba relacionada con cambios en la asimetría de la FA. En individuos más jóvenes, se observaba una asimetría con mayor diferencia hacia la izquierda en la FA frontal, mientras que durante la adolescencia se encontró más hacia la derecha.

A pesar de estos avances, la asimetría cerebral aún no ha sido completamente estudiada. Falta una referencia normativa que permita comparar y evaluar la asimetría cerebral en poblaciones sanas o en grupos de control. Esto se refleja en la falta de claridad sobre cómo la asimetría cerebral se desarrolla a lo largo de la vida en condiciones de salud.

Además, se han reportado discrepancias aparentes en la asimetría interhemisférica entre las redes cerebrales estructurales y funcionales, indicando que los patrones de asimetría pueden ser complejos y variar entre estas redes en la población envejecida. Estos hallazgos sugieren una relación potencialmente compleja entre las alteraciones en las redes cerebrales estructurales y funcionales.

Por ende el objetivo de este estudio es caracterizar las asimetrías de conectividad estructural y funcional en individuos sanos, con el propósito de revelar patrones únicos de asimetría macro y microestructural durante el envejecimiento. Estos hallazgos podrían contribuir a una mejor comprensión del envejecimiento cerebral y de cómo la asimetría cerebral se relaciona con este proceso. Además, estos resultados servirán como una referencia clave para futuros estudios, ya que permitirán a los investigadores comparar sus hallazgos en investigaciones sobre diversos trastornos y patologías neurológicas con los datos obtenidos en sujetos sanos.

1.2 Hipótesis

La asimetría estructural y funcional del cerebro, medida a partir de imágenes de resonancia magnética anatómica, de difusión y funcional en estado de reposo experimenta cambios estadísticamente significativos a lo largo de la vida.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General

Analizar la asimetría estructural y funcional del cerebro a lo largo de la vida en base a imágenes de resonancia magnética, utilizando un subconjunto de sujetos representativo de la base de datos Human Connectome Project - Aging (HCPA), en el rango de 36 a 100 años.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Extraer y analizar medidas anatómicas de espesor cortical promedio, área superficial y volumen, entregadas por el software FreeSurfer, para estudiar asimetría de la materia gris a lo largo de la vida.
- Aplicar procesamiento de imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI) para obtener medidas de microestructura en fascículos largos y cortos para evaluar asimetría de la materia blanca a lo largo de la vida.
- Utilizar imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) para analizar la conectividad funcional, basada en teoría de grafos, en diferentes regiones corticales y subcorticales, para estudiar su asimetría a lo largo de la vida.
- Comparar los resultados obtenidos entre la asimetría estructural y funcional con los hallazgos previos en la literatura, buscando establecer relaciones en asimetrías de la materia gris, blanca y la conectividad funcional a lo largo de la vida.

1.4 Alcances y Limitaciones

Para llevar a cabo este proyecto se utilizará la base de datos HCPA la cual cuenta con un total de 725 sujetos entre las edades de 36 y 100 años.

La base de datos contiene imágenes estructurales procesadas, que incluye archivos estadísticos con medidas anatómicas para cada hemisferio obtenidas de la parcelación cortical, como área superficial y espesor cortical medio, y el volumen obtenido de la segmentación de volúmenes. También cuenta con dMRI no procesadas y rs-fMRI procesadas. Para el análisis de la materia gris y de la conectividad

funcional se utilizará el total de la base de datos, mientras que para el análisis de la materia blanca serán 296 sujetos.

Para realizar los diferentes procesamientos, se utilizarán los software MRtrix3 [14], FreeSurfer [15] y FSL [16]. La creación e implementación de scripts se realizarán en lenguaje Python [17], utilizando el entorno de Spyder [18], y bash. Se utilizará un computador del laboratorio de visualización y tecnologías de información con sistema operativo Linux.

1.5 Contribuciones del estudio

A partir de este estudio se espera realizar aportes significativos en el campo del análisis de la asimetría cerebral y su relación con el envejecimiento. Se propone una caracterización detallada de las asimetrías estructurales, anatómicas y funcionales en individuos sanos, lo que permitirá contar con una referencia normativa para comparar y evaluar la asimetría cerebral en poblaciones de sujetos con diferentes condiciones. Con esto se busca proporcionar información sobre cómo la asimetría cerebral macro y microestructural se presenta y cambia durante el envejecimiento en condiciones de salud.

Se aborda la asimetría cerebral desde una perspectiva integradora, considerando la asimetría estructural, anatómica y funcional, con la cual se espera encontrar relaciones o patrones entre ellas, lo que amplía la comprensión de los patrones de asimetría en diferentes modalidades. Los resultados servirán como una referencia clave para futuros estudios, facilitando la comparación de hallazgos en investigaciones sobre trastornos y patologías.

Se espera que los resultados de este trabajo sean publicados en la revista *Brain Structure and Function*, dado que su enfoque se alinea con los objetivos de la revista.

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Introducción

En este capítulo se presenta información clave para el tema central de investigación: la asimetría cerebral. El estudio de la anatomía cerebral y la comprensión de su organización son fundamentales para contextualizar este fenómeno. La adquisición de imágenes mediante resonancia magnética (RM) es crucial para obtener diversas imágenes y aplicar técnicas y software especializados para su procesamiento. Las modalidades de RM, como la resonancia magnética por difusión (dMRI) y la resonancia magnética funcional (fMRI), proporcionan información tanto de la materia gris (GM) como de la materia blanca (WM), así como de la conectividad cerebral.

2.2 Anatomía del cerebro

El cerebro, el órgano más complejo y vital del sistema nervioso humano [19], desempeña un papel en la regulación de las funciones corporales y la cognición. Se encuentra alojado en la cavidad craneal, resguardada por la sólida barrera protectora del cráneo. La complejidad estructural del cerebro se manifiesta en su estructura compleja y detallada del órgano, compuesta por una red de estructuras interconectadas que trabajan armoniosamente para ejecutar una amplia gama de funciones esenciales.

La división del cerebro en dos hemisferios, izquierdo y derecho, agrega una dimensión fascinante a su funcionalidad. Cada hemisferio exhibe funciones distintas y a menudo complementarias, dando lugar al fenómeno conocido como lateralización cerebral. La lateralización implica la especialización de ciertas funciones en uno de los hemisferios cerebrales sobre el otro, un fenómeno que ha capturado la atención de la comunidad científica durante décadas [20]. Este proceso ha sido objeto de extensa investigación para comprender cómo las tareas cognitivas y sensoriales se distribuyen y coordinan entre los hemisferios.

La organización cerebral se extiende más allá de la división hemisférica. La estructura cerebral está altamente organizada y compuesta por diversas regiones y áreas corticales, cada una con funciones especializadas. Desde la corteza prefrontal, responsable de la toma de decisiones y el control emocional, hasta el hipotálamo, que regula funciones vitales como la temperatura corporal, el cerebro exhibe una riqueza de especialización funcional [21]. Estas regiones trabajan en conjunto coordinando una serie de

actividades neurales que facilita una amplia gama de procesos cognitivos y sensoriales [22].

A nivel de la corteza cerebral, existen diversas subdivisiones anatómicas conocidas como áreas o regiones corticales, las cuales se definen por sus diferencias estructurales y funcionales [23]. En otras palabras, cada área posee una identidad única que la distingue de sus contrapartes vecinas. Estas diferencias funcionales pueden manifestarse de diversas maneras: algunas áreas pueden estar especializadas en el procesamiento de información sensorial específica, mientras que otras pueden desempeñar un papel crucial en el control de actividades motoras precisas. Además, algunas áreas corticales pueden estar predominantemente implicadas en funciones cognitivas complejas, como el lenguaje, el reconocimiento facial y la orientación espacial [24]. A nivel microscópico tenemos la materia gris (GM) y la materia blanca (WM) que son componentes fundamentales de la estructura del cerebro.

2.2.1 Materia gris

Las regiones del sistema nervioso central donde predominan los cuerpos celulares se conocen como materia gris, compuesta principalmente por la corteza cerebral y una serie de núcleos grises que recubre la superficie de los hemisferios cerebrales [19]. En la figura 2.1 se puede observar cómo está distribuida en el cerebro.

2.2.2 Materia blanca

La materia blanca es la capa que se encuentra debajo de la corteza cerebral [19]. Está mayormente formada por axones recubiertos con mielina, lo que permite la conexión eficiente entre diversas áreas cerebrales y facilita la transmisión de señales eléctricas a lo largo de las fibras nerviosas [25]. En la figura 2.1, se puede observar cómo está distribuida en el cerebro.

En este tejido se encuentran las fibras cerebrales, que corresponden a los axones presentes tanto en la parte superficial como en las áreas profundas de la WM. Estas fibras se agrupan en fascículos, conjuntos de axones que conectan diferentes regiones del cerebro y permiten la transmisión eficiente de señales entre ellas.

Los grupos de fibras se clasifican en tres tipos principales: las fibras de asociación, que conectan diferentes áreas corticales dentro del mismo hemisferio, que incluye las fibras cortas de asociación o fibras en U, el fascículo arqueado y el fascículo longitudinal superior, las fibras comisurales, que conectan regiones similares de ambos hemisferios a través de la línea media, como el cuerpo calloso, y las fibras

de proyección, que conectan la corteza con regiones subcorticales, el tronco cerebral y la médula espinal, incluyendo la cápsula interna [26].

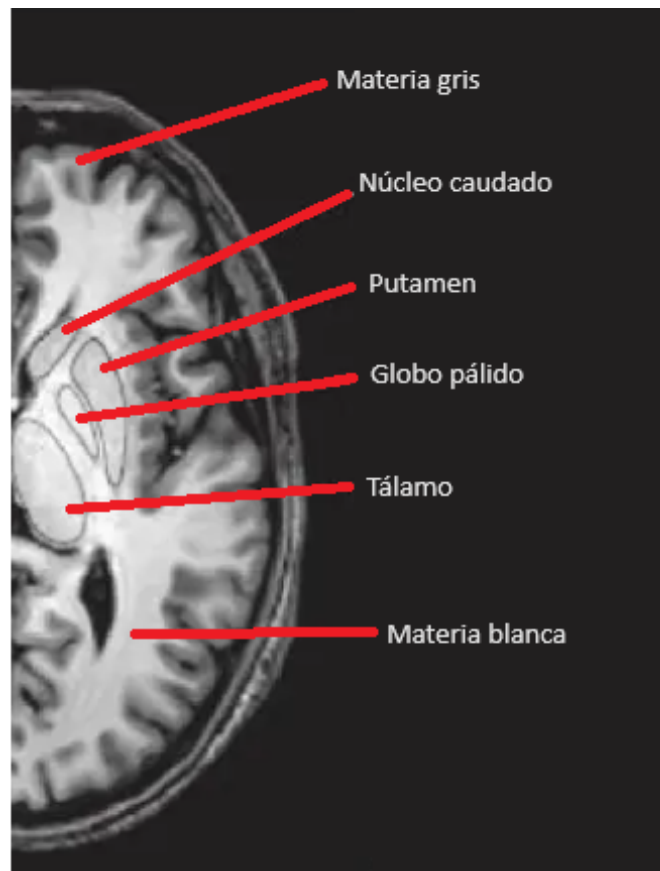


Fig. 2.1: Vista axial del hemisferio derecho en una imagen de resonancia magnética de la cabeza, mostrando la distribución de la materia gris, materia blanca y los núcleos grises. Adaptado de [27]

2.3 Resonancia Magnética

La organización cerebral ha impulsado la búsqueda de métodos avanzados para explorar y comprender su complejidad, debido a su importancia en la estructura cerebral. En este contexto la resonancia magnética (RM), proporciona un método para estudiar tanto la función como la estructura del cerebro.

Es una técnica no invasiva de imagenología médica que utiliza campos magnéticos y ondas de radiofrecuencia para generar imágenes detalladas de los tejidos internos del cerebro. Captura detalles internos de un objeto mediante la medición de señales de resonancia magnética nuclear (RMN) desde el exterior [28]. Produce una representación en forma de matriz de datos multidimensional que muestra la distribución espacial de alguna propiedad física medida y tienen la capacidad única de generar imágenes

nes bidimensionales en cualquier orientación, así como imágenes tridimensionales y hasta imágenes de cuatro dimensiones que muestran distribuciones espaciales-espectrales [28].

La generación de imágenes en RM se fundamenta en la detección de la señal de radiofrecuencia proveniente de protones de hidrógeno del agua. Estos protones son absorbidos por los tejidos de la persona, debido a la exposición al campo magnético que fue generado por la señal (los protones se alinean con la dirección del campo magnético). Estos liberan la energía que genera la señal que es detectada por el escáner y la transforma en la imagen, debido a la exposición a la señal de radiofrecuencia [29].

Esta señal detectada por el escáner es una señal de frecuencia, la cual es determinada por el campo magnético, luego las señales detectadas se procesan mediante un algoritmo computarizado para generar la imagen. El contraste de la imagen se genera a partir de las variaciones en la densidad de protones y el tiempo de relajación magnética, denominados T1 y T2 [29].

Al analizar de manera conjunta las intensidades de señal de distintos tejidos a través de la imagen ponderada en T1 (T1W), ponderada en T2 (T2W) y ponderada en densidad de protones (PDW) [30], es posible identificar la anatomía, en la figura 2.3, apartado a y b, se puede apreciar estos dos tipos de imágenes. De este modo, la RM distingue los componentes basándose en parámetros biofísicos y bioquímicos, como la composición química, el contenido de agua, el estado físico, el movimiento molecular y la difusión. La resonancia magnética permite obtener imágenes sin utilizar radiación ionizante y se puede repetir de manera secuencial a lo largo del tiempo [30].

- T1w: El contraste T1, ponderado en tiempo de relajación, son imágenes utilizadas para la evaluación anatómica, resalta las variaciones en la densidad de protones y permite una visualización nítida de las estructuras anatómicas [31]. Estas ofrecen una ventana hacia la arquitectura interna del cerebro. La morfología cortical, el grosor de la corteza y las variaciones en la intensidad de señal en las imágenes T1w ofrecen una representación de la topografía cerebral.
- T2w: Las imágenes ponderadas en T2 son muy importantes en resonancia magnética porque destacan la presencia de líquidos en el cuerpo. Estas imágenes pueden generarse usando dos tipos de secuencias de pulso: Spin-Echo (SE) o Gradient-echo (GE). Los tejidos con mucha agua o líquido se ven más claros que los tejidos más sólidos [32].

A partir de las imágenes de RM se pueden extraer diferentes métricas que permiten caracterizar la estructura cortical y subcortical del cerebro, mediante la implementación de diferentes técnicas de procesamiento y softwares. Entre estas métricas se encuentran el área superficial, que corresponde al área

total de la superficie cortical, el espesor cortical, que hace referencia al espesor de la corteza cerebral y se mide como la distancia entre la superficie y el límite con la materia blanca, y el volumen que cuantifica la cantidad total de tejido en una región específica, ya que cuantifica la cantidad de espacio que ocupa una estructura en las tres dimensiones. Estas métricas permiten obtener una caracterización detallada de la anatomía cerebral, como se puede ver en la figura 2.2.

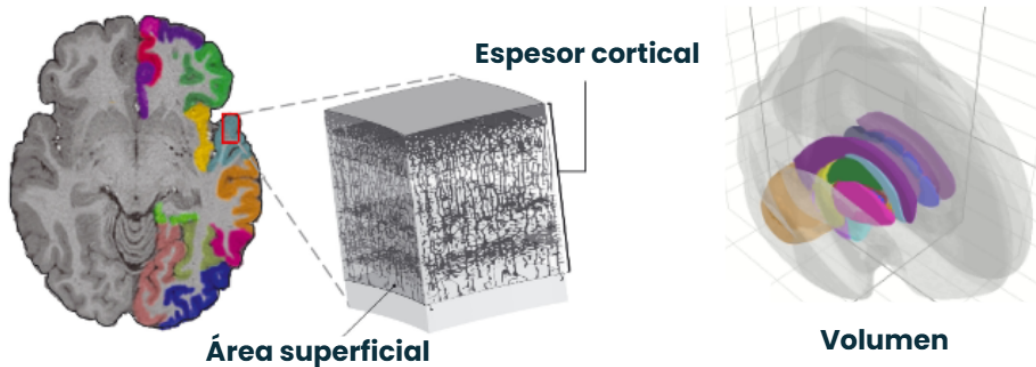


Fig. 2.2: Medición del área superficial cortical, espesor cortical y volumen. Adaptado de [33]

2.4 Resonancia magnética por difusión

Las imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI), como la de la figura 2.3 apartado c, se basan en la medición de la difusión molecular del agua en los tejidos, proporcionando información detallada sobre la organización de las fibras y la integridad estructural del cerebro [34]. El agua se distribuye entre las células y los compartimentos fuera de las células, proporcionando datos tanto cualitativos como cuantitativos sobre cómo las moléculas se mueven en el tejido. Esto agrega una nueva dimensión a los estudios de RM, ya que va más allá de la información anatómica proporcionada por las secuencias convencionales y añade detalles sobre la función celular y molecular [35].

La difusión de las moléculas de agua puede presentarse como anisotrópica o isotrópica. En un medio completamente homogéneo, la difusión es aleatoria e isotrópica, lo que significa que las moléculas tienen la misma probabilidad de moverse en todas las direcciones. Sin embargo, en el complejo entorno del cuerpo humano, el agua se distribuye entre las células y los compartimentos extracelulares. En la materia blanca del cerebro, la difusión del agua es anisotrópica, ya que las membranas de los axones restringen el movimiento molecular en dirección perpendicular a las fibras [35]. La dirección en la que se observa la máxima difusividad se ha encontrado que coincide con la orientación de los tractos de fibras en la materia blanca [36]. Esta propiedad es la que utilizan los modelos de difusión para llevar a cabo la reconstrucción de los tractos y así ofrecer información sobre su integridad.

2.4.1 Modelos de difusión

Uno de los enfoques más conocidos para el estudio de la difusión en el cerebro es el modelo de imagen por tensor de difusión (DTI) [37]. Este modelo permite estimar la orientación de las fibras en cada voxel, pero tiene una limitación importante: solo puede representar una única orientación tridimensional por voxel [38]. Es decir, cuando dentro de un voxel hay múltiples poblaciones de fibras con diferentes direcciones, el modelo DTI no es capaz de capturar esta complejidad. Esto puede generar trayectorias que no siguen su curso anatómico verdadero, lo cual puede influir en cómo se interpretan los resultados [39] [40].

Para superar esta limitación, se han desarrollado modelos más avanzados que permiten detectar y caracterizar la presencia de varias fibras en un mismo voxel. Estos modelos ofrecen una mayor precisión en la reconstrucción de la arquitectura de las fibras cerebrales y proporcionan una representación más completa de la microestructura del tejido.

2.4.1.1 Imagen por tensor de difusión

Se caracteriza por un tensor de difusión, que es un modelo matemático que describe cómo se difunde el agua en un espacio tridimensional. En términos generales, un tensor es una entidad matemática abstracta con propiedades específicas que permiten cuantificar fenómenos físicos complejos [41]. En el contexto de DTI, el tensor se representa como una matriz numérica derivada de mediciones de difusión en varias direcciones, proporciona información sobre la intensidad, el nivel de anisotropía y la dirección en la que se produce la anisotropía de la difusión [42], lo que permite estimar la difusividad en cualquier dirección arbitraria y determinar la dirección de máxima difusividad.

A partir de este tensor, se pueden generar varios mapas de DTI, como la anisotropía fraccional (FA), difusividad axial (AD), difusividad radial (RD) y la difusividad promedio (MD), que proporcionan información sobre la orientación y la integridad de las fibras [42].

2.4.1.2 Generalized Q-sampling Imaging

Generalized Q-sampling Imaging (GQI) un método libre de modelo que permite obtener información tanto direccional como cuantitativa sobre las fibras que se cruzan dentro de una misma región del cerebro. A diferencia de los modelos tradicionales, GQI no parte de suposiciones específicas sobre cómo se

comporta la difusión del agua, en cambio, estima directamente la distribución real del movimiento de las moléculas de agua en distintas direcciones. Este enfoque libre de modelo facilita una representación más precisa de la compleja organización de las fibras en la sustancia blanca [43].

2.4.1.3 Deconvolución esférica restringida

El modelo de deconvolución esférica restringida (CSD) [44] estima la distribución de las orientaciones de las fibras (FOD) en cada voxel, proporcionando información sobre las direcciones y contribuciones de las fibras [44]. Por el contrario al DTI, que pierde información al consolidarla en un único tensor, el FOD preserva toda la información de orientación de un voxel, lo que permite identificar múltiples direcciones de fibras [39].

2.4.1.4 Deconvolución esférica restringida de múltiples capas y múltiples tejidos

La deconvolución esférica restringida de múltiples capas y múltiples tejidos (MSMT-CSD) [45] se integra de manera efectiva con el modelo de CSD al aprovechar las características únicas de los diferentes tipos de tejidos macroscópicos, como la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo.

A diferencia del CSD, que se centra en la estimación de la orientación de las fibras en un solo tipo de tejido, el MSMT-CSD incluye compartimentos separados para cada tipo de tejido. Este enfoque más integral del modelado de la señal de difusión no solo proporciona medidas más precisas de la densidad aparente de fibras, sino que también mejora las estimaciones de la orientación de las fibras en las interfaces entre diferentes tejidos. De este modo, el MSMT-CSD amplía las capacidades del CSD al ofrecer un análisis más detallado y preciso de la microestructura del tejido cerebral [45].

2.4.2 Tractografía cerebral

A partir de los modelos de difusión se posibilita utilizar algoritmos de tractografía o seguimiento de fibras con el fin de mapear las rutas de las fibras de la materia blanca cerebral [14].

La tractografía es una técnica que utiliza datos de dMRI para visualizar y mapear las vías de fibras nerviosas de la materia blanca, como se puede ver en la figura 2.4. Permite reconstruir virtualmente las conexiones anatómicas entre diferentes regiones cerebrales, proporcionando información sobre la organización estructural de la materia blanca cerebral.

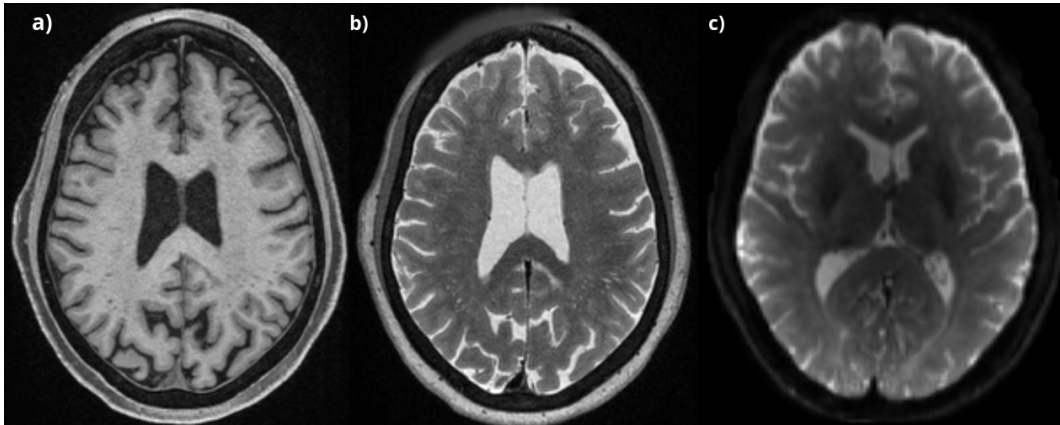


Fig. 2.3: a) Imagen de RM potenciada en T1. b) Imagen de RM potenciada en T2. c) dMRI.

Para reconstruir la trayectoria de las fibras de la materia blanca se utilizan dos etapas principales. En la primera etapa, se ajusta un modelo de difusión para cada voxel de la imagen. En la segunda etapa, se realiza el seguimiento de las fibras a través de los voxels [46]. Para hacer el seguimiento de las fibras, se utilizan algoritmos que crean "líneas" que representan el camino de las fibras en la imagen. Estas líneas se basan en las direcciones principales que indican los tensores de difusión, siguiendo la dirección en la que las fibras están propagándose en ese momento [46].

2.4.3 Segmentación de fibras de la materia blanca

A través de los datos de tractografía, se pueden implementar métodos de segmentación que permiten estudiar la materia blanca (WM) de manera más especializada al identificar y aislar regiones específicas de los tractos de fibras nerviosas. Este proceso es crucial en el análisis de la tractografía cerebral, ya que busca delinear de manera precisa áreas de interés dentro de las redes de conexiones cerebrales que se revelan a través de la tractografía. Existen diferentes enfoques para llevar a cabo esta segmentación, cada uno con su propia metodología y aplicación.

Un método comúnmente utilizado es la segmentación basada en atlas, que es el enfoque que se utilizó en esta investigación. Este método emplea una estrategia automatizada que requiere la alineación previa del atlas con las imágenes de difusión antes de extraer los tractos de fibras [47]. La segmentación de los tractos de materia blanca sigue directrices que determinan las regiones de interés (ROIs) de materia blanca, definidas por el atlas, que cada tracto debe atravesar. Las definiciones de los tractos están limitadas a las ROIs presentes en el atlas de referencia [47].

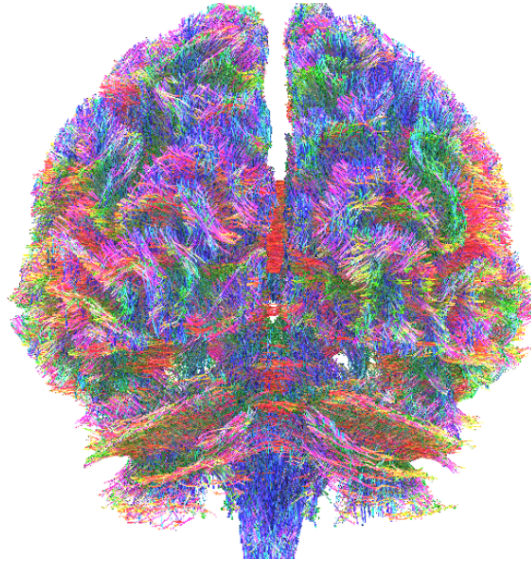


Fig. 2.4: Imagen de datos de tractografía de fibras cerebrales del cerebro completo, vista coronal.

2.4.4 Métricas de Difusión y Anisotropía

Existen diferentes métricas utilizadas para caracterizar la dirección y el grado de movimiento molecular del agua en tejidos. A partir del modelo de DTI se pueden obtener diferentes métricas, como la de FA, AD, RD y MD.

- Anisotropía fraccional: La FA es una medida que proporciona información sobre la dirección en la que se mueve el agua en los tejidos. Se representa como un número entre 0 y 1, donde 0 significa que la difusión es igual en todas las direcciones y 1 significa que la difusión es en una sola dirección. Por ejemplo, cuando los axones están menos densamente empaquetados, permiten más espacio para el agua entre ellos, lo que reduce la FA. Por otro lado, cuando los axones están altamente mielinizados y empaquetados, la FA aumenta. En los mapas cerebrales, los valores altos de FA se muestran en color claro (blanco) y los bajos de color oscuro (negro) [48].
- Difusividad axial: Es la cantidad de difusión aparente a lo largo del eje principal de difusión. Esta medida se obtiene a partir del valor propio más grande del DTI. En términos más simples, AD representa la cantidad de movimiento del agua a lo largo de las fibras nerviosas [49].
- Difusividad radial: Es la cantidad promedio de difusión aparente a lo largo de los ejes secundario y terciario de difusión. La RD se calcula promediando los dos valores propios más pequeños del tensor de difusión y representa la difusión perpendicular a las fibras nerviosas [49].
- Difusividad promedio: Es la cantidad promedio de difusión aparente a lo largo de los tres ejes de

difusión. La MD se calcula promediando los tres valores propios de las DTI y proporciona una medida general de la cantidad de movimiento del agua en todas las direcciones [49].

A partir de otros modelos, como Generalized Q-Sampling [50], también se pueden obtener métricas que permiten caracterizar las fibras:

- Anisotropía Cuantitativa (QA): Es una métrica de difusión que mide la densidad de spin en cada población de fibras en el voxel, en lugar de dar un valor promedio para todo el voxel. A diferencia de métricas más tradicionales como la FA, que generan un solo valor de anisotropía por voxel, la QA proporciona un valor independiente para cada haz de fibras, reflejando así de forma más fiel tanto la cantidad como la orientación de las fibras en regiones donde están entrecruzadas [50].

2.5 Resonancia magnética funcional

Otra modalidad de la RM es la resonancia magnética funcional (fMRI), que generalmente utiliza el efecto de dependencia del nivel de oxígeno en sangre (BOLD). Este método se basa en los cambios en los niveles de oxígeno en la sangre. Cuando una persona realiza una actividad, el flujo sanguíneo aumenta en las áreas del cerebro involucradas. Inicialmente, el oxígeno en la sangre disminuye levemente, pero luego aumenta para suplir la demanda adicional, y finalmente vuelve a su nivel basal. La sangre oxigenada emite una señal magnética más fuerte, lo que permite que la fMRI detecte estas variaciones. A partir de estos cambios en el flujo sanguíneo y los niveles de oxígeno, la fMRI puede identificar qué regiones del cerebro están activas durante una tarea [51].

2.5.1 Resonancia magnética funcional en estado de reposo

La resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) es una técnica que se usa para estudiar la actividad natural del cerebro cuando está en reposo. Mide cómo se comporta y se conecta el cerebro sin la influencia de estímulos o tareas específicas. Así, ofrece detalles sobre cómo está organizado internamente el cerebro y cómo interactúan entre sí sus distintas áreas [52]. La estabilidad de las redes funcionales durante el estado de reposo del cerebro permite explorar la forma en que se conectan funcionalmente las diferentes áreas del cerebro [53].

En los estudios de fMRI en estado de reposo, se analiza cómo se relacionan las activaciones cerebrales espontáneas entre diferentes áreas del cerebro, ver figura 2.5. Durante estos estudios, los participantes se

colocan en un escáner y se les pide que cierren los ojos y se relajen sin pensar en nada en particular, evitando quedarse dormidos. Al igual que en la fMRI convencional que se usa para tareas específicas, se mide la señal BOLD durante el experimento [54].

Para estudiar la conectividad funcional, se selecciona una región de interés en el cerebro (llamada "voxel semilla") y se compara su actividad con la de otra región del cerebro. Si las actividades de ambas regiones están muy correlacionadas, esto indica que hay una alta conectividad funcional entre ellas [54]. Además, para obtener un panorama completo de cómo se conecta la región semilla con otras partes del cerebro, se correlaciona la actividad de esa región semilla con la actividad de todos los demás voxels en el cerebro. Esto crea un mapa que muestra cuáles regiones están más conectadas funcionalmente con la región semilla seleccionada [54].

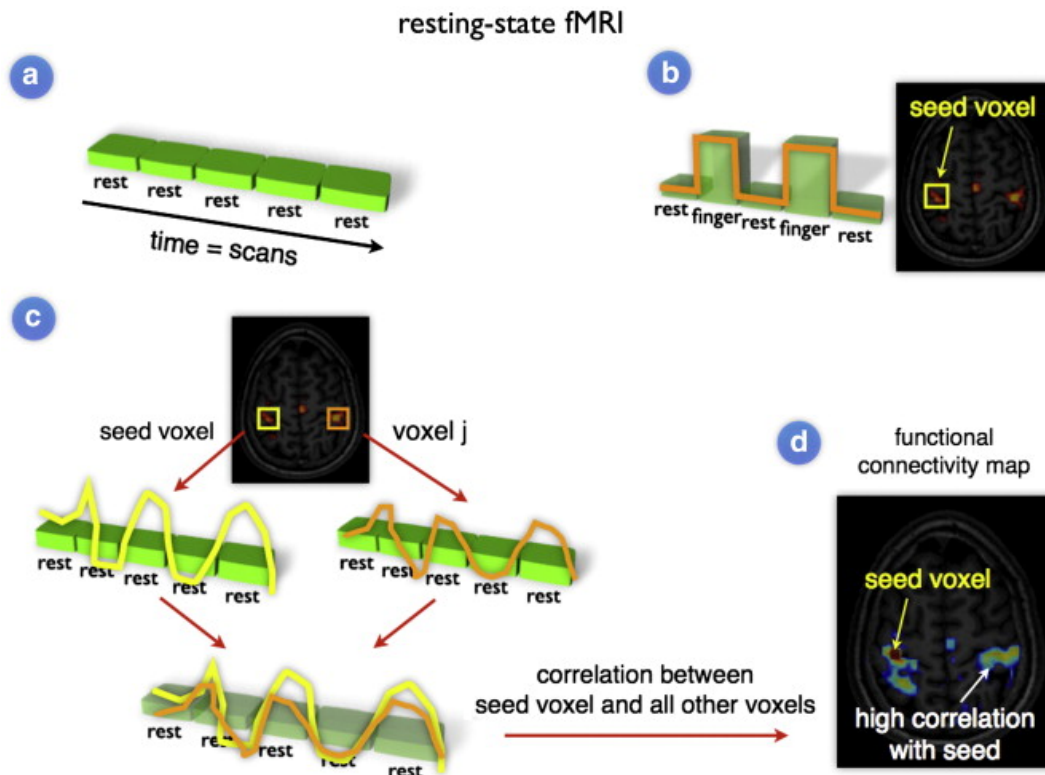


Fig. 2.5: Estudio de patrones de actividad en rs-fMRI. a) Se mide la señal BOLD durante el experimento. b) Se selecciona una región de interés. c) Se examina la conectividad funcional correlacionando las series temporales del voxel semilla con las de otras regiones. d) Se mapea la conectividad funcional correlacionando el voxel semilla con todos los demás voxels del cerebro.

Imagen extraída de [54]

2.5.2 Conectividad funcional

A partir de la técnica de fMRI, se puede medir la conectividad funcional (FC), la cual proporciona información sobre cómo las diferentes áreas del cerebro trabajan juntas de manera coordinada y cómo interactúan entre sí, se fundamenta en la idea de que las áreas del cerebro que están relacionadas funcionalmente suelen mostrar patrones de actividad sincronizados [52]. La FC se basa en identificar la relación entre dos regiones del cerebro. Si, durante una exploración de fMRI, dos áreas muestran respuestas similares, se podría decir que están conectadas funcionalmente, aunque no haya una conexión neuronal directa entre ellas [55].

En la figura 2.6 se puede observar un grafo de conectividad del cerebro en un grupo de jóvenes y otro de ancianos, donde el color rojo indica una FC fuerte y el color azul una FC débil. En ella se observa que aunque las regiones estén ubicadas de manera separa, siguen estando funcionalmente conectadas [56].

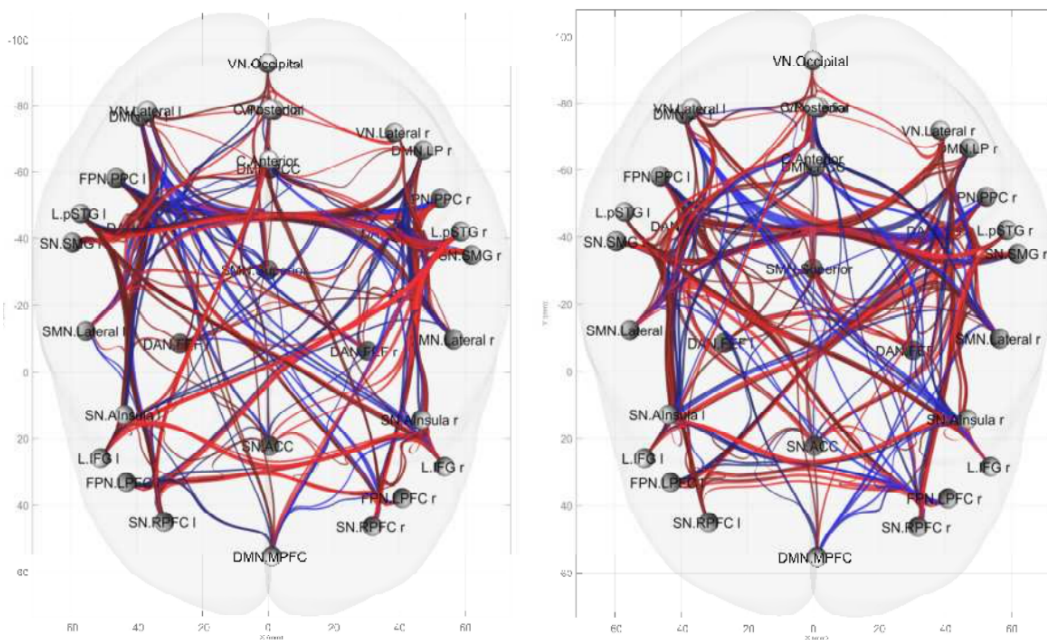


Fig. 2.6: Grafo de conectividad del cerebro durante rs-fMRI. a) Grupo de jóvenes. b) Grupo de ancianos. Imagen extraída de [56]

2.5.3 Teoría de grafos

Un grafo G consta de un conjunto no vacío y finito $V(G)$ de elementos llamados vértices (o nodos), y un conjunto finito $E(G)$ de pares desordenados de elementos de $V(G)$ llamadas aristas [57].

Usando la teoría de grafos, las redes funcionales del cerebro se pueden definir como un grafo $G=(V,E)$, donde V es el conjunto de nodos que refleja las regiones cerebrales y E son las conexiones funcionales entre estas regiones cerebrales.

En la figura 2.7 se muestra un diagrama que ilustra cómo se representa la red funcional del cerebro usando un grafo. Para medir cómo se conectan dos áreas del cerebro, se analiza la correlación entre las series de tiempo de actividad de estas dos áreas. Es decir, se observa cuánto se sincronizan las actividades de estas dos regiones a lo largo del tiempo (figura 2.7 apartado b). Luego, se calcula la conectividad funcional entre todos los pares de nodos posibles y se determina si existe una conexión significativa usando un umbral predefinido o un enfoque ponderado. Este proceso da lugar a una representación gráfica de la red funcional del cerebro, lo que permite estudiar cómo está organizada la red cerebral utilizando la teoría de grafos (figura 2.7 apartado c) [54].

El uso de la teoría de grafos proporciona un marco muy poderoso para el estudio de la conectividad cerebral. Al analizar las conexiones entre diferentes regiones del cerebro, se pueden identificar patrones de comunicación y las vías que utilizan diferentes áreas para coordinarse. Este análisis permite extraer información sobre cómo el cerebro organiza sus funciones y cómo las diferentes partes del cerebro interactúan para realizar tareas cognitivas [52].

Al estudiar los parámetros de los grafos que representan la conectividad cerebral, es posible obtener información detallada sobre la arquitectura y la dinámica del cerebro humano. Estos parámetros permiten investigar la complejidad de la red de interconexiones, identificar nodos clave que juegan roles importantes en la comunicación cerebral, y entender mejor los mecanismos que sustentan los diferentes procesos [52].

En la teoría de grafos, las medidas de eficiencia de una red se han utilizado ampliamente para evaluar cómo una red compleja puede procesar información de manera simultánea [58]. Estas medidas resultan especialmente útiles para estudiar la estructura y funcionamiento de las redes cerebrales [59]. Tales como métricas de centralidad : de intermediación [60], de cercanía [61], de grado [62] y de vector propio [63], o métricas de eficiencia como: locales o nodales.

En las tablas 2.1 y 2.2 se presentan las definiciones detalladas de cada una de las métricas.

Medida	Definición	Variables	Significado
Centralidad de intermediación	$C_B(V) = \sum_{s,t \in V} \frac{\sigma(s,t v)}{\sigma(s,t)}$	Donde V es el conjunto de nodos, $\sigma(s,t)$ es el número de caminos más cortos entre (s,t) , y $\sigma(s,t v)$ es el número de esos caminos que pasan por algún nodo V distinto de s,t	La centralidad de intermediación es una medida de la importancia de un nodo dentro de una red, basada en los caminos más cortos. Se define como el grado en que un nodo actúa como intermediario en las rutas más cortas que conectan pares de nodos. [60].
Centralidad de cercanía	$C(u) = \frac{n-1}{\sum_{v=1}^{n-1} d(v,u)}$	Donde $d(v,u)$ es la distancia del camino más corto entre v y u , y $n-1$ es el número de nodos alcanzables desde u .	Centralidad de cercanía mide qué tan cerca está un nodo de todos los demás. Se define como el inverso del promedio de las distancias más cortas desde (o hacia) todos los otros nodos alcanzables [61].
Grado	$K(i) = \sum_{j \in N} a_{ij}$	Donde i es el nodo, N el conjunto de todos los nodos en la red, (i,j) es una conexión entre el nodo i y j , y a_{ij} es el estado de conexión entre i y j .	El grado de un nodo es una medida de conectividad que representa el número de enlaces (o conexiones) que tiene con otros nodos en la red [62].
Vector propio	$\lambda x_i = \sum_{j \rightarrow i} x_j$	Donde λ es el mayor valor propio positivo de la matriz de adyacencia del grafo, x_i es la centralidad del vector propio del nodo i , x_j la centralidad de vector propio del nodo j , que tiene una arista dirigida hacia el nodo i ($j \rightarrow i$).	La centralidad de vector propio es una métrica que evalúa la influencia de un nodo en una red, considerando no solo cuántos enlaces directos posee (como en la centralidad de grado), sino también cuán importantes son los nodos a los que está conectado. Esta medida se basa en el principio de que un nodo es importante si está conectado a otros nodos importantes [64].

Tabla 2.1: Definiciones de métricas basadas en teoría de grafos.

Medida	Definición	VARIABLES	Significado
Eficiencia local	$E_{\text{loc}} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} E_{\text{loc},i} = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j,h \in N, j \neq i} a_{ij} a_{ih} [d_{ih}(N_i)]^{-1}}{k_i(k_i - 1)}$	Donde $E_{\text{loc},i}$ es la eficiencia local del nodo i , y $d_{jh}(N_i)$ es la longitud del camino más corto entre j y h , que contiene solo vecinos de i .	La eficiencia local corresponde a la eficiencia promedio del flujo de información dentro del entorno local y refleja la capacidad promedio de una red para tolerar fallos [58].
Coefficiente de agrupamiento	$C = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} C_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{k_i(k_i - 1)}$	Donde C_i es el coeficiente de agrupamiento del nodo i $C_i = 0$ para $k_i < 2$.	El coeficiente de agrupamiento es una medida que indica el grado en que los nodos en una red tienden a agruparse entre sí [65].
Longitud del camino más corto	$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{\sum_{j \in N, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}$	Donde L_i es la distancia promedio entre el nodo i y los otros nodos.	La longitud del camino más corto es una medida que representa la distancia promedio más corta entre todos los pares de nodos en una red [65].
Eficiencia nodal	$E_{\text{nodal}}^G(i) = \frac{1}{n} \sum_{i \in G}$	Donde G_i es el subgrafo compuesto por los vecinos más cercanos del nodo i y las conexiones entre ellos.	La eficiencia nodal es una métrica que evalúa qué tan eficientemente un nodo puede intercambiar información con el resto de los nodos en una red [66].

Tabla 2.2: Definiciones de métricas basadas en teoría de grafos.

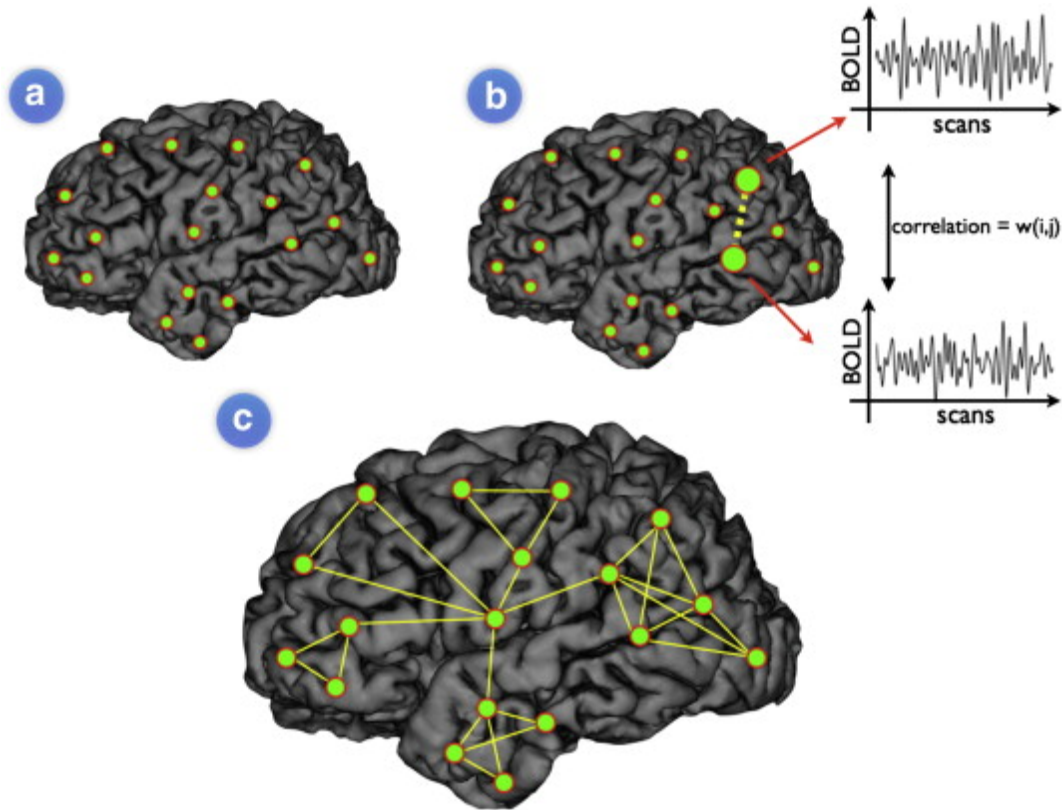


Fig. 2.7: Modelado de la red funcional del cerebro. a) Se definen las regiones cerebrales. b) Se calcula el nivel de conectividad funcional entre cada par posible de nodos en la red (es decir, entre todos los pares posibles de regiones o voxeles), resultando en una matriz de conectividad. c) Modelado del cerebro como una red funcional con conexiones entre regiones que están funcionalmente vinculadas.

Imagen extraída de [54]

2.6 Normalización espacial

La normalización espacial de las imágenes permite la alineación y comparación precisa de datos estructurales y funcionales entre diferentes individuos, a pesar de las variaciones en la forma y características del cerebro de cada sujeto. La normalización intenta registrar la anatomía de cada sujeto en un espacio estandarizado definido por un cerebro de plantilla [67].

2.6.1 Montreal Neurological Institute (MNI)

El Montreal Neurological Institute (MNI) es un sistema de coordenadas tridimensional utilizado para mapear las áreas del cerebro, sin importar las variaciones individuales en tamaño y forma del mismo. Se basa en un modelo inicial llamado MNI305, creado a partir del promedio de 305 imágenes cerebrales.

El estándar actual, conocido como ICBM152 o MNI152, es una versión refinada obtenida del promedio de 152 exploraciones de resonancia magnética normales, todas ajustadas al MNI305 mediante una transformación afín de 9 parámetros [68].

2.7 Análisis estadístico

Uno de los objetivos principales de este estudio fue evaluar cómo varía la asimetría cerebral a lo largo del envejecimiento. Para ello, fue necesario implementar modelos estadísticos robustos que permitieran analizar de manera eficiente la relación entre múltiples variables estructurales y funcionales del cerebro. Dado el gran volumen de datos y la alta dimensionalidad de las métricas obtenidas, se optó por aplicar técnicas de reducción de dimensionalidad que facilitan la interpretación de patrones globales. En particular, se utilizó el análisis de componentes principales (PCA), el cual permite transformar un conjunto amplio de variables en un número reducido de componentes que conservan la mayor varianza posible de los datos originales. El PCA resulta especialmente útil debido a que posibilita identificar tendencias generales y relaciones entre las distintas métricas sin perder información relevante.

2.7.1 Análisis de Componentes Principales

El Análisis de Componentes Principales (PCA) es un algoritmo matemático que permite simplificar un conjunto de datos, reduciendo su número de variables, pero conservando la mayor parte de la información original representada por su variabilidad [69].

En lugar de representar cada muestra con miles de variables, PCA permite resumir esa información. Esto se logra al encontrar nuevas direcciones en los datos, llamadas componentes principales, que capturan la mayor variación posible. Gracias a esta reducción, permite encontrar diferencias o posibles agrupaciones entre ellas [70].

2.7.2 Modelos Lineales Robustos

Los modelos lineales robustos (RLM) tienen una ventaja importante: son menos sensibles a los valores atípicos y a las violaciones de los supuestos de la regresión lineal clásica. Están diseñados para proporcionar estimaciones precisas incluso cuando los datos contienen valores atípicos o cuando no se cumplen las suposiciones de normalidad y homocedasticidad [71]. Por lo que estos modelos tienen infe-

rencias más confiables que los modelos convencionales en el análisis de este tipo de datos.

Existen distintos métodos en los que se basan los RLM, uno de ellos es M-estimators [72] el cual ajusta los pesos iterativamente durante el proceso de estimación para minimizar el impacto de los datos atípicos, que es el que utiliza por defecto la biblioteca "statsmodels".

2.8 Bibliotecas de Python y software utilizados para el procesamiento de imágenes

Las bibliotecas en Python son herramientas fundamentales que facilitan el desarrollo de código. Entre las más comunes que se implementaran en este estudio se incluyen pandas, os, numpy y matplotlib, entre otras. Además, se utilizarán diferentes software para realizar los diversos procesos necesarios y así cumplir con los objetivos del estudio.

- DIPY: Es una biblioteca para analizar y procesar datos de dMRI, esta ofrece diferentes herramientas como el seguimiento de fibras el cual permite para procesar y manipular tractografías [73]. Cuenta con una función llamada "set_number_of_points", a través del módulo tracking.streamline, la cual permite remuestrear el número de puntos de una fibra.
- statsmodels: Incluye clases y funciones para la estimación de diversos modelos estadísticos, lo que permite realizar una variedad de pruebas estadísticas [74].
- SciPy: Es una herramienta que se utiliza para realizar cálculos científicos, cuenta con diferentes módulos, como el estadístico (scipy.stats) el cual incluye diferentes funciones para hacer cálculos estadísticos [75].
- NetworkX: Es una biblioteca de Python diseñada para la creación, manipulación y análisis de redes complejas. Permite representar grafos y aplicar algoritmos para estudiar su estructura, dinámica y funcionalidad [76].
- MRtrix3: Es un paquete de software de código abierto y multiplataforma para el procesamiento, análisis y visualización de imágenes médicas, con un enfoque especial en el estudio del cerebro utilizando dMRI [14]. También cuenta con herramientas de visualización como MRView, que se puede ver en la figura 2.8. Cuenta con varias herramientas para realizar análisis a dMRI, tales como modelado a nivel de voxel, tractografía, análisis de imágenes de grupo, visualización y mapas.

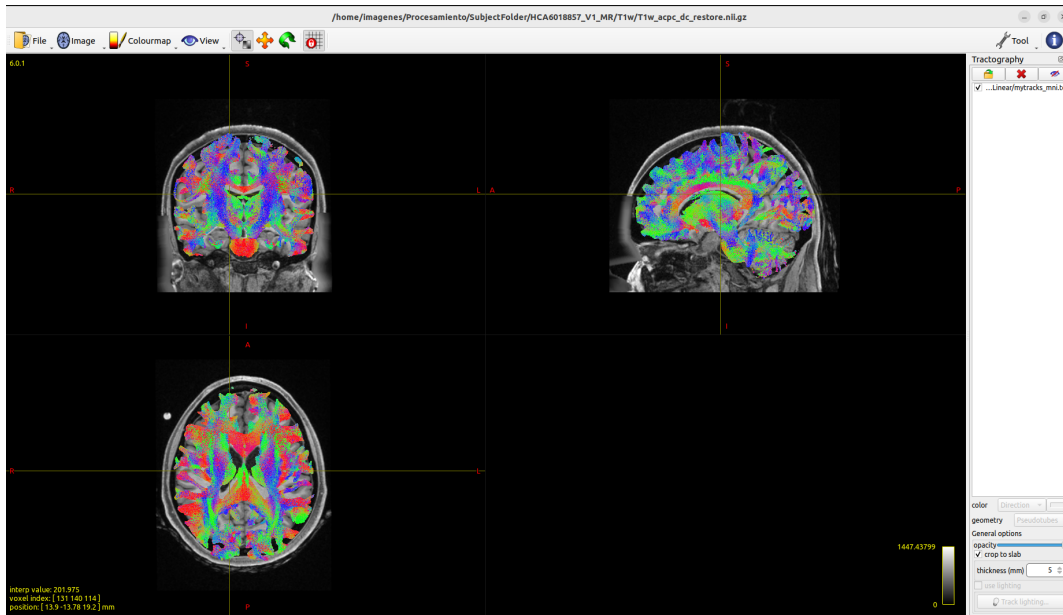


Fig. 2.8: Visualización en MRView donde se puede ver datos de tractografía.

- FSL: Conocido como la biblioteca de software FMRIB [16], representa una colección integral de herramientas diseñadas para analizar datos provenientes de imágenes cerebrales de resonancia magnética, abarcando tanto la funcionalidad como la estructura y la difusión. Este conjunto de herramientas ha sido desarrollado principalmente por expertos pertenecientes al Grupo de Análisis de Imagen por Resonancia Magnética Funcional del Cerebro (FMRIB) de Oxford [77], en la figura 2.9 se puede ver la interfaz de FSLeys. Cuenta con diferentes herramientas para imágenes de RM funcional, estructural y por difusión.

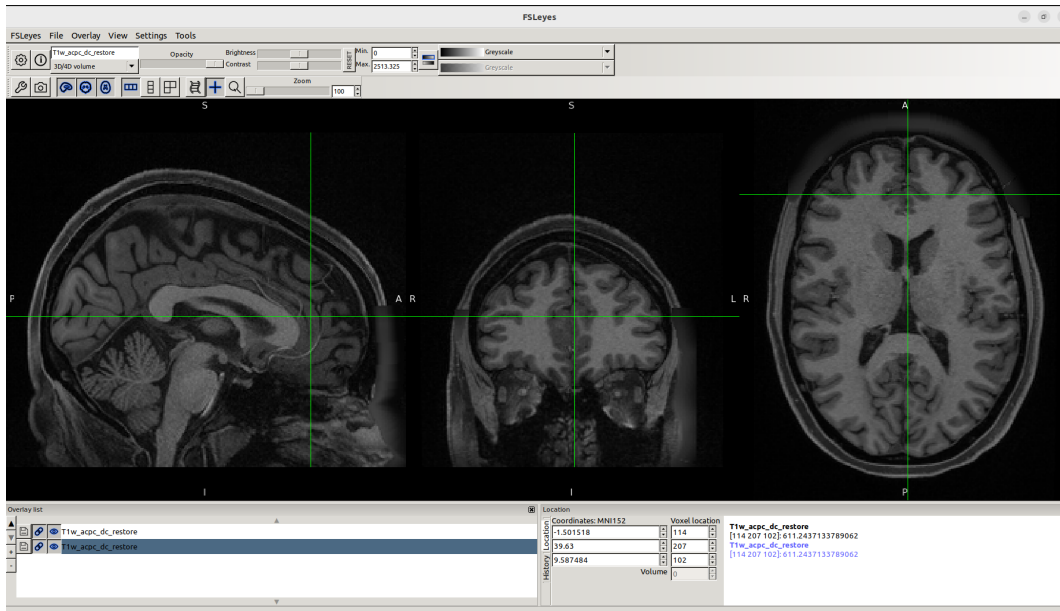


Fig. 2.9: Visualización en FSleyes en la que se observa una imagen T1.

Fuente: [77]

- **FreeSurfer:** Es un conjunto de herramientas diseñadas para analizar y visualizar datos de neuroimagen estructural y funcional. Ofrece varios algoritmos para medir las propiedades funcionales, de conectividad y estructurales del cerebro humano. Es un software gratuito, compatible con diversas plataformas de hardware y software, y de código abierto [15].

Algunas de las herramientas que proporciona el software incluyen *mri_segstats*, la cual calcula estadísticas sobre volúmenes segmentados. Como resultado, se genera un archivo resumen de en formato stats donde se reportan las estadísticas de segmentación. Este archivo contiene información de encabezado, con cada línea comenzando con '#'. Cada región reportada ocupa una fila, cuyas columnas están identificadas en el encabezado. La primera columna muestra el número de fila, seguida por el identificador de la región, el número de voxeles en la región, y el volumen de la región. La siguiente columna el nombre de la región, seguida por las cinco columnas que muestran el mínimo de intensidad, máximo, rango, promedio y desviación estándar medidos a través de los voxeles en la región.

Otra herramienta es *mrisc_anatomical_stats*, que mide varias propiedades anatómicas sobre mallas como el área superficial total, volumen total de materia gris, espesor cortical medio, entre otras. Esta herramienta también genera un archivo de resumen de la estadística en formato stats. En este archivo presenta una estructura similar al anterior nombrado, la primera columna corresponde al nombre de la estructura, seguida por el número de vértices, el área superficial total, el volumen total de materia blanca, el espesor cortical medio y el error estándar del espesor cortical medio. Además,

incluye medidas como la curvatura media rectificada integrada y otros índices relacionados con la curvatura y el índice de plegamiento.

Adicionalmente, se cuenta con el comando *tksurfer*, ver figura 2.10, el cual es un visualizador que consta de dos ventanas. La ventana superior, llamada ventana de visualización, muestra la superficie cargada actualmente y sus superposiciones. La ventana inferior, llamada ventana de herramientas, contiene controles e información de retroalimentación.

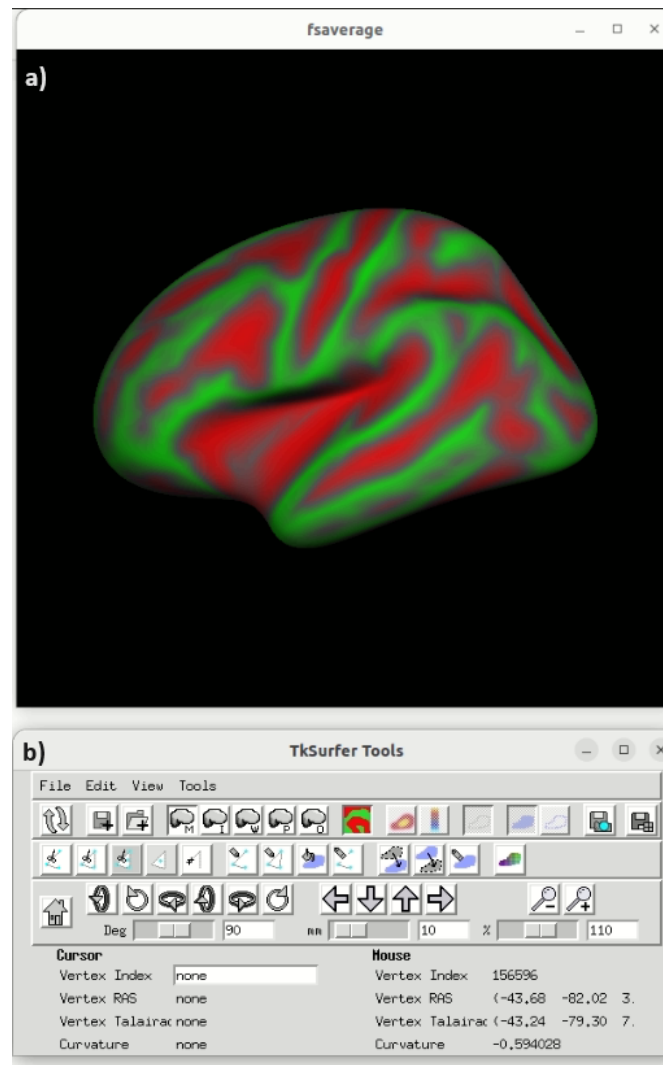


Fig. 2.10: Visualización en tksurfer. a) Ventana de Visualización, muestra la superficie cargada actualmente y sus superposiciones. b) Ventana de Herramientas, contiene controles e información de retroalimentación.

- DSI Studio: es un software diseñado para el análisis de imágenes de resonancia magnética por difusión (dMRI). Sus principales funciones incluyen la reconstrucción de fibras, el seguimiento de tractos y la visualización tridimensional de las conexiones cerebrales. Para ello, utiliza modelos

sencillos como DTI, generalized Q-sampling imaging (GQI) y q-space diffeomorphic reconstruction (QSDR), e incorpora herramientas innovadoras como el conectoma tracto-región, la tractografía diferencial y la tractografía correlacional [50].

Una de sus funcionalidades clave es la reconstrucción a partir de modelos de difusión. Una ventaja de este proceso es la posibilidad de exportar métricas específicas de cada modelo, por ejemplo, al utilizar el modelo GQI, se puede obtener la imagen de la métrica de anisotropía cuantitativa (QA).

2.9 Discusión

Es importante comprender bien la anatomía del cerebro, especialmente la materia gris y blanca, ya que esto es clave para interpretar correctamente los datos obtenidos mediante las diferentes modalidades de resonancia magnética (RM). La tractografía cerebral permite visualizar las conexiones entre distintas regiones, lo que ayuda a analizar la estructura de la materia blanca. Las métricas de difusión se usan para evaluar la integridad de las fibras nerviosas, lo cual es fundamental para detectar posibles cambios en las conexiones cerebrales.

Por otro lado, las técnicas de resonancia magnética funcional (fMRI) y de estado de reposo (rs-fMRI) permiten estudiar la conectividad funcional del cerebro. Estas técnicas muestran cómo se comunican las regiones cerebrales durante diferentes tareas o en reposo, brindando una visión más completa del funcionamiento cerebral. La teoría de grafos facilita el análisis de la estructura de la red cerebral, ayudando a identificar patrones de conectividad que pueden estar relacionados con patologías o con el envejecimiento.

La combinación de estas herramientas ofrece un enfoque útil para evaluar cambios en la conectividad cerebral. Además, el uso de métodos estadísticos permite analizar las relaciones entre las distintas variables. En conjunto, estos enfoques ayudan a comprender mejor el cerebro y sus modificaciones, lo que es útil para estudiar cómo el envejecimiento afecta la asimetría cerebral.

Capítulo 3. Estado del Arte sobre la Asimetría Cerebral

3.1 Introducción

En este capítulo se abordarán los estudios previos sobre la asimetría cerebral, diferenciando entre asimetría estructural y funcional. La asimetría estructural incluye las diferencias inter-hemisféricas en la materia gris y blanca, mientras que la asimetría funcional se refiere principalmente a las diferencias en la activación entre los hemisferios izquierdo y derecho.

Se examinarán las distintas variables que pueden influir en los cambios en la asimetría cerebral, se discutirá la metodología empleada en estos estudios y se destacarán las conclusiones más relevantes para esta investigación. Esto abarcará tanto el análisis de la conectividad estructural de la materia gris y blanca como de la conectividad funcional.

3.2 Materia gris

La investigación sobre la asimetría cerebral se ha desarrollado ampliamente a lo largo del tiempo, utilizando técnicas de resonancia magnética (RM) para explorar las diferencias estructurales entre los hemisferios del cerebro de manera no invasiva. Entre las métricas clave empleadas en estos estudios se encuentran el espesor cortical, el área de superficie cortical y el volumen de diversas regiones, tanto corticales como subcorticales. Estos enfoques permiten caracterizar la organización estructural de la materia gris y comprender cómo la asimetría varía en función de factores como la edad, el sexo y la lateralidad.

Varios estudios han mostrado resultados relevantes en este ámbito. Por ejemplo, [78] investigó las diferencias estructurales en la infancia y adolescencia, analizando asociaciones entre la asimetría cerebral y variables demográficas. Otro estudio de [79] indicó que, aunque la asimetría del área superficial se mantiene relativamente estable a lo largo de la vida, la asimetría del espesor cortical aumenta durante la infancia, alcanzando su punto máximo en la adultez temprana. Además, [11] estimó la asimetría mediante un índice de lateralidad (LI), encontrando que la mayoría de las métricas regionales de asimetría eran más pronunciadas en las etapas posteriores de la vida. Finalmente, [10] concluyó que la asimetría cortical está relacionada con la edad, observándose un aumento en la asimetría hacia la izquierda en ciertas áreas del cerebro.

La tabla 3.3 resume los hallazgos clave de estos estudios, proporcionando una visión general de las métricas de asimetría y sus variaciones a través de diferentes edades y condiciones. En esta tabla se presentan datos relevantes como el número de sujetos, la edad, la base de datos utilizada, las métricas analizadas, los métodos estadísticos aplicados, los resultados más significativos y las ecuaciones empleadas en cada estudio.

Ref.	Nº sujetos	Edad (años)	Base de datos	Métricas	Métodos estadísticos	Resultados relevantes	Ecuación
[78]	4265	1 a 18	ENIGMA	Estructurales (Espesor cortical, área superficial y volumen).	Modelos mixtos, corrección por comparaciones múltiples	- Asimetrías se debilitaron con la edad, mientras que otras se fortalecieron, e incluso algunas cambiaron de dirección. - Asimetrías significativas fue mayor en mujeres. - Tamaños del efecto para la edad y el sexo fueron pequeños.	$AI = \frac{Left-Right}{Left+Right} * \frac{1}{2}$
[11]	48.040	44 a 82	UK Bio-bank	Estructurales (área superficial, volumen y espesor) y de difusión (FA y AD)	T-test de dos cosas (entre hemisferios) y modelos de regresión lineal	- La mayoría de las métricas regionales de asimetría de materia gris fueron mayores en las etapas posteriores de la vida. - Las estructuras grandes y centrales mostraron un LI más sensible a la edad, con asociaciones negativas más fuertes en los volúmenes de los ventrículos laterales inferiores, el pallidum, el grosor rostro-medial, el volumen del tálamo y el área entorrinal. - Las asociaciones positivas más grandes con la edad se observaron en el área accumbens, el volumen de la amígdala, el grosor del cíngulo anterior caudal, el volumen cortical y el volumen del caudado, además de en varias áreas temporales y límbicas.	$LI = \frac{L-R}{L+R} * \frac{1}{2}$
[79]	3937	4 a 89	LCBC y UK Bio-bank	Estructurales (área superficial y espesor cortical)	Modelo lineal de efectos mixtos	- La asimetría del área superficial es predominantemente estable a lo largo de la vida, la asimetría del espesor aumenta en la infancia y alcanza su punto máximo en la adultez temprana. - Pequeños efectos de lateralidad y sexo en el cambio de la asimetría.	$AI = \frac{LH-RH}{LH+RH} * \frac{1}{2}$
[10]	17.141	18 a 85	ENIGMA	Estructurales (espesor cortical y el área superficial)	Meta-análisis de efectos aleatorios	- En términos de edad, al analizar solo los datos de conjuntos con un rango de edad superior a 20 años, se observó una correlación significativa entre la edad y la asimetría hemisférica global en el espesor cortical, con un aumento de la edad correlacionado con una mayor asimetría hacia la izquierda, principalmente en el giro temporal superior. - También se detectó una débil correlación positiva entre la edad y la asimetría del área superficial del córtex entorrinal, indicando que la asimetría hacia la izquierda en esta región era ligeramente mayor en los participantes mayores. - Además, se observó que, en promedio, los hombres mostraron una mayor asimetría hacia la derecha en el área superficial en comparación con las mujeres.	$AI = \frac{Left-Right}{Left+Right} * \frac{1}{2}$

Tabla 3.3: Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia gris. Left, LH y L hace referencia a la métrica asociada al hemisferio izquierdo y Right, RH y R al derecho.

3.3 Materia blanca

El estudio de la materia blanca del cerebro mediante dMRI es ampliamente utilizado para investigar de manera no invasiva su asimetría. Entre las métricas empleadas se incluyen la anisotropía fraccional (FA), la difusividad media (MD), la difusividad axial (AD), la difusividad radial (RD), el número de fibras y el volumen del fascículo, entre otras. Estos enfoques permiten analizar la organización microestructural de las fibras de materia blanca al caracterizar la difusión anisotrópica de las moléculas de agua. Además, al combinar estas métricas con algoritmos de rastreo de fibras, es posible reconstruir las vías de la materia blanca en el cerebro, proporcionando una visión más detallada de su estructura.

Diversos estudios han investigado la asimetría cerebral mediante técnicas avanzadas de resonancia magnética, enfocándose en la materia blanca y utilizando métricas como la anisotropía fraccional (FA), la densidad de fibras y la sección transversal de las fibras. Por ejemplo, [80] obtuvo datos de tractografía cerebral en sujetos jóvenes para examinar la asimetría de fascículos de materia blanca, mientras que [81] evaluó la asimetría en cerebros de bebés, encontrando diferencias significativas en áreas relacionadas con el procesamiento del lenguaje y el procesamiento visuoespacial. Además, [11] exploró la relación entre la edad y la asimetría en regiones de materia blanca, mostrando cómo estas diferencias se acentúan en etapas avanzadas de la vida. Los estudios revisados han utilizado diversas metodologías, incluyendo datos de tractografía y análisis basado en regiones de interés, con un enfoque en la comparación entre hemisferios utilizando métricas de dMRI.

Las tablas 3.4 y 3.5 sintetizan los principales hallazgos de estos estudios, destacando el número de sujetos, las edades, las bases de datos utilizadas, las métricas analizadas, los métodos estadísticos empleados y los resultados más relevantes.

Ref.	N° sujetos	Edad (años)	Base de datos	Métricas	Métodos estadísticos	Resultados relevantes	Ecuación
[80]	100	22 a 35	HCP	Difusión (densidad y sección transversal de las fibras) (8 ROIs).	Modelo lineal general	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de dominancias tanto izquierda>derecha como derecha>izquierda en diferentes vías. - No se encontraron influencias significativas del sexo, la edad o la lateralidad sobre la asimetría, lo que los autores atribuyen posiblemente al rango de edad limitado de su muestra. 	$Diferencia = Left - Right$
[81]	65	1 a 6 (meses)	-	Difusión (FA, AD, densidad de fibras y sección transversal de fibras) (63 ROIs)	<ul style="list-style-type: none"> - Datos con distribución normal (según la prueba de Shapiro-Wilk), usaron la prueba t de Student. Si no se cumplía con la distribución normal, aplicaron la prueba U de Mann-Whitney. - Realizaron una prueba t pareada entre las ROIs del hemisferio izquierdo y derecho. - Análisis de covarianza para evaluar el LI y la edad, usando el género, el movimiento, el peso al nacer y la edad gestacional. 	<ul style="list-style-type: none"> - A nivel regional, las áreas de procesamiento del lenguaje mostraron una asimetría hacia la derecha, mientras que las áreas de procesamiento visuoespacial exhibieron una lateralización hacia la izquierda en las mediciones de FA, densidad de fibras y sección transversal de fibras. - MD disminuyó gradualmente con la edad de manera no lineal, la sección transversal de fibras aumentó casi linealmente. - Solo algunas regiones específicas mostraron dependencia de la edad en las métricas de FA (giro frontal inferior), densidad de fibras (giro frontal inferior) y sección transversal de fibras (giro frontal inferior, pedúnculo cerebeloso medio, tracto de cruce pontino y lóbulo parietal superior). 	$LI = \frac{LH - RH}{LH + RH} * 100$

Tabla 3.4: Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia blanca. L, LH y Left hace referencia a la métrica asociada al hemisferio izquierdo y R, RH y Right al derecho.

Ref.	N° sujetos	Edad (años)	Base de datos	Métricas	Métodos estadísticos	Resultados relevantes	Ecuación
[11]	48.040	44 a 82	UK Biobank	Estructurales (área superficial, volumen y espesor) y de difusión (FA y AD)	T-test de dos colas (entre hemisferios) y modelos de regresión lineal	<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de las métricas de materia blanca presentaban asimetría, siendo esta más pronunciada en etapas posteriores de la vida. - Métricas de materia blanca mostraron una mayor sensibilidad a la edad en regiones específicas del cerebro, como la cápsula interna anterior derecha, el trayecto fornix-estriaterminalis izquierdo/derecho, la corona radiata anterior izquierda/derecha y el fascículo fronto-occipital inferior. - Se observó un aumento en la asimetría del tapetum y del trayecto fornix-estriaterminalis, mientras que se encontró una disminución en la asimetría del tapetum, el pedúnculo cerebral y el fascículo longitudinal temporal superior. 	$LI = \frac{L-R}{L+R} * \frac{1}{2}$

Tabla 3.5: Estado del arte de la asimetría cerebral de la materia blanca. L, LH y Left hace referencia a la métrica asociada al hemisferio izquierdo y R, RH y Right al derecho.

3.4 Conectividad funcional

El estudio de la conectividad funcional del cerebro mediante fMRI se ha convertido en una herramienta clave para explorar la organización y las interacciones dinámicas entre diferentes regiones cerebrales. A través de la fMRI, es posible evaluar la conectividad funcional al analizar las correlaciones en la actividad cerebral entre distintas áreas, ya sea en estado de reposo o en respuesta a estímulos específicos. Entre las métricas utilizadas en este análisis se encuentran la correlación funcional, la conectividad de red y la dinámica de la actividad cerebral. Estos enfoques permiten mapear las redes cerebrales y comprender cómo las regiones del cerebro colaboran para realizar funciones cognitivas y comportamentales. Además, al combinar los datos de fMRI con técnicas avanzadas de análisis, como el análisis de redes funcionales y la dinámica de la conectividad, se puede obtener una visión más completa y detallada de la organización funcional del cerebro y sus alteraciones en condiciones clínicas, así como a lo largo del desarrollo y el envejecimiento.

Diversos estudios han investigado la asimetría cerebral utilizando diferentes enfoques de imagen y análisis. Por ejemplo, [82] examinaron la organización topológica de las redes funcionales en adultos jóvenes a través de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI). Encontraron asimetrías hemisféricas y diferencias relacionadas con el género, particularmente en la red del hemisferio derecho. Otro estudio, [83], se centró en niños y adultos, observando un aumento en la asimetría hacia la izquierda con el desarrollo, especialmente en la eficiencia local de las redes funcionales hemisféricas. Por otro lado, [84] utilizaron neuroimagen multimodal en adultos mayores (70-75 años), revelando una mayor asimetría en las redes estructurales en comparación con las redes funcionales, asociando estas diferencias con el rendimiento cognitivo.

La tabla 3.6 sintetiza los principales hallazgos de estos estudios, destacando el número de sujetos, las edades, las bases de datos utilizadas, las métricas analizadas, los métodos estadísticos empleados y los resultados más relevantes.

Ref.	N° sujetos	Edad (años)	Base de datos	Métricas	Métodos estadísticos	Resultados relevantes	Ecuación
[82]	86	17 a 25	1000 Functional Connectomes' Project	Funcionales (análisis basado en la teoría de grafos, parámetros "small world" (coeficiente de agrupamiento, longitud del camino característico, coeficiente de agrupamiento normalizado, y longitud del camino más corto normalizado) y parámetros de eficiencia (eficiencia global y eficiencia local).	Análisis de varianza con el género como factor entre sujetos y el hemisferio (izquierdo y derecho) como factor de medidas repetida. - Prueba t bilateral de dos muestras para evaluar las diferencias entre géneros en cuanto a la asimetría.	- Los hombres presentaron un coeficiente de aglomeración normalizado mayor en la red del hemisferio derecho y un coeficiente de aglomeración menor en la red del hemisferio izquierdo. Este hallazgo sugiere una interacción entre género y hemisferio. - Diferencias significativas relacionadas con el hemisferio en las características nodales regionales de varias áreas cerebrales. Se encontró asimetría hacia la izquierda en las regiones frontal y occipital, mientras que las regiones temporales mostraron asimetría hacia la derecha.	-
[83]	60	7 a 8, 19 a 27	-	Funcionales (análisis basado en la teoría de grafos, eficiencia global normalizada, la eficiencia local normalizada y la eficiencia nodal).	- Análisis de varianza de diseño mixto de dos vías usando el grupo (niños y adultos) como factor entre sujetos y el hemisferio (izquierdo y derecho) como factor de medidas repetidas. - Prueba t bilateral de dos muestras para evaluar los efectos de la edad en el AI.	- Identificaron una asimetría hacia la izquierda en la eficiencia de las redes hemisféricas, observando un aumento significativo en esta asimetría conforme avanza el desarrollo. Específicamente, encontraron que la eficiencia local, que mide cómo interactúan las áreas cerebrales vecinas, presenta mayor asimetría hacia la izquierda en los adultos en comparación con los niños, quienes exhiben una red más simétrica.	$AI = \frac{ML-MR}{ML+MR}$
[84]	76	70 a 75	-	Funcionales (análisis basado en la teoría de grafos, parámetros "small world" (coeficiente de agrupamiento, longitud del camino característico, coeficiente de agrupamiento normalizado, y longitud del camino más corto normalizado) y parámetros de eficiencia (eficiencia global y eficiencia local) y de difusión	Análisis de covarianza univariado y correlación parcial, controlando por las covariables de edad, género, lateralidad y años de educación.	Asimetría hacia la izquierda en los niveles global y local en las redes cerebrales estructurales, en comparación con un patrón simétrico en la red cerebral funcional.	$AS(X) = \frac{X(R)-X(L)}{X(R)+X(L)}$ =

Tabla 3.6: Estado del arte de la asimetría cerebral obtenida a partir de la conectividad funcional. ML y X(L) hace referencia a la métrica asociada al hemisferio izquierdo y MR y X(R) al derecho.

A pesar de los avances realizados en el estudio de la asimetría cerebral, persisten importantes preguntas sin resolver. En particular, no se cuenta con una referencia normativa clara que permita evaluar y comparar la asimetría estructural, anatómica y funcional con poblaciones con diferentes condiciones. Tampoco se comprende plenamente cómo la asimetría cerebral evoluciona a lo largo de la vida en condiciones de salud. Además, la relación entre los patrones de asimetría y el envejecimiento cerebral sigue siendo un tema de debate, destacando la necesidad de caracterizaciones más completas que incluyan tanto la asimetría estructural, anatómica y funcional.

Por ende se busca abordar estas lagunas mediante la caracterización de las asimetrías estructurales, anatómicas y funcionales en individuos sanos. Con el objetivo de revelar patrones únicos de asimetría macro y microestructural durante el envejecimiento y contribuir a una mejor comprensión, este estudio no solo responde a preguntas vigentes en la literatura, sino que también sienta las bases para futuras investigaciones.

Capítulo 4. Materiales y Métodos

4.1 Introducción

En este capítulo se explican los materiales utilizados, incluyendo la base de datos, los atlas de referencia que se utilizarán para segmentar los fascículos de fibras cortas y largas, y los atlas que se utilizarán para la parcelación de la imagen de rs-fMRI, y los códigos existentes para el procesamiento de los datos. También se detalla la metodología que se empleó para llevar a cabo los objetivos de investigación. Esta metodología se divide en tres procesos clave: I) Obtener el índice de asimetría de la materia gris, II) Obtener el índice de asimetría de la materia blanca, y III) Obtener el índice de asimetría de la conectividad funcional. A cada uno de estos índices se le aplicará PCA y un test estadístico para evaluar el efecto de la edad en el cambio del índice de asimetría (AI).

4.2 Materiales

4.2.1 Base de datos

4.2.1.1 Human Connectome Project - Aging

La base de datos que se utilizó es la Human Connectome Project - Aging (HCPA) [85], la cual cuenta con un total de 725 sujetos, tanto hombres como mujeres, con edades comprendidas entre los 36 y 100 años, en la tabla 4.7 se observa la distribución de sujetos por rango de edad. Para el análisis de la materia gris y de la conectividad funcional, se utilizó la totalidad de los sujetos.

En el caso del análisis de la materia blanca, se seleccionaron 412 sujetos, en la tabla 4.8 se encuentra la distribución de sujetos por rango de edad. La razón de limitar el número de sujeto es debido al tiempo requerido para procesar estos datos y además el sitio de descarga estuvo deshabilitado aproximadamente por cinco meses, lo que impidió continuar con la descarga de datos y, por lo tanto, hizo imposible incluir más sujetos en el análisis.

Edad	Cantidad de sujetos
36 - 64	437
65 - 79	182
80 - 100	106

Tabla 4.7: Cantidad de sujetos por rango de edad, para análisis de materia gris y conectividad funcional.

Edad	Cantidad de sujetos
36 - 64	217
65 - 79	99
80 - 100	96

Tabla 4.8: Cantidad de sujetos por rango de edad, para análisis de materia blanca.

Las imágenes fueron adquiridas utilizando equipos de resonancia magnética Siemens prisma 3T. Las adquisiciones incluyen imágenes estructurales, de resonancia magnética funcional en estado de reposo, resonancia magnética funcional de tarea, dMRI no procesadas y etiquetado arterial de spin [85].

Las imágenes estructurales fueron adquiridas utilizando una secuencia eco múltiple preparado por magnetización eco de gradiente rápido (MPRAGE) (Echo Time (TE) = 1.8/3.6/5.4/7.2 ms [multi-eco], Tiempo de repetición (TR) = 2,500 ms, campo de visión = 256×256 mm², número de cortes = 208, tamaño del voxel = $0.8 \times 0.8 \times 0.8$ mm³, ángulo de inclinación = 8°) [86].

Mientras que para la adquisición de las dMRI se recolectaron datos para 2 shells con valores de $b = 1500/3000$ s/mm² con un total de 98-99 direcciones por shell, un tamaño de voxel de 1.5 mm y Multibanda (MB) = 4; TR = 3.23 s [86].

Los datos de rs-fMRI se adquirieron utilizando una secuencia de eco-planar de gradiente multibanda 2D (GRE) (MB = 8, TR/TE = 800/37 ms, ángulo de inclinación = 52°) y vóxeles isotrópicos de 2.0 mm que cubren todo el cerebro (72 cortes oblicuos-axiales). Los datos se adquirieron en 4 series, con direcciones de codificación de fase AP/PA de manera alterna. Se instruyó a los participantes para que fijaran su vista en una cruz blanca sobre un fondo negro para mitigar los artefactos de movimiento. Cada serie recopiló 488 imágenes, lo que representa un total de 26 minutos de rs-fMRI para cada participante [86].

Además, proveen un archivo *csv* que contiene información complementaria muy relevante de cada sujeto, como la edad al momento de adquirir las imágenes (en meses), el sexo al nacer, si se completó o no el proceso de adquisición de cada imagen, los problemas identificados en el control de calidad de las imágenes, etcétera.

4.2.2 Atlas de referencia

4.2.2.1 Atlas de fibras cortas de asociación

El atlas de fibras cortas de asociación [87] está compuesto por un total de 525 fascículos de los cuales 209 son los más estables. Esto significa que, al realizar las pruebas del atlas, estos fascículos fueron los únicos que se segmentaron consistentemente en todos los sujetos, probándolo con diferentes bases de datos. Del total de estos, 73 fascículos se encuentran en ambos hemisferios.

Cuenta con fascículos que conectan regiones de la misma región de interés (ROI) y fascículos que conectan diferentes ROIs. En la tabla 4.9 se puede observar el nombre y abreviación de cada ROI.

Región	Abreviación	Región	Abreviación
Bankssts	B	Pars triangularis	Tr
Caudal anterior cingulate	CAC	Pericalcarine	PeCa
Caudal middle frontal	CMF	Postcentral	PoC
Cuneus	Cu	Posterior cingulate	PoCi
Entorhinal	En	Precentral	PrC
Fusiform	Fu	Precuneus	PrCu
Inferior parietal	IP	Rostral anterior cingulate	RAC
Inferior temporal	IT	Rostral middle frontal	RMF
Isthmus cingulate	IC	Superior frontal	SF
Lateral occipital	LO	Superior parietal	SP
Lateral orbitofrontal	LOF	Superior temporal	ST
Lingual	Li	Supramarginal	SM
Medial orbitofrontal	MOF	Transverse temporal	TT
Middle temporal	MT	Insula	In
Parahippocampal	PH	Frontalpole	FPol
Paracentral	PC	Temporalpole	TPol
Pars opercularis	Op		
Pars orbitalis	Or		

Tabla 4.9: Nombre y abreviación de cada ROI que compone el atlas [87] el cual se baso en las ROIs del atlas de Desikan-Killiany [88].

4.2.2.2 Atlas de fibras largas de la materia blanca profunda

El atlas de fibras largas [89] está compuesto por 36 fascículos de materia blanca profunda conocidos, 16 fascículos en cada hemisferio y el cuerpo calloso. En la figura 4.11 se puede ver como está compuesto.

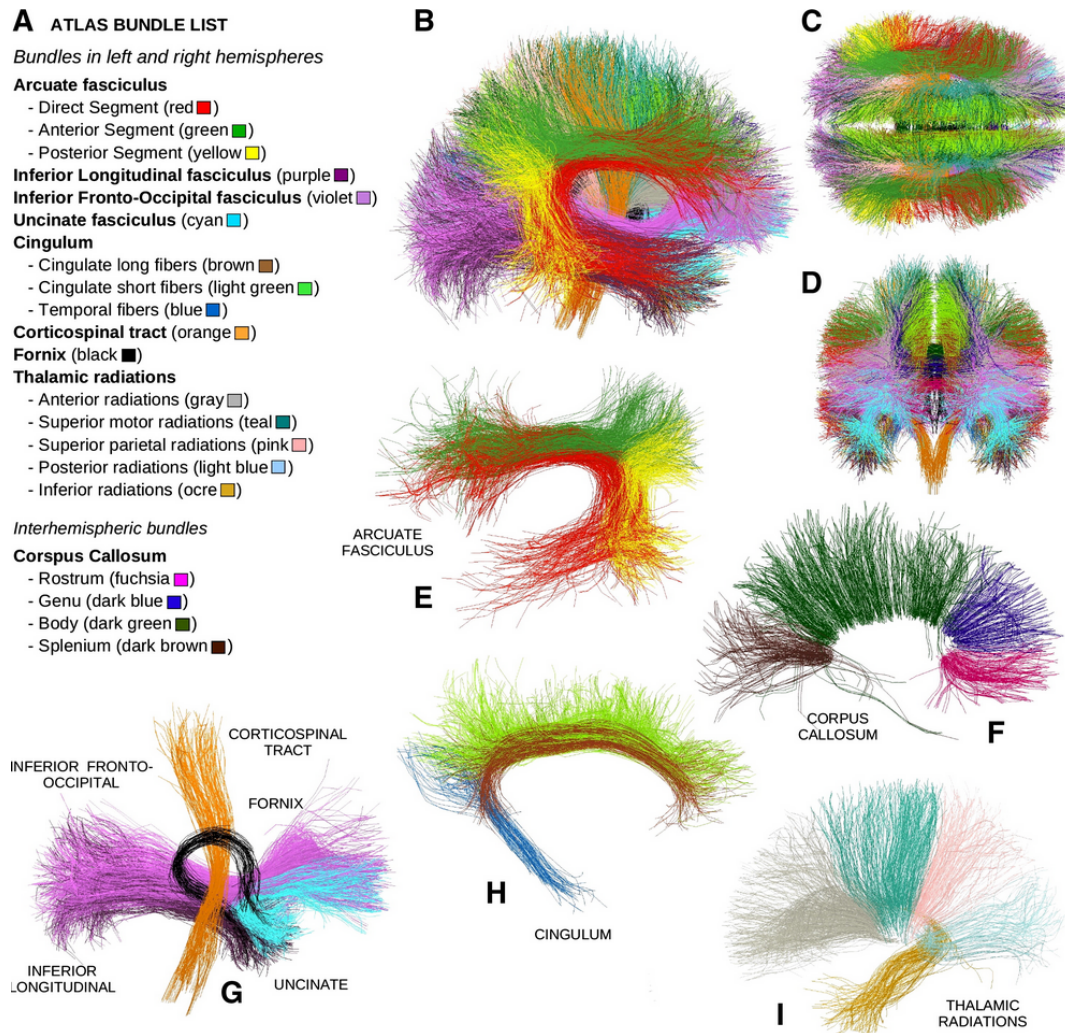


Fig. 4.11: Atlas de fibras largas de la materia blanca profunda. A) Lista de los nombres de cada fascículo con sus respectivas abreviaciones. B) Vista sagital del atlas. C) Vista axial del atlas. D) Vista coronal del atlas. E) Visualización de fascículos arqueados izquierdos. F) Vista sagital de los fascículos del cuerpo calloso. G) Vista sagital de los fascículos fórnix izquierdo, unciforme, fronto-occipital inferior, longitudinal inferior y corticoespinales. H) Vista sagital de los fascículos cingulados izquierdos. I) Vista sagital de los fascículos talámicos izquierdos [89].

4.2.3 Atlas de parcelación cortical de Schaefer

En esta investigación se utilizó el atlas de parcelación cortical de Schaefer con una resolución de 100 parcelas. Este atlas fue generado a partir de datos de resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) de 1489 sujetos de la base de datos Brain Genomics Superstruct Project, alineados mediante un enfoque basado en la superficie cortical. Para identificar las regiones, se aplicó un modelo de campo aleatorio de Markov ponderado por gradiente, lo que permitió definir parcelaciones que varían entre 100 y 1000 áreas [90]. Las regiones de interés (ROIs) están asociadas a las redes funcionales definidas en la

parcelación de 7 redes propuesta por [91]. Existen tres versiones del atlas de Schaefer que comparten las mismas regiones pero difieren en el nombre y el orden de las ROIs.

En la figura 4.12 se muestra la parcelación cortical del cerebro en 400 regiones desarrollada por Schaefer, la cual fue emparejada con las siete redes funcionales descritas por Yeo.

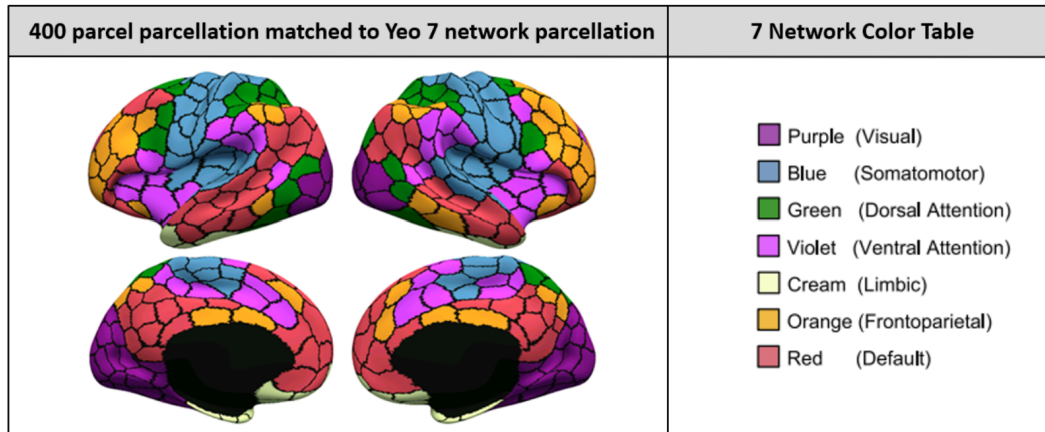


Fig. 4.12: Parcelación del cerebro en 400 regiones desarrollada por Schaefer [90], que se ha emparejado con las parcelaciones de 7 redes de Yeo [91].

Imagen extraída de [92].

4.2.4 Atlas de parcelación subcortical de Tian

El atlas subcortical de Tian [93] corresponde a una segmentación volumétrica basada en más de 1000 adultos sanos. Este atlas está disponible en cuatro escalas jerárquicas, desde la más general (escala I) hasta la más detallada (escala IV), fue diseñado para integrarse de forma compatible con parcelaciones corticales ampliamente utilizadas. En este estudio se empleó la escala I, que delimita 16 regiones subcorticales bilaterales, incluyendo núcleo caudado, tálamo anterior y posterior, hipocampo, amígdala, putamen, núcleo accumbens y globo pálido. En la figura 4.13 se observan las ocho regiones (por hemisferio) que comprende la parcelación utilizada (scale I).

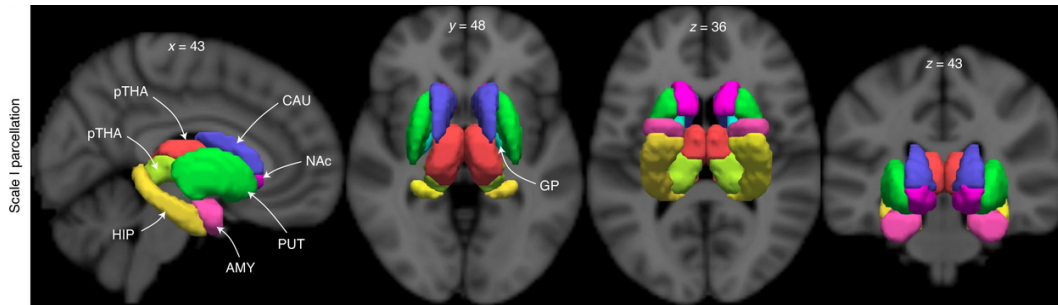


Fig. 4.13: Atlas de parcelación subcortical de Tian (Scale I), comprende ocho regiones bilaterales que representan núcleos anatómicos conocidos, incluyendo el núcleo caudado, el núcleo accumbens, el putamen, la amígdala, el hipocampo y el tálamo.

Imagen extraída de [93].

4.2.5 Códigos existentes para el procesamiento de los datos

En este apartado se presentan los códigos facilitados por el grupo de análisis de imágenes médicas de la Universidad de Concepción.

- **bundlesTools:** Código escrito en lenguaje Python, el cual cuenta con diferentes funciones para la manipulación de archivos de datos de tractografía en formato *bundles*.
- **Cambio de formato de fibras:** Código escrito en lenguaje Python, el cual cuenta con diferentes funciones para cambiar de formato de datos de tractografía en tck y trk a bundles.
- **Segmentación de fascículos:** Código escrito en lenguaje C++ el cual fue compilado a un ejecutable. Utiliza los datos de tractografía y un atlas de referencia, junto a diferentes parámetros, como el número de puntos de las fibras del atlas, el directorio de los datos de tractografía de los sujetos, el directorio del atlas y la información asociada al atlas. Se encarga de segmentar las fibras calculando la distancia Euclidiana máxima entre cada par de fibras del sujeto y del atlas [94]. Como resultado se obtienen los fascículos segmentados junto al ID (índice de la fibra) de cada fibra que fue segmentada por fascículo.
- **Obtención de valores promedio de medidas de difusión y anisotropía:** Código escrito en lenguaje Python que permite localizar los distintos fascículos en las imágenes de difusividad y/o anisotropía. El proceso implica recorrer las fibras del fascículo y sus puntos, asignando a cada punto una ubicación dentro de la matriz tridimensional de la imagen. El valor del voxel correspondiente se copia en una nueva matriz inicializada con ceros. Una vez que se han recorrido todas las fibras del fascículo y se han asignado los valores de los voxeles, se calcula el promedio de intensidad considerando

únicamente los voxeles que no son cero en la nueva matriz para generar una máscara. Utiliza la dimensión de los voxeles de la dMRI, los fascículos segmentados (en el espacio del sujeto) y las imágenes de las medidas de difusión y/o anisotropía. Como resultado se obtiene un archivo *csv* que contiene el volumen, el número de fibras y el valor promedio de la medida calculada.

4.3 Métodos

4.3.1 Obtención del índice de asimetría de la materia gris

La metodología empleada para calcular el índice de asimetría (AI) para el área superficial, espesor cortical medio y volumen es la que se puede observar en la figura 4.14. Todos los pasos se realizaron mediante el lenguaje de programación Python.

El primer paso consistió en descargar y seleccionar los archivos estadísticos generados por FreeSurfer de los 725 sujetos de la base de datos. Estos archivos son el resultado de un procesamiento que proporciona un conjunto estándar de medidas estructurales, incluyendo el espesor cortical y el área superficial de 34 regiones de interés (ROIs) corticales por hemisferio, basadas en el atlas de Desikan-Killiany [88]. Además, se incluyen las medidas de volumen de 45 ROIs, incluyendo estructuras subcorticales, los ventrículos, el cuerpo calloso, cerebelo, vasos sanguíneos, hipointensidades de sustancia blanca, entre otros, obtenidas a partir del atlas subcortical de Fischl [95]. De estas 45 estructuras, se seleccionaron 6 regiones subcorticales, tanto para hemisferio izquierdo como derecho.

A estos datos se les realizó un procesamiento, con el objetivo de eliminar toda la información irrelevante a la investigación como las fechas, datos computacionales y comandos. Además, se eliminarán las áreas que no son de interés, como el cerebelo, cuerpo calloso, los ventrículos y los vasos sanguíneos.

Con los datos procesados, se extrajo la información relevante, como fue el área superficial y el espesor cortical de las 34 áreas corticales (ver figura 4.15), así como el volumen de las 6 regiones subcorticales (ver figura 4.16). Además, se extrajo el volumen intracraneal total estimado (eTIV [96]), debido a que este dato corresponde al utilizado para normalizar cada una de las métricas de todos los sujetos. La normalización es necesaria para ajustar el tamaño de las estructuras al tamaño general de la cabeza de cada persona, dado que algunas estructuras tienden a ser más grandes en individuos con cabezas más grandes.

Ya con los datos normalizados, se procedió al cálculo del índice de asimetría (AI) utilizando la fórmu-

la 4.3.1. En esta fórmula, LH se refiere a la métrica del hemisferio izquierdo del área evaluada, mientras que RH se refiere a la métrica del hemisferio derecho. Finalmente, se almacenaron todos los índices calculados en un archivo en formato *csv*.

$$\text{Índice de asimetría} = \frac{LH - RH}{LH + RH} \quad (4.3.1)$$

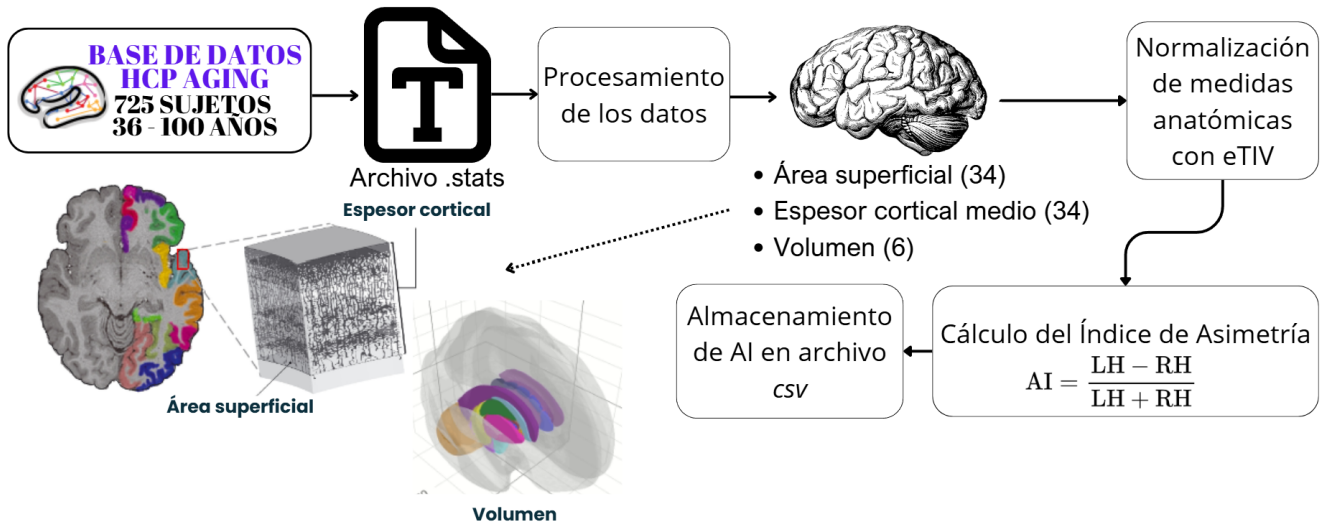


Fig. 4.14: Metodología implementada para obtener el AI para la materia gris del cerebro. Ilustración de medición del área superficial cortical y espesor cortical obtenida de [97].

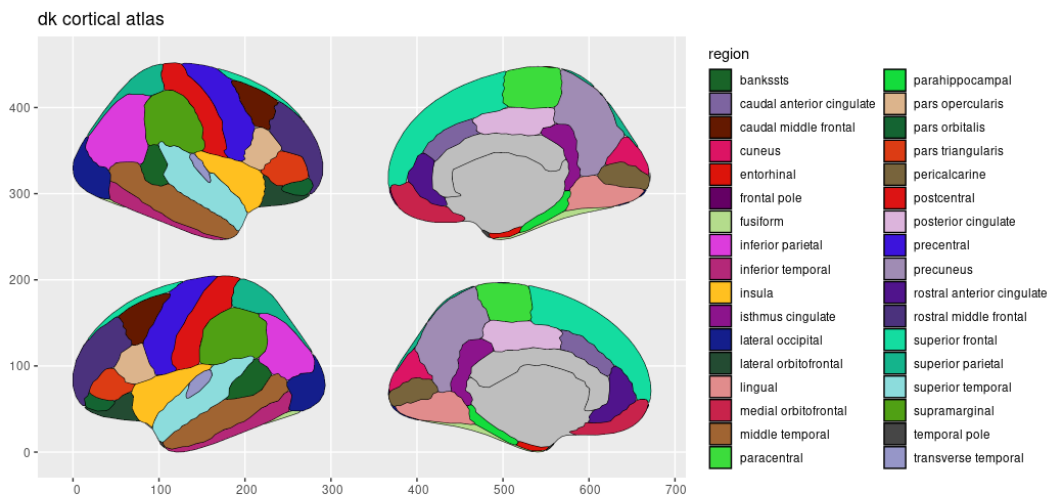


Fig. 4.15: Áreas cerebrales del atlas de Desikan-Killiany estudiadas para las métricas de área superficial y espesor cortical medio. Vista lateral de ambos hemisferios con los paquetes de R *ggseg* y *ggplot2d*

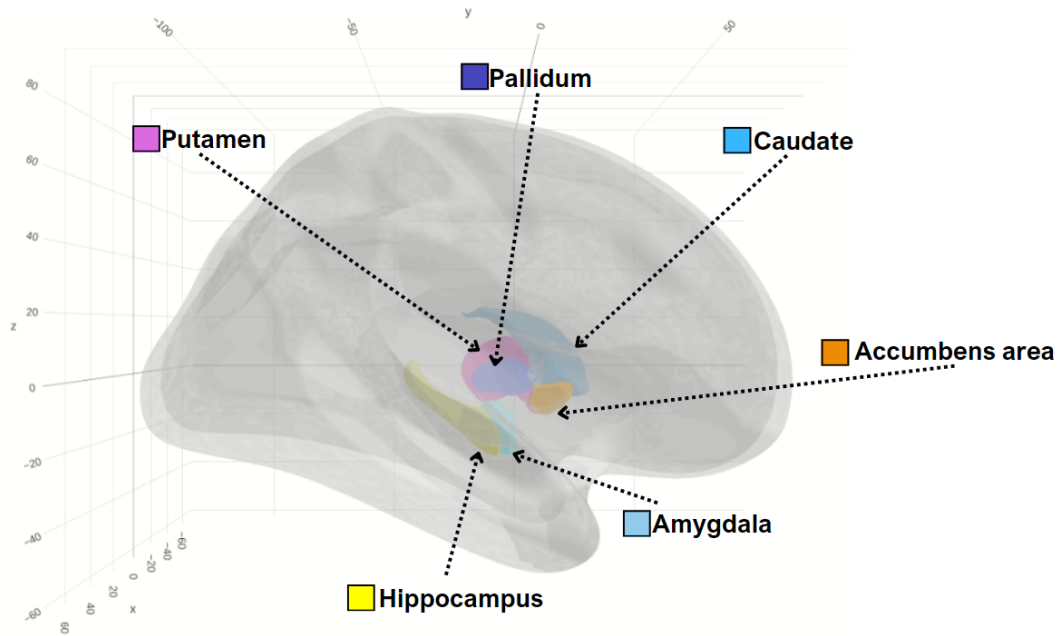


Fig. 4.16: Regiones subcorticales del atlas subcortical de Fischl evaluadas para la métrica de volumen. Vista interna de hemisferio izquierdo con los paquetes de R `ggseg` y `ggplot3d`.

4.3.2 Obtención del índice de asimetría de la materia blanca

La metodología para calcular el índice de asimetría (AI) en medidas de microestructuras en fascículos de fibras largas y cortas se ilustra en la figura 4.17, la cual se implementó para un total de 412 sujetos.

Antes de realizar el cálculo del AI, se llevará a cabo el preprocesamiento de las dMRI. Para ello, se utilizó el pipeline del Human Connectome Project (HCP) [98], junto con los software FSL y FreeSurfer. El objetivo de este preprocesamiento fue el eliminar artefactos y mejorar la calidad de las imágenes.

En la figura 4.18, se detallan los pasos implementados en este proceso. Para ello se comenzó con la normalización de la intensidad de las imágenes b_0 , que son imágenes de referencia sin difusión, en las cuatro series de difusión (98 direcciones AP, 98 direcciones PA, 99 direcciones AP y 99 direcciones PA). Este paso permitió calcular la magnitud de la distorsión en las imágenes EPI. Para ello, se utilizó la herramienta *topup* [99] en FSL5. A continuación, se empleó la serie temporal completa de ambas direcciones de codificación de fase para modelar las distorsiones causadas por la corriente de Foucault y el movimiento de la cabeza del sujeto, utilizando la herramienta *eddy* [100] en FSL5. Finalmente, se corrige la distorsión del gradiente y se alinea la imagen b_0 con la imagen T1w. Los datos de difusión obtenidos mediante *eddy* se ajustan al espacio estructural nativo con una resolución de 1.25 mm y se enmascaran para reducir el tamaño final del archivo.

Con las imágenes ya preprocesadas, se obtienen las imágenes de FA, AD, RD y MD utilizando la herramienta *tensor2metric* de MRtrix3. Además se obtiene la imagen de QA a partir de la reconstrucción del modelo GQI con el software Dsi Studio.

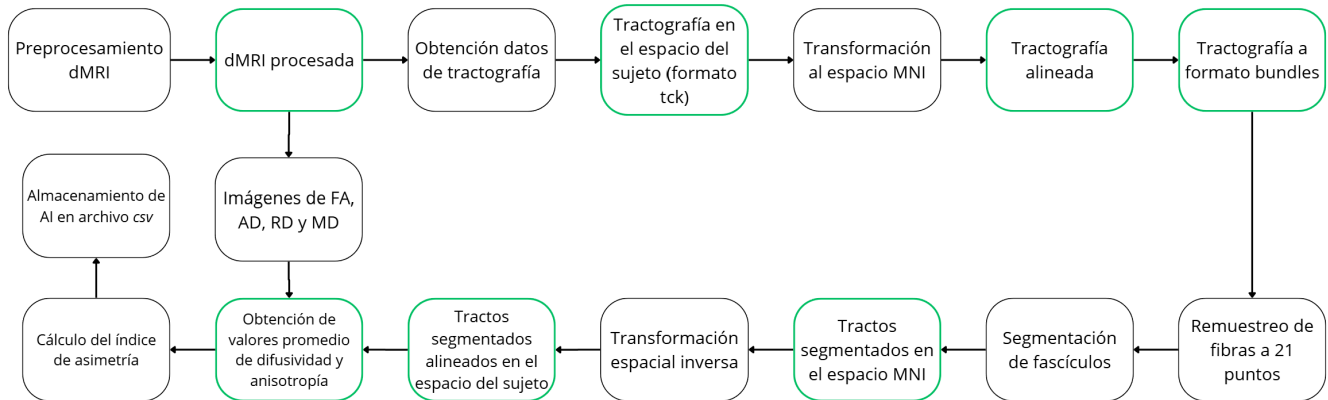


Fig. 4.17: Metodología empleada para obtener índice de asimetría de la materia blanca.

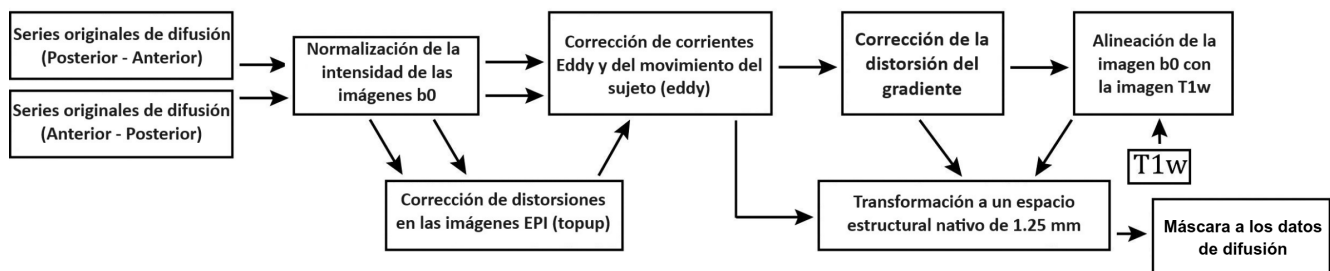


Fig. 4.18: Diagrama de los pasos del pipeline de preprocesamiento de dMRI.

Adaptado de [98]

Para obtener los datos de tractografía se estimó la distribución de orientación de las fibras (FOD), utilizando el modelo de deconvolución esférica restringida de múltiples tejidos y múltiples capas (MSMT-CSD) [45] con los parámetros que vienen por defecto. Se calculó la tractografía probabilística utilizando la integración de segundo orden sobre FODs (iFOD2) [101]. Para cada sujeto se obtuvieron 30 millones de fibras mediante tractografía probabilística utilizando el algoritmo de tractografía anatómicamente restringida (ACT) [102], los cuales fueron filtrados usando el filtrado de tractogramas basado en deconvolución esférica (SIFT) [103] reduciendo el número de fibras a 3 millones, dejando la tractografía final en formato *tracks*. El objetivo de este filtro es eliminar las fibras que se desvían significativamente de las FOD, asegurando que las fibras restantes sean representativas de las conexiones cerebrales.

Estos datos de tractografía se transformaron al espacio MNI, ya que ambos atlas de referencia que se utilizaron se encuentran en este espacio. Para realizar la transformación, el software MRtrix3 necesita

un campo de deformación, que es una imagen que describe cómo cada voxel en una imagen original (en el espacio del sujeto) debe deformarse para coincidir espacialmente con otra imagen de referencia (en el espacio MNI). Este campo almacena directamente las coordenadas x, y, z de cada voxel en el espacio de destino (MNI) [104]. Sin embargo, la base de datos solo cuenta con el campo de desplazamiento, que almacena los desplazamientos (en mm) desde la posición de cada voxel en el espacio del sujeto hacia el espacio de destino (MNI). Las coordenadas x, y, z indican cómo se desplaza ese voxel en el espacio [104].

Por lo tanto, se convierte este campo de desplazamiento en campo de deformación. Para ello se utilizó el comando *warpconvert* [104] mediante la conversión *deformation2displacement*.

Ya con los datos de tractografía en el espacio MNI, los 3 millones de fibras son remuestreados a 21 puntos equidistantes, ya que ambos atlas de referencia vienen remuestreados a esa cantidad de puntos. Para remuestrear las fibras, se utilizó las bibliotecas *bundleTools* y *DIPY*, específicamente la herramienta *set_number_of_points* con *nb_points = 21*, como se muestra en la figura 4.19.

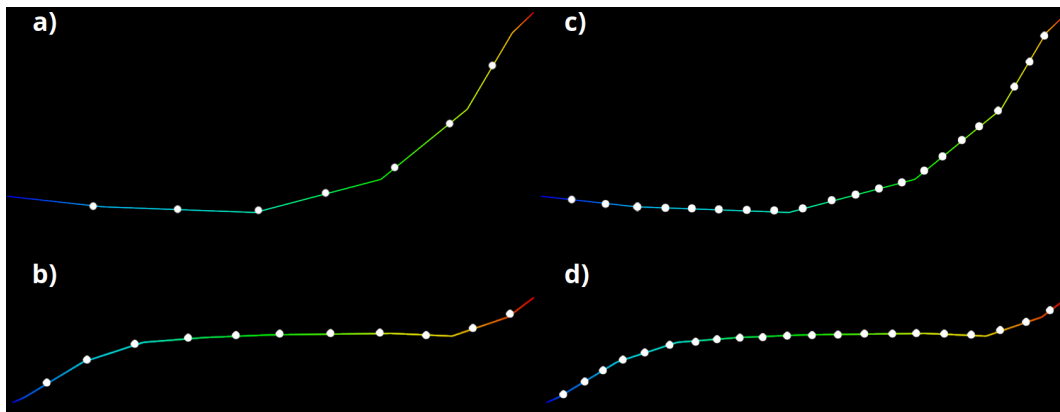


Fig. 4.19: Remuestreo de fibras a 21 puntos equidistantes. a) Fibra original muestreada con 7 puntos equidistantes. b) Fibra original muestreada con 11 puntos equidistantes. c) y d) Fibras remuestreadas a 21 puntos equidistantes.

Para la segmentación de fascículos en los 412 sujetos, se utilizaron dos atlas de referencia: uno para las fibras largas y otro para las fibras cortas. Con ello se obtiene una carpeta con los fascículos segmentados y otra con los ID (número de fibra) de las fibras que están presente en el fascículo segmentado.

Los fascículos segmentados estaban en el espacio MNI, pero para calcular los valores promedio de FA, AD, RD, MD y QA se necesitaron que estén en el espacio del sujeto, debido a que las imágenes de intensidad de las métricas estaban en ese espacio. Para transformar los fascículos al espacio del sujeto, se desarrolló un código en Python utilizando la biblioteca *bundleTools*, el cual permitió acceder a cada fibra del archivo de tractografía original (3 millones) y así seleccionar las fibras que están presentes en los

fascículos segmentados, mediante el archivo que contiene el índice de las fibras. Con ello se obtuvieron los fascículos en el espacio del sujeto.

Para obtener los valores promedios de las métricas de FA, AD, RD, MD y QA se implementó el código facilitado, el cual fue desarrollado en Python junto a la biblioteca *bundletools*, este código obtiene las métricas promedio para cada sujeto y los almacena en un archivo *csv*.

Finalmente, utilizando la ecuación 4.3.1, se realizó el cálculo del AI en Python, utilizando las 5 métricas, para cada fascículo de fibras largas y cortas. Todos los resultados se guardaron en un archivo *csv*.

4.3.3 Obtención del índice de asimetría de la conectividad funcional

La metodología que se implementó para calcular el AI para diferentes parámetros de las redes cerebrales hemisféricas se puede observar en la figura 4.20. Esto se aplicó a un total de 725 sujetos.

A partir de las imágenes preprocesadas de rs-fMRI, proporcionadas por la base de datos, se realizó una parcelación del cerebro mediante el Connectome Workbench [105]. Para ello se utilizó la parcelación cortical de Schaefer [90], que fue emparejado con las parcelaciones de 7 redes de Yeo [91]. Las parcelaciones están disponibles en diferentes resoluciones, lo que significa que se pueden elegir diferentes números de parcelas. Para la investigación se ha decidido utilizar 100 parcelas, distribuidas en 50 por hemisferio. Además se implementó la parcelación subcortical de Tian [93] que cuenta con 8 regiones por hemisferio.

Luego, se calcularon las señales de la actividad cerebral (series temporales) de cada una de las regiones parceladas promediando los cursos temporales de todos los vóxeles dentro de esa región específica. A partir de las señales, se construyó una matriz de correlación, para determinar las asociaciones por pares entre las series temporales de las parcelas cerebrales, lo que representa la red de conectividad funcional. Para ello se utilizó el Connectome Workbench y se aplicó la transformación de r a z de Fisher para mejorar la normalidad de los coeficientes de correlación [106]. La matriz de correlación se transformó en una matriz de conectividad binaria. Para ello, las conexiones con valores cercanos a cero (menores a ± 0.1) se conservaron como cero, y luego se asignó el valor 1 únicamente a aquellas conexiones que estuvieron presentes en al menos el 75 % del grupo de sujetos (es decir, en 543 sujetos) [107]. Todas las demás conexiones se dejaron con valor 0.

Este proceso permitió filtrar las conexiones más débiles y conservar únicamente las más relevantes,

reduciendo así la complejidad de la matriz. Posteriormente, la matriz de 116×116 se dividió en dos: una correspondiente a las correlaciones del hemisferio izquierdo y otra al hemisferio derecho, tanto para hemisferio izquierdo como derecho. Dado que no todas las estructuras estaban presentes en ambos hemisferios, se eliminaron aquellas que pertenecían únicamente a uno de ellos, dejando un total de 8 regiones subcorticales y 34 regiones corticales por hemisferio.

Finalmente, se calcularon las métricas que caracterizan la red de conectividad cerebral utilizando la biblioteca *Networkx* en Python. Para ello, se obtuvieron los parámetros que se presentan en las tablas 2.1 y 2.2. Con estos valores, se procedió al cálculo del índice de asimetría (AI) para cada métrica, utilizando la ecuación 4.3.1, donde LH representa el valor correspondiente al hemisferio izquierdo y RH al hemisferio derecho.

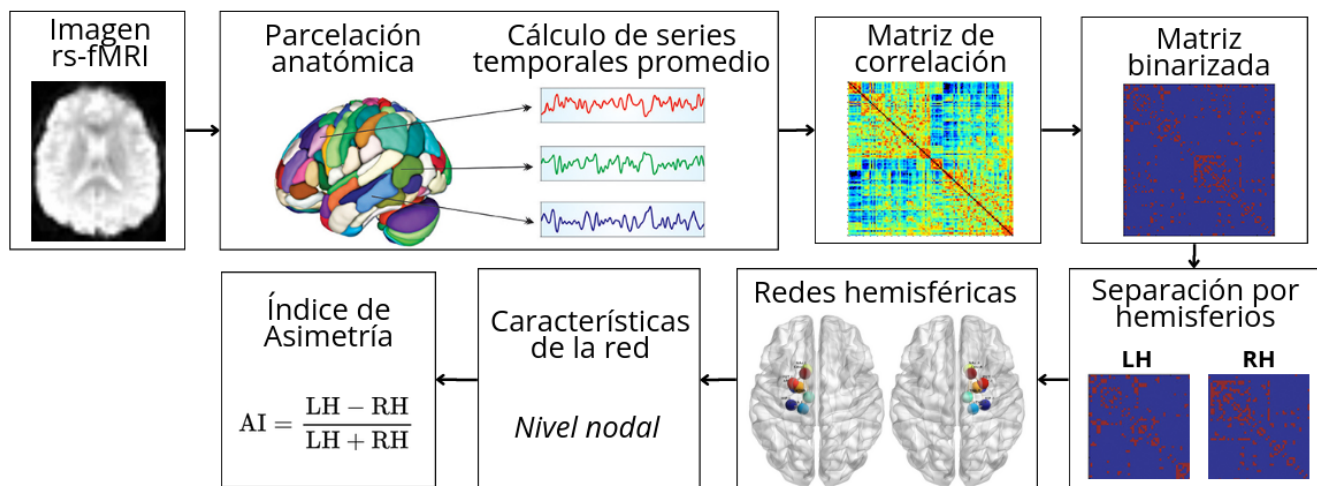


Fig. 4.20: Metodología empleada para obtener índice de asimetría a partir de la conectividad funcional. Adaptado de [108].

4.3.4 Análisis estadístico

Para evaluar los resultados obtenidos del índice de asimetría (AI), se aplicaron métodos estadísticos con el objetivo de analizar si la edad influye en los cambios de asimetría cerebral. Para ello, se realizó un análisis de componentes principales (PCA) con el fin de reducir la dimensionalidad de los datos de AI en las tres modalidades de imagen y capturar los componentes más relevantes. Se utilizó un archivo en formato CSV con la estructura (filas: sujetos, columna: valores de AI (para cada región, fascículo o métrica de grafo)).

En el caso de la materia gris, se trabajó con tres matrices: área superficial y espesor cortical medio

(725 (sujetos) \times 34 (valor de AI por cada región)) y volumen (725 \times 6). Para la materia blanca, se analizaron diez matrices: cinco correspondientes a métricas promedio (AD, MD, RD, FA y QA) en fibras largas (412 (sujetos) \times 16 (valor de AI por cada fascículo)) y cinco correspondientes a las mismas métricas en fibras cortas (412 (sujetos) \times 73 (valor de AI por cada fascículo)). Para el análisis de la conectividad funcional se cuenta con matrices: de (725 (sujetos) \times 42 (valor de AI por cada nodo)) para la métrica de centralidad de intermediación, centralidad de cercanía, grado, vector propio, eficiencia local, coeficiente de agrupamiento y eficiencia nodal, mientras que para la longitud del camino más corto una matriz de (725 (sujetos) \times 1764 (valor de AI por cada par de nodo)).

Para aplicar PCA, primero los datos fueron escalados y se construyó una matriz de correlación entre las variables. Se verificó que cada variable tuviera al menos un coeficiente de correlación mayor a 0.3 con alguna otra, lo que garantiza una relación suficiente entre las variables para aplicar el análisis, en el caso de que alguna variable no lo cumpliera fueron descartadas. Para determinar el número de componentes a retener, se utilizó el criterio de Kaiser (eigenvalor mayor a 1) y se analizó el gráfico de scree. A continuación, se obtuvieron las cargas de los componentes y se aplicó una rotación ortogonal del tipo varimax para facilitar la interpretación de los resultados. Finalmente, se calcularon los puntajes (scores) correspondientes a cada componente principal, y cada variable fue asignada al componente en el que presentaba la mayor carga, es decir, donde tenía la mayor contribución.

Para evaluar el impacto de la edad, se utilizó un modelo de regresión lineal robusta (RLM), en el cual las variables independientes fueron los puntajes (scores) de los componentes principales y la variable dependiente fue la edad. A partir de este modelo, se obtuvieron el coeficiente asociado a la edad, el valor p y el pseudo- R^2 . Dado que se realizaron múltiples pruebas (una por cada componente), se aplicó la corrección de Bonferroni, dividiendo el valor de significancia (0.05) entre el número total de comparaciones.

Finalmente, para explorar la relación entre los datos estructurales y funcionales, se implementó una regresión multivariada. En este análisis, las variables predictoras fueron los scores de los componentes principales obtenidos del análisis de la materia gris y blanca, mientras que la variable objetivo correspondió a los scores de los componentes principales derivados del análisis de la conectividad funcional. El objetivo fue predecir y evaluar la relación entre ambas modalidades.

4.4 Discusión

La elección de limitar el número de sujetos para los análisis de dMRI se debe principalmente al tiempo requerido para procesar estos datos, los cuales son intensivos computacionalmente, además, el

sitio de descarga estuvo deshabilitado durante aproximadamente cinco meses, lo que impidió continuar con la descarga de datos y, por lo tanto, hizo imposible incluir más sujetos en el análisis.

Se decidió seleccionar 100 parcelas del atlas de parcelación cortical de Schaefer, para la parcelación, anatómica debido a su balance óptimo entre resolución y manejabilidad. Esta cantidad de parcelas permite una representación adecuada de las diferentes regiones cerebrales, facilitando la captura de variaciones en la conectividad funcional, sin complicar excesivamente el análisis.

Definir la metodología fue un paso fundamental para cumplir con los objetivos de esta investigación. La elección de las herramientas utilizadas se basó en un análisis detallado del estado del arte, con el objetivo de seleccionar técnicas actualizadas y respaldadas por la literatura. Este proceso permitió identificar los enfoques más adecuados para estudiar la asimetría cerebral desde la conectividad estructural y funcional.

Aunque en la literatura se pueden encontrar diferentes fórmulas para el cálculo del índice de asimetría, la elección de una fórmula particular no afecta los resultados en sí, sino que influye en la interpretación de los resultados.

Capítulo 5. Resultados

5.1 Introducción

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos tras aplicar el análisis de componentes principales (PCA) y el modelo de regresión lineal robusta (RLM) para evaluar la relación entre la edad y el score obtenido a partir del índice de asimetría (AI). Además, se reporta la asimetría promedio de aquellas regiones cuya variación con la edad resultó estadísticamente significativa según el análisis con PCA, considerando dichas regiones que conforman los componentes principales (PC).

5.2 Asimetría de la materia gris

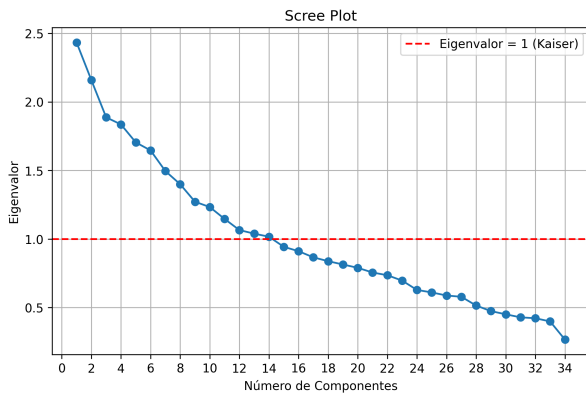
5.2.1 Área Superficial

Para la métrica de área superficial se seleccionaron un total de 14 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 62.66 % de la varianza acumulada. El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.21a. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.003571$. Al aplicar el modelo RLM a los 14 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 2.64 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0264$). Sin embargo, solo uno de los 14 componentes resultó estadísticamente significativo (p-value = 0.002). Este componente corresponde al componente 14.

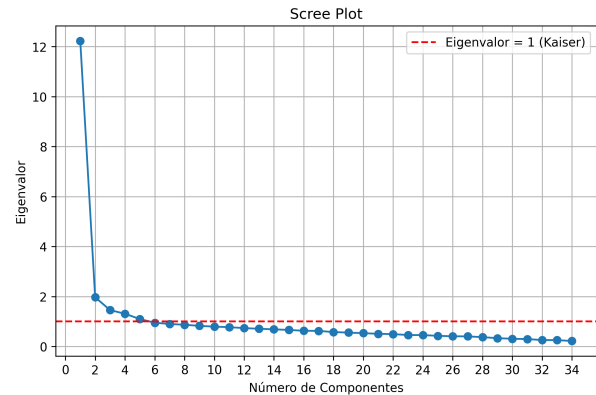
Las regiones que componen el PC14 son entorrinal y frontal pole, estas se encuentran ubicadas en los lóbulos temporal y frontal. La figura 5.22 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.23 se observan ambas regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

En la tabla 5.10 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.1), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se

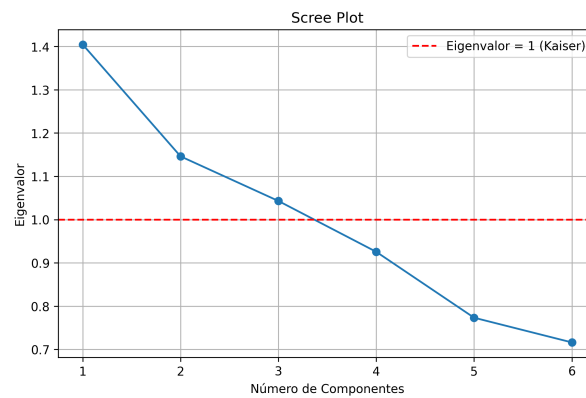
destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.11 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.



(a) Área superficial



(b) Espesor cortical medio



(c) Volumen

Fig. 5.21: Gráfico de scree para las métricas de la materia gris.

Al comparar estos hallazgos con estudios previos, se observa concordancia. Por ejemplo, en un estudio que analizó datos de sujetos entre 4 y 89 años [79], se encontró una correlación débil entre la edad y la asimetría del área superficial en la corteza entorrinal. Este resultado es consistente con los hallazgos de esta tesis, ya que también se observó un cambio con la edad en esta región, donde el componente asociado a esta región explicó un 2.64 % de la variabilidad atribuida a la edad, lo cual se asocia a una correlación débil. Asimismo en [109] se reportaron asimetrías significativas hacia la izquierda en varias regiones corticales, incluyendo la corteza entorrinal, lo cual también coincide con los resultados obtenidos en la tesis, donde esta región presentó una asimetría hacia la izquierda en los tres grupos etarios. En

el mismo estudio, los autores identificaron asimetrías significativas hacia la derecha en regiones como el frontal pole, región en la que el análisis que se realizó en la tesis también mostró una asimetría hacia la derecha en los tres grupos etarios.

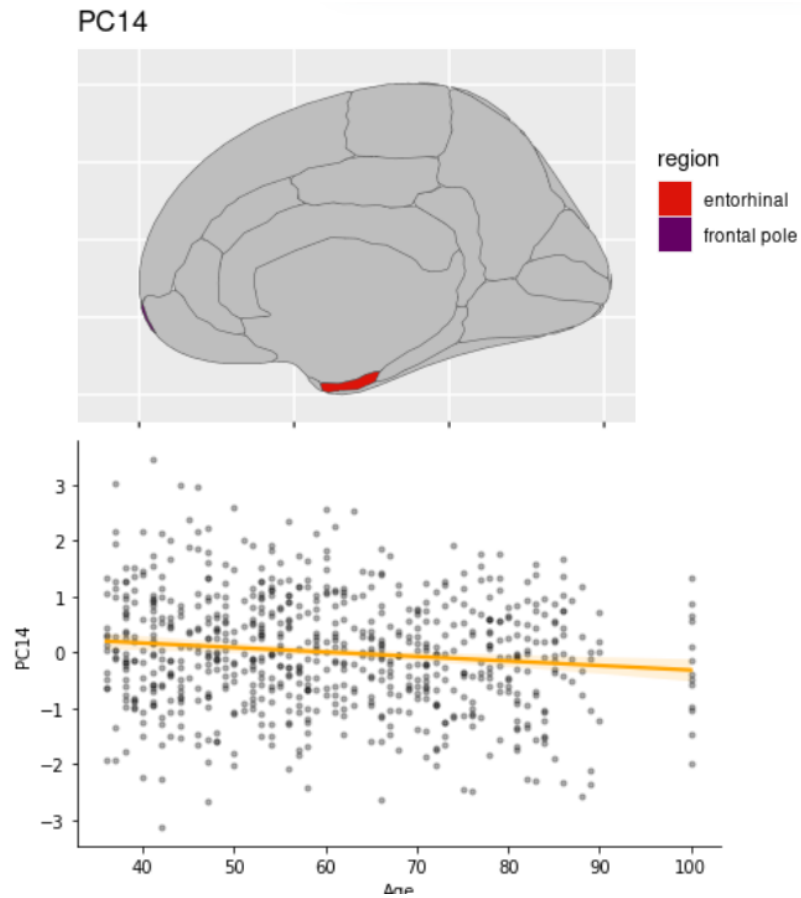


Fig. 5.22: Regiones que componen el componente 14 y su cambio con el aumento de la edad del análisis del área superficial.

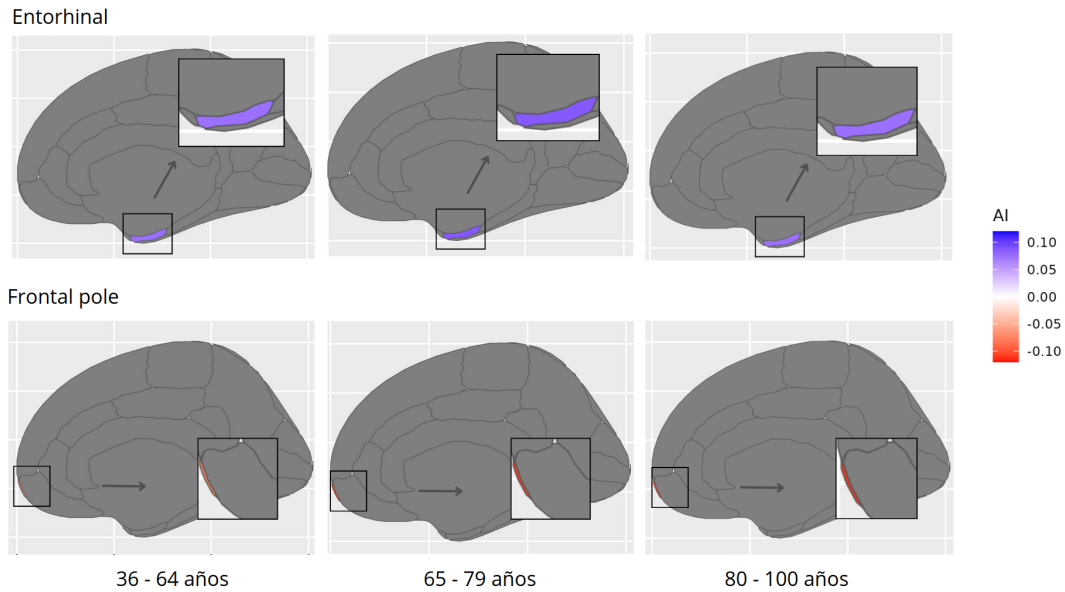


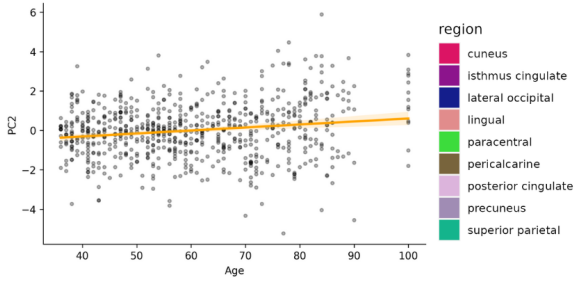
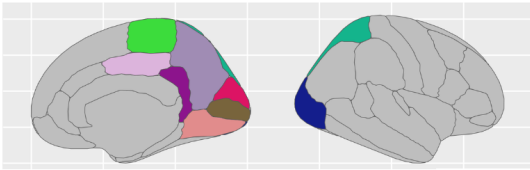
Fig. 5.23: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de área superficial para las regiones entorhinal y frontal pole.

5.2.2 Espesor Cortical Medio

Para la métrica de espesor cortical medio se seleccionaron un total de cinco componentes principales, los cuales explican en conjunto el 53.04 % de la varianza acumulada. El gráfico de scree correspondiente se presenta en la figura 5.21b. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el umbral de significancia se ajustó a un valor de $p < 0.01$. Al aplicar el modelo RLM a los cinco componentes principales, se observó que explicaban un 6.46 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.0646$). De estos, tres componentes resultaron estadísticamente significativos: PC2 ($p\text{-value} \approx 0$), PC3 ($p\text{-value} = 0.0002$) y PC5 ($p\text{-value} = 0.0008$).

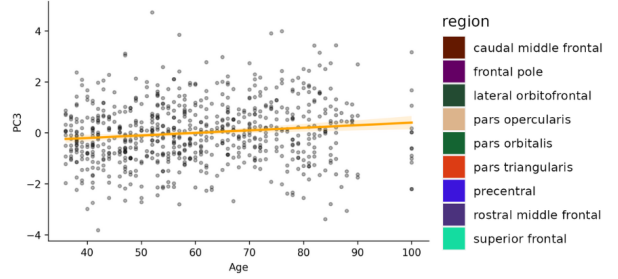
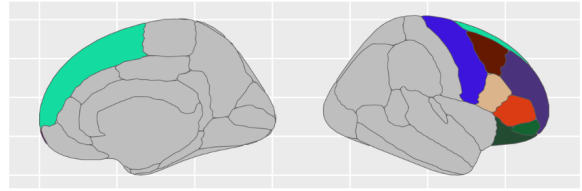
El PC2 estuvo compuesto por nueve regiones: lateral occipital, isthmus cingulate, superior parietal, pericalcarine, paracentral, lingual, cuneus, posterior cingulate y precuneus. La figura 5.24a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y la variación del componente en relación con el aumento de la edad. En la figura 5.25 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

PC2



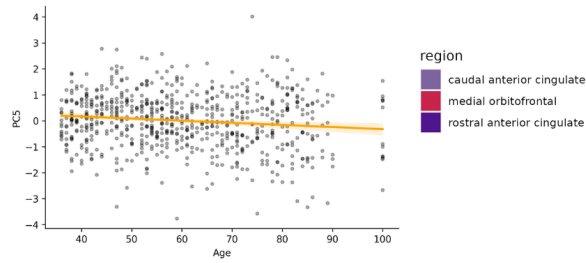
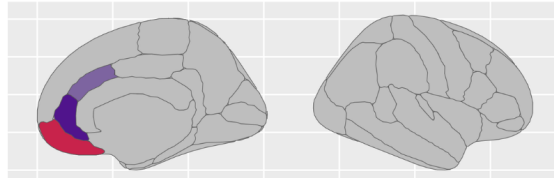
(a) PC2

PC3



(b) PC3

PC5



(c) PC6

Fig. 5.24: Regiones que conforman los PC del espesor cortical medio.

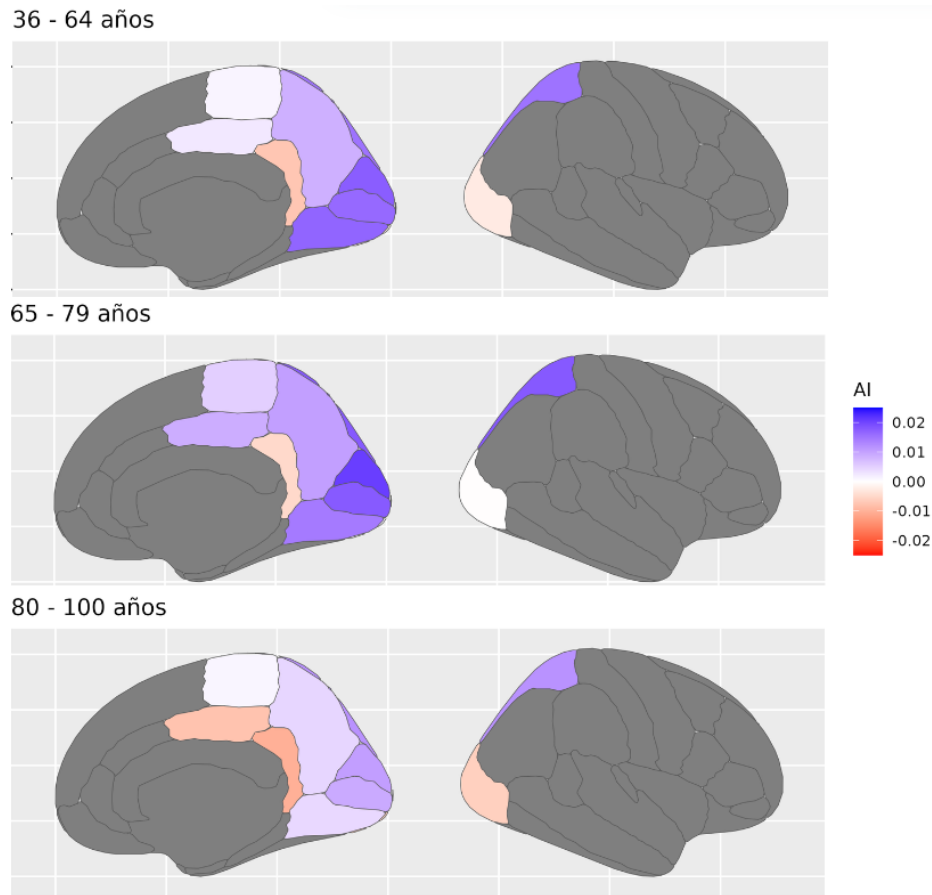


Fig. 5.25: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de espesor cortical medio para las regiones que componen el componente 2.

El PC3 estuvo compuesto por nueve regiones: frontal pole, superior frontal, lateral orbitofrontal, precentral, pars orbitalis, caudal middle frontal, rostral middle frontal, pars opercularis y pars triangularis. La figura 5.24b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y la variación del componente en relación con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.26 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

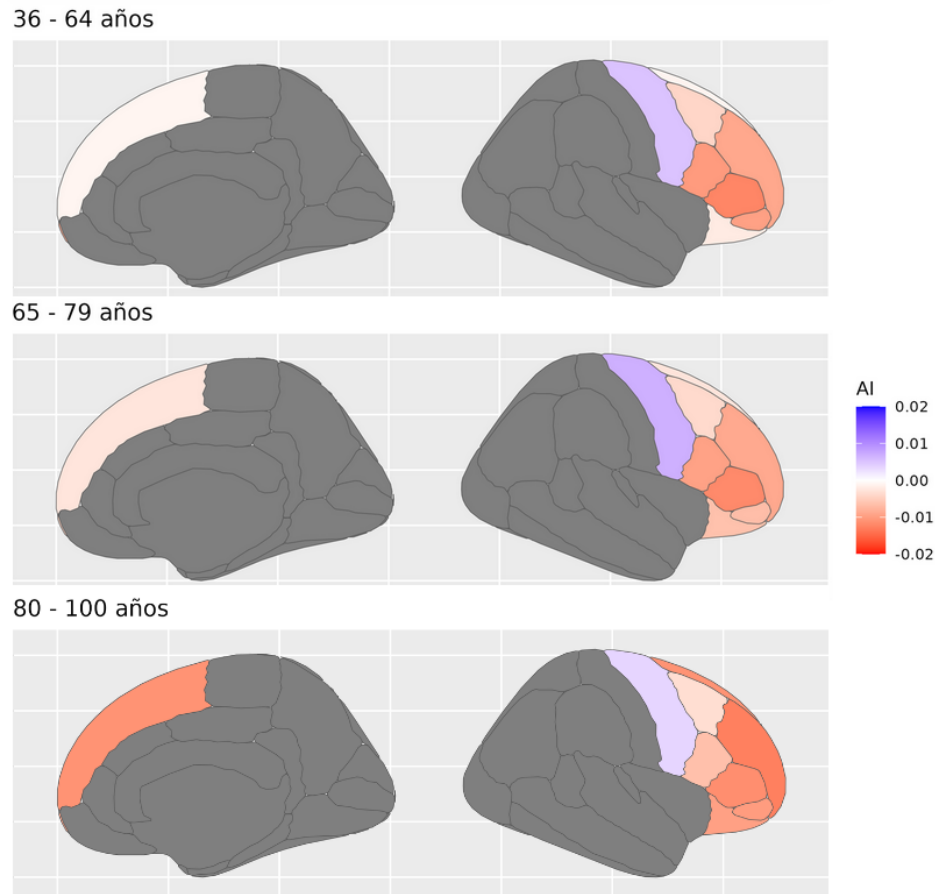


Fig. 5.26: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de espesor cortical medio para las regiones que componen el componente 3.

El PC5 estuvo compuesto por tres regiones: rostral anterior cingulate, caudal anterior cinguláte y medial orbitofrontal. La figura 5.24c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y la variación del componente en relación con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.27 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

Como en la métrica anterior, en la tabla 5.10 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.1), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.11 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos

etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

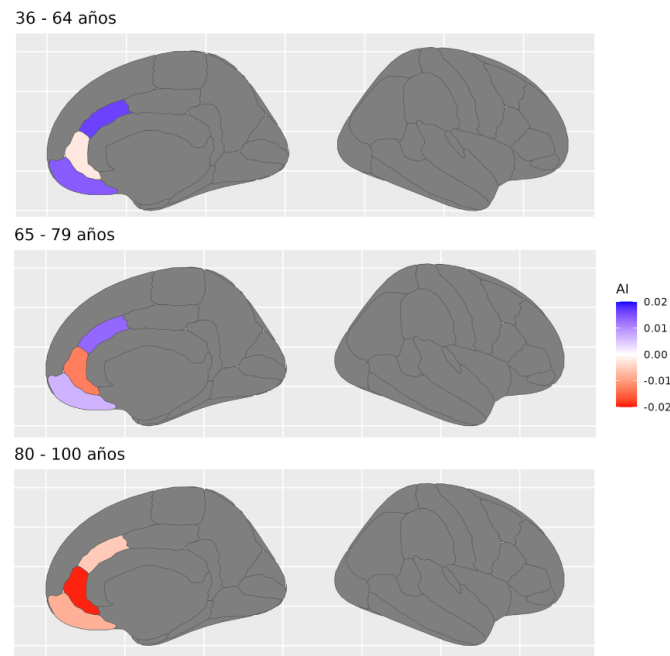


Fig. 5.27: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de espesor cortical medio para las regiones que componen el componente 5.

Los resultados obtenidos en la tesis revelaron diversos patrones de asimetría en el espesor cortical, algunos de los cuales son consistentes con hallazgos reportados previamente en la literatura. Por ejemplo, se observó una disminución en el AI en la región paracentral en el análisis realizado (de manera no lineal), lo cual coincide con lo reportado por [110], quienes reportaron que el AI de esta región tiende a disminuir de manera significativa. Y en [111] se reportó que esta región presenta una asimetría hacia la izquierda, lo cual es consistente con los hallazgos encontrados en la tesis. Además, en [110] reportó que la métrica de espesor cortical disminuía con la edad, en sujetos de 5 a 59 años, lo cual es consistente con lo encontrado en el análisis propuesto, ya que se observó una disminución de esta métrica en la mayoría de los componentes.

En otros estudios [79] [10], se reportaron efectos consistentes de asimetría del espesor cortical hacia la izquierda en el cíngulo, lo cual también se observó en los resultados obtenidos en la tesis. En [79] [112], se observaron asimetrías consistentes hacia la derecha en el giro lingual, sin embargo en los resultados obtenidos en la tesis se encontró lo contrario, una asimetría hacia la izquierda que se evidenció en los tres grupos etarios.

En [10] [111] [113], se identificaron asimetrías significativas hacia la izquierda en el lóbulo superior parietal. De forma consistente, en el análisis realizado en la tesis se encontró una asimetría hacia la izquierda en el lóbulo superior parietal. Mientras que en [10] [109] [114] [115] [113] reportaron una asimetría hacia la derecha en el área lateral occipital. De forma coherente con estos hallazgos, se observó en el análisis de la tesis una asimetría hacia la derecha en la corteza lateral occipital.

Al comparar los resultados con [109], se observan tanto coincidencias como discrepancias. Dicho estudio reportó asimetrías significativas hacia la izquierda en el espesor cortical de las regiones rostral anterior cingulate, isthmus cingulate y caudal anterior cingulate. En contraste, los resultados obtenidos del análisis implementado en la tesis mostraron una asimetría hacia la derecha en el rostral anterior cingulate y el isthmus cingulate, y hacia la izquierda en el caudal anterior cingulate. Por otro lado, [109] también identificaron asimetrías hacia la derecha en regiones como pars opercularis y pars triangularis, consistente con [112]. Lo cual presenta concordancia con los resultados obtenidos en la tesis, ya que también se mostraron asimetrías hacia la derecha en las regiones pars opercularis y pars triangularis, en los tres grupos etarios.

En [114], se observaron asimetrías hacia la derecha en regiones orbitofrontales. En concordancia, se encontró una asimetría hacia la derecha en el lateral orbitofrontal. Al comparar los resultados con [112], se observan concordancias. En dicho estudio se identificaron asimetrías hacia la derecha en el giro frontal superior, región que también presentó asimetría derecha en el análisis propuesto. En lo reportado por [111], identificaron una asimetría significativa hacia la izquierda en el giro precentral, lo que es concordante con los hallazgos de este trabajo.

Además, en el análisis del espesor cortical medio se observó un patrón frontal-occipital, consistente en la mayoría de las regiones, a excepción de 4 regiones (medial orbitofrontal, precentral, caudal anterior cingulate y lateral occipital) de un total de 17, que es consistente con lo reportado en la literatura. Este patrón ha sido asociado con el torque de Yakovlev [116], donde la región frontal tiende a presentar un mayor espesor en el hemisferio derecho, mientras que la región occipital muestra un incremento hacia el hemisferio izquierdo. Esto ha sido descrito en estudios previos que analizan el espesor cortical, como el realizado por [113]. En la Figura 5.28 se puede observar este patrón durante el envejecimiento, que muestra las regiones que presentaron una asociación significativa con la edad en la métrica de espesor cortical medio, donde las regiones que se ven en color rojo presentan una asimetría hacia la derecha, y en azul hacia la izquierda.

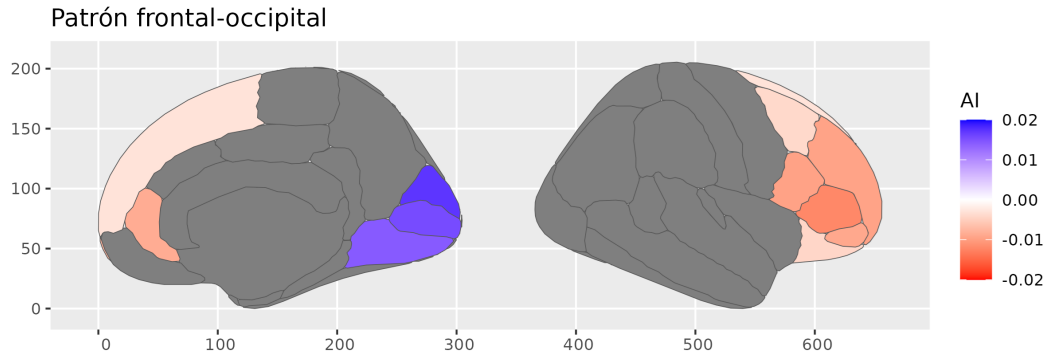


Fig. 5.28: Patrón fronto-occipital en la métrica de espesor cortical medio.

5.2.3 Volumen

Para la métrica de volumen se seleccionaron un total de 3 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 59.81 % de la varianza acumulada. El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.21c. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0167$. Al aplicar el modelo RLM a los 3 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 7.13 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.0713$). Donde dos componentes resultaron significativos, PC1 y PC3 ($p\text{-value} \approx 0$).

El PC1 estuvo compuesto por 3 regiones: putamen, pallidum y accumbens-area. La figura 5.21c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y su variación en relación con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.30 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

El PC3 estuvo compuesto por una sola región: caudate. La figura 5.31 muestra la ubicación anatómica de esta región y su variación en relación con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.32 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios. Debido a que el cambio en el AI fue muy bajo, se mantuvo casi estable, no se observa una diferencia en el color.

La figura 5.31 muestra la ubicación anatómica de esta región y su variación en relación con el aumento de la edad. Y en la figura 5.32 se observan las regiones junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

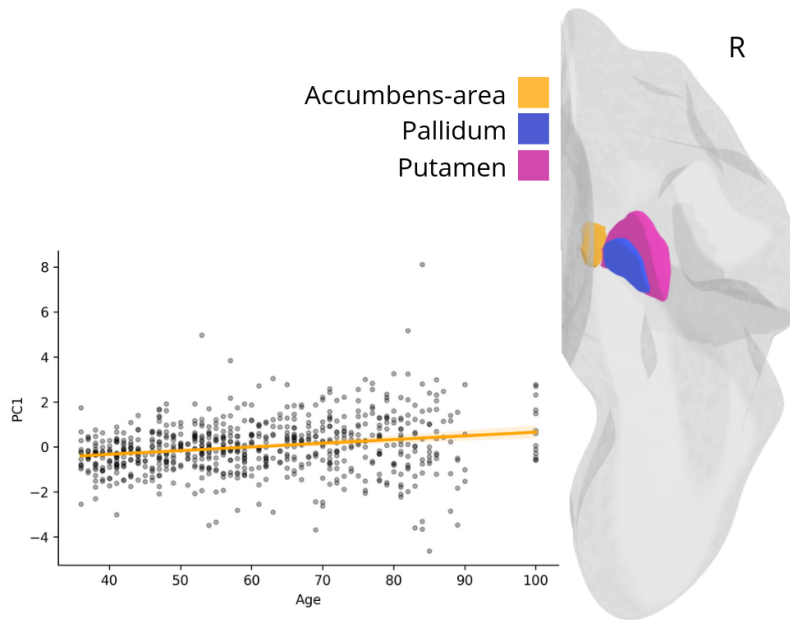


Fig. 5.29: Regiones que componen el componente 1 y su cambio con el aumento de la edad del análisis del volumen.

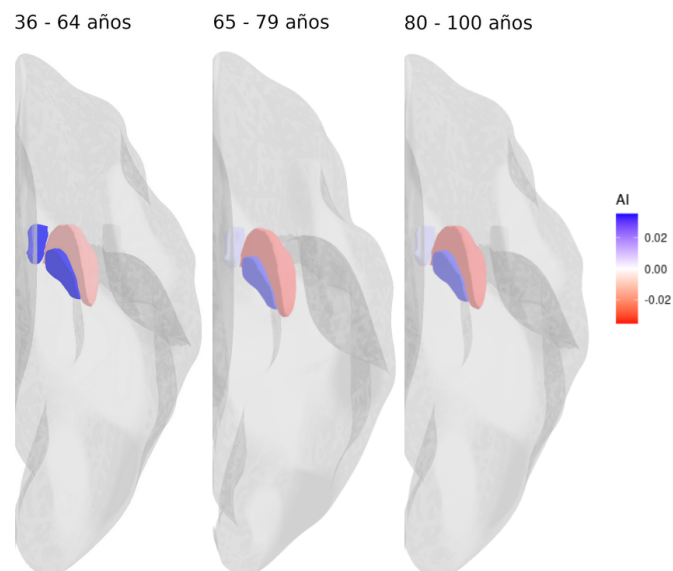


Fig. 5.30: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de volumen para las regiones putamen, pallidum y accumbens-area que componen el componente 1.

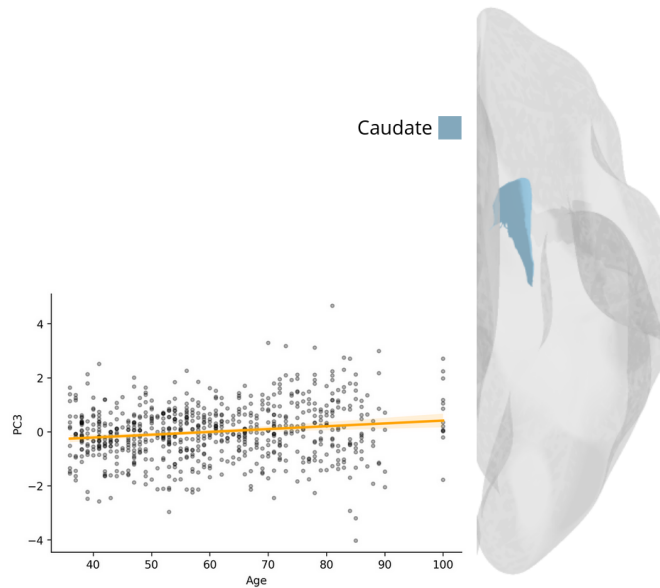


Fig. 5.31: Regiones que componen el componente 3 y su cambio con el aumento de la edad del análisis del volumen.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.10 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.1), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.11 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

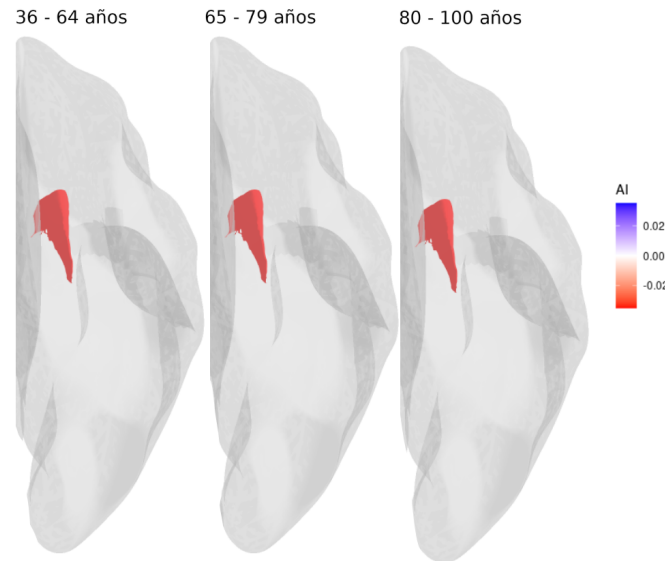


Fig. 5.32: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de volumen para las región caudate que compone el componente 3.

Los resultados revelaron diversos patrones de asimetría en el volumen, algunos de los cuales son consistentes con hallazgos reportados previamente por la literatura.

En [117] observaron, que independientemente de las diferencias entre bases de datos, el accumbens presentaba las estimaciones más variables del AI, mientras que el caudate mostraba la menor variabilidad. En los resultados obtenidos en este trabajo se observó que el accumbens fue también la estructura subcortical que mostró mayor variabilidad en la asimetría con la edad, demostrado con un cambio en la dirección del AI promedio en el tercer grupo etario. Por otro lado, el caudate mostró una asimetría consistente hacia la derecha en los tres grupos etarios, reforzando la idea de su estabilidad a lo largo del envejecimiento.

En la literatura también se ha reportado un cambio hacia una asimetría hacia la izquierda en el putamen con el envejecimiento [113] [117]. En contraste, en los resultados obtenidos en la tesis se observó una asimetría hacia la derecha en esta estructura subcortical, la cual se mantuvo constante a lo largo del envejecimiento en los tres grupos etarios analizados.

Área superficial	Regiones	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65 -79	80-100	
PC14	entorrinal frontal pole	-	-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i> ↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i> ↓ <i>AI</i>	NL L
Espesor cortical medio	Regiones	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
PC2	lateral occipital	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	isthmus cingulate				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	superior parietal				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	pericalcarine				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	paracentral				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	lingual				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	cuneus				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	posterior cingulate				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	precuneus				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
PC3	frontal pole	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	superior frontal				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	lateral orbitofrontal				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	precentral				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	pars orbitalis				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	caudal middle frontal				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	rostral middle frontal				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	pars opercularis				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	pars triangularis				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC5	rostral anterior cingulate	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	caudal anterior cingulate				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	medial orbitofrontal				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
Volumen	Regiones	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
PC1	putamen	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	pallidum				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	accumbens-area				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC3	caudate	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L

Tabla 5.10: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la materia gris. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Área superficial	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC14 (2 regiones)	entorrinal frontal pole	←AI (0.0625) →AI (-0.0986)	←AI (0.0719) →AI (-0.1087)	←AI (0.0620) →AI (-0.1118)
Espesor cortical medio	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2 (9 regiones)	lateral occipital	→AI (-0.0027)	→AI (-0.0002)	→AI (-0.0062)
	isthmus cingulate	→AI (-0.0074)	→AI (-0.0050)	→AI (-0.0103)
	superior parietal	←AI (0.0152)	←AI (0.0180)	←AI (0.0117)
	pericalcarine	←AI (0.0162)	←AI (0.0178)	←AI (0.0090)
	paracentral	←AI (0.0012)	←AI (0.0051)	←AI (0.0011)
	lingual	←AI (0.0167)	←AI (0.0144)	←AI (0.0041)
	cuneus	←AI (0.0175)	←AI (0.0207)	←AI (0.0104)
	posterior cingulate	←AI (0.0024)	←AI (0.0088)	→AI (-0.0078)
	precuneus	←AI (0.0085)	←AI (0.0103)	←AI (0.0045)
PC3 (9 regiones)	frontal pole	→AI (-0.00851)	→AI (-0.00482)	→AI (-0.00975)
	superior frontal	→AI (-0.00104)	→AI (-0.00273)	→AI (-0.0111)
	lateral orbitofrontal	→AI (-0.00214)	→AI (-0.00639)	→AI (-0.00980)
	precentral	←AI (0.00514)	←AI (0.00675)	←AI (0.00359)
	pars orbitalis	→AI (-0.00971)	→AI (-0.00677)	→AI (-0.0102)
	caudal middle frontal	→AI (-0.00429)	→AI (-0.00390)	→AI (-0.00345)
	rostral middle frontal	→AI (-0.00905)	→AI (-0.00889)	→AI (-0.0129)
	pars opercularis	→AI (-0.0103)	→AI (-0.00959)	→AI (-0.00658)
	pars triangularis	→AI (-0.0123)	→AI (-0.0119)	→AI (-0.0115)
PC5 (3 regiones)	rostral anterior cingulate	→AI (-0.00245)	→AI (-0.0130)	→AI (-0.0260)
	caudal anterior cingulate	←AI (0.0163)	←AI (0.0131)	→AI (-0.00745)
	medial orbitofrontal	←AI (0.0142)	←AI (0.00654)	→AI (-0.0111)
Volumen	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC1 (3 regiones)	putamen	→AI (-0.00967)	→AI (-0.0131)	→AI (-0.0134)
	pallidum	←AI (0.0298)	←AI (0.0187)	←AI (0.0178)
	accumbens-area	←AI (0.0317)	←AI (0.0059)	→AI (-0.000891)
PC3 (1 región)	caudate	→AI (-0.0298)	→AI (-0.0293)	→AI -0.0275

Tabla 5.11: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de área superficial, espesor cortical medio y volumen.

5.3 Asimetría de la materia blanca

5.3.1 Anisotropía Fraccional

- Fibras Cortas de asociación

Para la métrica promedio de anisotropía fraccional se seleccionaron un total de 20 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 64.96 % de la varianza acumulada (0.6496). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.33a. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0025$. Al aplicar el modelo RLM a los 20 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 26.96 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.2696$). Un total de 6 componentes resultó estadísticamente significativo: PC3 (p-value = 0.0008), PC7 (p-value ≈ 0), PC8 (p-value ≈ 0), PC12 (p-value ≈ 0), PC13 (p-value = 0.0003) y PC15 (p-value = 0.0004).

El PC3 estuvo compuesto por 5 fascículos: LOF-LOF_0, LOF-LOF_1, LOF-RMF_0, LOF-Or_0 y LOF-FPol_0. La figura 5.34a muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.35a se observan los fascículos junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en el espesor cortical, se observa que la región lateral orbitofrontal aparece tanto en esa métrica como en la de FA. En el caso de los fascículos asociados a esta región, cinco presentan asimetría significativa con la edad: tres hacia la izquierda y dos hacia la derecha. En cambio, en la métrica del espesor cortical la asimetría se manifiesta hacia la derecha.

El PC7 estuvo compuesto por 2 fascículos: PrCu-SP_0 y Or-Tr_0. La figura 5.34b muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.35b se observan los fascículos junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

Al comparar el componente PC7 con los resultados de la materia gris, se observa que la región precuneus es consistente entre la métrica de espesor cortical y la de FA, mostrando en ambos casos una tendencia de asimetría hacia la izquierda. Asimismo, en la región pars orbitalis también se evidencia una relación entre ambas métricas: mientras que el espesor cortical presenta una asimetría hacia la derecha, la FA muestra una asimetría hacia la izquierda.

El PC8 estuvo compuesto por 4 fascículos: PoC-SM_0, SM-SM_0, PoC-PoC_0 Y PrC-PrC_0. La figura 5.34c muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y el cambio del componente con el

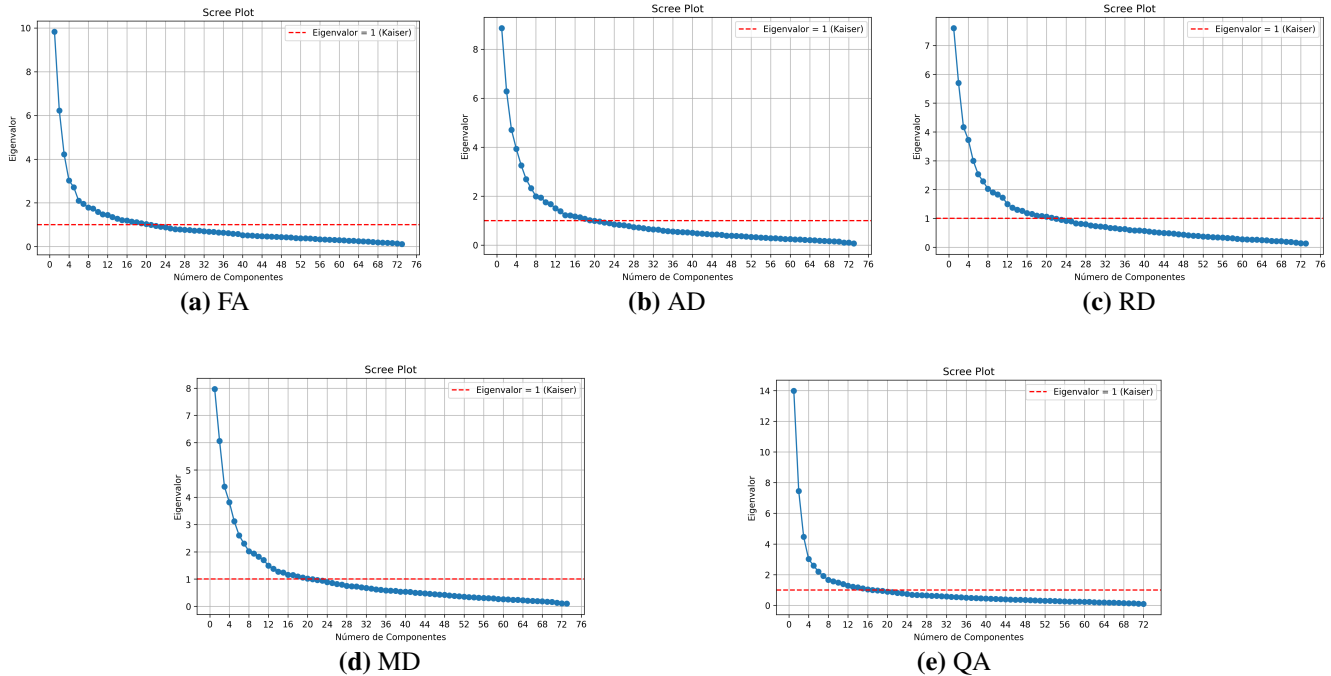


Fig. 5.33: Gráfico de scree para las métricas de la materia blanca, para fibras cortas.

aumento de la edad. Además, en la figura 5.35c se observan los fascículos junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

Al comparar los fascículos significativos del PC8, se observa que la región precentral resulta significativa tanto en la FA como en el espesor cortical. En el caso de la FA, la asimetría presenta un cambio desde la izquierda hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical se mantiene una asimetría hacia la izquierda de forma consistente en los tres grupos etarios.

El PC12 estuvo compuesto por 3 fascículos: CMF-PrC_1, CMF-PrC_0 y PoC-PrC_5. La figura 5.34d muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.35d se observan los fascículos junto con el cambio en su asimetría promedio a lo largo de los distintos grupos etarios.

Al comparar los fascículos significativos del PC12 con las métricas de la materia gris, se observa que la región caudal middle frontal es significativa tanto en la FA como en el espesor cortical medio. En la FA, ambos fascículos presentan una asimetría hacia la izquierda, mientras que en el espesor cortical promedio la asimetría se manifiesta hacia la derecha.

El PC13 estuvo compuesto por 6 fascículos: IP-IP_1, IT-LO_0, LO-LO_0, IP-LO_1, IP-MT_1 e IP-MT_0. La figura 5.34e muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.35e muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

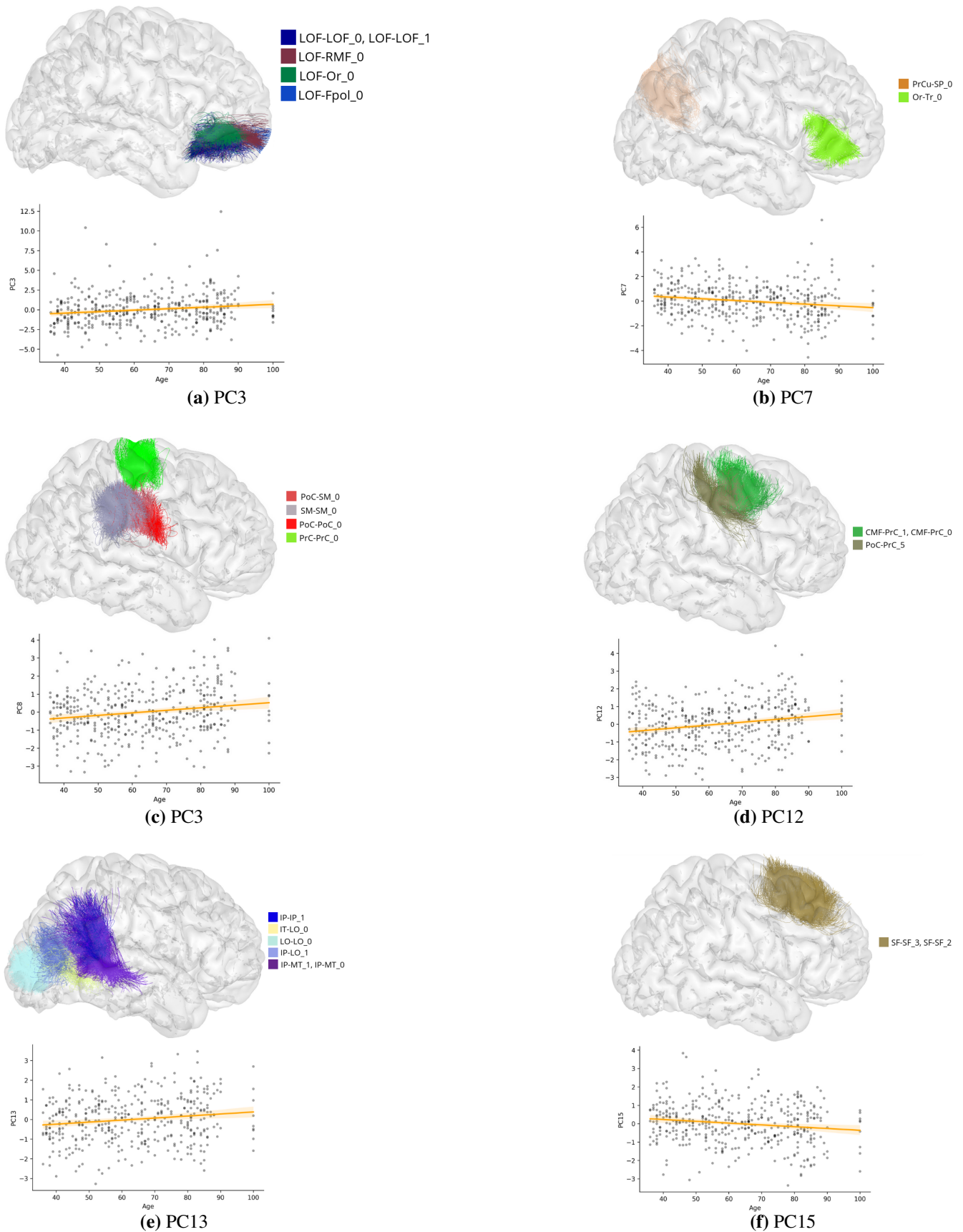


Fig. 5.34: Regiones que conforman los PC del análisis de la métrica promedio de FA para fibras cortas.

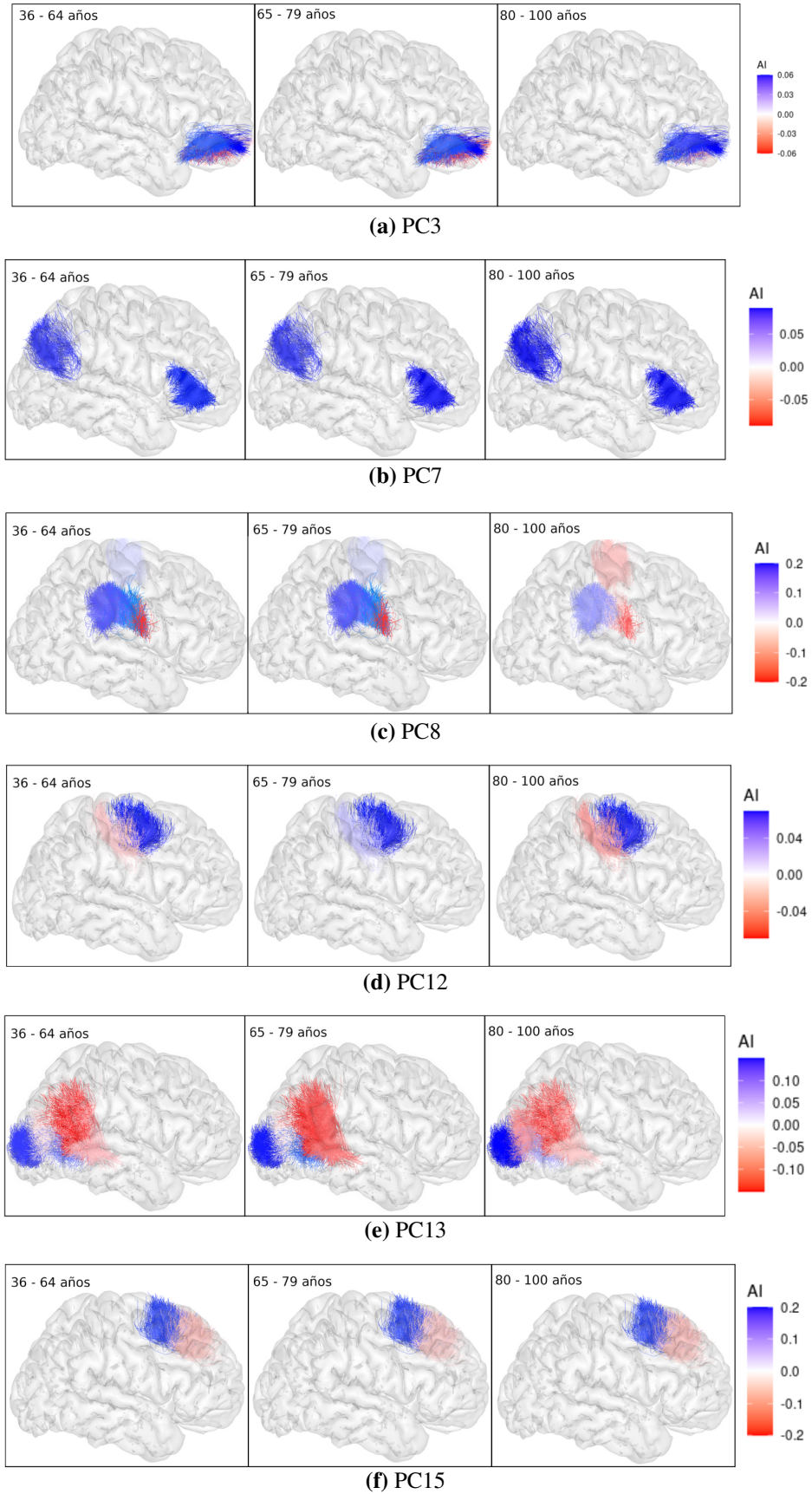


Fig. 5.35: Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de FA, para fibras cortas.

El PC15 estuvo compuesto por 2 fascículos: SF-SF_2 y SF-SF_3. La figura 5.34f muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, en la figura 5.35f muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar el PC15 con las métricas de la materia gris, se observa que la región superior frontal resulta significativa tanto en la FA como en el espesor cortical medio. En ambos fascículos, la FA muestra una asimetría hacia la derecha, patrón que también se repite en el espesor cortical medio.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.12 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.2), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.13 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

■ Fibras Largas

Para la métrica promedio de anisotropía fraccional para fibras largas se seleccionaron un total de 6 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 67.69 % de la varianza acumulada (0.6769). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.36a. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0083$. Al aplicar el modelo RLM a los 6 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 4.47 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.0447$). Solo un componente resultó estadísticamente significativo: PC6 ($p\text{-value} = 0.0038$).

El PC6 estuvo compuesto por 2 fascículos: THAL_OCC e IL. La figura 5.37 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.38 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar los fascículos que componen el PC6, se observa que las radiaciones talámicas posteriores u occipitales, que conectan las partes caudales del tálamo con los lóbulos occipital y parietal a través del pedúnculo talámico posterior, la cápsula interna por su brazo posterior y otras regiones

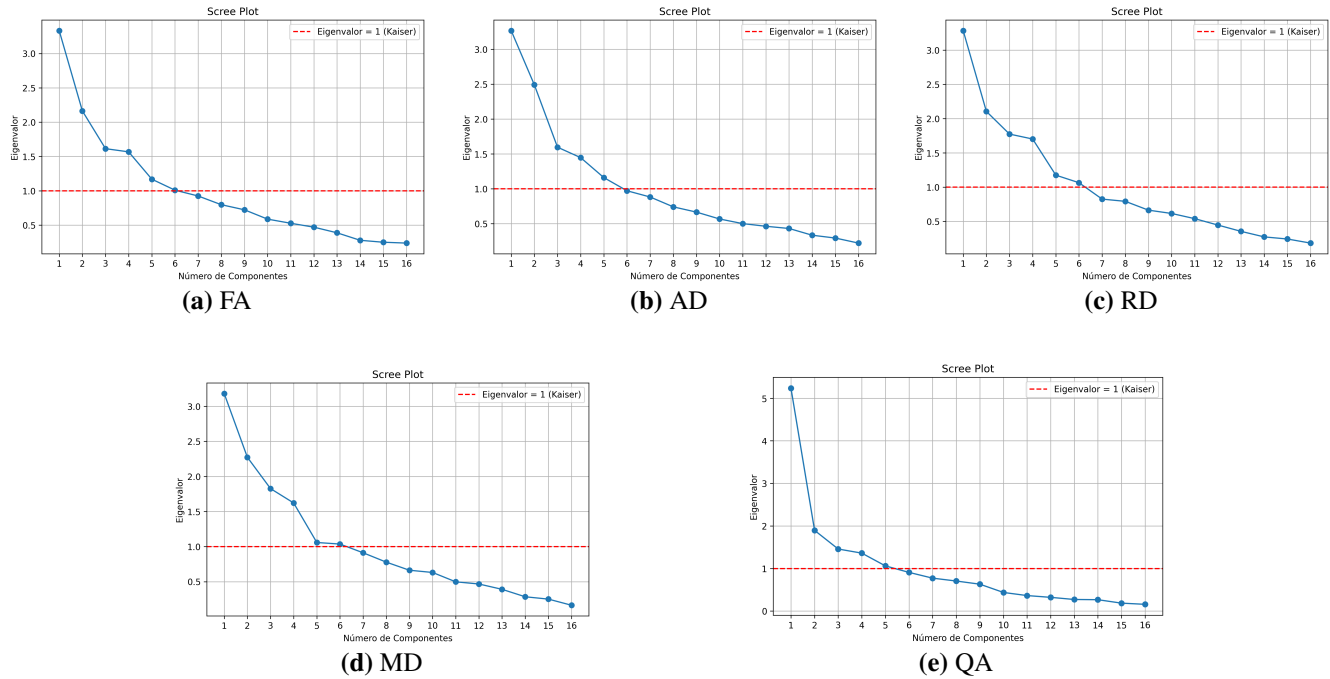


Fig. 5.36: Gráfico de scree para las métricas de la materia blanca, para fibras largas.

de la materia blanca cerebral [118], presenta una asimetría hacia la izquierda. Al comparar con la materia gris, en el espesor cortical medio, se identifican 4 regiones en el lóbulo occipital y 3 en el lóbulo parietal, de las occipitales, una presenta asimetría hacia la derecha y 3 hacia la izquierda. Por su parte, las 3 regiones parietales presentan asimetría hacia la izquierda.

Además, resulta significativo el fascículo inferior longitudinal, que conecta las áreas occipitales y temporo-occipitales con las áreas temporales anteriores [119]. Este fascículo presenta una asimetría que cambia de izquierda a derecha. Al compararlo con las métricas de la materia gris, se identifican cuatro regiones en el lóbulo occipital en el espesor cortical medio, de las cuales tres muestran asimetría hacia la izquierda y una hacia la derecha.

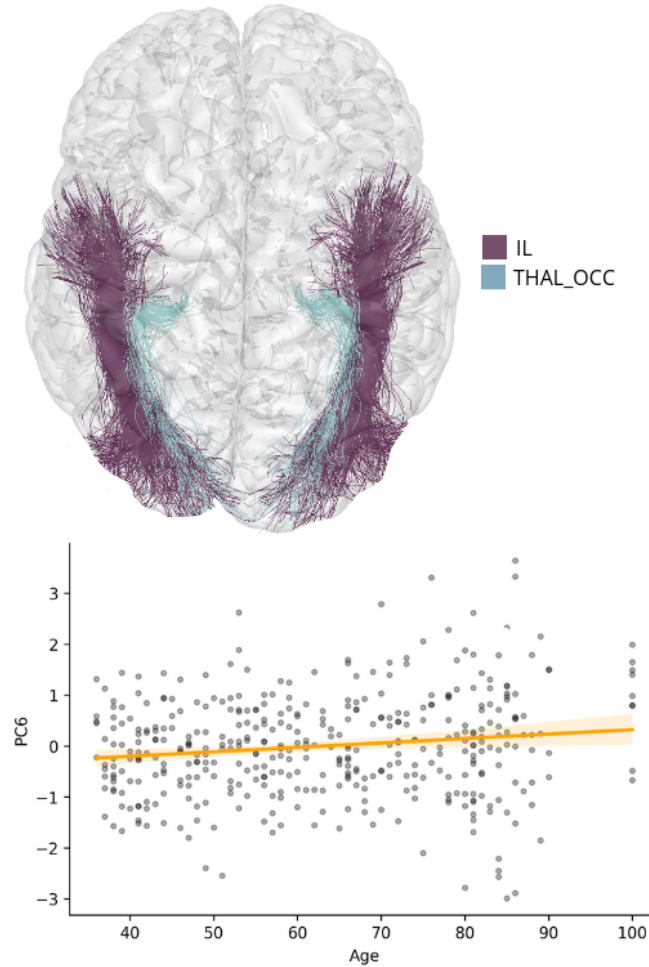


Fig. 5.37: Fascículos que conforman el componente 6 y su cambio con el aumento de la edad del análisis de la métrica promedio de FA para fibras largas.

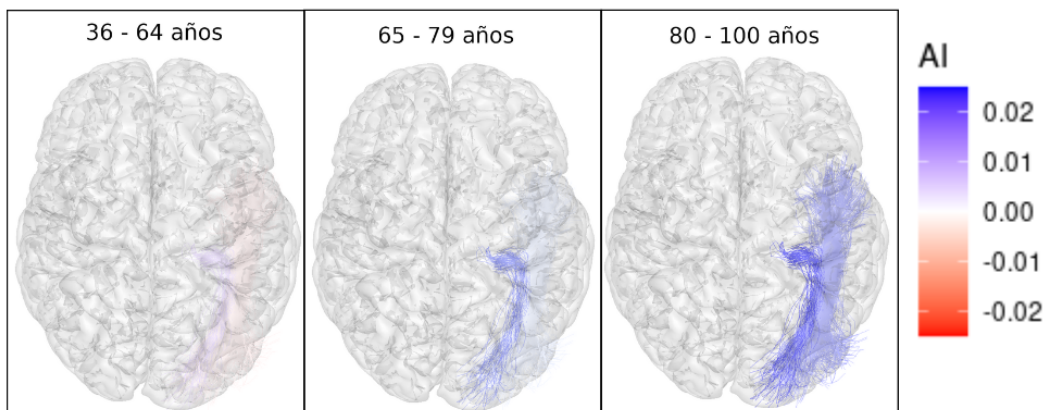


Fig. 5.38: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de FA para el PC6, en fibras largas.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.12 se muestra el cambio esperado en el AI promedio,

derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.2), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.13 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

FA (Cortas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65 -79	80-100	
PC3	LOF-LOF_0	+	+	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	LOF-LOF_1				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	LOF-RMF_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	LOF-Or_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	LOF-FPol_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
PC7	PrCu-SP_0	-	+	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	Or-Tr_0				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
PC8	PoC-SM_0	+	+	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	SM-SM_0				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	PoC-PoC_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	PrC-PrC_0				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
PC12	CMF-PrC_1	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	CMF-PrC_0				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	PoC-PrC_5				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
PC13	IP-IP_1	+	-	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IT-LO_0				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	LO-LO_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IP-LO_1				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IP-MT_1				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	IP-MT_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
PC15	SF-SF_2	-	+	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	SF-SF_3				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
FA (Largas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
PC6	THAL_OCC	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IL				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L

Tabla 5.12: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de FA en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

FA (Cortas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC3 (5 tractos)	LOF-LOF_0	←AI (0.0273)	←AI (0.0229)	←AI (0.0338)
	LOF-LOF_1	→AI (-0.0436)	→AI (-0.0487)	→AI (-0.0258)
	LOF-RMF_0	←AI (0.0561)	←AI (0.0488)	←AI (0.0739)
	LOF-Or_0	←AI (0.0154)	←AI (0.0195)	←AI (0.0368)
	LOF-FPoI_0	→AI (-0.00258)	→AI (-0.0100)	←AI (0.0210)
PC7 (2 tractos)	PrCu-SP_0	←AI (0.0540)	←AI (0.0531)	←AI (0.0922)
	Or-Tr_0	←AI (0.0717)	←AI (0.0834)	←AI (0.0735)
PC8 (4 tractos)	PoC-SM_0	←AI (0.0184)	←AI (0.0108)	→AI (-0.0052)
	SM-SM_0	←AI (0.0756)	←AI (0.0724)	←AI (0.0427)
	PoC-PoC_0	→AI (-0.173)	→AI (-0.135)	→AI (-0.0973)
	PrC-PrC_0	←AI (0.0087)	←AI (0.0055)	→AI (-0.0136)
PC12 (3 tractos)	CMF-PrC_1	←AI (0.0587)	←AI (0.0682)	←AI (0.0509)
	CMF-PrC_0	←AI (0.0676)	←AI (0.0604)	←AI (0.0267)
	PoC-PrC_5	→AI (-0.0013)	←AI (0.0031)	→AI (-0.0263)
PC13 (6 tractos)	IP-IP_1	→AI (-0.0812)	→AI (-0.0669)	→AI (-0.0204)
	IT-LO_0	←AI (0.0102)	←AI (0.0335)	←AI (0.0166)
	LO-LO_0	←AI (0.0593)	←AI (0.0816)	←AI (0.1029)
	IP-LO_1	→AI (-0.0077)	→AI (-0.0067)	←AI (0.0273)
	IP-MT_1	→AI (-0.0987)	→AI (-0.1051)	→AI (-0.0886)
	IP-MT_0	→AI (-0.0371)	→AI (-0.0440)	→AI (-0.0242)
PC15 (2 tractos)	SF-SF_2	→AI (-0.0991)	→AI (-0.0823)	→AI (-0.0959)
	SF-SF_3	→AI (-0.1298)	→AI (-0.1485)	→AI (-0.1787)
FA (Largas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC6 (2 tractos)	THAL_OCC	←AI (0.0053)	←AI (0.0106)	←AI (0.0170)
	IL	→AI (-0.0024)	←AI (0.0005)	←AI (0.0105)

Tabla 5.13: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de FA

5.3.2 Anisotropía Cuantitativa

- Fibras Cortas de asociación

Para la métrica promedio de anisotropía cuantitativa para fibras cortas se seleccionaron un total de

16 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 65.89 % de la varianza acumulada (0.6589). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.33e. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0031$. Al aplicar el modelo RLM a los 16 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 19.20 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.1920$). Un total de 4 componentes resultó estadísticamente significativo: PC7 (p-value ≈ 0), PC8 (p-value = 0.0001), PC12 (p-value = 0.0001) y PC13 (p-value = 0.0001).

El PC7 estuvo compuesto por 6 fascículos: ST-TT_1, IP-IP_0, ST-ST_0, IP-SM_0, IP-SP_0 y SP-SM_0. La figura 5.39a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.40a muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar los fascículos del PC7 con las métricas de la materia gris, se observa que la región superior parietal es coincidente entre la métrica de QA y el espesor cortical medio. En la QA, la región presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical medio la asimetría es hacia la izquierda.

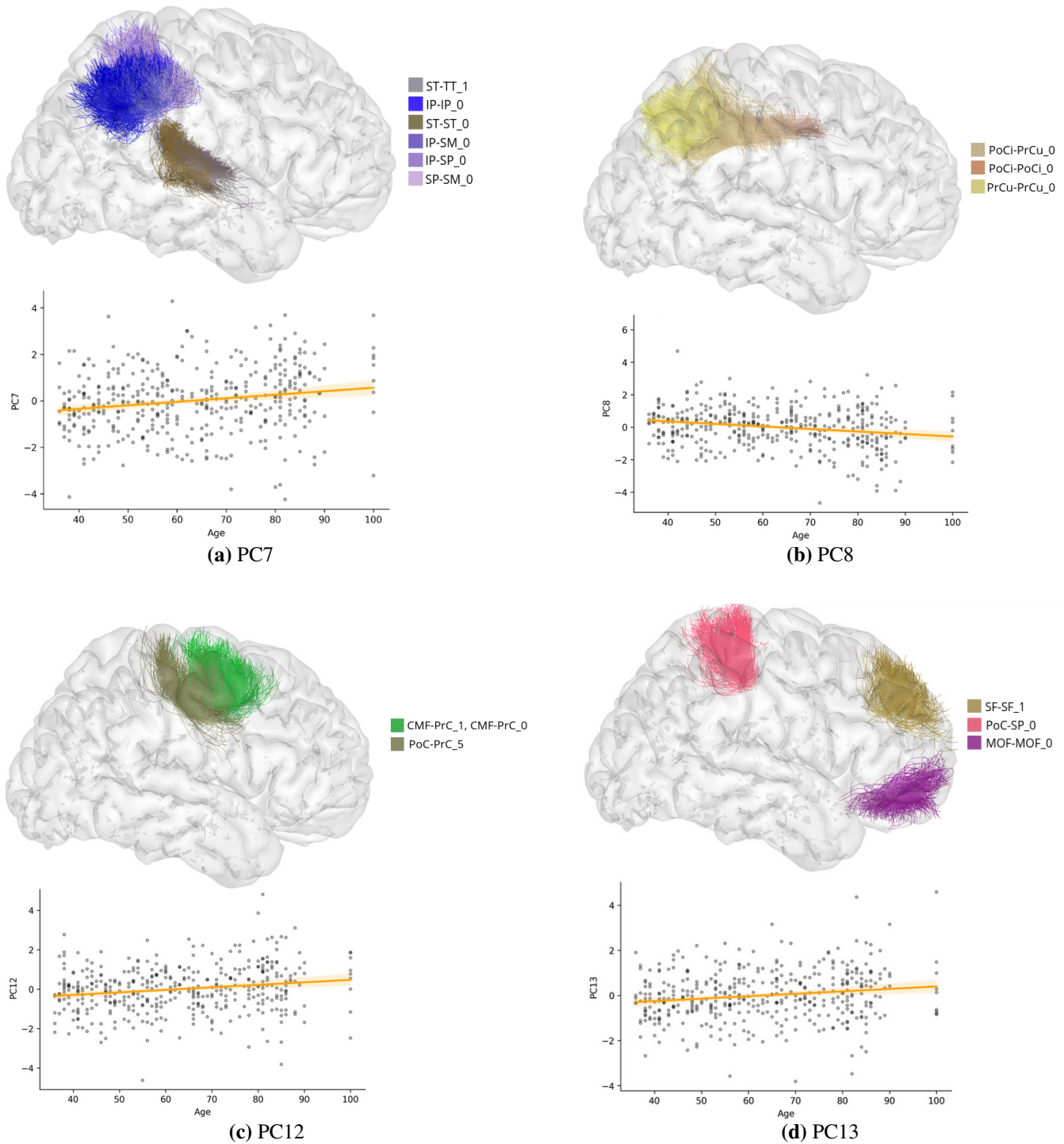


Fig. 5.39: Fascículos que componen los PC del análisis de la métrica promedio de QA para fibras cortas.

El PC8 estuvo compuesto por 3 fascículos: PoCi-PrCu_0, PoCi-PoCi_0 y PrCu-PrCu_0. La figura 5.39b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.40b muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su

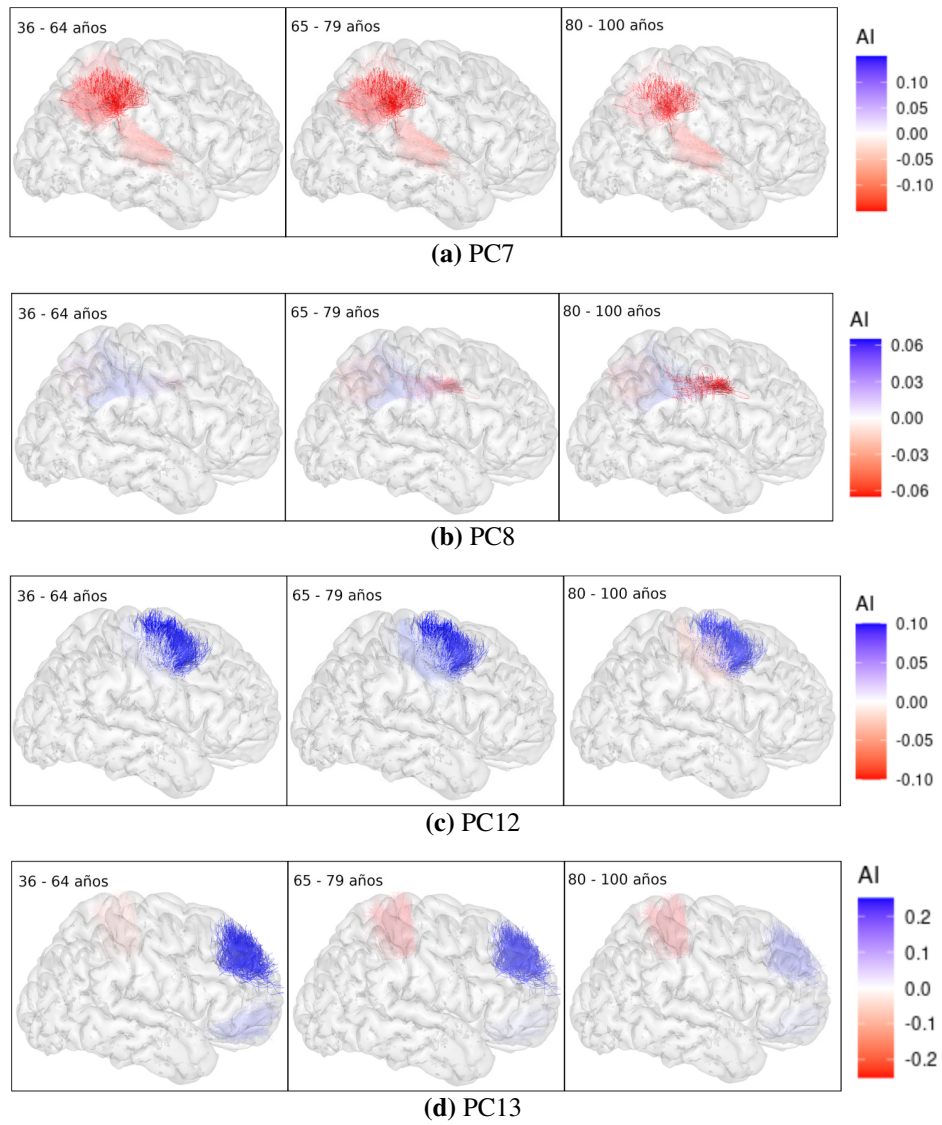


Fig. 5.40: Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de QA para fibras cortas.

variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar el PC8 de la métrica de QA con las métricas de la materia gris, se observa que la región precuneus coincide entre la QA y el espesor cortical medio. En la QA, la región presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical medio la asimetría es hacia la izquierda.

El PC12 estuvo compuesto por 3 fascículos: CMF-PrC_1, CMF-PrC_0 y PoC-PrC_5. La figura 5.39c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.40c muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar los resultados obtenidos entre FA y QA, se observa que el PC12 es el mismo para ambas métricas, mostrando tendencias de asimetría casi idénticas. Solo PoC_PrC_5 presenta una diferencia: en FA muestra asimetría hacia la derecha, mientras que en QA cambia de una asimetría hacia la izquierda a una hacia la derecha. Al comparar con la materia gris, se observa coincidencia con la región caudal middle frontal en el espesor cortical, donde QA presenta asimetría hacia la izquierda, mientras que en el espesor cortical la asimetría es hacia la derecha.

El PC13 estuvo compuesto por 3 fascículos: SF-SF_1, PoC-SP_0 y MOF-MOF_0. La figura 5.39d muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.40d muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar el PC13 con las métricas de la materia gris, se observa que la QA coincide con el espesor cortical en dos regiones. En la región superior frontal, la QA presenta una asimetría hacia la izquierda, mientras que en el espesor cortical la asimetría es hacia la derecha. Asimismo, en la región medial orbitofrontal, la QA muestra una asimetría hacia la izquierda, mientras que en el espesor cortical esta cambia de izquierda a derecha.

■ Fibras Largas

Para la métrica promedio de anisotropía cuantitativa para fibras largas se seleccionaron un total de 5 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 68.66 % de la varianza acumulada (0.6866). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.36e. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.01$. Al aplicar el modelo RLM a los 5 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 3.50 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0350$). Uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC3 (p -value = 0.0093).

El PC3 estuvo compuesto por 2 fascículos: CG y CG2. La figura 5.41 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. La figura 5.41 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

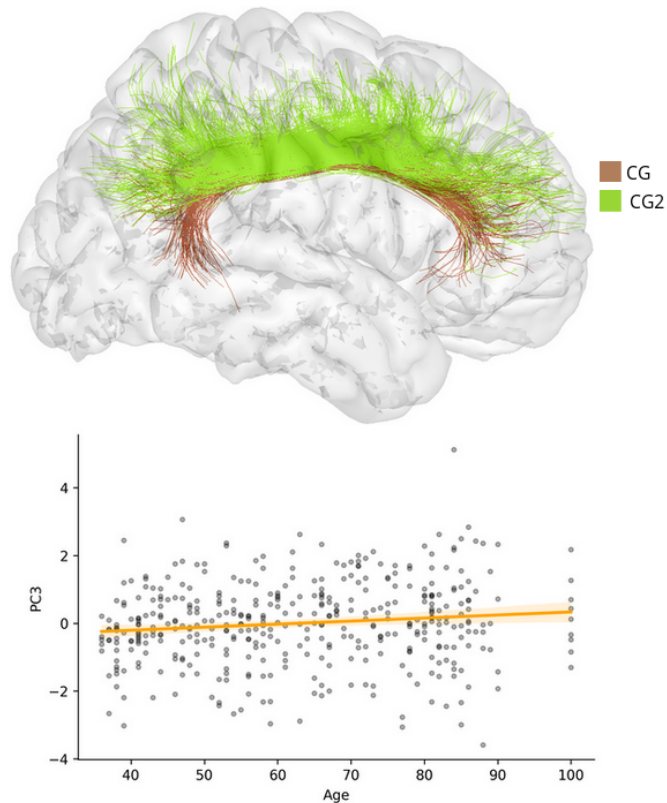


Fig. 5.41: Regiones que conforman el componente 3 y su cambio con el aumento de la edad del análisis de la métrica promedio de QA para fibras largas.

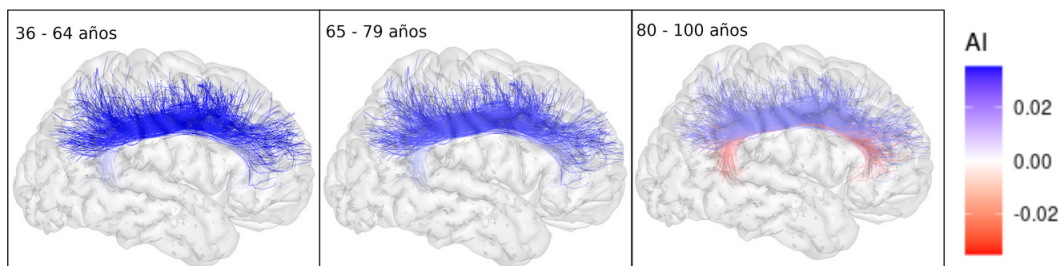


Fig. 5.42: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de QA para el PC3, en fibras largas.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.14 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.3), junto con el cambio observado

QA (Cortas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC7	ST-TT_1	-	-	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	IP-IP_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	ST-ST_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IP-SM_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IP-SP_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	SP-SM_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
PC8	PoCi-PrCu_0	-	+	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	PoCi-PoCi_0				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	PrCu-PrCu_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
PC12	CMF-PrC_1	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	CMF-PrC_0				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	PoC-PrC_5				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
PC13)	SF-SF_1	+	+	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	PoC-SP_0				$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	MOF-MOF_0				-	$\downarrow AI$	L
QA (Largas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC3	CG	+	-	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	CG2				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L

Tabla 5.14: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de QA en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.15 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

QA(Cortas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC7 (6 tractos)	ST-TT_1	→AI (-0.0691)	→AI (-0.08262)	→AI (-0.0685)
	IP-IP_0	→AI (-0.0752)	→AI (-0.0554)	→AI (-0.0162)
	ST-ST_0	→AI (-0.0372)	→AI (-0.0363)	→AI (-0.0307)
	IP-SM_0	→AI (-0.1413)	→AI (-0.1067)	→AI (-0.0965)
	IP-SP_0	→AI (-0.0290)	→AI (-0.0086)	←AI (0.0082)
	SP-SM_0	→AI (0.0418)	→AI (-0.0490)	→AI (-0.0212)
PC8 (3 tractos)	PoCi-PrCu_0	←AI (0.0256)	←AI (0.0201)	←AI (0.0238)
	PoCi-PoCi_0	→AI (-0.0122)	→AI (-0.0441)	→AI (-0.0614)
	PrCu-PrCu_0	→AI (-0.0097)	→AI (-0.0173)	→AI (-0.0134)
PC12 (3 tractos)	CMF-PrC_1	←AI (0.0764)	←AI (0.0783)	←AI (0.0670)
	CMF-PrC_0	←AI (0.0947)	←AI (0.0809)	←AI (0.0506)
	PoC-PrC_5	←AI (0.0096)	←AI (0.0113)	→AI (-0.0093)
PC13 (3 tractos)	SF-SF_1	←AI (0.2159)	←AI (0.1622)	←AI (0.0738)
	PoC-SP_0	→AI (-0.0084)	→AI (-0.0286)	→AI (-0.0273)
	MOF-MOF_0	←AI (0.0604)	←AI (0.0389)	←AI (0.03745)
QA (Largas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC3 (2 tractos)	CG	←AI (0.0193)	←AI (0.0161)	→AI (-0.0025)
	CG2	←AI (0.0345)	←AI (0.0227)	←AI (0.0162)

Tabla 5.15: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de QA.

5.3.3 Difusividad Axial

- Fibras Cortas de asociación

Para la métrica promedio de difusividad axial para fibras cortas se seleccionaron un total de 19 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 67.09 % de la varianza acumulada (0.6709). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.33b. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0026$. Al aplicar el modelo RLM a los 19 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 20.24 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.2024$). Solo uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC7 (p-value ≈ 0).

El PC7 estuvo compuesto por 4 fascículos: Or-Tr_0, PoC-PoC_0, PoC-PrC_4 y PrC-PrC_3. La

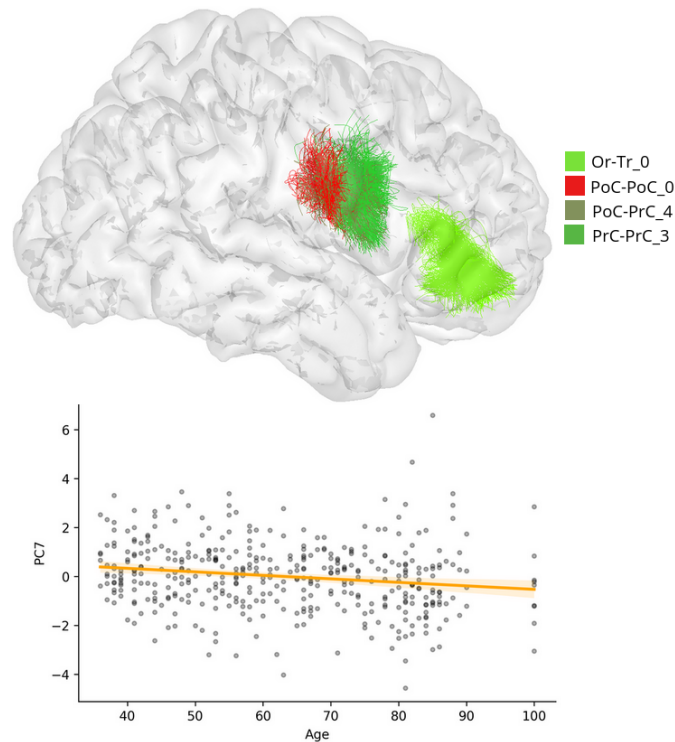


Fig. 5.43: Regiones que conforman el componente 7 y su cambio con el aumento de la edad del análisis de la métrica promedio de AD para fibras cortas.

figura 5.43 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.44 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar los fascículos significativos con las regiones obtenidas en el análisis de la materia gris, se observa una relación entre dos regiones en la métrica promedio de AD y el espesor cortical medio. En la región pars orbitalis, la AD presenta una asimetría hacia la izquierda, mientras que en el espesor cortical la asimetría es hacia la derecha. Por su parte, la región precentral en AD muestra un patrón variable, con un cambio de asimetría desde la derecha hacia la izquierda y posteriormente de regreso hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical mantiene de forma consistente una asimetría hacia la izquierda en los tres grupos etarios.

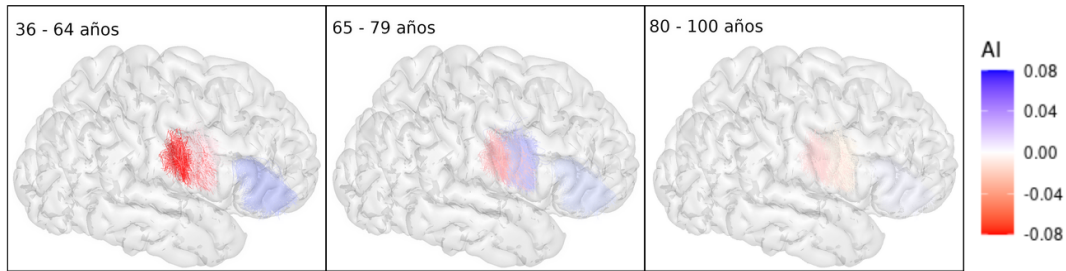


Fig. 5.44: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de AD para el PC7, en fibras cortas.

■ Fibras Largas

Para la métrica promedio de difusividad axial para fibras largas se seleccionaron un total de 5 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 62.11 % de la varianza acumulada (0.6211). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.36b. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.01$. Al aplicar el modelo RLM a los 5 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 5.16 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0516$). Solo uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC2 (p -value = 0.0025).

El PC2 estuvo compuesto por 3 fascículos: FORNIX, THAL_MOT y CST. La figura 5.45 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Y la figura 5.46 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Uno de los fascículos significativos es el fórnix, el cual es la principal vía de comunicación aferente y eferente del hipocampo. Se origina en la fimbria del hipocampo, la cual se separa progresivamente para formar el crus del fórnix. Ambos se unen bajo el esplenio del cuerpo calloso y constituyen el cuerpo del fórnix. Desde allí, las fibras descienden hacia el prosencéfalo conformando las columnas del fórnix, que se dividen al rodear la comisura anterior. Las columnas se subdividen en: fibras precomisurales, que se proyectan hacia los núcleos septales, la banda diagonal de Broca y el núcleo accumbens, y en fibras postcomisurales, que alcanzan los cuerpos mamilares del diencefalo. Estas últimas se dividen en dos haces menores: uno hacia distintas regiones del hipotálamo anterior y otro hacia los núcleos anteriores del tálamo [120]. Se destaca el núcleo accumbens, que muestra coincidencia entre la métrica de AD y el volumen de la materia gris. En la AD presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en el volumen se observa un cambio, pasando de una asimetría hacia la izquierda a una hacia la derecha.

Otro fascículo que dio significativo fue el superior motor thalamic radiations que es constituido por fibras que conectan el grupo nuclear ventral del tálamo con los giros precentral y postcentral a

través del pedúnculo talámico superior y la porción posterior de la cápsula interna [121]. Al comparar los resultados de AD con las métricas de la materia gris, se observa que el giro precentral está presente tanto en AD como en el espesor cortical medio. En AD, la región muestra una asimetría hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical la asimetría se orienta hacia la izquierda.

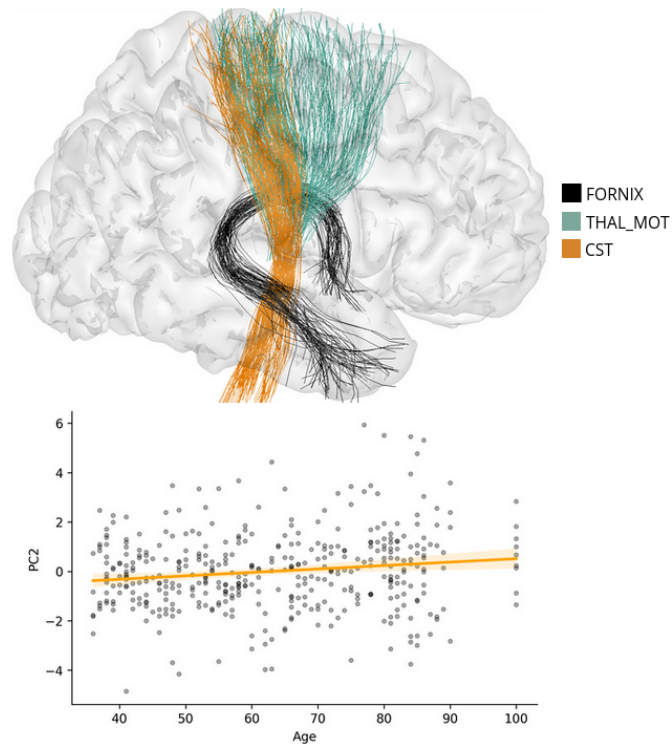


Fig. 5.45: Fascículos que conforman el componente 2 y su cambio con el aumento de la edad del análisis del la métrica promedio de AD para fibras largas.

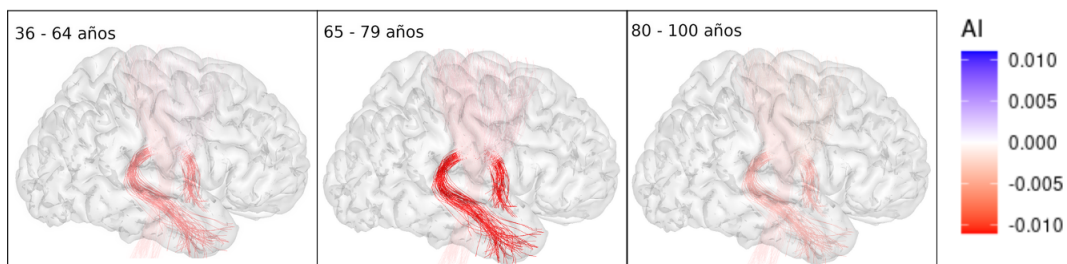


Fig. 5.46: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de AD para el PC2, en fibras largas.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.16 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.4), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la

AD (Cortas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC7 (4 tractos)	Or-Tr_0	-	+	↓ AI	↓ AI	↓ AI	L
	PoC-PoC_0		-	↑ AI	↑ AI	↑ AI	L
	PoC-PrC_4		-	↑ AI	↑ AI	↑ AI	L
	PrC-PrC_3		-	↑ AI	↑ AI	↓ AI	NL
AD (Largas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC2 (3 tractos)	FORNIX	+	-	↓ AI	↓ AI	↑ AI	NL
	THAL_MOT				↓ AI	↑ AI	NL
	CST				↑ AI	↓ AI	NL

Tabla 5.16: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de AD en fibras cortas y largas. Donde ↑ AI representa el aumento del AI y ↓ AI la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

variación del AI promedio. Se representa con ↑ un aumento del AI promedio y con ↓ una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.17 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual → hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y ← una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

AD (Cortas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC7 (4 tractos)	Or-Tr_0	← AI (0.0213)	← AI (0.0153)	← AI (0.0010)
	PoC-PoC_0	→ AI (-0.0770)	→ AI (-0.0483)	→ AI (-0.0133)
	PoC-PrC_4	→ AI (-0.0479)	→ AI (-0.0138)	→ AI (-0.0101)
	PrC-PrC_3	→ AI (-0.0023)	← AI (0.0027)	→ AI (-0.0043)
AD (Largas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2 (3 tractos)	FORNIX	→ AI (-0.0081)	→ AI (-0.0101)	→ AI (-0.0037)
	THAL_MOT	→ AI (-0.0006)	→ AI (-0.0027)	→ AI (-0.0017)
	CST	→ AI (-0.0050)	→ AI (-0.0038)	→ AI (-0.0049)

Tabla 5.17: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de AD.

5.3.4 Difusividad Radial

- Fibras Cortas

Para la métrica promedio de difusividad radial para fibras cortas se seleccionaron un total de 21 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 66.27 % de la varianza acumulada (0.6627). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.33c. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0023$. Al aplicar el modelo RLM a los 21 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 16.72 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.1672$). Solo uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC7 ($p\text{-value} \approx 0$).

El PC7 estuvo compuesto por 3 fascículos: PrC-PrC_3, PoC-PoC_0 y PoC-PrC_4. La figura 5.47 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.48 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Se observa que el fascículo que contiene la región precentral en la métrica de RD coincide con la región encontrada en el espesor cortical medio. En RD, la región presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical la asimetría se orienta hacia la izquierda.

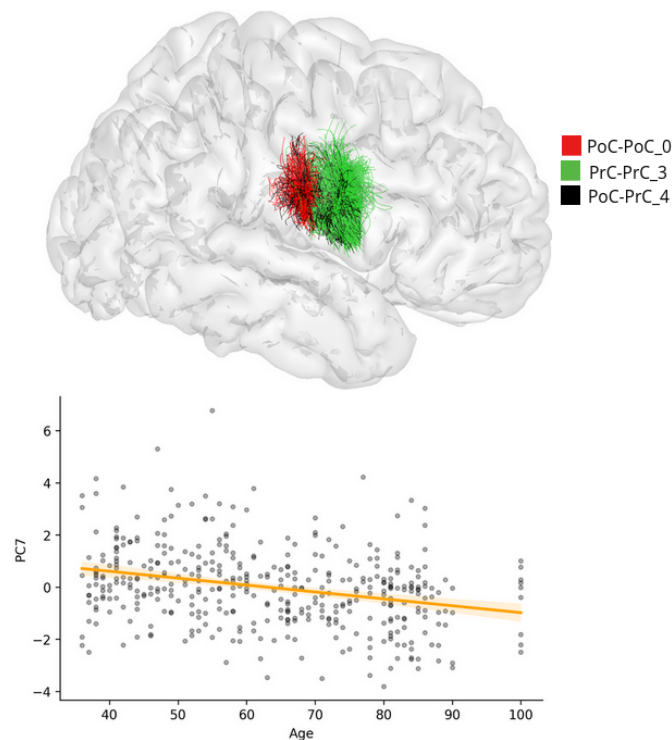


Fig. 5.47: Fascículos que conforman el componente 7 y su cambio con el aumento de la edad del análisis de la métrica promedio de RD para fibras cortas.

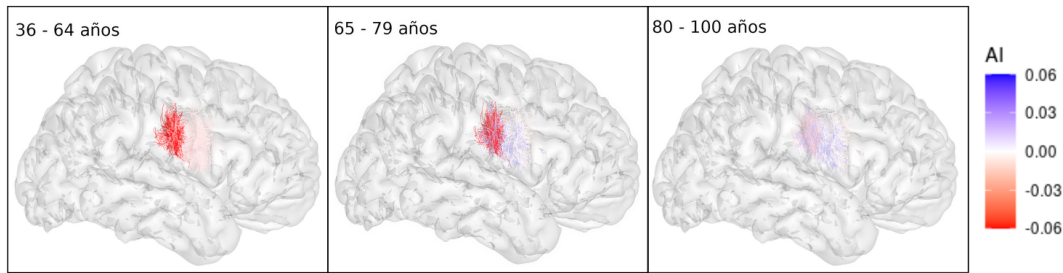


Fig. 5.48: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de RD para el PC7, en fibras cortas.

■ Fibras Largas

Para la métrica promedio de difusividad radial para fibras largas se seleccionaron un total de 6 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 69.24 % de la varianza acumulada (0.6924). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.36c. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0083$. Al aplicar el modelo RLM a los 6 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 4.87 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0487$). Solo uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC5 (p -value = 0.0001).

El PC5 estuvo compuesto por 3 fascículos: AR, AR_ANT y AR_POST. La figura 5.49 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.50 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

El fascículo arqueado es un tracto de fibras que conecta la corteza temporal lateral con la corteza frontal. Este fascículo se puede dividir en tres componentes: dos trayectos superficiales cortos e indirectos (anterior y posterior) y un trayecto profundo largo y directo. En el Anterior, la mayoría de las fibras frontales (terminación anterior) se originan en la porción ventral del giro precentral y en la parte posterior de la pars opercularis, proyectándose hacia el giro supramarginal (terminación posterior). En el posterior, se extiende desde la porción posterior del giro temporal medio (conexión cortical ventral) hasta el giro angular (conexión cortical dorsal). Mientras que el directo, es el segmento largo del fascículo arqueado presenta conexiones corticales anteriores con la porción ventral del giro precentral y la parte posterior del giro frontal inferior (pars opercularis), y conexiones posteriores con el giro temporal medio e inferior [122].

Si comparamos estas regiones presentes en el fascículo arqueado directo con las obtenidas en el análisis de la materia gris, se observa que hay dos regiones que coinciden. El precentral, donde se observa una asimetría hacia la izquierda tanto en la métrica de RD como en el espesor cortical medio, y en el pars opercularis se observa una asimetría hacia la derecha en el espesor, lo contrario

a RD. Respecto a las regiones del fascículo arqueado anterior, se observa coincidencia con las regiones del fascículo directo sin embargo, la asimetría en el fascículo arqueado anterior cambia de derecha a izquierda.

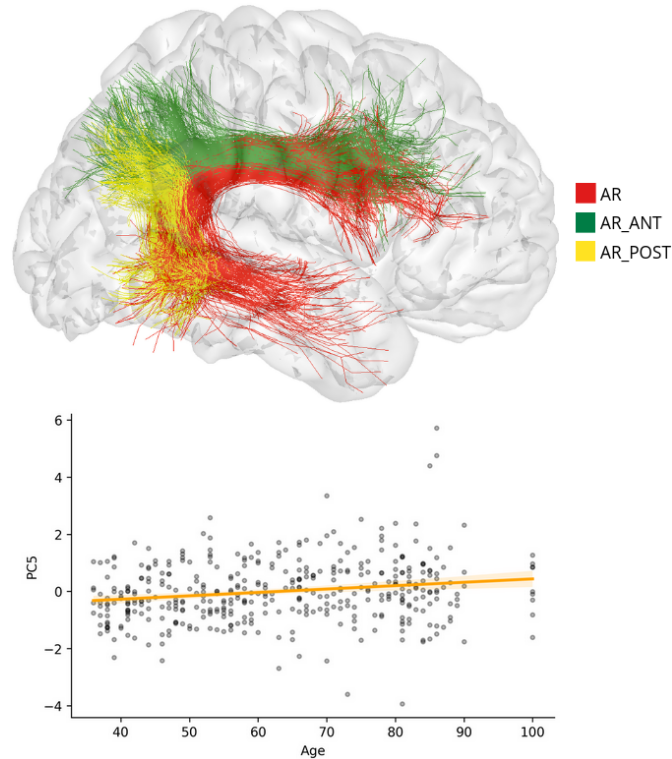


Fig. 5.49: Fascículos que conforman el componente 5 y su cambio con el aumento de la edad del análisis del la métrica promedio de RD para fibras largas.

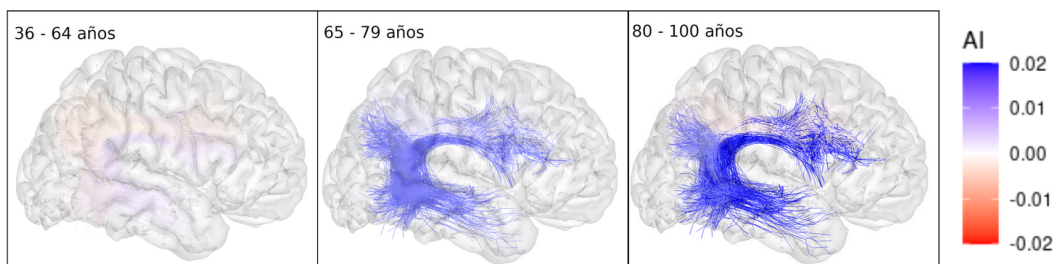


Fig. 5.50: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de RD para el PC5, para fibras largas.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.18 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.5), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la

RD (Cortas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC7	PrC-PrC_3	-	-	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	PoC-PoC_0				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	PoC-PrC_4				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
RD (Largas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
PC5	AR	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	AR_ANT				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	AR_POST				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L

Tabla 5.18: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de AD en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.19 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

RD (Cortas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC7 (3 tractos)	PrC-PrC_3	$\rightarrow AI (-0.0120)$	$\rightarrow AI (-0.0009)$	$\rightarrow AI (-0.0072)$
	PoC-PoC_0	$\rightarrow AI (-0.0576)$	$\rightarrow AI (-0.0342)$	$\rightarrow AI (-0.0014)$
	PoC-PrC_4	$\rightarrow AI (-0.0175)$	$\leftarrow AI (0.0142)$	$\leftarrow AI (0.0177)$
RD (Largas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2 (3 tractos)	AR	$\leftarrow AI (0.0067)$	$\leftarrow AI (0.0175)$	$\leftarrow AI (0.0203)$
	AR_ANT	$\rightarrow AI (-0.0041)$	$\leftarrow AI (0.0011)$	$\rightarrow AI (-0.0005)$
	AR_POST	$\rightarrow AI (-0.0016)$	$\leftarrow AI (0.0130)$	$\leftarrow AI (0.0168)$

Tabla 5.19: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de RD.

5.3.5 Difusividad Promedio

- Fibras Cortas de asociación

Para la métrica promedio de difusividad promedio para fibras cortas se seleccionaron un total de

20 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 66.38 % de la varianza acumulada (0.6638). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.33d. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0025$. Al aplicar el modelo RLM a los 20 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 17.56 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.1756$). Solo uno de los componentes resultó estadísticamente significativo: PC7 (p -value ≈ 0).

El PC7 estuvo compuesto por 3 fascículos: PoC-PoC_0, PrC-PrC_3 y PoC-PrC_4. La figura 5.51 muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.52 muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar este componente con las métricas anteriores, se observa que el PC7 obtenido en la métrica promedio de MD es el mismo que el obtenido en RD, con una única diferencia en la tendencia de asimetría. En MD, PoC_PrC_3 presenta un cambio en el AI promedio, pasando de una asimetría hacia la derecha a la izquierda y de nuevo hacia la derecha, mientras que en RD se mantiene con una asimetría hacia la derecha. Al comparar con la materia gris, se observa que el espesor cortical medio incluye el giro precentral, coincidente con la región de RD, en el espesor cortical, la asimetría es hacia la izquierda, mientras que en RD cambia de dirección.

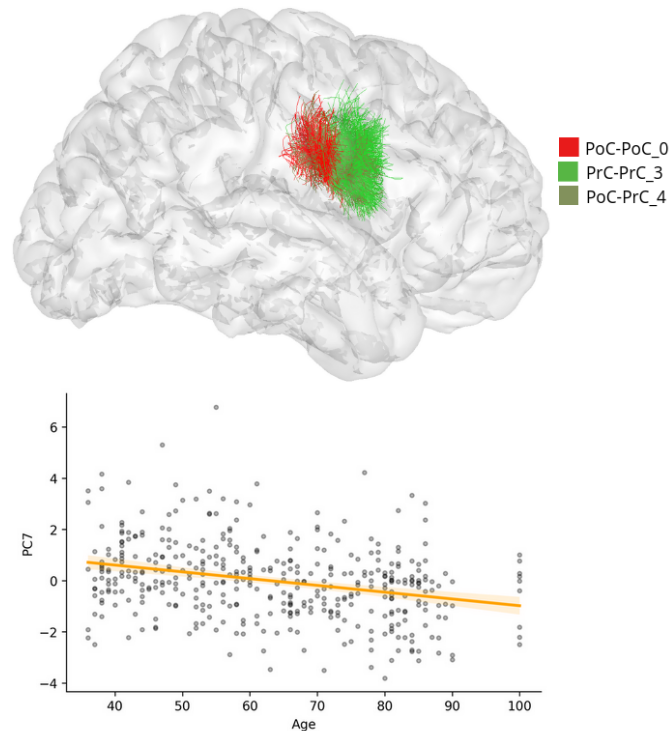


Fig. 5.51: Fascículos que conforman el componente 7 y su cambio con el aumento de la edad del análisis de la métrica promedio de MD para fibras cortas.

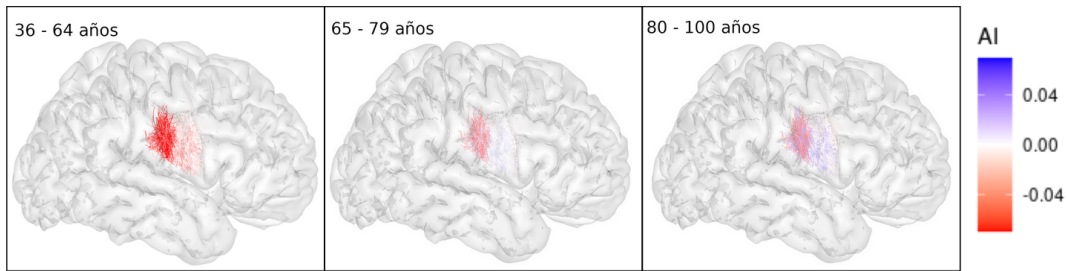


Fig. 5.52: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica promedio de MD para el PC7, para fibras cortas.

■ Fibras Largas

Para la métrica promedio de difusividad promedio para fibras largas se seleccionaron un total de 6 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 68.58 % de la varianza acumulada (0.6858). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.36d. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0083$. Al aplicar el modelo RLM a los 6 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 4.47 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.0447$). Dos componentes resultaron estadísticamente significativos: PC1 ($p\text{-value} = 0.0007$) y PC6 ($p\text{-value} = 0.0061$).

El PC1 estuvo compuesto por 3 fascículos: AR, AR_ANT y AR_POST. La figura 5.53a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.54a muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Se observa que este componente también se repite con el mismo obtenido en la métrica de RD. A diferencia de RD, en MD el comportamiento del AR_ANT es el único que difiere, mostrando una asimetría que cambia de derecha a izquierda y luego vuelve a derecha. En cuanto a la comparación con la materia gris, se observa concordancia en la métrica de espesor cortical, en la región precen-tral, donde la AD presenta una asimetría cambiante, mientras que en el espesor cortical se mantiene hacia la izquierda, en la región pars opercularis, el espesor cortical muestra una asimetría hacia la derecha. Por su parte, el fascículo directo presenta una asimetría hacia la izquierda.

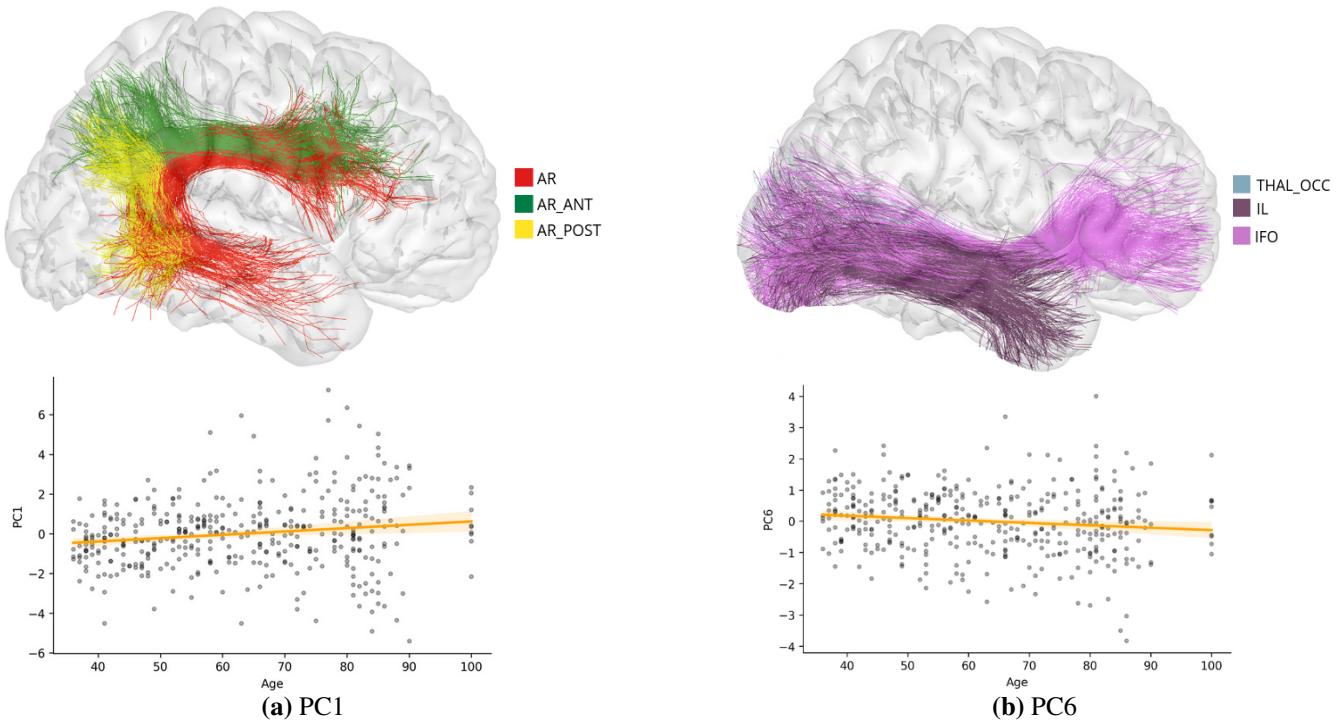


Fig. 5.53: Fascículos que componen el PC del análisis de la métrica promedio de MD para fibras largas.

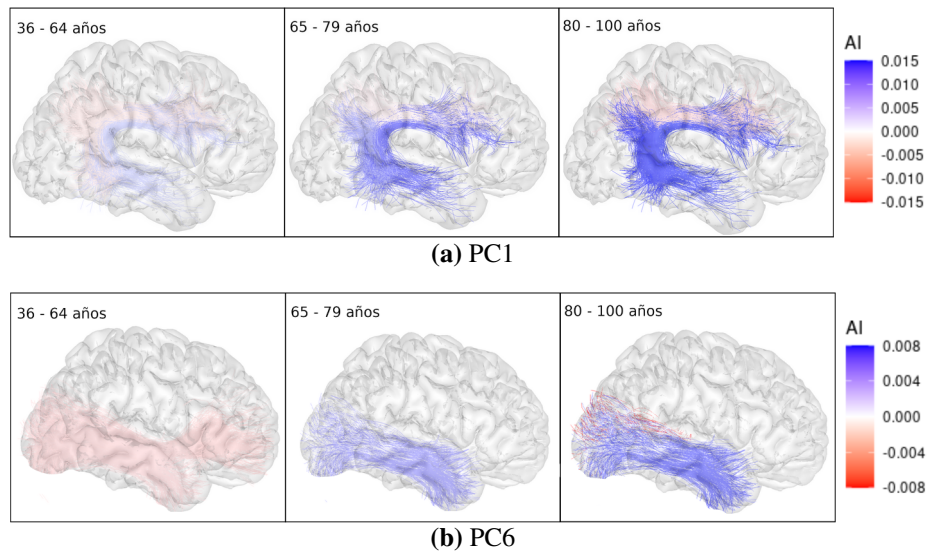


Fig. 5.54: Cambio en el índice de asimetría promedio en la métrica de MD para fibras largas.

El PC6 estuvo compuesto por 3 fascículos: THAL_OCC, IL e IFO. La figura 5.53b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.54b muestra la ubicación anatómica de estos fascículos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Al comparar los fascículos que componen el PC6, se observa que las radiaciones talámicas posteriores u occipitales presenta una asimetría que cambia de una hacia la derecha a una hacia la izquierda y luego vuelve hacia la derecha. Al comparar con la materia gris, en cuanto al espesor cortical medio, se identifican 4 regiones en el lóbulo occipital y 3 en el lóbulo parietal, de las occipitales, una presenta asimetría hacia la derecha y 3 hacia la izquierda. Por su parte, las 3 regiones parietales presentan asimetría hacia la izquierda.

Además, resulta significativo el fascículo inferior longitudinal. Este fascículo presenta una asimetría que cambia de derecha a izquierda, lo contrario a lo observado en la métrica de FA. Al compararlo con las métricas de la materia gris, se identifican cuatro regiones en el lóbulo occipital en el espesor cortical medio, de las cuales tres muestran asimetría hacia la izquierda y una hacia la derecha.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.20 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.6), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.21 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

MD (Cortas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC7	PoC-PoC_0	-	-	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	PrC-PrC_3				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	PoC-PrC_4				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
MD (Largas)	Tractos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
PC1	AR	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	AR_ANT				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	AR_POST				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
PC6	THAL_OCC	-	+	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
	IL				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	IFO				$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL

Tabla 5.20: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica promedio de MD en fibras cortas y largas. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

MD (Cortas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC7 (3 tractos)	PoC-PoC_0	$\rightarrow AI$ (-0.0651)	$\rightarrow AI$ (-0.0396)	$\rightarrow AI$ (-0.0059)
	PrC-PrC_3	$\rightarrow AI$ (-0.0082)	$\leftarrow AI$ (0.0005)	$\rightarrow AI$ (-0.0062)
	PoC-PrC_4	$\rightarrow AI$ (-0.0294)	$\leftarrow AI$ (0.0033)	$\leftarrow AI$ (0.0070)
MD (Largas)	Tractos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC1 (3 tractos)	AR	$\leftarrow AI$ (0.0029)	$\leftarrow AI$ (0.0102)	$\leftarrow AI$ (0.0118)
	AR_ANT	$\rightarrow AI$ (-0.0050)	$\rightarrow AI$ (-0.0008)	$\rightarrow AI$ (-0.0016)
	AR_POST	$\rightarrow AI$ (-0.0035)	$\leftarrow AI$ (0.0073)	$\leftarrow AI$ (0.0124)
PC6 (3)	THAL_OCC	$\rightarrow AI$ (-0.00154)	$\leftarrow AI$ (0.0003)	$\rightarrow AI$ (-0.00739)
	IL	$\rightarrow AI$ (-0.00151)	$\leftarrow AI$ (0.00488)	$\leftarrow AI$ (0.0053)
	IFO	$\rightarrow AI$ (-0.0013)	$\leftarrow AI$ (0.0023)	$\leftarrow AI$ (0.0006)

Tabla 5.21: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de MD.

Estudios previos han reportado una mayor FA en el hemisferio izquierdo, particularmente en regiones como el tálamo en individuos de 8 a 17 años [13]. En los resultados obtenidos en la tesis, se muestra una asimetría hacia la izquierda en la métrica de FA para el fascículo THAL_OCC, lo que coincide con lo reportado.

En relación con la edad y la asimetría, en [13] reportaron en adolescentes una disminución del AI en

la métrica de FA a medida que aumenta la edad. En contraste, los resultados obtenidos con la metodología propuesta muestran que en adultos esta relación es más variable, con componentes que presentan tanto incrementos como disminuciones del AI, aunque con una leve tendencia general al aumento. Por otro lado, en [123] reportaron una disminución de la FA en regiones frontales. Sin embargo, en los resultados obtenidos en esta tesis, varios fascículos frontales tienden a mantener la lateralización tanto hacia la izquierda como hacia la derecha, por lo que no se observa un patrón consistente.

Se reportó en [124] una asimetría significativa hacia la derecha en el segmento anterior del fascículo arcuato. En los resultados obtenidos en la tesis coinciden con esta dirección tanto en las métricas de MD como en la de RD para el segmento anterior del arcuato (AR_ANT). También se ha documentado que la asimetría relacionada con la edad en el fascículo inferior longitudinal (IL) emerge desde el segundo trimestre gestacional, con una asimetría izquierda en FA en edades mayores a 40 semanas gestacionales [125] y en [126], en edades entre 18 a 32 años, encontraron una mayor asimetría hacia la izquierda, tanto en la métrica de FA como en MD. En el análisis propuesto, se observó una asimetría derecha en FA y MD para el IL en el grupo de 36–64 años, que se invierte hacia la izquierda en los grupos de mayor edad (65–100 años), lo que sugiere una posible reversión del patrón de lateralización con la edad adulta. Y en [127] [128] reportaron un incremento de la FA en ese fascículo lo cual es coincidente con los resultados obtenidos.

En otra investigación [123] informaron una asimetría hacia la derecha en el tracto corticoespinal, hallazgo que coincide con lo encontrado en la tesis, particularmente en la métrica de AD. Además, los autores señalaron que los efectos de la edad y el sexo sobre la asimetría en tractos largos eran menores, lo cual también se observó en este trabajo, donde los cambios fueron sutiles para las métricas en fibras largas. Respecto al tálamo, estudios previos han reportado una mayor asimetría en el hemisferio izquierdo en la métrica de la FA [129], lo cual fue consistente con los hallazgos encontrados en la tesis. Algo interesante reportado en [130], describe que la FA mostraba más cambios relacionados con la edad que otras métricas como QA. Esto coincide con los resultados obtenidos en el trabajo, donde FA presentó 24 asociaciones significativas con la edad, en comparación con 17 observadas para QA.

Finalmente, de acuerdo con lo reportado por [131], tanto FA como MD presentan trayectorias no lineales a lo largo del envejecimiento. En este trabajo también se encontró esta dinámica: las métricas de MD y FA tendieron a aumentar o disminuir con la edad en la mayoría de las regiones, pero de forma no lineal, sugiriendo un patrón complejo y dependiente de la región.

5.4 Asimetría de la Conectividad Funcional

5.4.1 Centralidad de intermediación

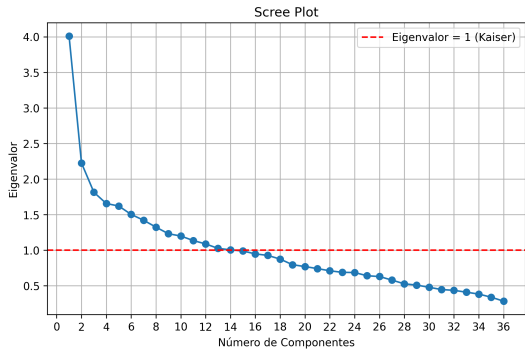
Para la métrica de centralidad de intermediación se seleccionaron un total de 14 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 61.74 % de la varianza acumulada (0.6174). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55a. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0035$. Al aplicar el modelo RLM a los 14 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 13.54 % de la variabilidad de la edad (pseudor- $R^2 = 0.1354$). Un total de 4 componentes resultó estadísticamente significativo: PC1 (p-value ≈ 0), PC2 (p-value = 0.0003), PC8 (p-value = 0.0012) y PC9 (p-value = 0.0002).

El PC1 estuvo compuesto por 5 nodos: las redes somatomotor 5 (SomMot_5), dorsal attention posterior 1 (DorsAttn_Post_1), somatomotor 3 (SomMot_3), dorsal attention frontal eye fields 1 (DorsAttn_FEF_1) y dorsal attention posterior 3 (DorsAttn_Post_3). Además, la figura 5.56a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. La figura 5.57a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

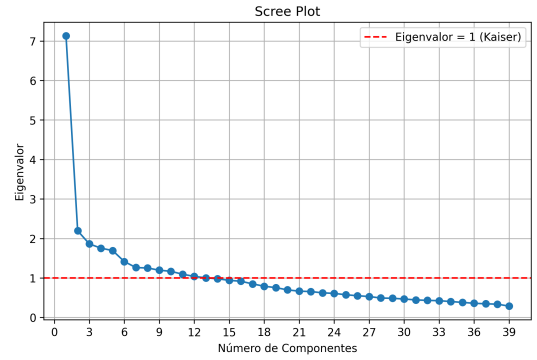
Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que las redes SomMot_5 pasa por la región precentral, caudal middle frontal y superior frontal, mientras que DorsAttn_Post_1 pasa por la región lateral occipital, SomMot_3 y DorsAttn_Post_3 a la región superior parietal, y DorsAttn_FEF_1 a superior frontal, caudal middle frontal y precentral.

Al contrastar la tendencia del AI promedio de la métrica de centralidad con el espesor cortical medio, se aprecia que todos los nodos de la centralidad de intermediación presentan una asimetría hacia la derecha. En cambio, en el espesor cortical medio las regiones precentral, superior parietal muestra una asimetría hacia la izquierda, mientras que las regiones caudal middle frontal, superior frontal, lateral occipital presenta una asimetría hacia la derecha.

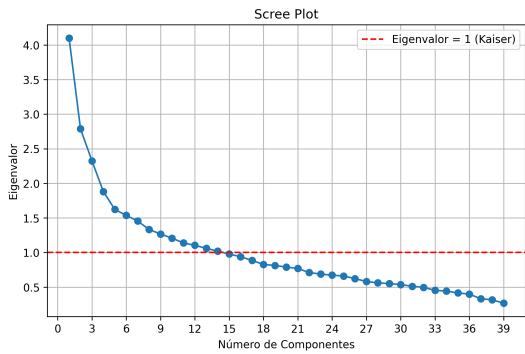
El PC2 estuvo compuesto por 4 nodos: las redes salience/ventral attention medial 2 (SalVentAttn_Med_2), visual 2 (Vis_2), salience/ventral attention frontal operculum insula 1 (SalVentAttn_FrOperIns_1) y la región subcortical anterior thalamus (aTHA). La figura 5.56b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.57b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.



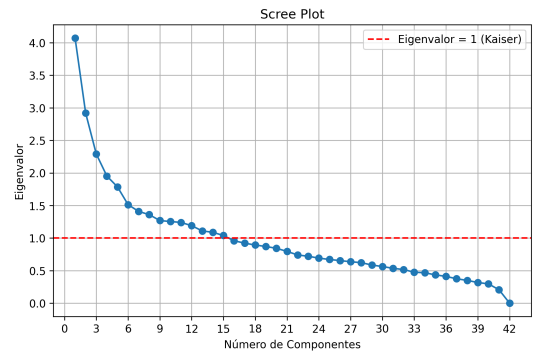
(a) Centralidad de intermediación



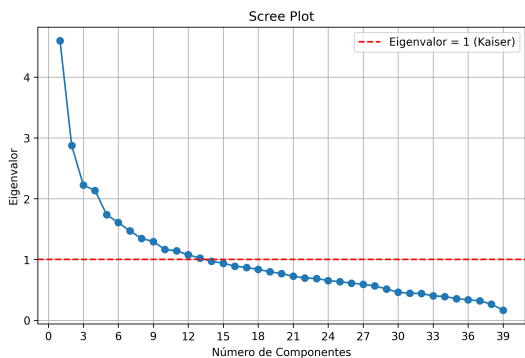
(b) Centralidad de cercanía



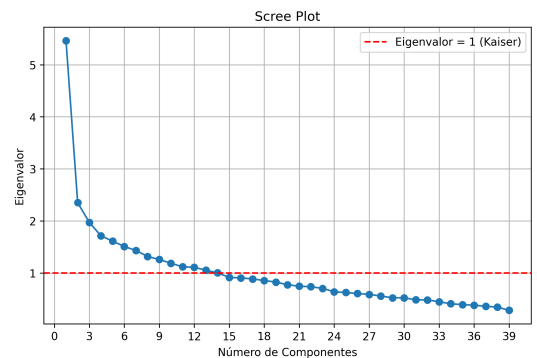
(c) Grado



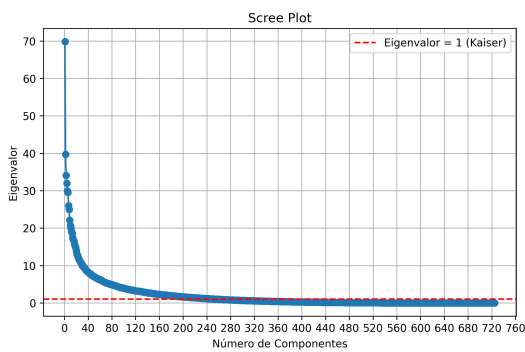
(d) Vector propio



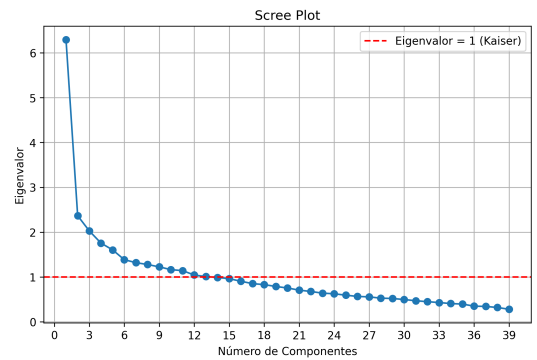
(e) Eficiencia local



(f) Coeficiente de agrupamiento



(g) Longitud del camino más corto



(h) Eficiencia nodal

Fig. 5.55: Gráfico de scree para las métricas de la conectividad funcional.

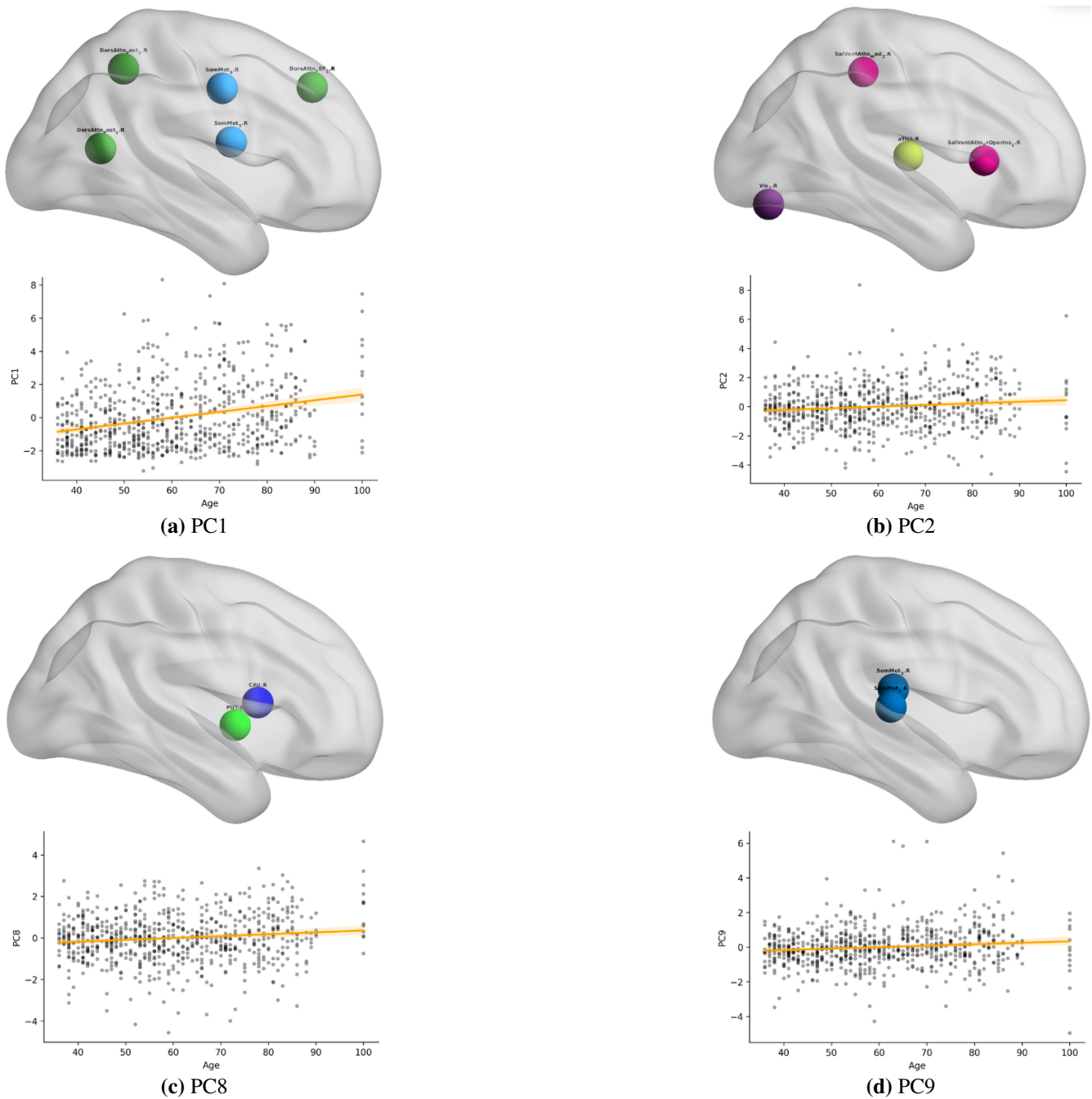


Fig. 5.56: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica centralidad de intermediación. Donde los nodos de color verde pertenecen a la red dorsal attention, los nodos de color azul a la red somatomotor, los de color morado a la red visual y los nodos de color violeta a la red salience/ventral attention.

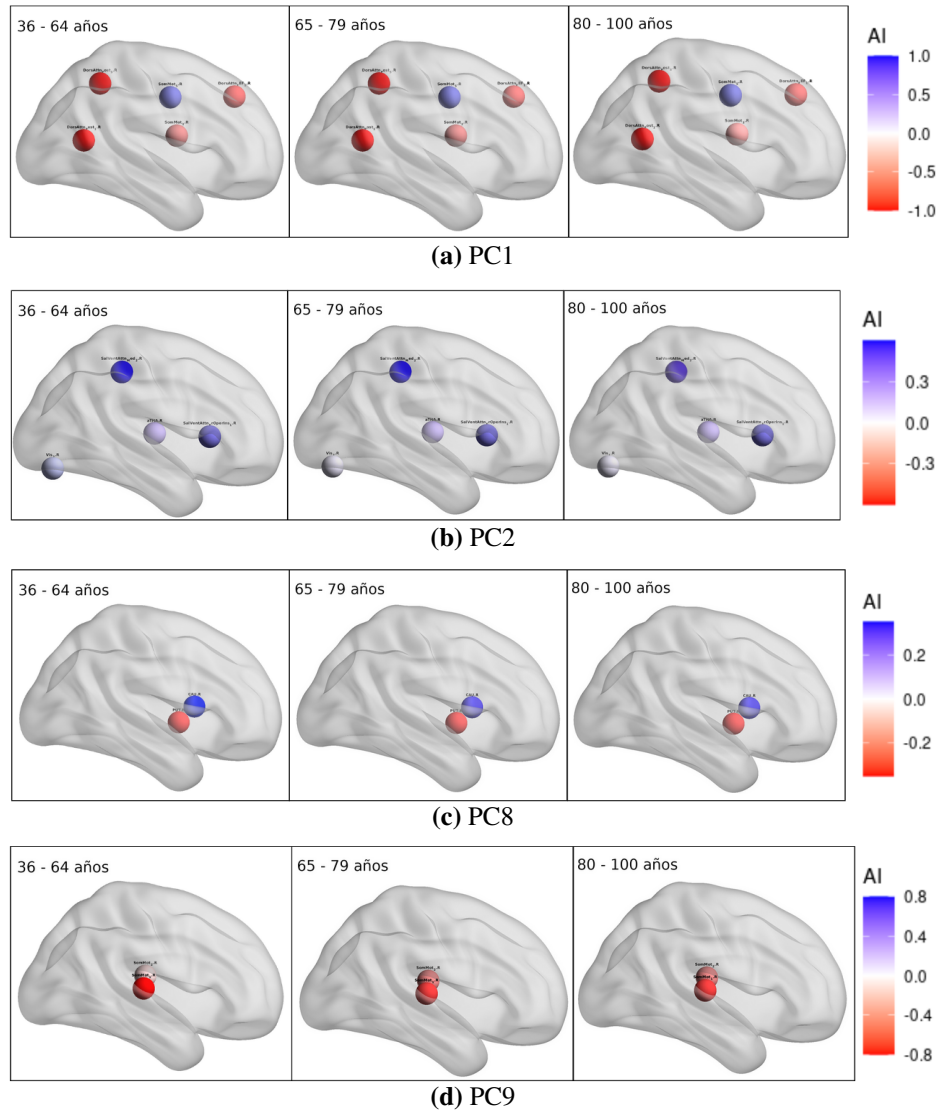


Fig. 5.57: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica centralidad de intermediación

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red SalVentAttn_Med_2 pasa por la región superior frontal, Vis_2 por la región lingual y SalVentAttn_FrOperIns_1 por las regiones precentral, pars opercularis, pars triangularis, lateral orbitofrontal. En los nodos de la centralidad de intermediación para el PC2 se encontró una tendencia general de asimetría hacia la izquierda. Sin embargo, al contrastar con el espesor cortical, solo las regiones lingual y precentral mantuvieron esta tendencia, mientras que las regiones superior frontal, pars opercularis, pars triangularis y lateral orbitofrontal presentaron asimetría hacia la derecha.

El PC8 estuvo compuesto por 2 nodos: las regiones subcorticales Putamen (PUT) y Caudate (CAU). La figura 5.56c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.57c muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan estos resultados con los obtenidos anteriormente, se observa que ambos nodos coinciden con las regiones identificadas en la métrica de volumen. En la centralidad de intermediación, el PUT presenta una asimetría hacia la derecha y el CAU hacia la izquierda, mientras que en el volumen ambas regiones muestran una asimetría hacia la derecha.

El PC9 estuvo compuesto por 2 nodos: las redes somatomotor 1 (SomMot_1) y 2 (SomMot_2). La figura 5.56d muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.57d muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan estos resultados con los obtenidos anteriormente, se observa SomMot_2 pasa por la región precentral. En la centralidad de intermediación, el SomMot_2 presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en el espesor cortical medio se observa una asimetría hacia la izquierda para la región precentral.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.22 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.7), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Y en la tabla 5.23 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios.

Centralidad de intermediación	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC1	SomMot_5	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	DorsAttn_Post_1				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	SomMot_3				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	DorsAttn_FEF_1				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	DorsAttn_Post_3				$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
PC2	SalVentAttn_Med_2	+	-	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	Vis_2				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	SalVentAttn_FrOperIns_1				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
	aTHA				$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L
PC8	Putamen	+	+	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	NL
	Caudate			$\downarrow AI$	$\uparrow AI$	$\downarrow AI$	NL
PC9	SomMot_1	+	+	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	$\uparrow AI$	L
	SomMot_2			$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	$\downarrow AI$	L

Tabla 5.22: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica centralidad de intermediación. Donde $\uparrow AI$ representa el aumento del AI y $\downarrow AI$ la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.4.2 Centralidad de cercanía

Para la métrica de centralidad de cercanía se seleccionaron un total de 13 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 61.62 % de la varianza acumulada (0.6162). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55b. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.00384$. Al aplicar el modelo RLM a los 13 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 7.01 % de la variabilidad de la edad (pseudor- $R^2 = 0.0701$). Un total de 2 componentes resultó estadísticamente significativo: PC2 (p-value = 0.0001) y PC4 (p-value ≈ 0).

El PC2 estuvo compuesto por 3 nodos: las redes visual 5 (Vis_5), default temporal 1 (Default_Temp_1) y default precuneus posterior cingulate cortex 2 (Default_pCunPCC_2). La figura 5.58a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.59a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Centralidad de intermediación	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC1 (5 nodos)	SomMot_5	→AI (-0.7466)	→AI (-0.6837)	→AI (-0.6150)
	DorsAttn_Post_1	→AI (-0.9440)	→AI (-0.9216)	→AI (-0.9052)
	SomMot_3	→AI (-0.6552)	→AI (-0.6171)	→AI (-0.5590)
	DorsAttn_FEF_1	→AI (-0.7243)	→AI (-0.6653)	→AI (-0.6324)
	DorsAttn_Post_3	→AI (-0.9031)	→AI (-0.8705)	→AI (-0.8487)
PC2 (4 nodos)	SalVentAttn_Med_2	←AI (0.5770)	←AI (0.5457)	←AI (0.4359)
	Vis_2	←AI (0.1080)	←AI (0.0645)	←AI (0.0560)
	SalVentAttn_FrOperIns_1	←AI (0.3140)	←AI (0.3006)	←AI (0.2732)
	aTHA	←AI (0.2352)	←AI (0.2158)	←AI (0.1943)
PC8 (2 nodos)	Putamen	→AI (-0.2423)	→AI (-0.2435)	→AI (-0.2328)
	Caudate	←AI (0.2949)	←AI (0.3443)	←AI (0.3213)
PC9 (2 nodos)	SomMot_1	→AI (-0.7823)	→AI (-0.6675)	→AI (-0.6344)
	SomMot_2	→AI (-0.0951)	→AI (-0.1443)	→AI (-0.2063)

Tabla 5.23: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica centralidad de intermediación.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red Vis_5 pasa por la región cuneus, mientras que Default_pCunPCC_2 por precuneus, posterior cingulate y ithmus cingulate.

Al analizar la tendencia de asimetría, en la métrica de centralidad de cercanía la red Vis_5 presenta una asimetría hacia la izquierda, coincidiendo con el espesor cortical medio en la región cuneus, que también muestra asimetría hacia la izquierda. En cambio, la red Default_pCunPCC_2 presenta una asimetría hacia la derecha, y en el espesor cortical medio la región ithmus cingulate muestra coincidencia en ese resultado, mientras que posterior cingulate muestra un cambio en la asimetría.

El PC4 estuvo compuesto por 4 nodos: las redes dorsal attention posterior 1 (DorsAttn_Post_1), somatomotor 6 (SomMot_6), visual 1 (Vis_1) y la región subcortical Hippocampus (HIP). La figura 5.58b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.59b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red SomMot_6 atraviesa la región precentral, también identificada en la métrica de espesor cortical medio, mientras que DorsAttn_Post_1 por lateral occipital. Al analizar la tendencia de asimetría, en la métrica de centralidad de cercanía se presenta una asimetría hacia la izquierda, consistente con la tendencia observada en el espesor cortical medio para la región precentral, mientras que para lateral

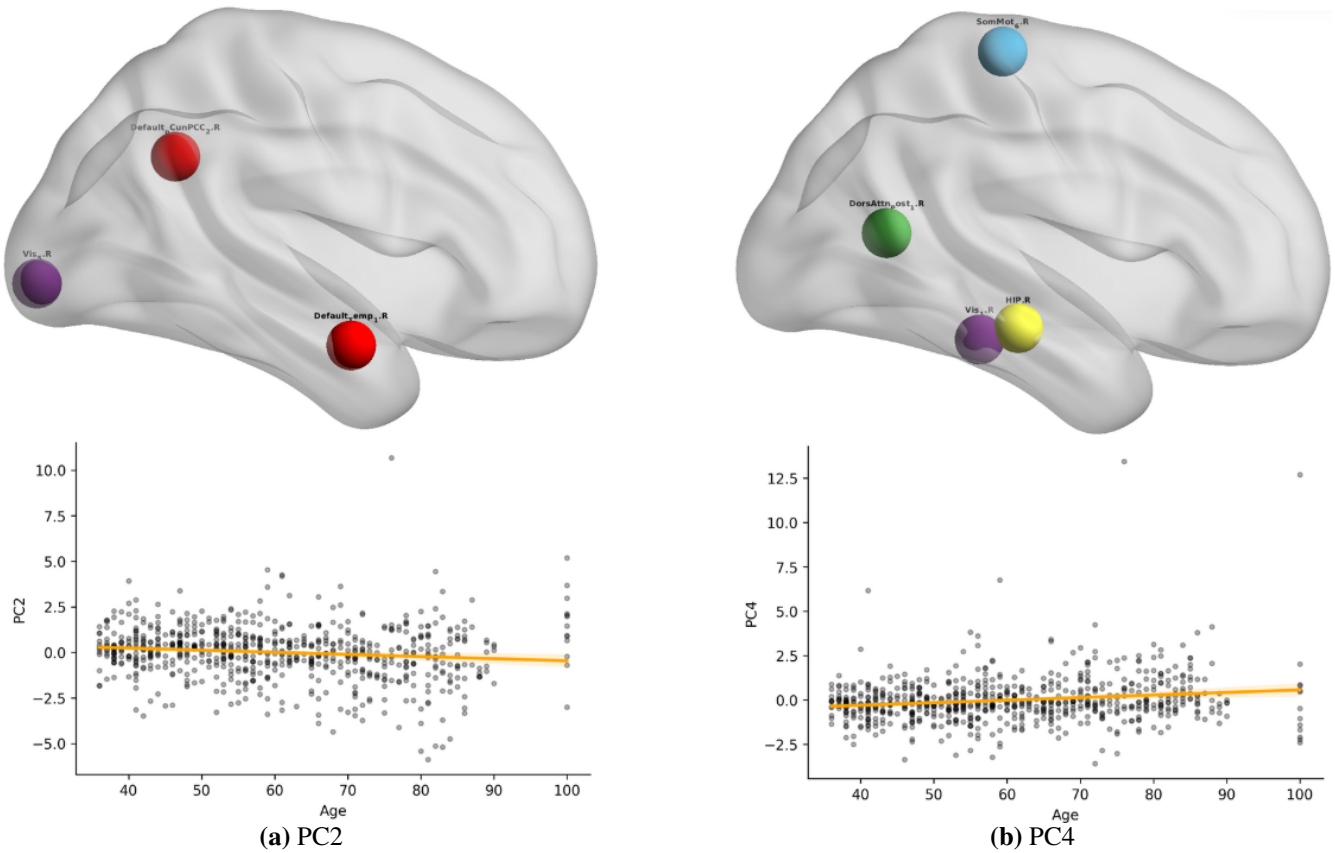


Fig. 5.58: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica centralidad de cercanía. Donde los nodos de color rojo corresponden a la red default, los nodos morados a la red visual, el nodos verde a la red dorsal attention y la azul a la red somatomotor.

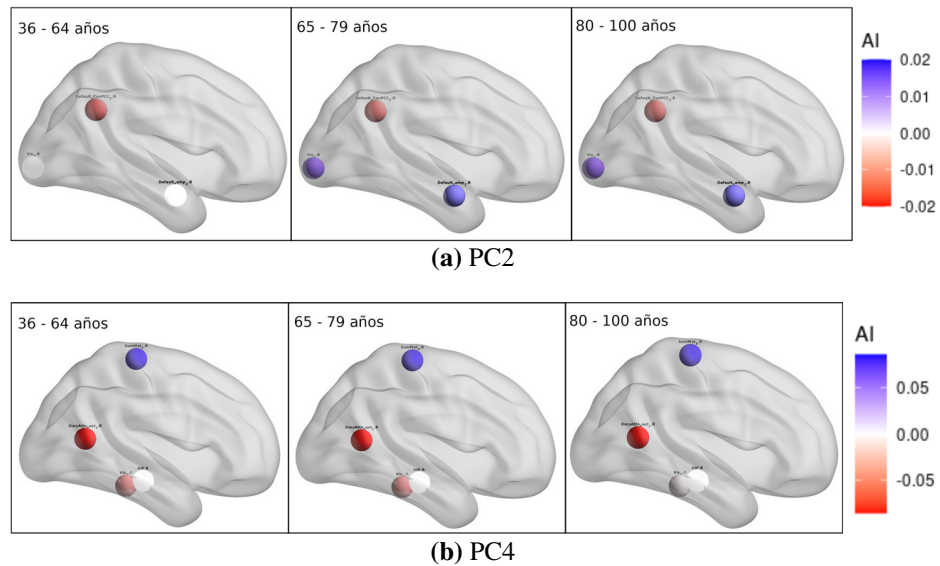


Fig. 5.59: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica centralidad de cercanía.

Centralidad de cercanía	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC2	Vis_5	-	-	↑ AI	↑ AI	↑ AI	L
	Default_Temp_1				↑ AI	↑ AI	L
	Default_pCunPCC ₂				↑ AI	↓ AI	NL
PC4	DorsAttn_Post_1	+	+	↑ AI	↑ AI	↑ AI	L
	SomMot_6		-	↓ AI	↑ AI	↓ AI	NL
	Vis_1		-	↓ AI	↓ AI	↑ AI	NL
	HIP		-	↓ AI	↓ AI	↓ AI	L

Tabla 5.24: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica centralidad de cercanía. Donde ↑ AI representa el aumento del AI y ↓ AI la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Centralidad de cercanía	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2 (3 nodos)	Vis_5	← AI (0.0085)	← AI (0.0139)	← AI (0.0144)
	Default_Temp_1	← AI (0.0078)	← AI (0.0163)	← AI (0.0182)
	Default_pCunPCC ₂	→ AI (-0.0180)	→ AI (-0.0110)	→ AI (-0.0135)
PC4 (4 nodos)	DorsAttn_Post_1	→ AI (-0.0838)	→ AI (-0.0795)	→ AI (-0.0793)
	SomMot_6	← AI (0.0639)	← AI (0.0652)	← AI (0.0629)
	Vis_1	→ AI (-0.0302)	→ AI (-0.0319)	→ AI (-0.0282)
	HIP	← AI (0.0040)	→ AI (-0.0009)	→ AI (-0.0037)

Tabla 5.25: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de centralidad de cercanía.

occipital es hacia la derecha.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.24 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.8), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con ↑ un aumento del AI promedio y con ↓ una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.25 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual → hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y ← una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.4.3 Grado

Para la métrica de grado se seleccionaron un total de 14 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 61.04 % de la varianza acumulada (0.6104). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55c. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0035$. Al aplicar el modelo RLM a los 14 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 11.20 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.1120$). Un total de 3 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC3 ($p\text{-value} \approx 0$), PC4 ($p\text{-value} \approx 0$) y PC6 ($p\text{-value} = 0.0002$).

El PC3 estuvo compuesto por 3 nodos: dorsal attention posterior 5 (DorsAttn_Post_5), default precuneus posterior cingulate cortex 2 (Default_pCunPCC_2) y default temporal 1 (Default_Temp_1). La figura 5.60a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.61a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red DorsAttn_Post_5 atraviesa las regiones precuneus y superior parietal, la red Default_pCunPCC_2 el precuneus, posterior cingulate y isthmus cingulate, también identificadas en la métrica de espesor cortical medio.

Al analizar la tendencia de asimetría en la métrica de grado, la red DorsAttn_Post_5 presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en las regiones precuneus y superior parietal se observa una asimetría hacia la izquierda. En el caso de la red Default_pCunPCC_2, la métrica de grado muestra una tendencia hacia la izquierda, coincidente con la asimetría observada en el espesor cortical medio para el precuneus, mientras que isthmus cingulate presentó asimetría hacia la derecha y en posterior cingulate se observó un cambio de asimetría.

El PC4 estuvo compuesto por 3 nodos: las redes somatomotor 1 (SomMot_1) y somatomotor 2 (SomMot_2), y la región subcortical posterior thalamus (pTHA). La figura 5.60b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.61b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que para el nodo que comprende la región subcortical pTHA, se observa que resulta significativo tanto en la métrica de grado como en las métricas promedio de FA y MD. Al comparar la tendencia

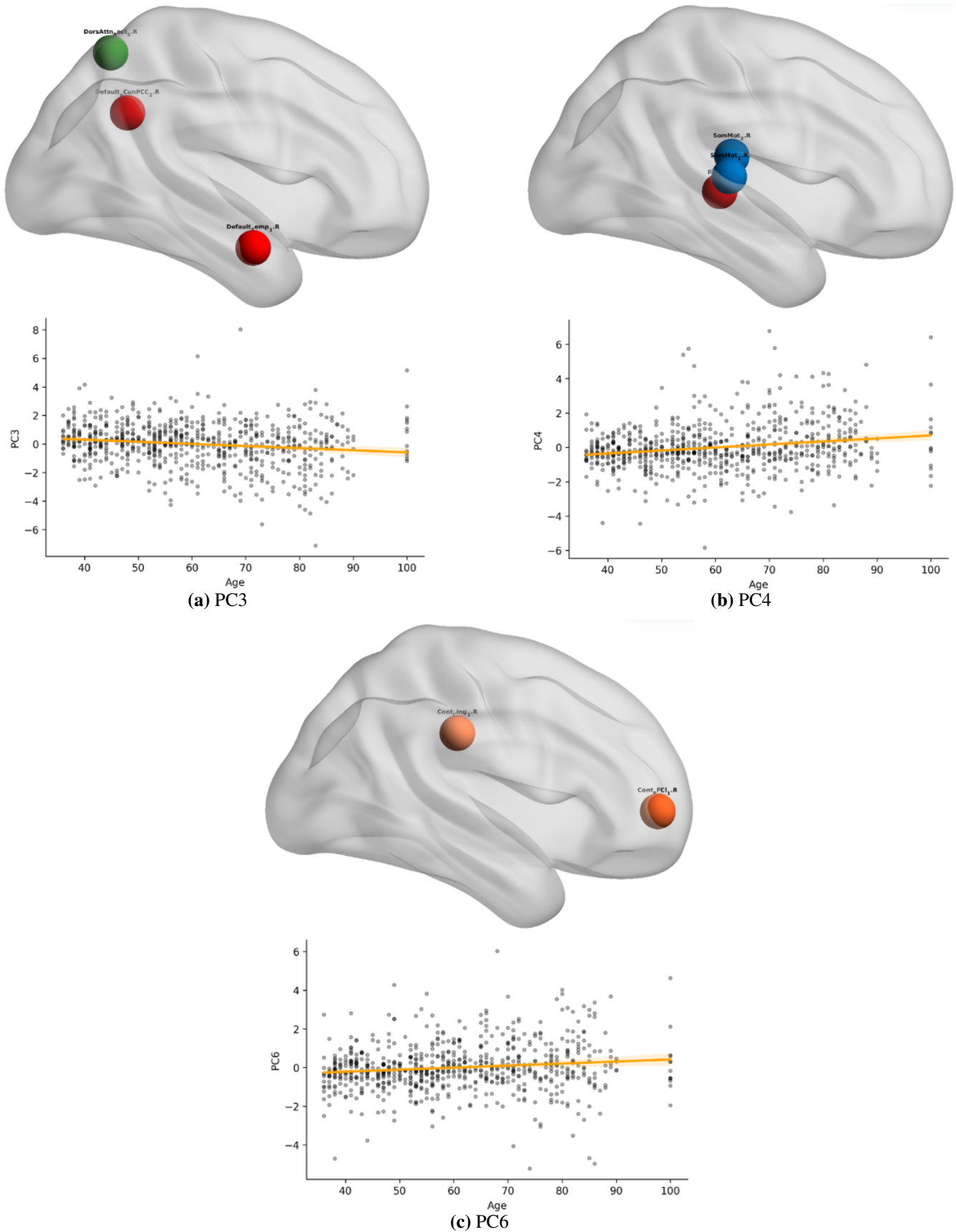


Fig. 5.60: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica grado. Donde los nodos de color rojo pertenecen a la red default, los nodos de color verde a la red dorsal attention, los nodos de color azul a la red somatomotor y de color naranja a la red control.

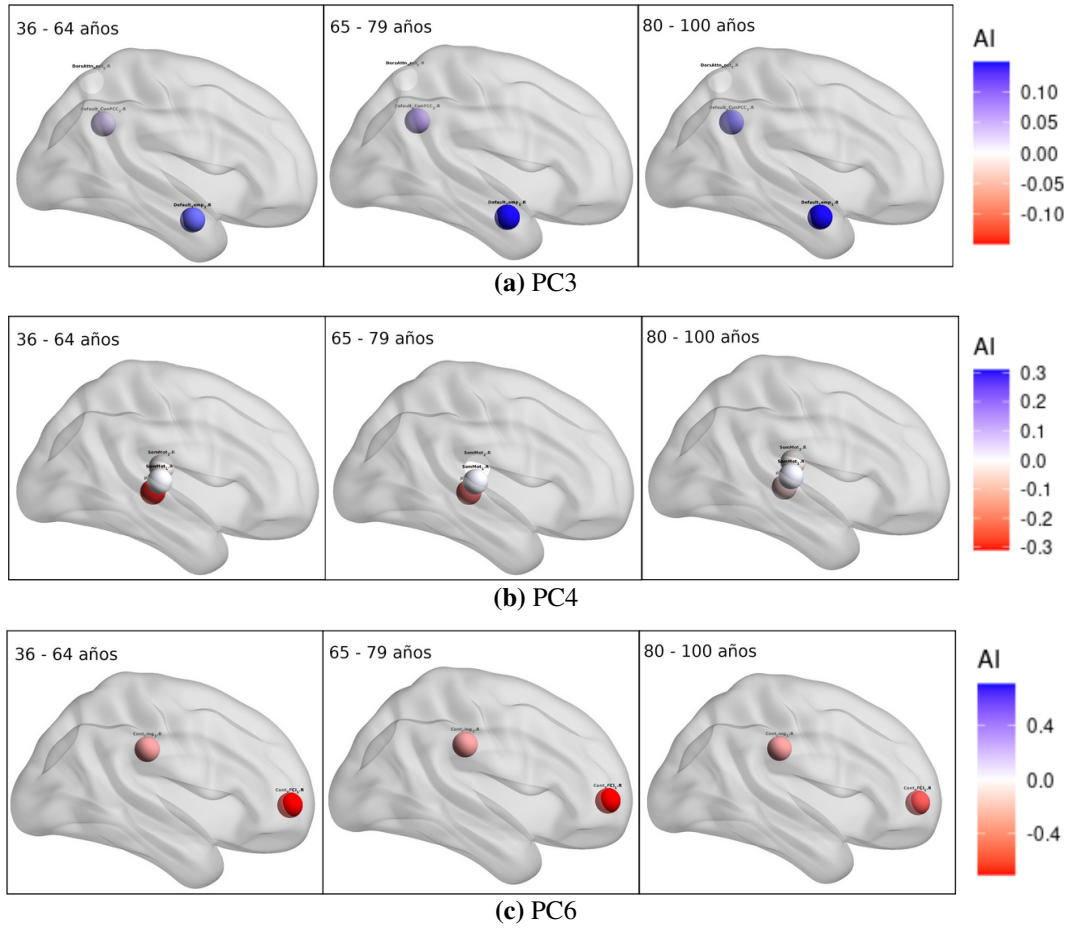


Fig. 5.61: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de grado.

de asimetría, en la métrica de grado se presenta una asimetría hacia la derecha, mientras que en FA se observa hacia la izquierda. En el caso de MD, la asimetría muestra un patrón cambiante: comienza hacia la derecha, luego pasa a la izquierda y finalmente vuelve a la derecha.

El PC6 estuvo compuesto por 2 nodos: las redes control cingulate 1 (Cont_Cing_1) y control lateral prefrontal cortex 1 (Cont_PFCI_1). La figura 5.60c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.61c muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red Cont_PFCI_1 atraviesa la región frontal pole, consistente en el área superficial y espesor cortical medio, y las regiones rostral middle frontal, pars orbitalis y lateral orbitofrontal en el espesor cortical medio. Mientras que Cont_Cing_1 pasa por las regiones posterior cingulate, precuneus y isthmus cingulate.

En cuanto a la tendencia de asimetría, tanto en la métrica de grado, para ambos nodos, como en el área superficial en la región frontal pole se observa una asimetría hacia la derecha, mostrando concordancia entre ambas métricas. Mientras que en la región precuneus se observa una asimetría hacia la izquierda, en isthmus cingulate, pars orbitalis rostral middle frontal y lateral orbitofrontal una asimetría hacia la derecha y para la región posterior cingulate se observó un cambio en la asimetría.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.26 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.9), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.27 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.4.4 Vector propio

Para la métrica de vector propio se seleccionaron un total de 15 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 62.10 % de la varianza acumulada (0.6210). El gráfico de scree correspondiente

Grado	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC3	DorsAttn_Post_5	-	+	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	Default_pCunPCC_2		-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	Default_Temp_1		-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC4	SomMot_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	pTHA		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	SomMot_2		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC6	Cont_Cing_1	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	Cont_PFCI_1		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL

Tabla 5.26: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de grado. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Grado	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC3 (3 nodos)	DorsAttn_Post_5	→ AI (-0.0026)	→ AI (-0.0013)	→ AI (-0.0040)
	Default_pCunPCC_2	← AI (0.0362)	← AI (0.0480)	← AI (0.0600)
	Default_Temp_1	← AI (0.1086)	← AI (0.1276)	← AI (0.1322)
PC4 (3 nodos)	SomMot_1	← AI (0.0158)	← AI (0.0416)	← AI (0.0593)
	pTHA	→ AI (-0.3022)	→ AI (-0.2391)	→ AI (-0.169)
	SomMot_2	← AI (0.0355)	→ AI (-0.0082)	→ AI (-0.0150)
PC6 (2 nodos)	Cont_Cing_1	→ AI (-0.7048)	→ AI (-0.6924)	→ AI (-0.6870)
	Cont_PFCI_1	→ AI (-0.3902)	→ AI (-0.4261)	→ AI (-0.4208)

Tabla 5.27: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de grado

se muestra en la figura 5.55d. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0033$. Al aplicar el modelo RLM a los 15 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 9.89 % de la variabilidad de la edad ($\text{pseudo-}R^2 = 0.0989$). Un total de 4 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC4 ($p\text{-value} \approx 0$), PC5 ($p\text{-value} = 0.0001$), PC11 ($p\text{-value} = 0.0022$) y PC15 ($p\text{-value} = 0.0008$).

El PC4 estuvo compuesto por 2 nodos: SomMot_1 y SomMot_2. La figura 5.62a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.63a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

El PC5 estuvo compuesto por 2 nodos: las redes control parietal 1 (Cont_Par_1) y salience/ventral attention medial 1 (SalVentAttn_Med_1). La figura 5.62b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.63b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red SalVentAttn_Med_1 atraviesa las regiones precuneus, paracentral y posterior cingulate, la cual también resulta significativa en la métrica de espesor cortical medio. En cuanto a la tendencia de asimetría, la métrica de vector propio muestra una asimetría hacia la derecha, mientras que para precuneus y paracentral presentan una asimetría hacia la izquierda, mientras que en posterior cingulate la asimetría es cambiante, pasando de izquierda a derecha.

El PC11 estuvo compuesto por 2 nodos: la red visual 1 (Vis_1) y la región subcortical hippocampus (HIP). La figura 5.62c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.63c muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

El PC15 estuvo compuesto por 5 nodos: las regiones subcorticales anterior thalamus (aThA), posterior thalamus (pThA), putamen (PUT), y las redes visual 6 (Vis_6) y dorsal attention precentral ventral 1 (DorsAttn_PrCv_1). La figura 5.62d muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.63d muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que para el nodo que comprende la región subcortical pThA, se observa que resulta significativo tanto en la métrica de vector propio como en las métricas promedio de FA y MD. Al comparar la tendencia

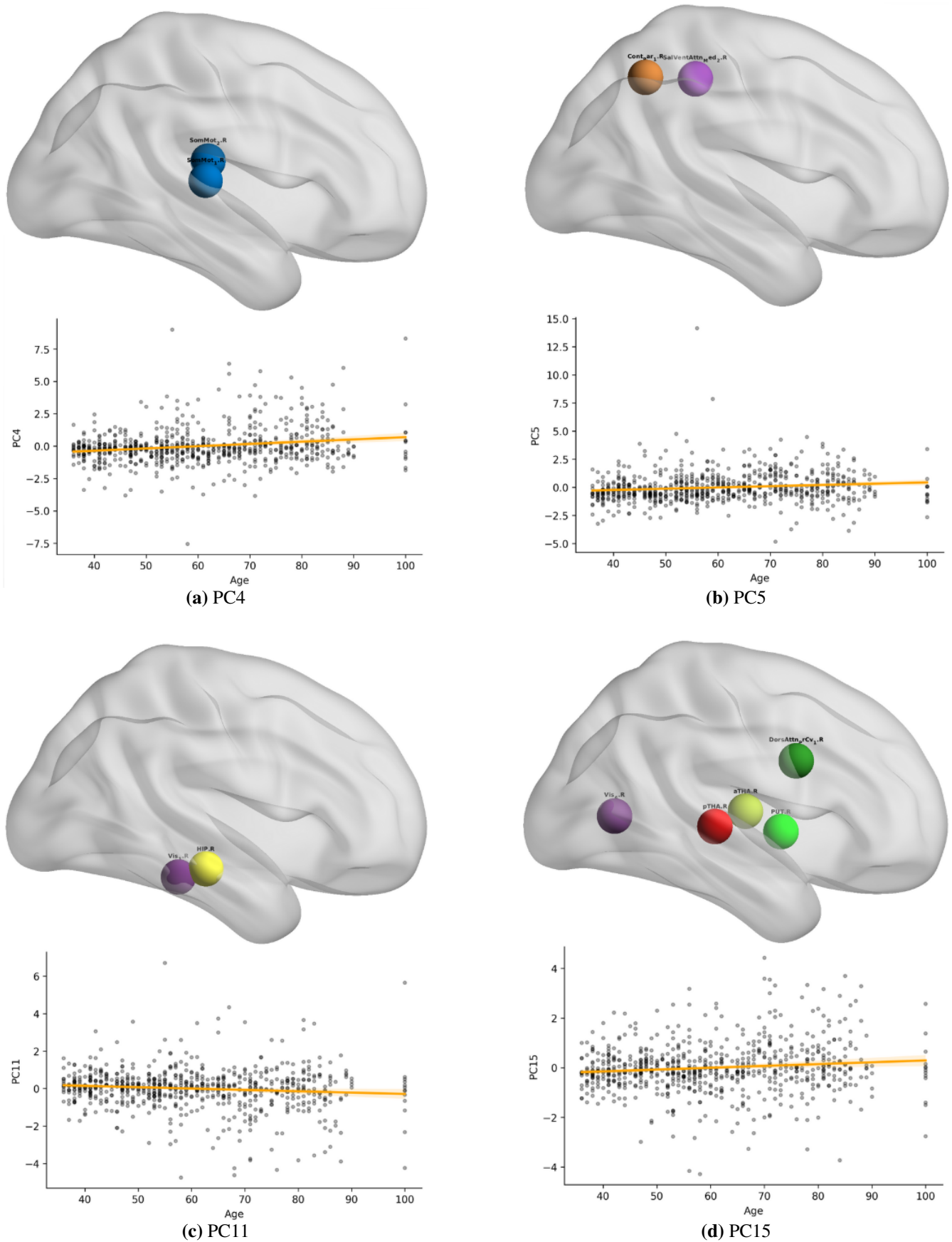


Fig. 5.62: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica vector propio. Los nodos de color azul corresponden a la red somatomotor, los de color naranja a la red control, los de color violeta a la red salience/ventral attention, los de color morado a la red visual y los de color verde a la red dorsal attention.

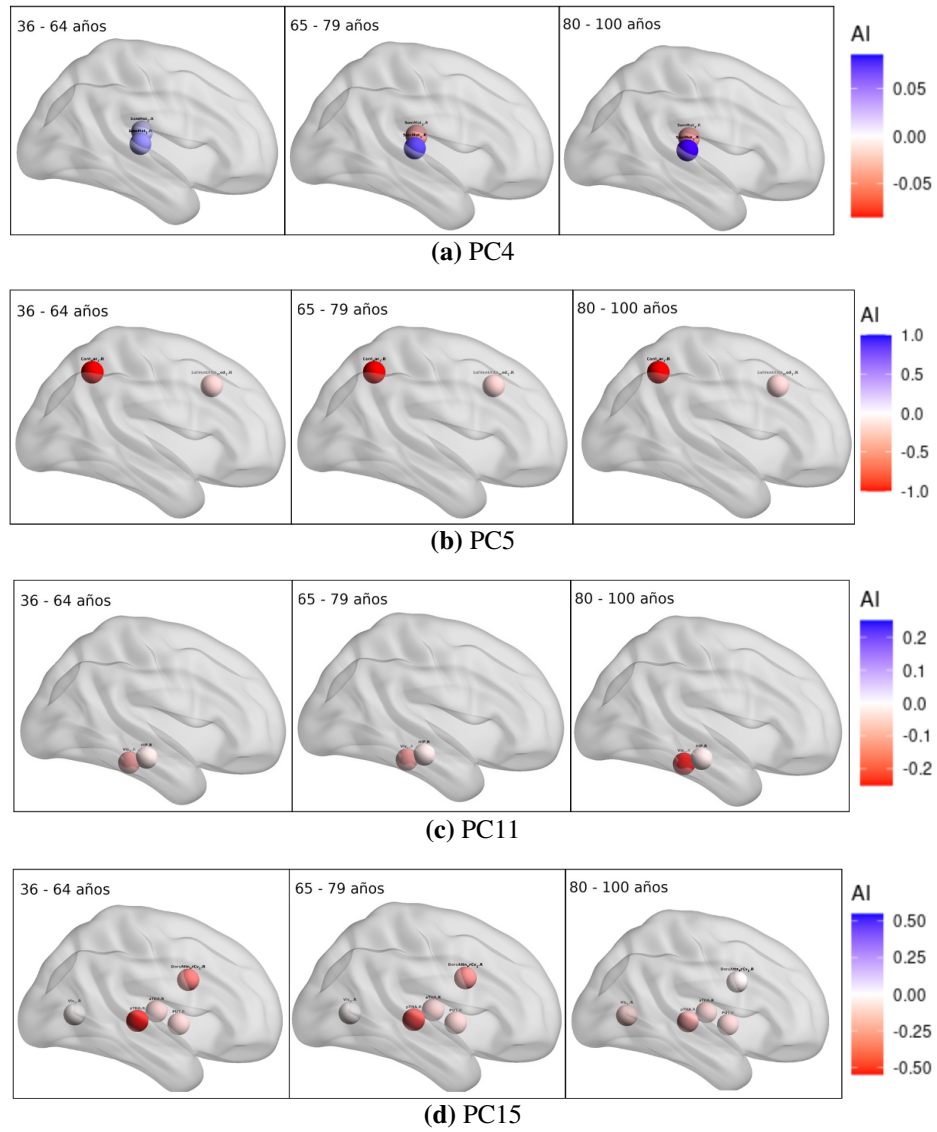


Fig. 5.63: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de vector propio.

de asimetría, en la métrica de vector propio se presenta una asimetría hacia la derecha (la misma que en la métrica de grado), mientras que en FA se observa hacia la izquierda. En el caso de MD, la asimetría muestra un patrón cambiante: comienza hacia la derecha, luego pasa a la izquierda y finalmente vuelve a la derecha. En la región PUT se observa coincidencia con la métrica de volumen, y la tendencia de asimetría en la métrica de vector propio es hacia la derecha, coincidiendo con la dirección observada en el volumen.

La red Vis_6 atraviesa las regiones cuneus, precuneus, pericalcarine, isthmus cingulate y lingual mostrando en la métrica de vector propio un patrón de asimetría que cambia de derecha a izquierda y vuelve a derecha. En el espesor cortical medio, las regiones cuneus, precuneus, pericalcarine y lingual presenta una asimetría hacia la izquierda, mientras que la región isthmus cingulate lo hace hacia la derecha.

Por otro lado, la red DorsAttn_PrCv_1, que pasa por las regiones caudal middle frontal, rostral anterior cingulate, pars opercularis y precentral, muestra en la métrica de vector propio una asimetría hacia la derecha, y en el espesor cortical medio las regiones caudal middle frontal, rostral anterior cingulate y pars opercularis presentan también asimetría hacia la derecha, mientras que en precentral la asimetría se orienta hacia la izquierda.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.28 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.10), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Y en la tabla 5.29 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.4.5 Eficiencia local

Para la métrica de eficiencia local se seleccionaron un total de 13 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 60.71 % de la varianza acumulada (0.6071). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55e. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0038$. Al aplicar el modelo RLM a los 13 componentes principales, se

Vector propio	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC4	SomMot_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	SomMot_2		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC5	Cont_Par_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	SalVentAttn_Med_1		-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC11	Vis_1	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	HIP				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC15	aTHA	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	pThA		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	PUT		+	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	Vis_6		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	DorsAttn_PrCv_1		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL

Tabla 5.28: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de vector propio. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Vector propio	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC4 (2 nodos)	SomMot_1	←AI (0.0350)	←AI (0.0601)	←AI (0.0817)
	SomMot_2	←AI (0.0252)	→AI (-0.0127)	→AI (-0.0253)
PC5 (2 nodos)	Cont_Par_1	→AI (-0.9999)	→AI (-0.9999)	→AI (-0.9999)
	SalVentAttn_Med_1	→AI (-0.1064)	→AI (-0.1030)	→AI (-0.0987)
PC11	Vis_1	→AI (-0.1654)	→AI (-0.1796)	→AI (-0.2144)
	HIP	→AI (-0.0740)	→AI (-0.0746)	→AI (-0.0749)
PC15	aTHA	→AI (-0.1602)	→AI (-0.1412)	→AI (-0.1381)
	pThA	→AI (-0.5195)	→AI (-0.4311)	→AI (-0.3036)
	PUT	→AI (-0.1271)	→AI (-0.1385)	→AI (-0.1658)
	Vis_6	→AI (-0.0084)	←AI (0.0005)	→AI (-0.0105)
	DorsAttn_PrCv_1	→AI (-0.0339)	→AI (-0.0632)	→AI (-0.0342)

Tabla 5.29: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de vector propio.

observó que los componentes explicaban un 8.93 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0893$). Un total de 3 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC2 (p-value ≈ 0), PC5 (p-value = 0.0010) y PC9 (p-value = 0.0006).

El PC2 estuvo compuesto por 2 nodos: la red limbic temporal pole 1 (Limbic_TempPole_1) y la región subcortical Amygdala (AMY). La figura 5.64a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.65a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

La red Limbic_TempPole_1 atraviesa la región ethornial mostrando en la métrica de eficiencia local un patrón de asimetría hacia la izquierda, coincidente con el encontrado en el área superficial.

El PC5 estuvo compuesto por 5 nodos: las redes salience/ventral attention frontal operculum insula 1 (SalVentAttn_FrOperIns_1), visual 6 (Vis_6) y 8 (Vis_8), somatomotor 4 (SomMot_4) y 2 (SomMot_2). La figura 5.64b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.65b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red SalVentAttn_FrOperIns_1 pasa por las regiones precentral, pars opercularis, pars triangularis y lateral orbitofrontal y presenta una asimetría hacia la derecha, coincidente con pars opercularis, pars triangularis y lateral orbitofrontal, mientras que precentral presenta asimetría hacia la izquierda.

Vis_6 atraviesa las regiones cuneus, precuneus, pericalcarine, isthmus cingulate y lingual, donde presenta asimetría hacia la derecha, al igual que isthmus cingulate en el espesor cortical medio, mientras que las regiones cuneus, precuneus, pericalcarine y lingual hacia la izquierda. El nodo Vis_8 pasa por las regiones superior parietal, precuneus, cuneus, el cual presenta una asimetría cambiante, mientras que superior parietal, precuneus y cuneus presenta asimetría hacia la izquierda en el espesor cortical medio. El nodo SomMot_4 pasa por la región precentral donde presenta una asimetría hacia la derecha, opuesto al encontrado en precentral en el espesor cortical medio.

El PC9 estuvo compuesto por 2 nodos: la región subcortical posterior thalamus (pTHA) y la red visual 5 (Vis_5). La figura 5.64c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.65c muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se

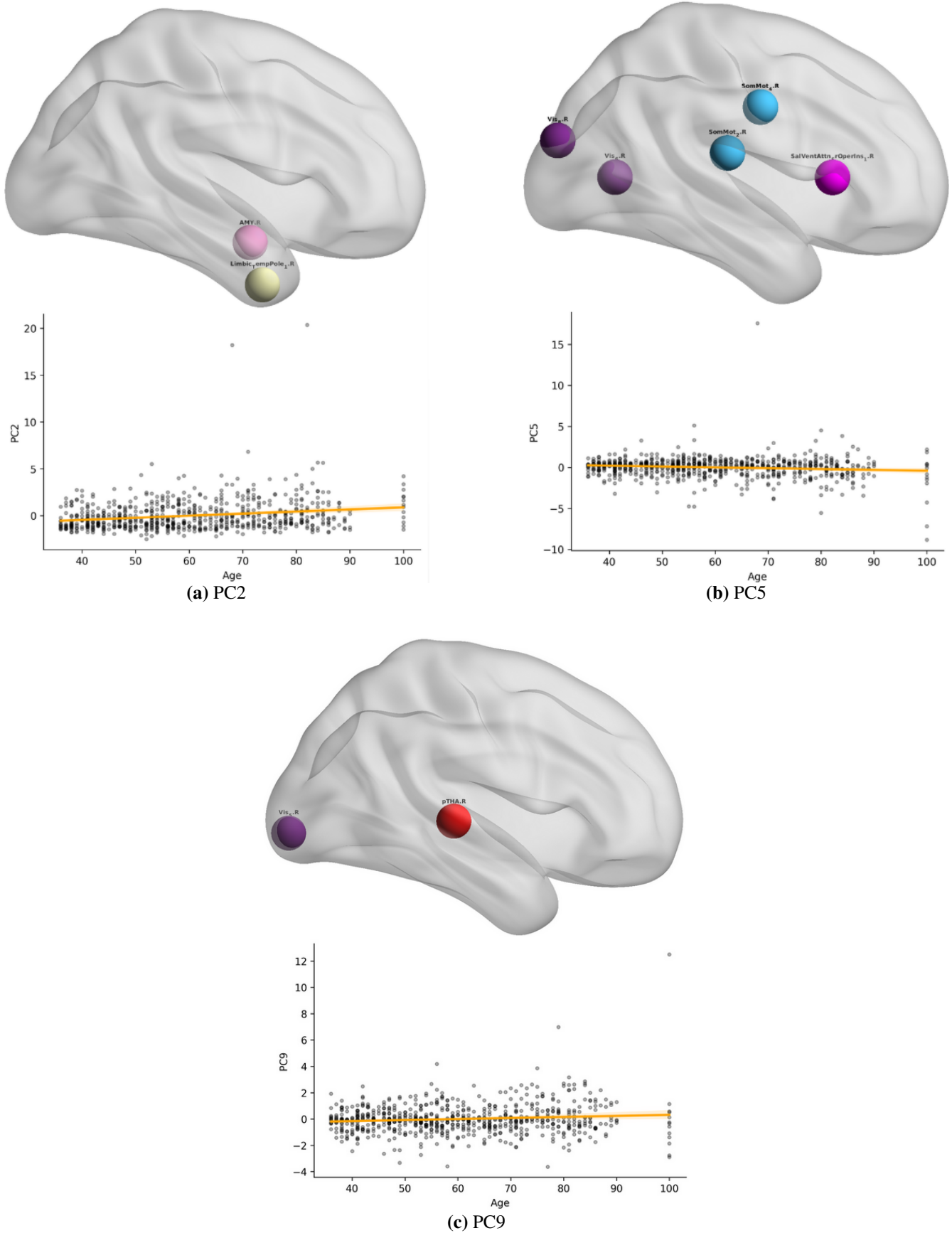


Fig. 5.64: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica eficiencia local. Donde los nodos de color crema corresponden a la red limbic, morado a la red visual, azul a la red somatomotor y violeta a la red salience/ventral attention.

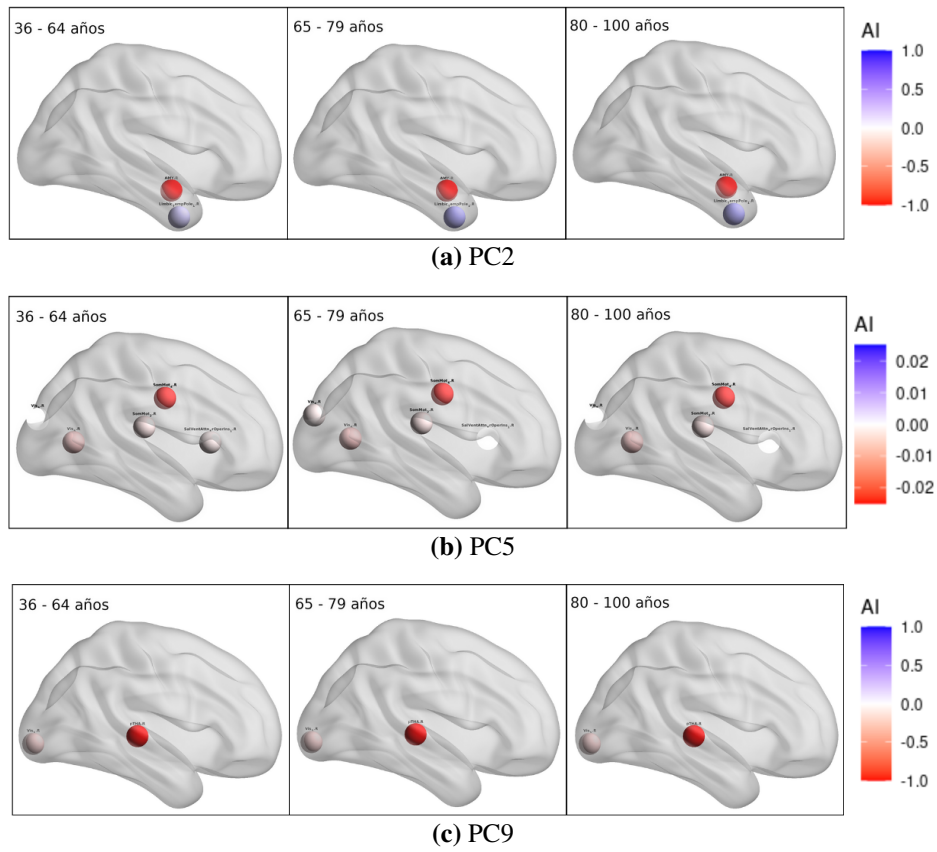


Fig. 5.65: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de eficiencia local.

Eficiencia local	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC2	Limbic_TempPole_1 AMY	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ =	↑ =	L -
PC5	SalVentAttn_FrOperIns_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	Vis_6		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	Vis_8		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	SomMot_4		-	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
	SomMot_2		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC9	pTHA	+	+	↑ <i>AI</i>	=	=	-
	Vis_5		-	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L

Tabla 5.30: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de eficiencia local. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

observa que para el nodo que comprende la región subcortical pTHA, se observa que resulta significativo tanto en la métrica de eficiencia local como en las métricas promedio de FA y MD. Al comparar la tendencia de asimetría, en la métrica de eficiencia nodal se presenta una asimetría hacia la derecha (la misma que en la métrica de grado y vector propio), mientras que en FA se observa hacia la izquierda. En el caso de MD, la asimetría muestra un patrón cambiante: comienza hacia la derecha, luego pasa a la izquierda y finalmente vuelve a la derecha.

La red Vis_5 atraviesa las regiones cuneus, pericalcarine y lingual identificada en la métrica de eficiencia local, la cual coincide con la métrica de espesor cortical medio. En la red Vis_5 se observa una tendencia de asimetría hacia la derecha, mientras que en todas las regiones del espesor la asimetría se orienta en sentido opuesto.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.30 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.11), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con ↑ un aumento del AI promedio y con ↓ una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.31 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual → hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y ← una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

Eficiencia local	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2	Limbic_TempPole_1 AMY	←AI (0.2318) →AI (-1)	←AI (0.3214) →AI (-1)	←AI (0.3996) →AI (-1)
PC5	SalVentAttn_FrOperIns_1 Vis_6 Vis_8 SomMot_4 SomMot_2	→AI (-0.0019) →AI (-0.0116) →AI (-0.0005) →AI (-0.0215) →AI (-0.0019)	→AI (-0.0001) →AI (-0.0104) ←AI (0.0011) →AI (-0.0220) →AI (-0.0025)	→AI (-0.0025) →AI (-0.0112) →AI (-0.0007) →AI (-0.0212) →AI (-0.0085)
PC9	pTHA Vis_5	→AI (-1) →AI (-0.0200)	→AI (-1) →AI (-0.0228)	→AI (-1) →AI (-0.0249)

Tabla 5.31: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de eficiencia local.

5.4.6 Coeficiente de agrupamiento

Para la métrica de coeficiente de agrupamiento se seleccionaron un total de 14 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 61.67 % de la varianza acumulada (0.6167). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55f. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0035$. Al aplicar el modelo RLM a los 14 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 10.01 % de la variabilidad de la edad (pseudor $R^2 = 0.1001$). Un total de 2 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC2 (p-value ≈ 0) y PC7 (p-value = 0.0005).

El PC2 estuvo compuesto por 3 nodos: limbic temporal pole 1 (Limbic_TempPole_1), amígdala (AMY) y default temporal 2 (Default_Temp_2). La figura 5.66a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.67a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

La red Limbic_TempPole_1 atraviesa la región ethornial mostrando en la métrica de eficiencia local un patrón de asimetría hacia la izquierda, coincidente con el encontrado en el área superficial.

El PC7 estuvo compuesto por 3 nodos: las redes visual 5 (Vis_5), dorsal attention frontal eye fields 1 (DorsAttn_FEF_1) y posterior thalamus (pTHA). La figura 5.66b muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.67b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se

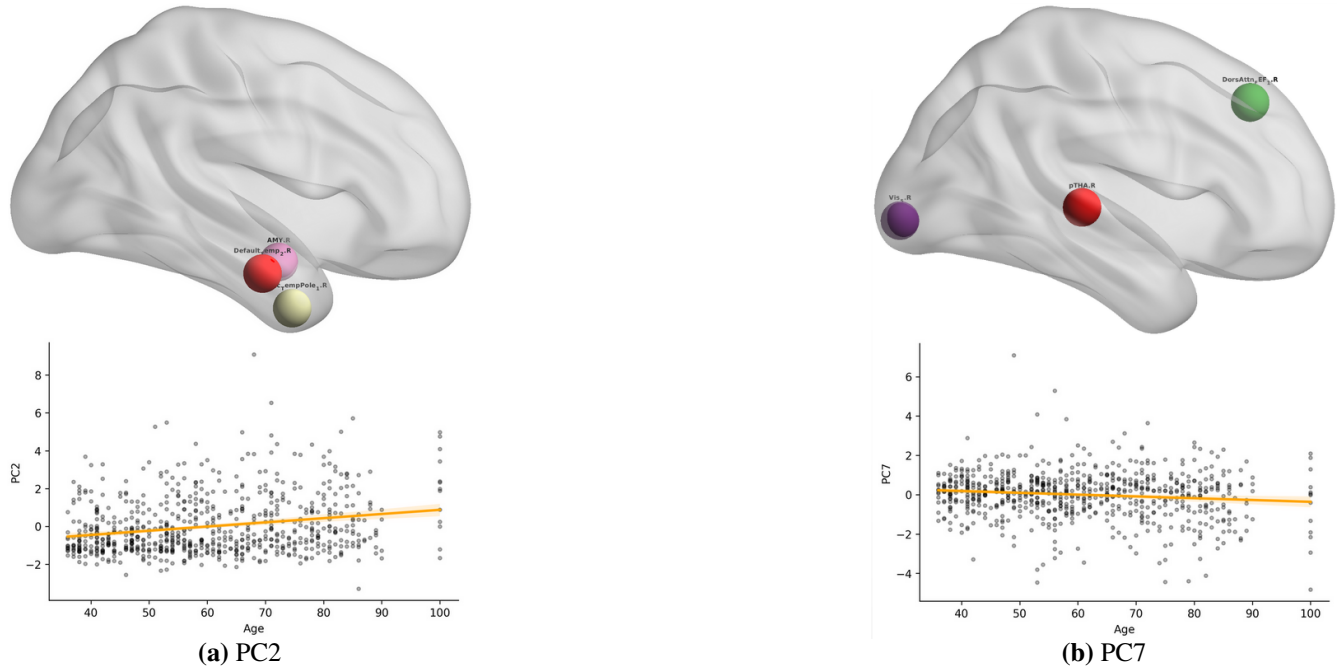


Fig. 5.66: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica coeficiente de agrupamiento. Donde los nodos de color rojo corresponden a la red default, los de color crema a la red limbic y verde a la dorsal attention.

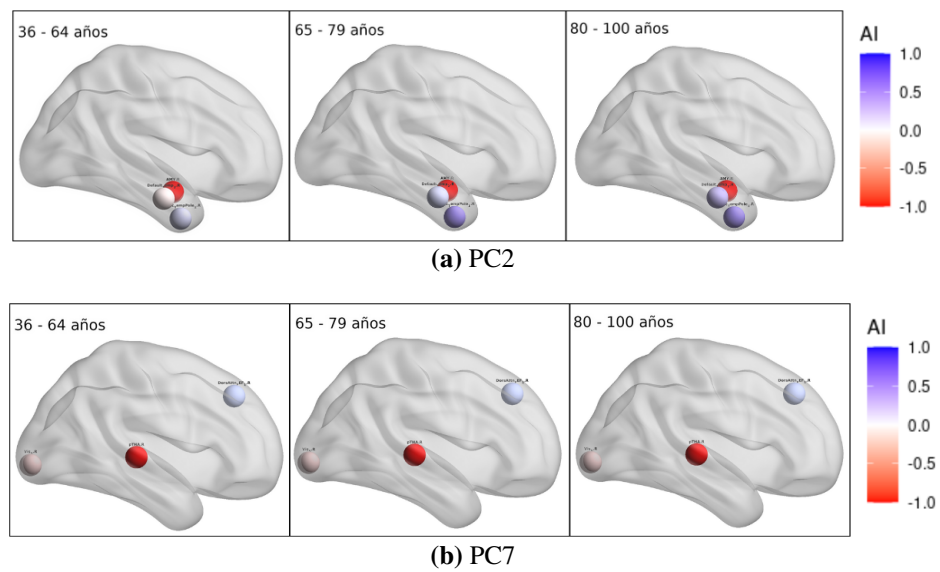


Fig. 5.67: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de coeficiente de agrupamiento.

Coeficiente de agrupamiento	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC2	Limbic_TempPole_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	AMY				=	=	-
	Default_Temp_2				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC7	Vis_5	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	DorsAttn_FEF_1		+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
	pTHA		-	↑ <i>AI</i>	=	=	-

Tabla 5.32: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de coeficiente de agrupamiento. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

observa que para el nodo que comprende la región subcortical pTHA, se observa que resulta significativo tanto en la métrica de coeficiente de agrupamiento como en las métricas promedio de FA y MD. Al comparar la tendencia de asimetría, en la métrica de eficiencia nodal se presenta una asimetría hacia la derecha (la misma que en la métrica de grado, vector propio y coeficiente de agrupamiento), mientras que en FA se observa hacia la izquierda. En el caso de MD, la asimetría muestra un patrón cambiante: comienza hacia la derecha, luego pasa a la izquierda y finalmente vuelve a la derecha.

La red Vis_5 atraviesa la región cuneus, identificada en la métrica de coeficiente de agrupamiento, la cual coincide con la métrica de espesor cortical medio. En la red Vis_5 se observa una tendencia de asimetría hacia la derecha, mientras que en la región cuneus la asimetría se orienta en sentido opuesto. La red DorsAttn_FEF_1 pasa por las regiones precentral, caudal middle frontal y superior frontal, se observa que la red presenta una asimetría hacia la izquierda, coincidente con precentral en el espesor cortical medio, mientras que en las regiones caudal middle frontal y superior frontal se observa lo opuesto.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.32 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.12), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con ↑ un aumento del AI promedio y con ↓ una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.33 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual → hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y ← una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

Coefficiente de agrupamiento	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC2	Limbic_TempPole_1	←AI (0.2767)	←AI (0.3518)	←AI (0.4246)
	AMY	→AI (-1)	→AI (-1)	→AI (-1)
	Default_Temp_2	→AI (-0.0262)	←AI (0.0494)	←AI (0.1545)
PC7	Vis_5	→AI (-0.0504)	→AI (-0.0539)	→AI (-0.0540)
	DorsAttn_FEF_1	←AI (0.0659)	←AI (0.0624)	←AI (0.0614)
	pTHA	→AI (-1)	→AI (-1)	→AI (-1)

Tabla 5.33: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de coeficiente de agrupamiento.

5.4.7 Eficiencia nodal

Para la métrica de eficiencia nodal se seleccionaron un total de 13 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 60.47 % de la varianza acumulada (0.6047). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55h. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.0038$. Al aplicar el modelo RLM a los 13 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 8.49 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.0849$). Un total de 3 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC3 (p-value ≈ 0), PC4 (p-value ≈ 0) y PC6 (p-value = 0.0020).

El PC3 estuvo compuesto por 4 nodos: las redes default precuneus posterior cingulate cortex 1 (Default_pCunPCC_1), visual 5 (Vis_5), default precuneus posterior cingulate cortex 2 (Default_pCunPCC_2) y default temporal 1 (Default_Temp_1). La figura 5.68a muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.69a muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red Default_pCunPCC_1 atraviesa las regiones itshmus cingulate y caudal anterior cingulate y presenta un cambio en la asimetría, coincidente en caudal anterior cingulate en el el espesor cortical medio, mientras que la región itshmus cingulate presenta una asimetría hacia la derecha. La red Vis_5 pasa por las regiones cuneus, pericalcarine y lingual, y presenta un cambio en su asimetría, mientras que en todas las regiones nombradas presentan una asimetría hacia la izquierda. La red Default_pCunPCC_2 pasa por las regiones precuneus, posterior cingulate y ithmus cingulate, y presenta una asimetría hacia la derecha, coincidente con ithmus cingulate, mientras que en precuneus presenta una asimetría hacia la izquierda, y en posterior cingulate se observa un cambio en la asimetría en el espesor cortical medio.

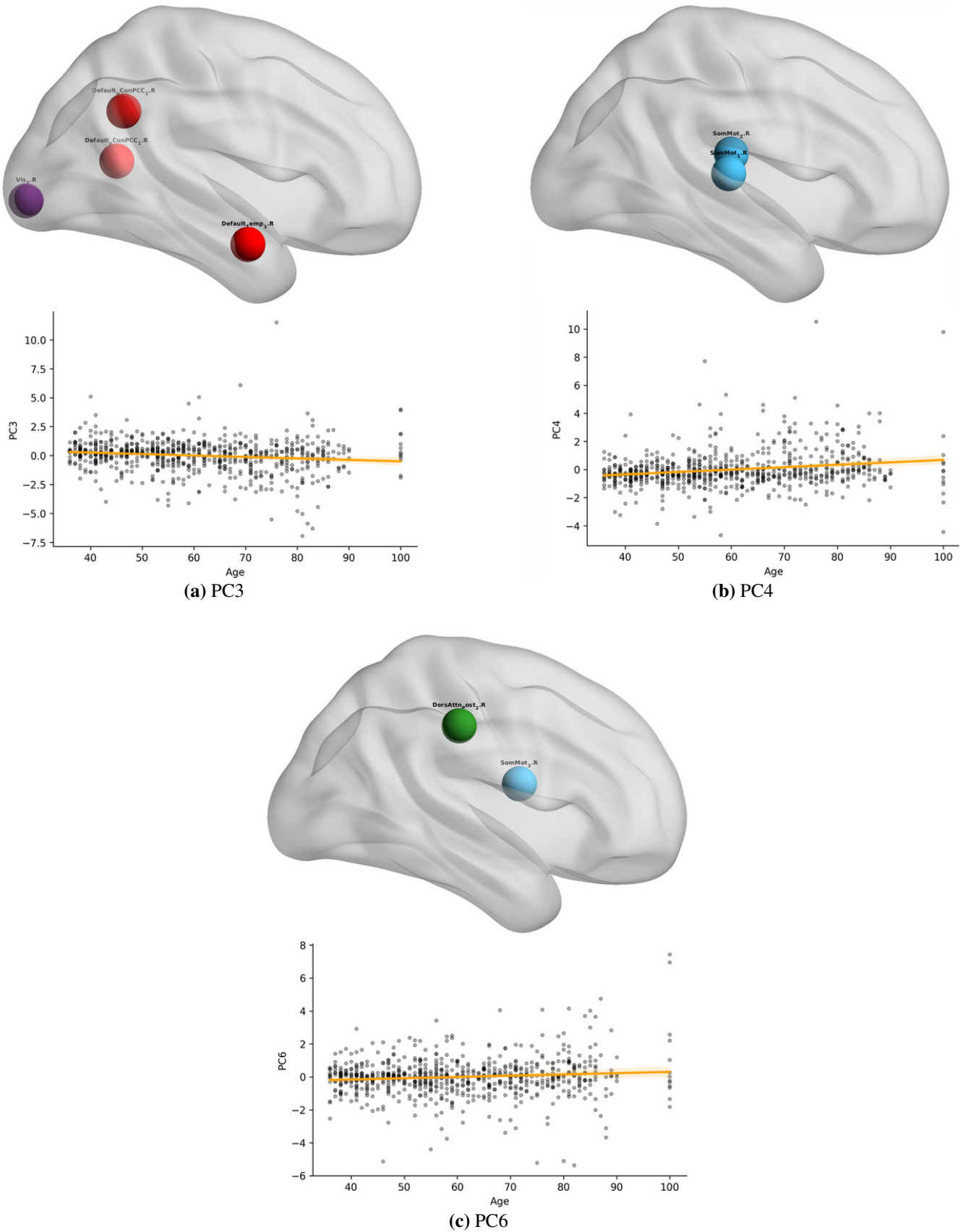


Fig. 5.68: Nodos que componen los PC del análisis de la métrica eficiencia nodal. Donde los nodos de color morado pertenecen a la red visual, los rojos a la red default, azules somatomotor y verde la red dorsal attention.

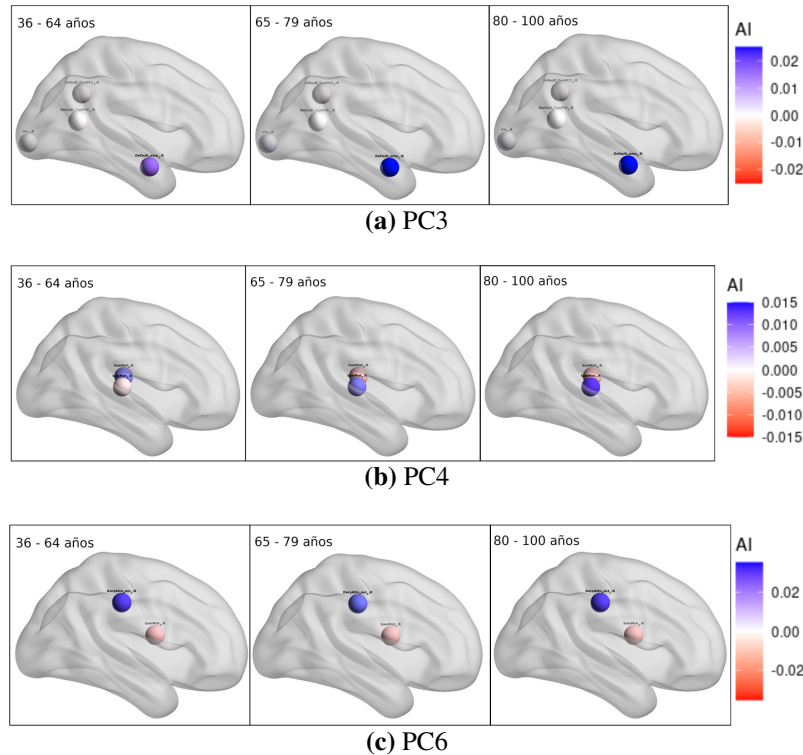


Fig. 5.69: Cambio en el índice de asimetría promedio para la métrica de eficiencia nodal.

El PC4 estuvo compuesto por 2 nodos: somatomotor 1 (SomMot_1) y 2 (SomMot_2). La figura 5.68c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.69b muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

El PC6 estuvo compuesto por 2 nodos: las redes dorsal attention posterior 2 (DorsAttn_Post_2) y somatomotor (SomMot_3). La figura 5.68c muestra la ubicación anatómica de estas regiones y el cambio del componente con el aumento de la edad. Además, la figura 5.69c muestra la ubicación anatómica de estos nodos y su variación en relación con el aumento de la edad.

Si se comparan visualmente los resultados significativos de las métricas analizadas previamente, se observa que la red DorsAttn_Post_2 y SomMot_3 pasa por la región superior parietal. Todas estas regiones fueron identificadas tanto en la métrica de eficiencia nodal como en la métrica de espesor cortical medio, donde DorsAttn_Post_2 presenta una asimetría hacia la izquierda y SomMot_3 la contraria, mientras que la región superior parietal presenta una asimetría hacia la izquierda.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.34 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.13), junto con el cambio observado

Eficiencia nodal	Nodos	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
					65-79	80-100	
PC3	Default_pCunPCC_1	-	-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
	Vis_5				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	Default_pCunPCC_2				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	Default_Temp_1				↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC4	SomMot_1	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
	SomMot_2				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
PC6	DorsAttn_Post_2	+	+	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
	SomMot_3				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL

Tabla 5.34: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de eficiencia nodal. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Eficiencia nodal	Nodos	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC3	Default_pCunPCC_1	→ AI (-0.0016)	← AI (0.0025)	→ AI (-0.0018)
	Vis_5	→ AI (-0.0005)	← AI (0.0032)	← AI (0.0038)
	Default_pCunPCC_2	→ AI (-0.0060)	→ AI (-0.0005)	→ AI (-0.0020)
	Default_Temp_1	← AI (0.0168)	← AI (0.0240)	← AI (0.0242)
PC4	SomMot_1	→ AI (-0.0016)	← AI (0.0077)	← AI (0.0120)
	SomMot_2	← AI (0.0081)	→ AI (-0.0031)	→ AI (-0.0086)
PC6	DorsAttn_Post_2	← AI (0.0315)	← AI (0.0276)	← AI (0.0327)
	SomMot_3	→ AI (-0.0118)	→ AI (-0.0162)	→ AI (-0.0103)

Tabla 5.35: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de eficiencia nodal.

en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con ↑ un aumento del AI promedio y con ↓ una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.35 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual → hace referencia a una asimetría hacia el hemisferio derecho, y ← una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.4.8 Longitud del camino más corto

Para la métrica de longitud del camino más corto se seleccionaron un total de 258 componentes principales, los cuales explican en conjunto el 93.22 % de la varianza acumulada (0.9322). El gráfico de scree correspondiente se muestra en la figura 5.55g. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 0.00019$. Al aplicar el modelo RLM a los 258 componentes principales, se observó que los componentes explicaban un 56.07 % de la variabilidad de la edad (pseudo- $R^2 = 0.5607$). Un total de 9 componentes resultaron estadísticamente significativo: PC1 (p-value ≈ 0), PC2 (p-value ≈ 0), PC5 (p-value = 0.00007), PC10 (p-value = 1.06×10^{-4}), PC23 (p-value = 2.53×10^{-5}), PC24 (p-value = 8.95×10^{-5}), PC46 (p-value = 1.99×10^{-6}), PC67 (p-value = 7.75×10^{-5}) y PC118 (p-value = 1.92×10^{-4}).

El PC1 estuvo compuesto por 1 conexión entre pares de nodos: Vis_5 con SomMot_2. Una conexión entre la red visual y somatomotor. La figura 5.70a muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

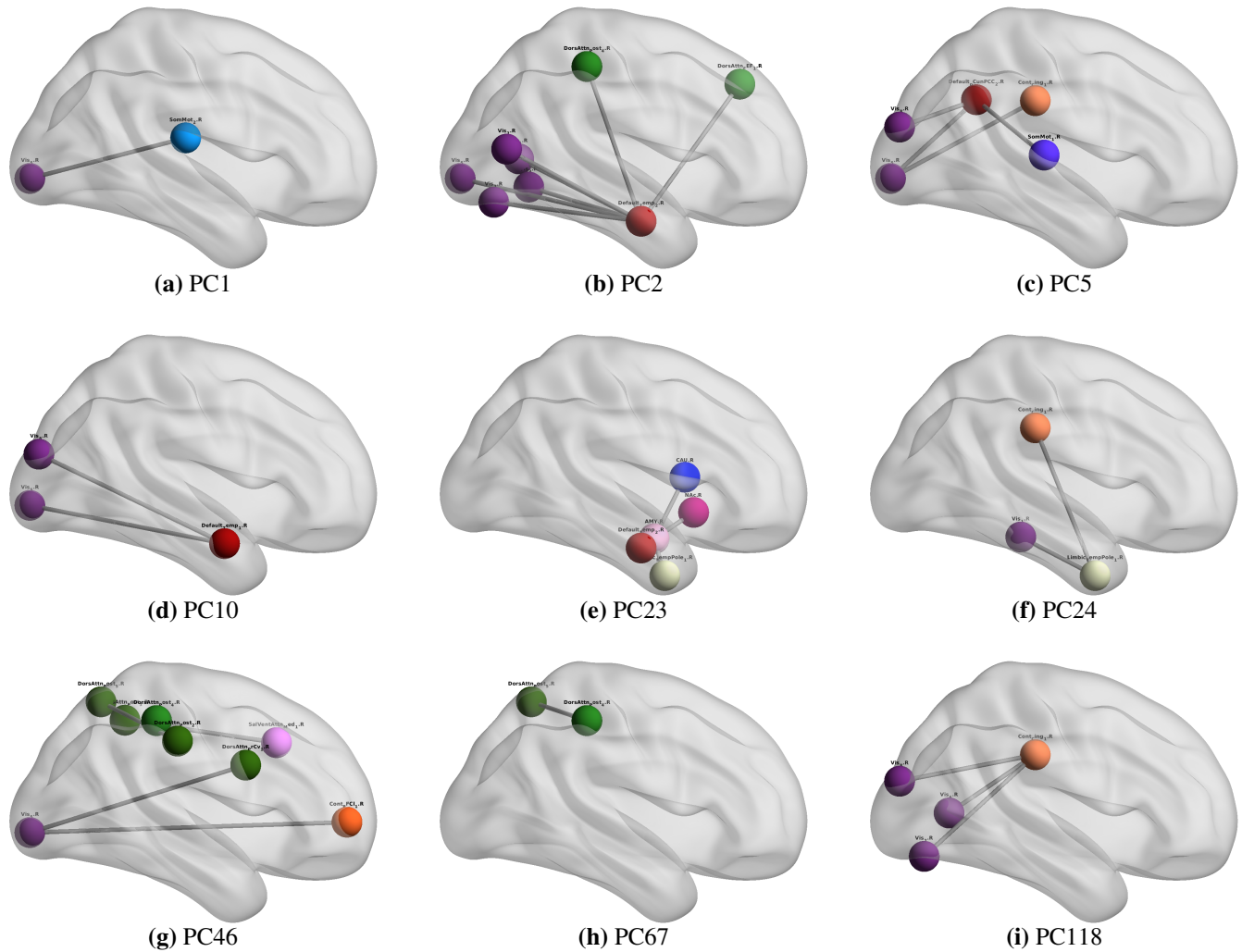


Fig. 5.70: Conexiones entre pares de nodos que componen los PC de la métrica longitud del camino más corto. Donde los nodos de color morado pertenecen a la red visual, los azules a la red somatomotor, los verdes a la red dorsal attention, los rojos a la red default, los naranjos a la red control y los de color crema a la red limbic.

El PC2 estuvo compuesto por 7 conexiones entre pares de nodos: Vis_2 con Default_Temp_2, Vis_3 con Default_Temp_2, DorsAttn_Post_4 con Default_Temp_2, Vis_7 con Default_Temp_2, DorsAttn_FEF_1 con Default_Temp_2, Vis_6 con Default_Temp_2 y Vis_5 con Default_Temp_2. Con conexiones entre la red visual con default (5) y dorsal attention con default (2). La figura 5.70b muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC5 estuvo compuesto por 4 conexiones entre pares de nodos: Vis_5 con Default_pCunPCC_2, Vis_8 con Default_pCunPCC_2, SomMot_1 con Default_pCunPCC_2 y Vis_5 con Cont_Cing_1. Con conexiones entre la red visual con default (2), somatomotor con default y visual con control. La figura 5.70c muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC10 estuvo compuesto por 2 conexiones entre pares de nodos: Default_Temp_1 con Vis_5 y Vis_8 con Default_Temp_1. Con conexiones entre la red default con la visual (2). La figura 5.70d muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC23 estuvo compuesto por 4 conexiones entre pares de nodos: CAU con AMY, AMY con Nucleus accumbens (NAc), AMY con Default_Temp_2 y Limbic_TempPole_1 con AMY. Con conexiones entre regiones subcorticales como caudate con amygdala, amygdala con nucleus accumbens, y conexiones entre regiones subcorticales y red amygdala con default y amygdala con limbic. La figura 5.70e muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC24 estuvo compuesto por 2 conexiones entre pares de nodos: Limbic_TempPole_1 con Cont_Cing_1 y Vis_1 con Limbic_TempPole_1. Con conexiones entre la red limbic con control y visual limbic. La figura 5.70f muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC46 estuvo compuesto por 5 conexiones entre pares de nodos: DorsAttn_Post_3 con SalVentAttn_Med_1, SalVentAttn_Med_1 con DorsAttn_Post_4, DorsAttn_Post_2 con DorsAttn_Post_5, Vis_5 con Cont_PFCI_1 y Vis_5 con DorsAttn_PrCv_1. Con conexiones entre la red dorsal attention con salience/ventral attention (2), dorsal attention con dorsal attention, visual con control y visual con dorsal attention. La figura 5.70g muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC67 estuvo compuesto por 1 conexión entre pares de nodos: DorsAttn_Post_4 con DorsAttn_Post_5. Con conexión entre la red dorsal attention con dorsal attention. La figura 5.70h muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

El PC118 estuvo compuesto por 3 conexiones entre pares de nodos: Vis_8 con Cont_Cing_1, Vis_2 con Cont_Cing_1 y Vis_6 con Cont_Cing_1. Con conexiones entre la red visual y control (3). La figura 5.70i muestra la ubicación anatómica y las conexiones.

Como en las métricas anteriores, en la tabla 5.36 se muestra el cambio esperado en el AI promedio, derivado de la relación entre la carga y el coeficiente (ver tabla A.14), junto con el cambio observado en los datos. El coeficiente corresponde a la asociación entre la edad y el componente, y las cargas la contribución de cada región al componente. En conjunto, coeficiente y cargas permiten interpretar la variación del AI promedio. Se representa con \uparrow un aumento del AI promedio y con \downarrow una disminución del AI promedio. Además se destaca la tendencia de los datos, la cuál representa como varía el AI promedio al pasar por los diferentes grupos etarios, ya sea de manera lineal (L) o no lineal (NL). Además, en la tabla 5.37 se encuentra la especificación de la asimetría promedio y dirección en los diferentes grupos etarios. Donde se observa el AI promedio en los tres grupos etarios, en el cual \rightarrow hace referencia a una

asimetría hacia el hemisferio derecho, y \leftarrow una asimetría hacia el hemisferio izquierdo.

5.5 Relación entre métricas estructurales y conectividad funcional

■ Materia gris - Conectividad funcional

Para la materia gris se seleccionaron un total de 22 componentes (ver gráfico en figura 5.71a), mientras que para la conectividad funcional fueron 272 componentes. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 8.355 \times 10^{-6}$. Al aplicar el modelo con la materia gris como variable predictora y la conectividad funcional como variable respuesta se obtuvo una relación significativa: PC1 de la materia gris con PC1 de la conectividad funcional ($p\text{-value} = 6.16 \times 10^{-6}$), con un $R^2 = 0.091$ y $\beta_{predictor} = -0.4283$.

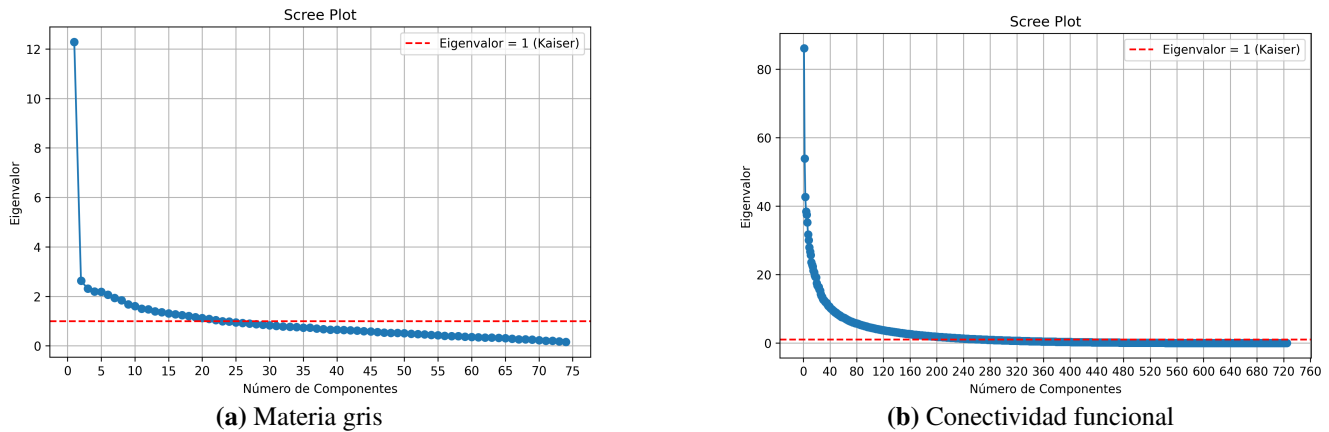


Fig. 5.71: Gráfico de scree para el análisis entre materia gris - conectividad funcional.

PC1 de la materia blanca estuvo compuesto por solo la métrica del espesor cortical, en las regiones: bankssts, inferior parietal, inferior temporal, lateral occipital, middle temporal, superior temporal, supramarginal y transverse temporal. Mientras que PC1 de la conectividad funcional estuvo compuesto por solo la métrica longitud del camino más corto, en las siguientes conexiones de nodos: NAc con DorsAttn_FEF_1, PUT con DorsAttn_FEF_1 y CAU con DorsAttn_FEF_1. Debido al $\beta_{predictor}$ negativo se sugiere una asociación negativa significativa entre estos dos componentes. En la figura 5.72a y 5.72b se puede observar la ubicación de estas regiones y las conexiones entre nodos.

Longitud del camino más corto	Coef	Carga	Cambio esperado	Cambio obtenido		Tendencia
				65-79	80-100	
PC1	+	-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC2	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
				↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
PC5	-	+	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
PC10	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
PC23	+	+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
		+	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
		-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
		-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
PC24	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
PC46	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
		+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
		-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
		-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	L
		-	↑ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
PC67	+	-	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	NL
PC118	-	+	↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	↑ <i>AI</i>	NL
				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L
				↓ <i>AI</i>	↓ <i>AI</i>	L

Tabla 5.36: Resumen de los resultados estadísticamente significativos con la edad, para el análisis de la métrica de longitud del camino más corto. Donde ↑ *AI* representa el aumento del AI y ↓ *AI* la disminución del AI, L significa lineal y NL no lineal.

Longitud del camino más corto	36 - 64 años	65 - 79 años	80 - 100 años
PC1	←AI (0.0099)	←AI (0.0272)	←AI (0.0377)
PC2	←AI (0.0107) ←AI (0.0050) →AI (-0.0007) ←AI (0.0050) →AI (-0.0004) ←AI (0.0049) →AI (-0.0047)	←AI (0.0023) ←AI (0.0054) →AI (-0.0058) ←AI (0.0019) →AI (-0.0098) ←AI (0.0025) →AI (-0.0229)	←AI (0.0033) ←AI (0.0052) →AI (-0.0142) ←AI (0.0098) →AI (-0.0129) ←AI (0.0052) →AI (-0.0150)
PC5	→AI (-0.2640) ←AI (0.0366) ←AI (0.0334) ←AI (0.3456)	→AI (-0.2604) ←AI (0.0208) ←AI (0.0208) ←AI (0.3307)	→AI (-0.2314) ←AI (0.0415) ←AI (0.0264) ←AI (0.3327)
PC10	→AI (-0.2640) ←AI (0.0366)	→AI (-0.2580) ←AI (0.0230)	→AI (-0.2421) ←AI (0.0339)
PC23	→AI (-0.1277) →AI (-0.0959) ←AI (0.2072) ←AI (0.4564)	→AI (-0.1243) →AI (-0.0935) ←AI (0.2148) ←AI (0.4638)	→AI (-0.1099) →AI (-0.0716) ←AI (0.2071) ←AI (0.4651)
PC24	←AI (0.1421) ←AI (0.2539)	←AI (0.1225) ←AI (0.2316)	←AI (0.1124) ←AI (0.2331)
PC46	←AI (0.3241) →AI (-0.0015) ←AI (0.0061) ←AI (0.0050) ←AI (0.0160)	←AI (0.3058) →AI (-0.0091) ←AI (0.0073) ←AI (0.0093) ←AI (0.0183)	←AI (0.2924) →AI (-0.0157) ←AI (0.0157) ←AI (0.0147) →AI (-0.0094)
PC67	←AI (0.0030)	←AI (0.0054)	→AI (-0.0031)
PC118	←AI (0.4771) ←AI (0.4741) ←AI (0.4897)	←AI (0.4113) ←AI (0.4258) ←AI (0.4637)	←AI (0.4270) ←AI (0.4226) ←AI (0.4613)

Tabla 5.37: Dirección de asimetría promedio obtenida en los diferentes grupos etarios, para cada cada componente de la métrica de longitud del camino más corto.

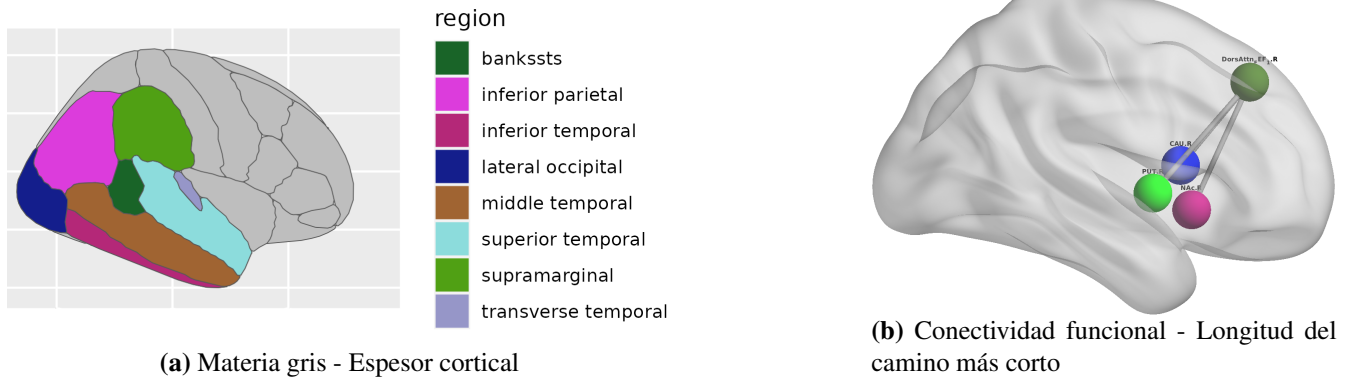


Fig. 5.72: Regiones y conexiones que componen el PC1, del análisis entre la materia gris y conectividad funcional.

■ Materia blanca - Conectividad funcional

Para la materia blanca se seleccionaron un total de 92 componentes, mientras que para la conectividad funcional fueron 234 componentes. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, el nuevo umbral de significancia fue ajustado a un valor de $p < 2.322 \times 10^{-6}$. Al aplicar el modelo con la materia blanca como variable predictora y la conectividad funcional como variable respuesta no se obtuvo ningún resultado significativo.

5.6 Discusión

El análisis conjunto de las tres métricas estructurales de la **materia gris** reveló patrones diferenciados de asimetría hemisférica asociados al envejecimiento, aunque con una significancia relativamente baja. Una razón puede ser que se sabe que la asimetría cerebral puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo tanto la herencia genética como el ambiente, además de variables como la lateralidad, el sexo y los efectos hormonales [132].

En general, la mayoría de los componentes muestra una disminución del AI con la edad, lo que sugiere una tendencia hacia la reducción de la asimetría estructural durante el envejecimiento, particularmente en regiones corticales. Este patrón es evidente en la mayoría de los componentes significativos del espesor cortical, así como en el volumen y el área superficial. No obstante, se observan excepciones, como el PC3 de volumen que presenta un aumento de la asimetría con la edad, indicando que ciertos núcleos subcorticales pueden intensificar su asimetría a lo largo del envejecimiento.

En relación con la dirección de la asimetría promedio, se observó que la mayoría de las regiones mantiene un patrón lateralizado constante a través de los tres grupos etarios (36–64, 65–79, 80–100 años).

Esto sugiere que, a pesar del envejecimiento, muchas estructuras anatómicas conservan su dirección de asimetría. Sin embargo, se identificaron cambios de dirección en tres de las 27 regiones evaluadas, lo que indica que algunas áreas pueden experimentar una reorganización en sus patrones de lateralización con la edad. Estos hallazgos indican que, aunque la asimetría estructural se mantiene relativamente estable en gran parte del cerebro, existen regiones específicas que pueden presentar modificaciones en sus patrones de asimetría, posiblemente vinculadas a procesos de reorganización cortical asociados al envejecimiento.

En conjunto, los resultados sugieren que la asimetría estructural de la materia gris varía con la edad de manera dependiente tanto de la región anatómica como del tipo de métrica analizada. Las regiones subcorticales tienden a seguir trayectorias más estables y lineales con el envejecimiento, mientras que las áreas corticales presentan una dinámica más compleja, evidenciada por una mayor diversidad en las regiones implicadas y por cambios variables en la magnitud y dirección de la asimetría.

El análisis conjunto de las métricas estructurales de la **materia blanca** reveló patrones diferenciados de asimetría hemisférica asociados al envejecimiento, destacando que esta presenta una mayor variabilidad relacionada con la edad en comparación con la materia gris. Este hallazgo se encuentra respaldado por la literatura. Por ejemplo, [133] reportaron que los cambios en las propiedades tisulares del cerebro tienen un efecto estadístico mayor que los cambios morfométricos, como el adelgazamiento cortical, lo que sugiere que las alteraciones microestructurales podrían ser más sensibles al envejecimiento que las variaciones en el grosor cortical. De manera similar, [134] observaron una disminución significativa en el volumen de la materia blanca con la edad, mientras que la materia gris mostró solo una reducción leve. Esto indica una mayor vulnerabilidad de la materia blanca al proceso de envejecimiento.

En la misma línea, [135] concluyeron que la materia blanca es la estructura cerebral que más declina con la edad. Además, en ese mismo estudio, se señala que la pérdida de fibras mielinizadas con la edad podría explicar parte del deterioro cognitivo observado en adultos mayores, lo que refuerza la relación entre el deterioro estructural de la materia blanca, específicamente la pérdida de mielina, y el declive de funciones cognitivas en la vejez. Esta observación destaca la importancia de la integridad de las fibras mielinizadas para el mantenimiento del rendimiento cognitivo, sugiriendo que los cambios microestructurales en la materia blanca podrían ser un indicador temprano del envejecimiento cerebral.

Respecto a los resultados obtenidos entre fibras cortas y largas, se observó que las fibras cortas presentaban una mayor variabilidad asociada a la edad en comparación con las fibras largas. Esto puede estar relacionado con el hecho de que se ha demostrado que las fibras cortas poseen una menor cantidad de mielina en comparación con las fibras largas [136], lo que podría hacerlas más susceptibles a procesos de desmielinización vinculados al envejecimiento. Una disminución en la mielina podría reflejar una mayor

vulnerabilidad estructural de las fibras cortas, lo que podría manifestarse de forma más evidente con el avance de la edad.

Para la FA se observó que obtuvo los mejores resultados respecto a su cambio con la edad. En un estudio previo que examinó alteraciones en las medidas de integridad de la sustancia blanca en adultos sanos entre 18 y 75 años [137], donde se encontró que la FA se correlacionó significativamente con la edad en aproximadamente la mitad de la sustancia blanca cerebral, superando a las demás métricas de difusión. Esto refuerza la relevancia de la FA como un indicador sensible a los cambios microestructurales asociados al envejecimiento cerebral, lo cual es congruente con los resultados obtenidos. El cambio estructural significativo de la FA con la edad puede deberse a que esta métrica refleja la organización de la microestructura axonal. Una disminución en la mielina podría traducirse en una mayor alteración de la FA con el envejecimiento, reflejando una mayor vulnerabilidad estructural en fibras cortas.

El análisis de la dirección del AI promedio en la métrica de FA reveló patrones diferenciados de lateralización estructural entre fibras cortas y largas a lo largo del envejecimiento. En general, las fibras cortas presentaron una mayor variabilidad en la dirección del AI entre fascículos, lo que sugiere una reorganización estructural más compleja y dinámica con la edad. Aunque la mayoría de los tractos cortos mantuvo una asimetría estable (17 de 20 tractos) a través de los grupos etarios, se identificaron casos de inversión en la dirección del AI, reflejando posibles cambios en la integridad microestructural. Además, la tendencia de lateralización fue específica para cada tracto, lo que indica un patrón altamente localizado de envejecimiento estructural. En contraste, las fibras largas exhibieron una asimetría más conservada, probablemente debido a que fueron representadas por un solo componente principal, lo que limitó la variabilidad observada. Solo se detectó una inversión en la dirección del AI en este grupo, lo que refuerza la idea de una mayor estabilidad estructural hemisférica en este tipo de conexiones. Estos hallazgos sugieren que el envejecimiento cerebral impacta en la organización hemisférica de los tractos, con una mayor susceptibilidad al cambio en las fibras cortas.

En la métrica de AD, su cambio significativo con la edad podría explicarse por la menor mielinización de las fibras cortas. Una menor cantidad de mielina podría estar asociada a una mayor vulnerabilidad axonal, ya que la métrica de AD se interpreta como un marcador sensible a daños en los axones. Por lo tanto, las fibras cortas, al tener una microestructura menos protegida, podrían experimentar un deterioro axonal más evidente con el paso de los años, reflejándose en mayores cambios en la métrica de AD en fibras cortas.

El análisis de la dirección del AI promedio en la métrica de AD mostró patrones relativamente estables de lateralización estructural a lo largo del envejecimiento, con diferencias sutiles entre fibras cortas y

largas. En el caso de las fibras cortas, la mayoría de los tractos mantuvo una dirección constante del AI en los tres grupos etarios, indicando una asimetría preservada con la edad. Sin embargo, se identificó un caso de inversión transitoria en el tracto PrC-PrC_3, el cual mostró lateralización hacia la derecha en los grupos de 36–64 y 80–100 años, pero una inversión hacia la izquierda en el grupo de 65–79 años. Esta fluctuación podría reflejar un proceso de reorganización estructural en ese fascículo. Los otros tractos cortos, como Or-Tr_0, PoC-PoC_0 y PoC-PrC_4, conservaron su dirección de asimetría a lo largo del tiempo, sugiriendo una mayor estabilidad estructural. En cuanto a las fibras largas, los tres tractos analizados (FORNIX, THAL_MOT y CST) presentaron una dirección constante de lateralización hacia la derecha en todos los grupos etarios, sin evidencias de inversión o fluctuaciones. Esto sugiere una asimetría robusta y conservada con el envejecimiento en estos fascículos.

En la métrica de RD, su cambio significativo con la edad podría explicarse por la menor mielina en las fibras cortas ya que la métrica de RD se considera un indicador sensible a la desmielinización. Dado que las fibras cortas presentan un menor grado de mielinización en comparación con las fibras largas, estas podrían ser más susceptibles a cambios microestructurales asociados al envejecimiento. Por lo tanto, la mayor vulnerabilidad de la mielina en estas fibras podría traducirse en alteraciones más marcadas en la métrica de RD a lo largo del tiempo.

El análisis de la dirección del AI promedio en la métrica de RD mostró un patrón variable y sensible al envejecimiento. En las fibras cortas, dos de los tres tractos analizados (PrC-PrC_3 y PoC-PoC_0) mantuvieron una lateralización estable hacia la derecha en los tres grupos, lo que sugiere una asimetría relativamente preservada en estas conexiones. Sin embargo, el tracto PoC-PrC_4 mostró una inversión de la dirección del AI. Esta inversión puede reflejar una reorganización hemisférica progresiva. En el caso de las fibras largas, los resultados revelaron una mayor inestabilidad en la dirección del AI, con fluctuaciones en casi todos los tractos. AR mantuvo una lateralización hacia la izquierda en los tres grupos etarios, mientras que AR_ANT y AR_POST presentaron un patrón cambiante. Estas fluctuaciones indican que la asimetría estructural en las fibras de largo medio, asociadas al fascículo arqueado, es particularmente susceptible al envejecimiento, reflejando cambios especializados y no lineales.

Debido a que la métrica de MD refleja cambios globales en la microestructura del tejido, ya que representa el promedio de la difusión en todas las direcciones, el valor de MD suele asociarse, tanto a desmielinización como a daño axonal. Por lo tanto, dado que las fibras cortas presentan menor mielinización, podrían ser más susceptibles a procesos de deterioro estructural con la edad, lo que explicaría una mayor significancia en esta métrica en comparación con las fibras largas.

El análisis de la dirección del AI promedio en la métrica MD reveló patrones de lateralización que,

en gran medida, coinciden con los observados en la métrica RD, tanto en la composición de tractos por componente como en la dirección del AI. Esta similitud puede atribuirse a que ambas métricas capturan aspectos relacionados con la difusión perpendicular al eje principal de los axones, siendo sensibles a cambios en la integridad de la mielina y la densidad axonal. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura. Un estudio previo que analizó alteraciones en las medidas de integridad de la sustancia blanca con la edad [137] encontró una correlación lineal positiva entre la edad y las métricas MD y RD, por lo que se sugiere que presentaban comportamientos similares. Por ende, esto sugiere que ambas métricas capturan aspectos complementarios del deterioro estructural durante el envejecimiento.

Dado que QA está estrechamente relacionada con la densidad axonal y la organización microestructural, las fibras cortas, caracterizadas por una menor mielinización y mayor exposición, podrían ser más vulnerables a procesos de daño axonal con la edad. Esto podría explicar la mayor significancia observada en QA en fibras cortas frente a las largas. Los resultados obtenidos para la métrica de QA revelan que los cambios en la asimetría estructural de la materia blanca durante el envejecimiento son más pronunciados en las fibras cortas que en las largas, en cuanto a anisotropía. En las fibras cortas, se identificó una mayor proporción de variabilidad explicada por la edad, lo que sugiere una mayor sensibilidad de estas conexiones a los procesos de envejecimiento. Los patrones observados fueron heterogéneos: algunos fascículos, especialmente en regiones temporales y parietales, mostraron un aumento progresivo de la asimetría con la edad, mientras que otros, principalmente en zonas fronto-parietales y mediales, evidenciaron trayectorias con aumento y disminución de la asimetría. En contraste, las fibras largas presentaron una relación más débil con la edad y cambios más sutiles, destacando la disminución sostenida de la asimetría en los fascículos del cíngulo. Estos hallazgos subrayan la complejidad del envejecimiento cerebral, evidenciando que los cambios de asimetría estructural varían.

En comparación con las demás métricas analizadas, QA presentó el patrón de asimetría hemisférica más estable a lo largo del envejecimiento. La dirección del AI se mantuvo constante en la mayoría de los tractos y componentes evaluados en los tres grupos etarios, con variaciones mínimas entre edades. Por ejemplo, en el componente PC7 de tractos cortos, se observó una predominancia derecha sostenida en casi todos los tractos desde los 36 hasta los 100 años, con solo una inversión puntual en un tracto. De manera similar, en los componentes PC8, PC12 y PC13, la dirección de AI se conservó entre edades, lo que sugiere una organización estructural relativamente preservada. En los tractos largos, la estabilidad también fue notoria, donde solo se detectó un leve cambio en uno de los tractos en el grupo de mayor edad.

Estos resultados indican que la QA podría ser una métrica particularmente robusta para evaluar la asimetría estructural a lo largo de la vida, al mostrar una menor susceptibilidad a las variaciones asociadas

al envejecimiento. Esto concuerda con lo reportado por [130], quienes al comparar métricas derivadas de DTI con la QA, observaron que la QA presentaba menos degeneración regional. Los autores sugieren que una de las posibles razones de esta mayor estabilidad es que la QA es menos sensible a los efectos de volumen parcial que la FA, los cuales pueden distorsionar las mediciones, especialmente en adultos mayores. Además, señalan que las medidas basadas en la función de distribución de espín permiten captar diferencias individuales entre sujetos, lo que no ocurre de igual forma con la FA. No obstante, aunque la QA es más estable, la variabilidad en la función de distribución de espín entre individuos también puede afectar sus valores, lo que a su vez puede modificar la forma en que se observa el efecto de la edad sobre la QA.

El análisis conjunto de las métricas de **conectividad funcional** reveló patrones diferenciados de asimetría hemisférica relacionados con el envejecimiento. Si bien algunas métricas mostraron una significancia baja, la longitud del camino más corto destacó como la métrica con mayor porcentaje de varianza explicada en relación con la edad, superando al resto de las métricas de la conectividad funcional como las métricas estructurales. Este resultado sugiere que los cambios en la eficiencia de la integración funcional cerebral son particularmente sensibles al envejecimiento y podrían reflejar procesos de reorganización de la red funcional. En relación al coeficiente y la carga, respecto al comportamiento esperado en el AI promedio, para las métricas funcionales fue el que mejor funcionó en comparación a las métricas estructurales, ya que mostró una mayor coherencia y coincidencia entre los resultados obtenidos.

En relación con el análisis de la dirección del AI promedio, se observó que, en general la dirección de la asimetría se mantuvo constante a lo largo de los tres grupos etarios analizados en la mayoría de las métricas. Sin embargo, también se identificaron casos en los que la dirección se invirtió con la edad, así como otros en los que cambió temporalmente pero luego volvió a su orientación original. Se observaron patrones específicos de asimetría para cada nodo, los cuales, en la mayoría de los casos, siguieron la misma tendencia que el componente principal, a excepción de aquellos casos con cargas mixtas, lo que sugiere una especialización nodal relativamente estable a lo largo del envejecimiento. Además, se identificaron tendencias tanto lineales como no lineales en la relación con la edad, aunque predominó un comportamiento lineal en la mayoría de los nodos.

Respecto a las conexiones entre nodos, se identificaron interacciones relevantes entre distintas redes funcionales y regiones subcorticales. En algunos componentes, se observó que estaban conformados principalmente por múltiples conexiones dentro de una misma red, lo que refleja patrones consistentes y especializados de conectividad funcional entre regiones específicas. En cambio, otros componentes incluían conexiones entre diferentes redes, lo que podría estar asociado a procesos de integración funcional más amplios. En cuanto a la relación entre la materia gris y la conectividad funcional, el componente

significativo encontrado sugiere una posible compensación funcional, donde una mayor dominancia estructural del hemisferio izquierdo se asocia a una mayor eficiencia funcional en el hemisferio derecho, o viceversa.

Capítulo 6. Discusión y Conclusión

6.1 Conclusión

El propósito de esta investigación fue identificar las asimetrías cerebrales asociadas al envejecimiento, a partir del análisis de métricas estructurales, tanto de materia gris como de materia blanca, y de la conectividad funcional en sujetos sanos. Se evaluaron los patrones de asimetría hemisférica en cada modalidad, con el objetivo de caracterizar su evolución a lo largo del envejecimiento. Mediante la aplicación de modelos estadísticos, fue posible analizar la relación entre la edad y el índice de asimetría, lo que permitió identificar tendencias y patrones específicos de organización cerebral asociados al envejecimiento.

Se extrajeron y analizaron con precisión las medidas de espesor cortical promedio, área superficial y volumen de la materia gris. Asimismo, se procesaron las imágenes de dMRI, mejorando su calidad y permitiendo diferenciar con mayor claridad las trayectorias de las fibras nerviosas, lo que facilitó una segmentación más precisa de los fascículos. Esto permitió extraer asimetrías en métricas de difusión y anisotropía para fascículos de fibras cortas y largas. Además, se realizó con éxito la segmentación y parcelación de los atlas cortical y subcortical, lo que permitió extraer las series temporales de cada región y construir las matrices de correlación necesarias para obtener métricas nodales a partir de la teoría de grafos. Y a partir de estas métricas, se logró el cálculo del índice de asimetría para cada una de las modalidades analizadas.

Se cumplieron todos los objetivos propuestos, abordando la asimetría cerebral desde un enfoque integral que incluyó la materia gris, la materia blanca y la conectividad funcional. Además, se analizó su variación a lo largo del envejecimiento, identificando patrones específicos de asimetría asociados a distintos grupos etarios y métricas, lo que aporta evidencia sobre los cambios estructurales y funcionales del cerebro a lo largo del envejecimiento. Asimismo, se evaluó la relación estructura - función, donde se identificó un componente significativo que vincula una métrica de la materia gris con una de la conectividad funcional, lo que sugiere una correspondencia entre la organización anatómica y la dinámica funcional del cerebro.

6.2 Trabajo a futuro

Como trabajo a futuro, se propone implementar un modelo más avanzado que considere la no linealidad presente en los datos, con el fin de capturar de manera más precisa las dinámicas asociadas al envejecimiento cerebral. Asimismo, se plantea ampliar la muestra utilizada en el análisis de materia blanca, extendiéndola a la totalidad de los sujetos disponibles.

Además, se podría obtener y analizar el conectoma estructural utilizando los mismos atlas de parcelación empleados en la conectividad funcional, con el objetivo de realizar una comparación más directa entre nodos en los enfoques estructural y funcional. Este análisis podría incorporar la comparación por género y evaluar cómo los datos de asimetría se relacionan con otros datos disponibles en la base, como los resultados de test cognitivos o la presencia de condiciones clínicas, con el fin de identificar posibles asociaciones entre la asimetría cerebral y otros factores, como el desempeño cognitivo.

Capítulo 7. Glosario

ACT	Tractografía anatómicamente restringida , en inglés, Anatomically-Constrained Tractography
AD	Difusivas Axial , en inglés, Axial Diffusivity
AI	Índice de Asimetría , en inglés, Asymmetry Index
BOLD	Dependiente del Nivel de Oxígeno en la Sangre , en inglés, Blood Oxygen Level Dependent
CSD	Deconvolución Esférica Restringida , en inglés, Constrained Spherical Deconvolutio
dMRI	Imágenes de Resonancia Magnética por Difusión , en inglés, Diffusion Magnetic Resonance Imaging
DTI	Imagen por Tensor de Difusión , en inglés, Diffusion Tensor Imaging
eTIV	Volumen Intracraneal Total Estimado , en inglés, Estimated Total Intracranial Volume
FA	Anisotropía Fraccional , en inglés, Fractional Anisotropy
FC	Conectividad funcional , en inglés, Functional connectivity
fMRI	Imágenes por resonancia magnética funcional , en inglés, Functional Magnetic Resonance Imaging
fMRIB	Imagen por Resonancia Magnética Funcional del Cerebro , en inglés, Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain
FOD	Distribuciones de Orientación de Fibras , en inglés, Fibre Orientation Distributions
GE	Ponderada en Densidad de Protones , en inglés, Eco de Gradiente
GM	Materia Gris , en inglés, Gray Matter
GQI	Imagen por Interpolación del Gradiente Generalizado , en inglés, Generalized Q-Sampling Imaging
HCPA	Proyecto del Conectoma Humano - Envejecimiento , en inglés, Human Connectome Project - Aging
LI	Índice de Lateralidad , en inglés, Laterality Index
MD	Difusividad Promedio , en inglés, Mean Diffusivity
MNI	Instituto Neurológico de Montreal , en inglés, Montreal Neurological Institute

MPRAGE	Eco múltiple preparado por magnetización eco de gradiente rápido , en inglés, Multi-eco Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MSMT-CSD	Deconvolución Esférica Restringida de Múltiples Capas y Múltiples Tejidos , en inglés, Multi-Shell Multi-Tissue Constrained Spherical Deconvolution
PC	Principal Components , en inglés, Componentes Principales
PCA	Análisis de Componentes Principales , en inglés, Principal component analysis
PDW	Ponderada en Densidad de Protones , en inglés, Proton Density-Weighted
QA	Quantitative Anisotropy , en inglés, Anisotropía Cuantitativa
QSDR	Reconstrucción por Muestreo Q en Espacio Normalizado , en inglés, Q-Space Diffeomorphic Reconstruction
RD	Difusividad Radial , en inglés, Radial Diffusivity
RLM	Modelos Lineales Robustos , en inglés, Robust Linear Models
RM	Resonancia magnética , en inglés, Magnetic resonance
RMN	Resonancia Magnética Nuclear , en inglés, Nuclear Magnetic Resonance
ROI	Regiones de Interés , en inglés, Region of Interest
rs-fMRI	Imágenes por resonancia magnética funcional en estado de reposo , en inglés, Resting- State Functional Magnetic Resonance Imaging
SE	Eco de Espín , en inglés, Spin-Echo
SIFT	Filtrado de tractogramas basado en deconvolución esférica , en inglés, Spherical-deconvolution Informed Filtering of Tractograms
T1W	Ponderada en T1 , en inglés, T1-Weighted
T2W	Pondera en T2 , en inglés, T2-Weighted
WM	Materia Blanca , en inglés, White Matter

Capítulo 8. Referencias

- [1] F. Cabral-Miranda and C. Hetz, “Preventing brain aging by the artificial enforcement of the unfolded protein response: future directions,” *Neural Regeneration Research*, vol. 19, no. 2, pp. 393–394, Feb 2024.
- [2] Y.-S. Chen, C.-Y. Kuo, C.-H. Lu, Y.-W. Wang, K.-H. Chou, and W.-C. Lin, “Multiscale brain age prediction reveals region-specific accelerated brain aging in Parkinson’s disease,” *Neurobiology of Aging*, vol. 140, pp. 122–129, 2024. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458024000939>
- [3] T. Kaufmann, D. van der Meer, N. T. Doan, E. Schwarz, M. J. Lund, I. Agartz, D. Alnæs, D. M. Barch, R. Baur-Streubel, A. Bertolino *et al.*, “Common brain disorders are associated with heritable patterns of apparent aging of the brain,” *Nature Neuroscience*, vol. 22, no. 10, pp. 1617–1623, 2019.
- [4] C. Constantinides, L. K. Han, C. Alloza, L. A. Antonucci, C. Arango, R. Ayesa-Arriola, N. Banaj, A. Bertolino, S. Borgwardt, J. Bruggemann *et al.*, “Brain ageing in schizophrenia: evidence from 26 international cohorts via the ENIGMA schizophrenia consortium,” *Molecular Psychiatry*, vol. 28, no. 3, pp. 1201–1209, 2023.
- [5] C.-L. Chen, T. Hwang, Y.-H. Tung, L.-Y. Yang, Y.-C. Hsu, C. Liu, Y.-T. Lin, M.-H. Hsieh, C.-C. Liu, Y.-L. Chien, H. Hwu, and W.-Y. I. Tseng, “Detection of advanced brain aging in schizophrenia and its structural underpinning by using normative brain age metrics,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 34, p. 103003, 2022. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213158222000687>
- [6] A. Sarica, R. Vasta, F. Novellino, M. G. Vaccaro, A. Cerasa, A. Quattrone, and A. D. N. Initiative, “MRI asymmetry index of hippocampal subfields increases through the continuum from the mild cognitive impairment to the alzheimer’s disease,” *Frontiers in neuroscience*, vol. 12, p. 576, 2018.
- [7] D. Pinto, R. Martins, A. Macedo, M. Castelo Branco, J. Valente Duarte, and N. Madeira, “Brain hemispheric asymmetry in schizophrenia and bipolar disorder,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, no. 10, 2023. [Online]. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=s2.0-85160572932&doi=10.3390%2fjcm12103421&partnerID=40&md5=faed981c72c83e325447057858a9877b>

- [8] D. Schijven, M. C. Postema, M. Fukunaga, J. Matsumoto, K. Miura, S. M. de Zwarte, N. E. Van Haren, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn *et al.*, “Large-scale analysis of structural brain asymmetries in schizophrenia via the ENIGMA consortium,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 120, no. 14, p. e2213880120, 2023.
- [9] E. B. Kara, Z. Firat, A. M. Uluğ, G. Ekinçi, and Ü. Şehirli, “A study on brain asymmetry in temporal lobe epilepsy,” *Marmara Medical Journal*, vol. 37, no. 2, pp. 144–151, 2024.
- [10] X.-Z. Kong, S. R. Mathias, T. Guadalupe, and E. L. W. G. ..., “Mapping cortical brain asymmetry in 17,141 healthy individuals worldwide via the enigma consortium,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 115, no. 22, pp. E5154–E5163, 2018. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1718418115>
- [11] M. Korbmacher, D. van der Meer, D. Beck, A.-M. G. de Lange, E. Eikefjord, A. Lundervold, O. A. Andreassen, L. T. Westlye, and I. I. Maximov, “Brain asymmetries from mid-to late life and hemispheric brain age,” *Nature Communications*, vol. 15, no. 1, p. 956, 2024.
- [12] M. Malekzadeh and A. Kashani, “Asymmetry map of human brain in young adults,” *bioRxiv*, 2020. [Online]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/early/2020/12/04/2020.12.03.409805>
- [13] E. A. Wilde, S. R. McCauley, Z. Chu, J. V. Hunter, E. D. Bigler, R. Yallampalli, Z. J. Wang, G. Hanten, X. Li, M. A. Ramos *et al.*, “Diffusion tensor imaging of hemispheric asymmetries in the developing brain,” *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, vol. 31, no. 2, pp. 205–218, 2009.
- [14] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions,” *International journal of imaging systems and technology*, vol. 22, no. 1, pp. 53–66, 2012.
- [15] B. Fischl, “Freesurfer,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811912000389>
- [16] FSL overview. [Online]. Available: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FslOverview>
- [17] Python Software Foundation, “Python,” 2023, accessed: 2024-02-3. [Online]. Available: <https://www.python.org/>
- [18] Spyder Development Team, “Spyder: The scientific python development environment,” 2024, accessed: 2024-02-02. [Online]. Available: <https://www.spyder-ide.org/>

- [19] J. V. Urbas, "Brain," *Salem Press Encyclopedia of Science*, 2023, accessed: 2024-02-16. [Online]. Available: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=93efaf04-26e6-37c9-8a9f-a755bd7c095d>
- [20] O. Güntürkün, F. Ströckens, and S. Ocklenburg, "Brain lateralization: a comparative perspective," *Physiological reviews*, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2019>
- [21] R. Carter, *The brain book: An illustrated guide to its structure, functions, and disorders*, 2nd ed. Dorling Kindersley Ltd, 2019.
- [22] E. B. Herreras, "Cognitive neuroscience; the biology of the mind," *Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, vol. 4, no. 1, pp. 87–90, 2010.
- [23] D. Pandya, M. Petrides, and P. B. Cipolloni, *Cerebral cortex: architecture, connections, and the dual origin concept*, 1st ed. Oxford University Press, 2015.
- [24] C. F. von Economo, G. N. Koskinas, and L. C. Triarhou, *Atlas of cytoarchitectonics of the adult human cerebral cortex*, 1st ed. Karger Basel, 2008, vol. 10.
- [25] R. D. Fields, "White matter in learning, cognition and psychiatric disorders," *Trends in neurosciences*, vol. 31, no. 7, pp. 361–370, 2008.
- [26] A. Shah, S. S. Jhavar, and A. Goel, *White Fibers of the Brain: A Novel Classification*. Singapore: Springer Singapore, 2021, pp. 21–36. [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/978-981-16-3387-4_4
- [27] A. R. Crossman and D. Neary, *Neuroanatomy E-book: an illustrated colour text*, 6th ed. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [28] Z.-P. Liang and P. C. Lauterbur, *Principles of magnetic resonance imaging*, 1st ed. SPIE Optical Engineering Press Bellingham, WA, 2000.
- [29] A. D. . B. S. INGRAM, "Magnetic resonance imaging," *Salem Press Encyclopedia of Science*, 2024. [Online]. Available: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=b59a204d-75b7-38b3-b942-856c0fa0b344>.
- [30] R. Corti and V. Fuster, "Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging," *European Heart Journal*, vol. 32, no. 14, pp. 1709–1719, 2011.
- [31] G. Katti, S. A. Ara, and A. Shireen, "Magnetic resonance imaging (MRI)—a review," *International journal of dental clinics*, vol. 3, no. 1, pp. 65–70, 2011.

- [32] D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, and M. R. Prince, *MRI from Picture to Proton*, 3rd ed. Cambridge university press, 2017.
- [33] K. L. Grasby, N. Jahanshad, and J. N. Painter, “The genetic architecture of the human cerebral cortex,” *Science*, vol. 367, no. 6484, p. eaay6690, 2020. [Online]. Available: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aay6690>
- [34] E. M. Charles-Edwards and M. d. Nandita, “Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer,” *Cancer imaging*, vol. 6, no. 1, p. 135, 2006.
- [35] V. Baliyan, C. J. Das, R. Sharma, and A. K. Gupta, “Diffusion weighted imaging: technique and applications,” *World Journal of Radiology*, vol. 8, no. 9, p. 785, 2016.
- [36] M. E. Moseley, Y. Cohen, J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, H. Asgari, M. Wendland, J. Tsuruda, and D. Norman, “Diffusion-weighted mr imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system.” *Radiology*, vol. 176, no. 2, pp. 439–445, 1990.
- [37] P. Basser, J. Mattiello, and D. LeBihan, “Mr diffusion tensor spectroscopy and imaging,” *Biophysical Journal*, vol. 66, no. 1, pp. 259–267, 1994. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349594807751>
- [38] P. J. Basser, “Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images,” *NMR in Biomedicine*, vol. 8, no. 7, pp. 333–344, 1995.
- [39] J.-D. Tournier, S. Mori, and A. Leemans, “Diffusion tensor imaging and beyond,” *Magnetic resonance in medicine*, vol. 65, no. 6, p. 1532, 2011.
- [40] A. Auriat, M. Borich, N. Snow, K. Wadden, and L. Boyd, “Comparing a diffusion tensor and non-tensor approach to white matter fiber tractography in chronic stroke,” *NeuroImage: Clinical*, vol. 7, pp. 771–781, 2015.
- [41] B. J. Jellison, A. S. Field, J. Medow, M. Lazar, M. S. Salamat, and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 3, pp. 356–369, 2004.
- [42] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, and A. S. Field, “Diffusion tensor imaging of the brain,” *Neurotherapeutics*, vol. 4, no. 3, pp. 316–329, 2007.
- [43] R. S. McIntyre, V. C.-H. Chen, J.-C. Weng, F.-T. Wong, Y.-H. Tsai, M. T. Cheok, and Y.-P. E. Chang, “Convolutional neural networkâ€“based deep learning model for predicting differential

suicidality in depressive patients using brain generalized q-sampling imaging,” *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 82, no. 2, p. 28302, 2021.

- [44] J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, “Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution,” *Neuroimage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.
- [45] B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, and J. Sijbers, “Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion mri data,” *NeuroImage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811914006442>
- [46] L. Zhan, J. Zhou, Y. Wang, Y. Jin, N. Jahanshad, G. Prasad, T. M. Nir, C. D. Leonardo, J. Ye, P. M. Thompson, and for the Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative, “Comparison of nine tractography algorithms for detecting abnormal structural brain networks in alzheimer’s disease,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 7, 2015. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2015.00048>
- [47] V. J. Sydnor, A. M. Rivas-Grajales, A. E. Lyall, F. Zhang, S. Bouix, S. Karmacharya, M. E. Shenton, C.-F. Westin, N. Makris, D. Wassermann, L. J. O’Donnell, and M. Kubicki, “A comparison of three fiber tract delineation methods and their impact on white matter analysis,” *NeuroImage*, vol. 178, pp. 318–331, 2018. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811918304518>
- [48] H. M. Feldman, J. D. Yeatman, E. S. Lee, L. H. Barde, and S. Gaman-Bean, “Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians,” *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, vol. 31, no. 4, pp. 346–356, 2010.
- [49] C. R. Figley, M. N. Uddin, K. Wong, J. Kornelsen, J. Puig, and T. D. Figley, “Potential pitfalls of using fractional anisotropy, axial diffusivity, and radial diffusivity as biomarkers of cerebral white matter microstructure,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 15, p. 799576, 2022.
- [50] F.-C. Yeh, V. J. Wedeen, and W.-Y. I. Tseng, “Generalized q -sampling imaging,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 9, pp. 1626–1635, 2010.
- [51] C. Coddington-Lacerte, “Functional magnetic resonance imaging,” *Salem Press Encyclopedia*, 2023, accessed: 2024-09-11. [Online]. Available: <https://research.ebsco.com/linkprocessor/plink?id=09a15b10-61c2-33f1-ac90-d339f0b6d7e7>

- [52] C. Candemir and V. K. Akram, "Application of minimum vertex cover problem in functional brain connectivity graphs," in *2023 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (AS-YU)*, 2023, pp. 1–5.
- [53] E. Bullmore and O. Sporns, "Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10, pp. 186–198, 2009. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- [54] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, "Exploring the brain network: A review on resting-state fmri functional connectivity," *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no. 8, pp. 519–534, 2010. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X10000684>
- [55] K. J. Worsley, J. I. Chen, J. Lerch, and A. C. Evans, "Comparing functional connectivity via thresholding correlations and singular value decomposition," *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 360, no. 1457, pp. 913–920, May 2005.
- [56] C. Candemir and V. K. Akram, "Application of minimum vertex cover problem in functional brain connectivity graphs," in *2023 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (AS-YU)*. IEEE, 2023, pp. 1–5.
- [57] R. J. Wilson, *Introduction to Graph Theory*. Pearson Education India, 1979.
- [58] V. Latora and M. Marchiori, "Efficient behavior of small-world networks," *Physical review letters*, vol. 87, no. 19, p. 198701, 2001.
- [59] S. Achard and E. Bullmore, "Efficiency and cost of economical brain functional networks," *PLoS computational biology*, vol. 3, no. 2, p. e17, 2007.
- [60] U. Brandes, "On variants of shortest-path betweenness centrality and their generic computation," *Social Networks*, vol. 30, no. 2, pp. 136–145, 2008. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378873307000731>
- [61] L. C. Freeman, "Centrality in social networks conceptual clarification," *Social Networks*, vol. 1, no. 3, pp. 215–239, 1978. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378873378900217>
- [62] M. Rubinov and O. Sporns, "Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations," *NeuroImage*, vol. 52, no. 3, pp. 1059–1069, 2010, computational

Models of the Brain. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381190901074X>

- [63] P. Bonacich, “Technique for analyzing overlapping memberships,” *Sociological Methodology*, vol. 4, pp. 176–185, 1972. [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/270732>
- [64] A. Bihari and M. K. Pandia, “Eigenvector centrality and its application in research professionals’ relationship network,” in *2015 International Conference on Futuristic Trends on Computational Analysis and Knowledge Management (ABLAZE)*, 2015, pp. 510–514.
- [65] D. J. Watts and S. H. Strogatz, “Collective dynamics of ‘small-world’ networks,” *Nature*, vol. 393, no. 6684, pp. 440–442, 1998.
- [66] J. Wang, X. Zuo, and Y. He, “Graph-based network analysis of resting-state functional mri,” *Frontiers in Systems Neuroscience*, vol. Volume 4 - 2010, 2010. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/journals/systems-neuroscience/articles/10.3389/fnsys.2010.00016>
- [67] M. A. Lindquist, “The Statistical Analysis of fMRI Data,” *Statistical Science*, vol. 23, no. 4, pp. 439 – 464, 2008. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1214/09-STS282>
- [68] R. Pàmies-Vilà, A. Fabregat-Sanjuan, A. Ros-Alsina, A. Rigo-Vidal, and V. Pascual-Rubio, “Analysis of the dorsolateral prefrontal cortex MNI coordinates,” in *Ibero-American Congress of Mechanical Engineering*. Springer, 2022, pp. 132–138.
- [69] I. T. Jolliffe, *Principal component analysis for special types of data*. Springer, 2002.
- [70] M. Ringnér, “What is principal component analysis?” *Nature biotechnology*, vol. 26, no. 3, pp. 303–304, 2008.
- [71] M. Rantalainen, C. M. Lindgren, and C. C. Holmes, “Robust linear models for cis-eqtl analysis,” *PLoS one*, vol. 10, no. 5, p. e0127882, 2015.
- [72] P. Huber, “Robust statistics. new york: John wiley and sons,” *HuberRobust statistics1981*, 1981.
- [73] E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. Van Der Walt, M. Descoteaux, I. Nimmo-Smith, and D. Contributors, “Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data,” *Frontiers in neuroinformatics*, vol. 8, p. 8, 2014.
- [74] S. Seabold and J. Perktold, “statsmodels: Econometric and statistical modeling with python,” in *9th Python in Science Conference*, 2010.

- [75] P. Virtanen, R. Gommers, T. E. Oliphant, M. Haberland, and Reddy., “SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python,” *Nature Methods*, vol. 17, pp. 261–272, 2020.
- [76] A. A. Hagberg, D. A. Schult, and P. J. Swart, “Exploring network structure, dynamics, and function using networkx,” in *Proceedings of the 7th Python in Science Conference*, G. Varoquaux, T. Vaught, and J. Millman, Eds., Pasadena, CA USA, 2008, pp. 11 – 15.
- [77] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, “Fsl,” *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782–790, 2012.
- [78] F. Kurth, D. Schijven, O. van den Heuvel, M. Hoogman, D. van Rooij, D. Stein, J. Buitelaar, S. Bölte, G. Auzias, A. Kushki *et al.*, “Large-scale analysis of structural brain asymmetries during neurodevelopment: Associations with age and sex in 4265 children and adolescents,” *Human Brain Mapping*, vol. 45, no. 11, p. e26754, 2024.
- [79] J. M. Roe, D. Vidal-Pineiro, I. K. Amlien, M. Pan, M. H. Sneve, M. Thiebaut de Schotten, P. Friedrich, Z. Sha, C. Francks, E. M. Eilertsen, Y. Wang, K. B. Walhovd, A. M. Fjell, and R. Westerhausen, “Tracing the development and lifespan change of population-level structural asymmetry in the cerebral cortex,” *eLife*, vol. 12, p. e84685, jun 2023. [Online]. Available: <https://doi.org/10.7554/eLife.84685>
- [80] A. Honnedevassthana Arun, A. Connelly, R. E. Smith, and F. Calamante, “Characterisation of white matter asymmetries in the healthy human brain using diffusion mri fixel-based analysis,” *NeuroImage*, vol. 225, p. 117505, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811920309903>
- [81] T. Liu, F. Gao, W. Zheng, Y. You, Z. Zhao, Y. Lv, W. Chen, H. Zhang, C. Ji, and D. Wu, “Diffusion MRI of the infant brain reveals unique asymmetry patterns during the first-half-year of development,” *NeuroImage*, vol. 242, p. 118465, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811921007382>
- [82] L. Tian, J. Wang, C. Yan, and Y. He, “Hemisphere- and gender-related differences in small-world brain networks: A resting-state functional mri study,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 191–202, 2011. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191001058X>
- [83] L. Cai, Q. Dong, M. Wang, and H. Niu, “Functional near-infrared spectroscopy evidence for the development of topological asymmetry between hemispheric brain networks from childhood to adulthood,” *NeuroPhotonics*, vol. 6, no. 2, pp. 025 005–025 005, 2019.

- [84] Y. Sun, J. Li, J. Suckling, and L. Feng, “Asymmetry of hemispheric network topology reveals dissociable processes between functional and structural brain connectome in community-living elders,” *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 9, p. 361, 2017.
- [85] S. Y. Bookheimer, D. H. Salat, M. Terpstra, B. M. Ances, D. M. Barch, R. L. Buckner, G. C. Burgess, S. W. Curtiss, M. Diaz-Santos, J. S. Elam *et al.*, “The lifespan human connectome project in aging: an overview,” *NeuroImage*, vol. 185, pp. 335–348, 2019.
- [86] M. P. Harms, L. H. Somerville, B. M. Ances, J. Andersson, D. M. Barch, M. Bastiani, S. Y. Bookheimer, T. B. Brown, R. L. Buckner, G. C. Burgess *et al.*, “Extending the human connectome project across ages: Imaging protocols for the lifespan development and aging projects,” *NeuroImage*, vol. 183, pp. 972–984, 2018.
- [87] C. Román, C. Hernández, M. Figueroa, J. Houenou, C. Poupon, J.-F. Mangin, and P. Guevara, “Superficial white matter bundle atlas based on hierarchical fiber clustering over probabilistic tractography data,” *NeuroImage*, vol. 262, p. 119550, 2022. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811922006656>
- [88] R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman, M. S. Albert, and R. J. Killiany, “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, 2006. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811906000437>
- [89] P. Guevara, D. Duclap, C. Poupon, L. Marrakchi-Kacem, P. Fillard, D. Le Bihan, M. Leboyer, J. Houenou, and J.-F. Mangin, “Automatic fiber bundle segmentation in massive tractography datasets using a multi-subject bundle atlas,” *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1083–1099, 2012. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105381191200256X>
- [90] A. Schaefer, R. Kong, E. M. Gordon, T. O. Laumann, X.-N. Zuo, A. J. Holmes, S. B. Eickhoff, and B. T. T. Yeo, “Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI,” *Cerebral Cortex*, vol. 28, no. 9, pp. 3095–3114, 07 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx179>
- [91] B. T. Thomas Yeo, F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zöllei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu, and R. L. Buckner, “The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity,” *Journal*

of Neurophysiology, vol. 106, no. 3, pp. 1125–1165, 2011, PMID: 21653723. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

- [92] R. Kong, Q. Yang, E. Gordon, A. Xue, X. Yan, C. Orban, X.-N. Zuo, N. Spreng, T. Ge, A. Holmes, S. Eickhoff, and B. T. T. Yeo, “Individual-Specific Areal-Level Parcellations Improve Functional Connectivity Prediction of Behavior,” *Cerebral Cortex*, vol. 31, no. 10, pp. 4477–4500, 05 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab101>
- [93] Y. Tian, D. S. Margulies, M. Breakspear, and A. Zalesky, “Topographic organization of the human subcortex unveiled with functional connectivity gradients,” *Nature Neuroscience*, vol. 23, no. 11, pp. 1421–1432, 2020.
- [94] A. Vázquez, N. López-López, N. Labra, M. Figueroa, C. Poupon, J.-F. Mangin, C. Hernández, and P. Guevara, “Parallel optimization of fiber bundle segmentation for massive tractography datasets,” in *2019 IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2019)*, 2019, pp. 178–181.
- [95] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen, and A. M. Dale, “Whole brain segmentation: Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain,” *Neuron*, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, 2002. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662730200569X>
- [96] FreeSurfer, “Estimated total intracranial volume (eTIV),” <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/eTIV>, accessed: 2024-04-18.
- [97] K. L. Grasby, N. Jahanshad, J. N. Painter, L. Colodro-Conde, J. Bralten, D. P. Hibar, P. A. Lind, F. Pizzagalli, C. R. K. Ching, M. A. B. McMahon, N. Shatikhina, L. C. P. Zsembik, S. I. Thomopoulos, A. H. Zhu, L. T. Strike, I. Agartz, S. Alhusaini, M. A. A. Almeida, D. Alnæs, I. K. Amlien, and E. working group, “The genetic architecture of the human cerebral cortex,” *Science (New York, N.Y.)*, vol. 367, no. 6484, p. eaay6690, 2020.
- [98] M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni *et al.*, “The minimal preprocessing pipelines for the human connectome project,” *Neuroimage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013.
- [99] J. L. Andersson, S. Skare, and J. Ashburner, “How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging,” *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.

- [100] J. L. Andersson, J. Xu, E. Yacoub, E. Auerbach, S. Moeller, and K. Ugurbil, "A comprehensive gaussian process framework for correcting distortions and movements in diffusion images," in *Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM*, vol. 20, 2012, p. 2426.
- [101] J. D. Tournier, F. Calamante, A. Connelly *et al.*, "Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions," in *Proceedings of the international society for magnetic resonance in medicine*, vol. 1670. John Wiley & Sons, Inc New Jersey, NJ, 2010.
- [102] R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, and A. Connelly, "Anatomically-constrained tractography: improved diffusion mri streamlines tractography through effective use of anatomical information," *Neuroimage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, 2012.
- [103] —, "Sift: Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms," *NeuroImage*, vol. 67, pp. 298–312, 2013.
- [104] J.-D. Tournier, R. Smith, D. Raffelt, R. Tabbara, T. Dhollander, M. Pietsch, D. Christiaens, B. Jeurissen, C.-H. Yeh, and A. Connelly, "MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation," *NeuroImage*, vol. 202, p. 116137, 2019.
- [105] D. S. Marcus, J. Harwell, T. Olsen, M. Hodge, M. F. Glasser, F. Prior, M. Jenkinson, T. Laumann, S. W. Curtiss, and D. C. Van Essen, "Informatics and data mining: Tools and strategies for the human connectome project," *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 5, p. 4, 2011.
- [106] L. Jajcay, D. Tomeček, J. Horáček, F. Španiel, and J. Hlinka, "Brain functional connectivity asymmetry: left hemisphere is more modular," *Symmetry*, vol. 14, no. 4, p. 833, 2022.
- [107] J. D. Hassett, B. T. Craig, A. Hilderley, E. Kinney-Lang, K. O. Yeates, F. P. MacMaster, J. Miller, M. Noel, B. L. Brooks, K. Barlow *et al.*, "Development of the whole-brain functional connectome explored via graph theory analysis," *Aperture Neuro*, vol. 4, 2024.
- [108] F. V. Farahani, W. Karwowski, and N. R. Lighthall, "Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review," *frontiers in Neuroscience*, vol. 13, p. 585, 2019.
- [109] K. Koelkebeck, J. Miyata, M. Kubota, W. Kohl, S. Son, H. Fukuyama, N. Sawamoto, H. Takahashi, and T. Murai, "The contribution of cortical thickness and surface area to gray matter asymmetries in the healthy human brain," *Human Brain Mapping*, vol. 35, no. 12, pp. 6011–6022, 2014.

- [110] D. Zhou, C. Lebel, A. Evans, and C. Beaulieu, “Cortical thickness asymmetry from childhood to older adulthood,” *NeuroImage*, vol. 83, pp. 66–74, 2013. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811913007118>
- [111] E. Luders, K. Narr, P. Thompson, D. Rex, L. Jancke, and A. Toga, “Hemispheric asymmetries in cortical thickness,” *Cerebral Cortex*, vol. 16, no. 8, pp. 1232–1238, 11 2005. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj064>
- [112] S. Maingault, N. Tzourio-Mazoyer, B. Mazoyer, and F. Crivello, “Regional correlations between cortical thickness and surface area asymmetries: A surface-based morphometry study of 250 adults,” *Neuropsychologia*, vol. 93, pp. 350–364, 2016, the Neural Bases of Hemispheric Specialisation. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393216300963>
- [113] X.-Z. Kong, M. C. Postema, T. Guadalupe, C. de Kovel, P. S. Boedhoe, M. Hoogman, S. R. Mathias, D. Van Rooij, D. Schijven, D. C. Glahn *et al.*, “Mapping brain asymmetry in health and disease through the ENIGMA consortium,” *Human Brain Mapping*, vol. 43, no. 1, pp. 167–181, 2022.
- [114] C. Chiarello, D. Vazquez, A. Felton, and A. McDowell, “Structural asymmetry of the human cerebral cortex: Regional and between-subject variability of surface area, cortical thickness, and local gyrification,” *Neuropsychologia*, vol. 93, pp. 365–379, 2016, the Neural Bases of Hemispheric Specialisation. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393216300124>
- [115] K. J. Plessen, K. Hugdahl, R. Bansal, X. Hao, and B. S. Peterson, “Sex, age, and cognitive correlates of asymmetries in thickness of the cortical mantle across the life span,” *Journal of Neuroscience*, vol. 34, no. 18, pp. 6294–6302, 2014. [Online]. Available: <https://www.jneurosci.org/content/34/18/6294>
- [116] P. Yakovlev and C. Hockman, “Limbic system mechanisms and autonomic function,” *Springerfield: Charles C. Thomas*, pp. 241–283, 1972.
- [117] T. Guadalupe, S. R. Mathias, T. G. Vanerp, C. D. Whelan, M. P. Zwiers, Y. Abe, L. Abramovic, I. Agartz, O. A. Andreassen, A. Arias-Vásquez *et al.*, “Human subcortical brain asymmetries in 15,847 people worldwide reveal effects of age and sex,” *Brain imaging and behavior*, vol. 11, pp. 1497–1514, 2017.
- [118] M. B. Carpenter and J. Sutin, *Human Neuroanatomy*. Williams Wilkins, 1983.

- [119] G. Herbet, I. Zemmoura, and H. Duffau, “Functional anatomy of the inferior longitudinal fasciculus: from historical reports to current hypotheses,” *Frontiers in neuroanatomy*, vol. 12, p. 77, 2018.
- [120] S. L. Benear, C. T. Ngo, and I. R. Olson, “Dissecting the fornix in basic memory processes and neuropsychiatric disease: a review,” *Brain Connectivity*, vol. 10, no. 7, pp. 331–354, 2020.
- [121] K. George and J. M. Das, *Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2025. [Online]. Available: <http://europepmc.org/books/NBK546699>
- [122] F. Bernard, I. Zemmoura, A. Ter Minassian, J.-M. Lemée, and P. Menei, “Anatomical variability of the arcuate fasciculus: a systematical review,” *Surgical and radiologic anatomy*, vol. 41, no. 8, pp. 889–900, 2019.
- [123] H. Takao, N. Hayashi, and K. Ohtomo, “White matter microstructure asymmetry: Effects of volume asymmetry on fractional anisotropy asymmetry,” *Neuroscience*, vol. 231, pp. 1–12, 2013. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452212011499>
- [124] M. Thiebaut de Schotten, D. H. ffytche, A. Bizzi, F. Dell’Acqua, M. Allin, M. Walshe, R. Murray, S. C. Williams, D. G. Murphy, and M. Catani, “Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with mr diffusion tractography,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 1, pp. 49–59, 2011. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811910010281>
- [125] J. W. Song, P. D. Mitchell, J. Kolasinski, P. Ellen Grant, A. M. Galaburda, and E. Takahashi, “Asymmetry of white matter pathways in developing human brains,” *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 9, pp. 2883–2893, 05 2014. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu084>
- [126] C.-H. Choi, J.-M. Lee, B.-B. Koo, J. S. Park, D.-S. Kim, J. S. Kwon, and I. Y. Kim, “Sex differences in the temporal lobe white matter and the corpus callosum: a diffusion tensor tractography study,” *Neuroreport*, vol. 21, no. 1, pp. 73–77, 2010.
- [127] N. Barnea-Goraly, V. Menon, M. Eckert, L. Tamm, R. Bammer, A. Karchemskiy, C. C. Dant, and A. L. Reiss, “White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study,” *Cerebral cortex*, vol. 15, no. 12, pp. 1848–1854, 2005.
- [128] D. Imperati, S. Colcombe, C. Kelly, A. Di Martino, J. Zhou, F. X. Castellanos, and M. P. Milham, “Differential development of human brain white matter tracts,” *PloS one*, vol. 6, no. 8, p. e23437, 2011.

- [129] S. Ardekani, A. Kumar, G. Bartzokis, and U. Sinha, “Exploratory voxel-based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging,” *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 25, no. 2, pp. 154–167, 2007. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0730725X06003365>
- [130] X. Liu, X. Gao, L. Zhang, Z. Yuan, C. Zhang, W. Lu, D. Cui, F. Zheng, J. Qiu, and J. Xie, “Age-related changes in fiber tracts in healthy adult brains: A generalized q-sampling and connectometry study,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 48, no. 2, pp. 369–381, 2018.
- [131] C. Lebel, M. Gee, R. Camicioli, M. Wieler, W. Martin, and C. Beaulieu, “Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan,” *NeuroImage*, vol. 60, no. 1, pp. 340–352, 2012. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811911013760>
- [132] A. W. Toga and P. M. Thompson, “Mapping brain asymmetry,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 4, no. 1, pp. 37–48, 2003.
- [133] D. Salat, S. Lee, A. van der Kouwe, D. Greve, B. Fischl, and H. Rosas, “Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray to white matter contrast,” *NeuroImage*, vol. 48, no. 1, pp. 21–28, 2009. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909007186>
- [134] C. R. Guttmann, F. A. Jolesz, R. Kikinis, R. J. Killiany, M. B. Moss, T. Sandor, and M. S. Albert, “White matter changes with normal aging,” *Neurology*, vol. 50, no. 4, pp. 972–978, 1998.
- [135] L. Marner, J. R. Nyengaard, Y. Tang, and B. Pakkenberg, “Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age,” *Journal of comparative neurology*, vol. 462, no. 2, pp. 144–152, 2003.
- [136] P. Ruthig, D. Edler von der Planitz, M. Morozova, K. Reimann, C. Jäger, T. Reinert, S. Mohammadi, N. Weiskopf, E. Kirilina, and M. Morawski, “Human short association fibers are thinner and less myelinated than long fibers,” 10 2024.
- [137] C. J. Molloy, S. Nugent, and A. L. W. Bokde, “Alterations in diffusion measures of white matter integrity associated with healthy aging,” *The Journals of Gerontology: Series A*, vol. 76, no. 6, pp. 945–954, 12 2019. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz289>

Anexo

Área superficial	Región	Cargas	Coefficiente
PC14	entorrinal	-0.5900	-1.8252
	frontal pole	-0.6312	
Espesor cortical medio	Región	Cargas	Coefficiente
PC2	lateral occipital	-0.2216	1.8854
	isthmus cingulate	-0.2116	
	superior parietal	-0.2426	
	pericalcarine	-0.3001	
	paracentral	-0.3023	
	lingual	-0.2962	
	cuneus	-0.3378	
	posterior cingulate	-0.3280	
	precuneus	-0.3795	
PC3	frontal pole	-0.1484	1.8742
	superior frontal	-0.2275	
	lateral orbitofrontal	-0.2389	
	precentral	-0.2559	
	pars orbitalis	-0.3278	
	caudal middle frontal	-0.3306	
	rostral middle frontal	-0.3593	
	pars opercularis	-0.3778	
	pars triangularis	-0.3843	
PC5	rostral anterior cingulate	0.6400	-1.9026
	caudal anterior cingulate	0.6244	
	medial orbitofrontal	0.2160	
Volumen	Región	Cargas	Coefficiente
PC1	putamen	-0.5000	3.2845
	pallidum	-0.5963	
	accumbens-area	-0.6098	
PC3	caudate	0.8417	2.7075

Tabla A.1: Cargas y coeficiente de los componentes obtenidos en el análisis de la materia gris.

FA (Cortas)	Tractos	Cargas	Coficiente
PC3	LOF-LOF_0	0.4613	1.2294
	LOF-LOF_1	0.4502	
	LOF-RMF_0	0.4410	
	LOF-Or_0	0.4395	
	LOF-FPo1_0	0.3381	
PC7	PrCu-SP_0	0.2575	-2.4334
	Or-Tr_0	0.3441	
PC8	PoC-SM_0	0.5804	2.3816
	SM-SM_0	0.3423	
	PoC-PoC_0	0.3306	
	PrC-PrC_0	0.2849	
PC12	CMF-PrC_1	0.4462	3.1937
	CMF-PrC_0	0.3906	
	PoC-PrC_5	0.3725	
PC13	IP-IP_1	-0.2619	2.3538
	IT-LO_0	-0.3012	
	LO-LO_0	-0.3575	
	IP-LO_1	-0.3734	
	IP-MT_1	-0.4132	
	IP-MT_0	-0.4193	
PC15	SF-SF_2	0.5831	-2.4086
	SF-SF_3	0.5588	
FA (Largas)	Tractos	Cargas	Coficiente
PC6	THAL_OCC	0.6898	2.3989
	IL	0.5372	

Tabla A.2: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de FA.

QA(Cortas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC7	ST-TT_1	-0.2053	-2.6015
	IP-IP_0	-0.2568	
	ST-ST_0	-0.2871	
	IP-SM_0	-0.3475	
	IP-SP_0	-0.3722	
	SP-SM_0	-0.3776	
PC8	PoCi-PrCu_0	0.5613	-2.4156
	PoCi-PoCi_0	0.4798	
	PrCu-PrCu_0	0.4366	
PC12	CMF-PrC_1	0.4342	2.7509
	CMF-PrC_0	0.4470	
	PoC-PrC_5	0.3872	
PC13	SF-SF_1	0.3685	2.7718
	PoC-SP_0	0.3318	
	MOF-MOF_0	-0.4714	
QA (Largas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC3 (2 tractos)	CG	-0.6237	1.7820
	CG2	-0.6490	

Tabla A.3: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de QA.

AD (Cortas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC7	Or-Tr_0	0,2215	-3.7845
	PoC-PoC_0	-0,3198	
	PoC-PrC_4	-0,4408	
	PrC-PrC_3	-0,4547	
AD (Largas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC2	FORNIX	-0,3912	1.5827
	THAL_MOT	-0,4958	
	CST	-0,5020	

Tabla A.4: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de AD.

RD (Cortas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC7	PrC-PrC_3	-0,3872	-3.0444
	PoC-PoC_0	-0,4694	
	PoC-PrC_4	-0,4794	
RD (Largas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC2	AR	0,5934	2.9242
	AR_ANT	0,5646	
	AR_POST	0,5394	

Tabla A.5: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de RD.

MD (Cortas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC7	PoC-PoC_0	-0,3561	-3.4231
	PrC-PrC_3	-0,3948	
	PoC-PrC_4	-0,4798	
MD (Largas)	Tractos	Cargas	Coefficiente
PC1	AR	0,5926	1.5841
	AR_ANT	0,5904	
	AR_POST	0,4869	
PC6	THAL_OCC	0,6109	-2.2314
	IL	0,5532	
	IFO	0,5135	

Tabla A.6: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la materia blanca, para la métrica de MD.

Centralidad de intermediación	Nodos	Cargas	Coefficiente
PC1	SomMot_5	0.4648	2.2204
	DorsAttn_Post_1	0.4161	
	SomMot_3	0.4048	
	DorsAttn_FEF_1	0.3862	
	DorsAttn_Post_3	0.2722	
PC2	SalVentAttn_Med_2	-0.2560	1.3951
	Vis_2	-0.3959	
	SalVentAttn_FrOperIns_1	-0.3973	
	aTHA	-0.5232	
PC8	Putamen	0.5773	1.6114
	Caudate	-0.5929	
PC9	SomMot_1	0.3811	1.9071
	SomMot_2	-0.6216	

Tabla A.7: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica centralidad de intermediación.

Centralidad de cercanía	Nodos	Cargas	Coficiente
PC2	Vis_5	-0.4346	-1.5199
	Default_Temp_1	-0.5000	
	Default_pCunPCC ₂	-0.5341	
PC4	DorsAttn_Post_1	0.2664	2.2705
	SomMot_6	-0.2600	
	Vis_1	-0.5416	
	HIP	-0.6165	

Tabla A.8: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica centralidad de cercanía.

Grado	Nodos	Cargas	Coficiente
PC3	DorsAttn_Post_5	0.3922	-1.7882
	Default_pCunPCC_2	-0.5324	
	Default_Temp_1	-0.5131	
PC4	SomMot_1	0.5865	2.3802
	pTHA	0.3373	
	SomMot_2	-0.5701	
PC6	Cont_Cing_1	-0.5255	1.7251
	Cont_PFCI_1	-0.6365	

Tabla A.9: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de grado.

Vector propio	Nodos	Cargas	Coficiente
PC4	SomMot_1	0.6012	2.3245
	SomMot_2	-0.5504	
PC5	Cont_Par_1	0.6074	1.6552
	SalVentAttn_Med_1	-0.4097	
PC11	Vis_1	0.5095	-1.5934
	HIP	0.4252	
PC15	aTHA	0.5126	1.9108
	pThA	0.3796	
	PUT	0.3646	
	Vis_6	0.2504	
	DorsAttn_PrCv_1	-0.3467	

Tabla A.10: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de vector propio.

Eficiencia local	Nodos	Cargas	Coficiente
PC2	TempPole_1 AMY	0.6035 0.5957	1.9985
PC5	SalVentAttn_FrOperIns_1 Vis_6 Vis_8 SomMot_4 SomMot_2	0.4840 0.4587 0.4001 0.1920 -0.3184	-1.4540
PC9	pTHA Vis_5	0.6511 -0.5120	1.7592

Tabla A.11: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de eficiencia local.

Coficiente de agrupamiento	Nodos	Cargas	Coficiente
PC2	Limbic_TempPole_1 AMY Default_Temp_2	0.6.041 0.5859 0.3983	2.4490
PC7	Vis_5 DorsAttn_FEF_1 pTHA	0.4956 0.2650 -0.5970	-1.7021

Tabla A.12: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de coeficiente de agrupamiento.

Eficiencia nodal	Nodos	Cargas	Coficiente
PC3	Default_pCunPCC_1 Vis_5 Default_pCunPCC_2 Default_Temp_1	-0,3367 -0.4423 -0,4554 -0.4851	-1.7091
PC4	SomMot_1 SomMot_2	0.6015 -0.4806	2.6193
PC6	DorsAttn_Post_2 SomMot_3	0.7136 0.4356	1.5083

Tabla A.13: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de eficiencia nodal.

Longitud del camino más corto	Nodos	Cargas	Coefficiente
PC1	Vis_5 - SomMot_2	-0.4520	0.5803
PC2	Vis_2 - Default_Temp_2 Vis_3 - Default_Temp_2 DorsAttn_Post_4 - Default_Temp_2 Vis_7 - Default_Temp_2 DorsAttn_FEF_1 - Default_Temp_2 Vis_6 - Default_Temp_2 Vis_5 - Default_Temp_2	0.2347 0.2307 0.2264 0.2106 0.1994 0.1984 0.1222	-0.3098
PC5	Vis_5 - Default_pCunPCC_2 Vis_8 - Default_pCunPCC_2 SomMot_1 - Default_pCunPCC_2 Vis_5 - Cont_Cing_1	0.3018 0.2840 0.2782 0.1040	-0.3418
PC10	Default_Temp_1 - Vis_5 Vis_8 - Default_Temp_1	-0.3053 -0.3129	0.4029
PC23	CAU - AMY AMY - NAc AMY - Default_Temp_2 Limbic_TempPole_1 - AMY	0.2669 0.2588 -0.3007 -0.3204	0.5691
PC24	Limbic_TempPole_1 - Cont_Cing_1 Vis_1 - Limbic_TempPole_1	0.3193 0.3079	-0.5380
PC46	DorsAttn_Post_3 - SalVentAttn_Med_1 SalVentAttn_Med_1 - DorsAttn_Post_4 DorsAttn_Post_2 - DorsAttn_Post_5 Vis_5 - Cont_PFCI_1 Vis_5 - DorsAttn_PrCv_1	0.4033 0.1213 -0.0864 -0.1015 -0.1121	-0.8237
PC67	DorsAttn_Post_4 - DorsAttn_Post_5	-0.4311	0.7853
PC118	Vis_8 - Cont_Cing_1 Vis_2 - Cont_Cing_1 Vis_6 - Cont_Cing_1	0.3998 0.1647 0.1301	-0.9710

Tabla A.14: Coeficiente y cargas de los componentes obtenidos en el análisis de la conectividad funcional, de la métrica de longitud del camino más corto.