Luiz Roberto Kobuti Ferreira

**Funcionamento cerebral de repouso em idosos e recuperação de memória
autobiográfica: um estudo de ressonância magnética funcional**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Luiz Roberto Kobuti

Funcionamento cerebral de repouso em idosos e recuperação de memória
autobiográfica : um estudo de ressonância magnética funcional / Luiz
Roberto Kobuti Ferreira. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.

Orientador: Geraldo Busatto Filho.

Descritores: 1.Envelhecimento 2.Encéfalo 3.Imagem por ressonância
magnética 4.Memória episódica 5.Cognição 6.Mapeamento encefálico
7.Humanos

USP/FM/DBD-433/14

Agradecimentos

Este projeto só foi possível graças ao apoio e colaboração de muitas pessoas e instituições.

Ao Prof. Geraldo Busatto Filho, pelo apoio, orientação e sabedoria que foram fundamentais para a minha formação.

À neuropsicóloga Ana Carolina Brocanello Regina, pelo trabalho em conjunto desde o início até o final deste projeto.

Ao Prof. Edson Amaro Jr., pelos valiosos ensinamentos e orientações sobre ressonância magnética funcional.

Aos colegas que contribuíram consistentemente na coleta de dados: Dra. Maria da Graça M. Martin, Dr. Pedro P. Santos e Camila de G. Carneiro.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Cássio M. de Campos Bottino, Prof. Orestes Vicente Forlenza e Prof. Carlos Eduardo Thomaz.

À Eliza Fukushima e Izabel Ataíde, da Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria pela atenção e orientação durante essa caminhada.

À toda equipe, colegas e amigos do Laboratório de Neuroimagem em Psiquiatria (LIM-21), pelo suporte ao desenvolvimento das pesquisas, em especial ao Dr. Fabio L. de Souza Duran, Luciana C. Santos, Ana Carolina D'Angelino, Fabricio R. S. Pereira, Paula Squarzoni e Kedlen Villela.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Neuroimagem Funcional (NIF, LIM-44), pelas discussões metodológicas, em especial ao Paulo Bazan.

Ao Instituto de Psiquiatria e ao Instituto de Radiologia, em especial aos profissionais do Setor de Ressonância Magnética: equipe de enfermagem, biomédicos, médicos, recepcionistas e pessoal administrativo pelo cuidado e atenção dedicada aos voluntários. Agradeço também à Profa. Cláudia Leite pelo apoio junto ao Departamento de Radiologia.

Aos físicos e engenheiros do Setor de Ressonância Magnética do InRad, em especial a Khallil Chaim, Dra. Maria Otaduy e Dr. Bruno Pastorello.

Aos engenheiros e físicos da Philips, em especial a Dr. Bernd Foerster e Valdir Fialkowski.

Aos colegas da Faculdade de Medicina da USP de Ribeirão Preto: Prof. Antonio Carlos dos Santos, Prof. Carlos Salmon e Dr. Carlo Rondinoni.

Ao Dr. Daniel Shikanai Kerr e toda equipe do Laboratório de Neurociências (LIM-27), pelas orientações sobre o gene APOE e execução da genotipagem.

Ao corpo clínico da Neurologia e Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Às assessorias de imprensa dos Institutos de Psiquiatria e de Radiologia e aos diversos outros meios de comunicação pela divulgação da pesquisa.

Aos pesquisadores e professores da Universidade de Toronto, Prof. Anthony Randal McIntosh, Profa. Cheryl Grady e Prof. Steven Strother, que abriram portas e permitiram muitos aprendizados durante o período no Canadá.

À Dra. Natasa Kovacevic, aos colegas, amigos e às equipes técnica e administrativa do Baycrest e Rotman Research Institute (Universidade de Toronto).

Aos pesquisadores da University Medical Center Utrecht, Holanda (Prof. Matthijs Vink, Mariet van Buuren e Prof. Rene Kahn), pela disponibilização e ajuda na implementação da ferramenta AZTEC.

Às agências de fomento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES-PROEX, pela bolsa de doutorado e auxílio financeiro para apresentação de trabalho em evento) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio à pesquisa regular 2011/00475-3, bolsa de doutorado no país 2010/17083-8 e bolsa de estágio no exterior 2012/11898-5.

Aos muitos voluntários que generosamente participaram desta pesquisa.

À minha mãe Lydia, meu irmão Fernando e meu pai Antonio (*in memoriam*), pelo encorajamento e amor.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Envelhecimento populacional e declínio cognitivo	1
1.2. Cognição no envelhecimento normal	1
1.3. Alterações cerebrais no envelhecimento normal.....	2
1.4. Ressonância magnética funcional (RMf).....	3
1.5. Conectividade funcional de repouso.....	4
1.5.1. Conectividade funcional de repouso e envelhecimento cerebral	5
1.5.2. Conectividade funcional de repouso e desempenho cognitivo.....	7
1.5.3. Memória autobiográfica e envelhecimento	8
1.6. Conectividade funcional de repouso e memória autobiográfica	10
1.7. Conectividade funcional: correlações positivas e negativas.....	11
1.8. Condições psiquiátricas não diagnosticadas: um desafio para seleção amostral em estudos de neuroimagem funcional.....	12
1.9. Influência do gene da apolipoproteína E sobre conectividade funcional.....	12
2. OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	14
3. MÉTODOS.....	15
3.1. Aspectos éticos.....	15
3.2. Participantes: recrutamento, seleção e coleta de dados clínicos	15
3.2.1. Divulgação	15
3.2.2. Critérios de inclusão	15
3.2.3. Critérios de exclusão	16
3.2.4. Triagem.....	16
3.2.5. Avaliação clínica, psiquiátrica e neuropsicológica	17
3.2.6. Avaliação autobiográfica.....	21
3.3. Sessão de ressonância magnética.....	23

3.4. Genotipagem do gene da apolipoproteína E (APOE).....	24
3.5. Tratamento dos dados neuropsicológicos.....	25
3.6. Processamento das imagens de ressonância magnética funcional.....	26
3.6.1. Pré-processamento	26
3.6.2. Construção dos mapas de conectividade funcional	27
3.6.3. Análise estatística: quadrados parciais mínimos.....	27
3.6.4. Classificação e organização dos resultados.....	28
3.7. Quantificação de movimento durante aquisição de RMf.....	29
4. RESULTADOS	31
4.1. Descrição geral da amostra	31
4.2. Desempenho cognitivo geral e idade	34
4.3. Desempenho autobiográfico e idade	36
4.4. Associação entre idade e conectividade funcional de repouso	37
4.5. Associação entre idade e conectividade funcional de repouso após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE	52
4.6. Associação entre desempenho cognitivo e conectividade funcional de repouso	59
4.7. Relação entre movimento de cabeça e idade	59
5. DISCUSSÃO.....	60
5.1. Associação entre idade e desempenho cognitivo e autobiográfico.....	60
5.2. Padrão de conectividade funcional associado à idade.....	61
5.2.1. Aumentos difusos de correlação positiva inter-circuitarias.....	62
5.2.2. Perdas focais de anticorrelações inter-circuitarias	63
5.2.3. Perdas de correlações positivas intra-circuitarias	65
5.3. Conectividade funcional e desempenho cognitivo e autobiográfico.....	67
5.4. Considerações metodológicas.....	70
5.5. Perspectivas futuras	72
6. CONCLUSÕES.....	75
7. REFERÊNCIAS	76

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxo de coleta de dados	32
Figura 2. Histograma: número de participantes por idade	33
Figura 3. Escores de desempenho cognitivo (global e por domínio), gráfico de dispersão em relação à idade	35
Figura 4. Histograma do desempenho em memória autobiográfica episódica	36
Figura 5. Gráfico de dispersão para idade x desempenho autobiográfico	37
Figura 6. Conectividade funcional média das 38503 conexões estudadas, ordenadas por lobo/hemisfério e circuitaria	38
Figura 7. Quantidade de cada tipo de conexão com associação significativa com idade, com exemplos	41
Figura 8. Conexões com associação significativa com idade, classificada por tipo de associação	44
Figura 9. Conexões que mostraram significativa relação com idade, de acordo com classificação e circuitaria	47
Figura 10. Proporção de conexões intra- e inter-circuitaria, para cada tipo de mudança de conectividade funcional associada à idade	50
Figura 11. Quantidade de cada tipo de conexão com associação significativa com idade, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE	52

Figura 12. Conexões com associação significativa com idade, classificada por tipo de associação, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE	53
Figura 13. Conexões que mostraram significativa relação com idade, de acordo com classificação e circuitaria, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE	55
Figura 14. Proporção de conexões intra- e inter-circuitaria, para cada tipo de mudança de conectividade funcional associada à idade, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE	57

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais da amostra.....	34
Tabela 2. Conexões intra- e inter-circuitarias: números totais e de conexões apresentando associação significativa com idade	49

Resumo

Ferreira, LRK. *Funcionamento cerebral de repouso em idosos e recuperação de memória autobiográfica: um estudo de ressonância magnética funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: As bases neurofisiológicas do declínio cognitivo associado ao envelhecimento normal ainda não são adequadamente conhecidas. Estudos sobre conectividade funcional cerebral estimada através de imagens por ressonância magnética funcional durante o repouso têm identificado diminuições de conectividade dentro da rede de modo padrão (*default mode network*) em idosos e correlações entre desempenho cognitivo e conectividade funcional. Há evidências de que idosos apresentam maior dificuldade em recuperar informações episódicas de eventos autobiográficos mas não existem investigações sobre a relação entre tal função cognitiva e conectividade de repouso. Além disso, estudos desta área geralmente não têm utilizado entrevista psiquiátrica para seleção da amostra, apesar de transtornos psiquiátricos apresentarem alta prevalência, serem subdiagnosticados e afetarem o funcionamento cerebral. **OBJETIVOS:** caracterizar as mudanças de conectividade funcional de repouso associadas a idade e a desempenho cognitivo, em especial à função de memória autobiográfica, em uma amostra de adultos de diferentes idades e livres de deficiências cognitivas e de transtornos psiquiátricos. **MÉTODOS:** adultos jovens, de meia idade e idosos sem transtornos cognitivos ou psiquiátricos foram selecionados através de avaliação neuropsicológica e entrevista psiquiátrica estruturada. Quantificamos o desempenho em recuperar informações episódicas de eventos autobiográficos. Conectividade funcional cerebral foi estimada a partir de imagens de ressonância magnética funcional adquiridas durante o repouso vigil, utilizando um atlas de 278 regiões englobando todo o cérebro. As relações entre conectividade e idade e conectividade e desempenho cognitivo foram avaliadas através do método dos quadrados parciais mínimos. **RESULTADOS:** em uma amostra de 59 adultos (19 jovens, 20 de meia idade e 20 idosos), idade apresentou correlação negativa com desempenho cognitivo geral, mas sua relação com memória autobiográfica não foi significativa. Caracterizamos um padrão de conectividade associado ao envelhecimento caracterizado por aumento difuso de magnitude de correlações positivas entre diferentes circuitarias, diminuições de magnitude de anticorrelação envolvendo principalmente as conexões entre a rede de modo padrão e as redes atencionais e uma perda de correlações positivas intra-circuitarias, especialmente dentro do sistema visual e da rede de modo padrão. Não identificamos um padrão de conectividade associado a desempenho cognitivo geral ou autobiográfico. **DISCUSSÃO:** idade mostrou-se negativamente correlacionada com desempenho cognitivo geral. Os resultados sugerem que o efeito do envelhecimento sobre memória autobiográfica seja de menor tamanho e/ou sujeito a maiores variações entre estudos. O padrão de mudanças de conectividade associado ao envelhecimento que encontramos inclui os achados mais comumente descritos na literatura (diminuições de conectividade intra-circuitaria) mas também abrange mudanças funcionais mais amplas (aumentos difusos de correlação positiva e

perdas de anticorrelação). Estes achados estão em linha com a hipótese de que o cérebro sofre um processo de desdiferenciação durante o envelhecimento no qual há perda de diversidade funcional. CONCLUSÃO: Na presente amostra não identificamos relação entre desempenho em memória autobiográfica e idade. Envelhecimento normal, inclusive em voluntários sem transtornos mentais, está associado a um aumento difuso de correlações positivas entre diferentes circuitarias, a perdas focais de anticorrelação, especialmente entre a rede de modo padrão e as redes atencionais e a uma redução de conectividade dentro da rede de modo padrão e da rede visual.

Descritores: Envelhecimento; Encéfalo; Imagem por Ressonância Magnética; Memória Episódica; Cognição; Mapeamento Encefálico; Humanos

Summary

Ferreira, LRK. *Brain function at rest and recovery of autobiographical memory in the elderly: a functional magnetic resonance imaging study* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2014.

INTRODUCTION: The neurophysiological basis of the cognitive decline associated with aging is not yet known. Brain functional connectivity studies using functional magnetic resonance images acquired during rest have shown that aging is associated with decreases in connectivity within the default mode network. Moreover, cognitive performance has been associated with resting functional connectivity. There is evidence that older adults present worse performance during retrieval of episodic information from autobiographical events but there is no investigation regarding the relationship between functional connectivity at rest and this cognitive function. Moreover, studies in this field have not applied a structured psychiatric interview to select the sample, although it is known that psychiatric disorders present high prevalence, are underdiagnosed and are associated with functional abnormalities. **OBJECTIVES:** to characterize changes in resting-state functional connectivity associated with age and cognitive performance, especially with autobiographical memory, in adults from different ages, free of cognitive deficits and psychiatric disorders. **METHODS:** using a neuropsychological evaluation and a structured psychiatric interview we selected a sample of young, middle aged and elderly adults free of cognitive and psychiatric disorders. We measured the performance to recover episodic information from autobiographical events. Brain functional connectivity was estimated from resting-state functional magnetic resonance images acquired during rest, using a whole-brain 278-region atlas. We used partial least squares to characterize the relationships between connectivity and age and connectivity and cognitive performance. **RESULTS:** in a sample of 59 adults (19 young, 20 middle aged and 20 elderly), age was negatively correlated with general cognitive performance but its relationship with autobiographical memory was not statistically significant. The pattern of connectivity changes associated with aging was characterized by a diffuse increase in the magnitude of positive correlations between different networks, decreases in magnitude of anticorrelations (especially between the default mode network and the attentional networks) and a loss of within-network positive correlations (mainly within the visual system and the default mode network). We did not find a pattern of connectivity associated with general cognitive performance or with autobiographical memory. **DISCUSSION:** age was negatively correlated with general cognitive performance. The results suggest that the effect of age on autobiographical memory is smaller and/or present greater between-study variability. The age-related pattern of changes in connectivity found in this study includes the most commonly reported findings in the literature (decreases in within-network connectivity) but it also contains broader functional changes (diffuse increases in positive correlations and losses of anticorrelations). These findings are in accordance with the hypothesis that the brain undergoes dedifferentiation processes during aging with loss of functional diversity. **CONCLUSION:** in our

sample, we could not identify a significant relationship between age and autobiographical memory. Normal aging, even in individuals with no mental disorder, is associated with an increase in positive correlations between different brain networks, focal losses of anticorrelations (especially between the default mode network and the attentional networks) and reductions in connectivity within the default mode network and the visual system.

Descriptors: Aging; Brain; Magnetic Resonance Imaging; Episodic Memory; Cognition; Brain Mapping; Humans

1. INTRODUÇÃO

1.1. Envelhecimento populacional e declínio cognitivo

A população mundial e brasileira está envelhecendo e esta é uma mudança demográfica duradoura e de grande impacto (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2008; Organização das Nações Unidas, 2013). Uma vez que idade é um importante fator de risco para doenças neurodegenerativas, tal mudança demográfica tem acarretado um aumento expressivo da prevalência destes transtornos, como a doença de Alzheimer, que é a principal forma de demência. Além disso, o próprio envelhecimento, mesmo em pessoas sem evidente doença cerebral, está associado a declínio cognitivo e a queixas subjetivas de problemas de memória (Park et al., 2003; Hedden e Gabrieli, 2004; Whalley et al., 2004). Este declínio tem impacto sobre a qualidade de vida e tem sido considerado um dos mais importantes problemas de saúde do século XXI (Bishop et al., 2010; St John e Montgomery, 2010; Abrahamson et al., 2012). Uma vez que saúde não é simplesmente a ausência de doença e adequado funcionamento cognitivo é fundamental para o bem-estar (*Centers for Disease Control e Prevention*, 2011), ampliar nosso entendimento sobre as bases neurofisiológicas do declínio cognitivo associado ao envelhecimento é essencial.

1.2. Cognição no envelhecimento normal

O envelhecimento normal está associado a declínio cognitivo que ocorre preferencialmente em funções associadas a velocidade de processamento, atenção, memória e processamento executivo. Por outro lado, os desempenhos em testes de vocabulário e conhecimento semântico mantêm-se estáveis e somente apresentam declínio em idades muito avançadas ou em condições patológicas (Hedden e Gabrieli, 2004; Whalley et al., 2004). Há também outras funções cognitivas que permanecem relativamente estáveis durante o envelhecimento como aquelas que envolvem reconhecimento de emoções, pensamentos ou intenções de terceiros (Hedden e Gabrieli, 2004).

Mesmo em populações de idosos saudáveis, queixas cognitivas são muito comuns, especialmente em relação à memória (Jonker et al., 2000; Drag e Bieliauskas, 2010). Além disso, há evidências de que idosos apresentam dificuldades objetivas e isso ocorre tanto durante processos de codificação e armazenamento de informações quanto em recuperação dos conteúdos da memória (Craik e Rose, 2012).

Vale notar que é grande a variabilidade interindividual do declínio cognitivo associado ao envelhecimento e que tal variabilidade é observada mesmo dentro da população de idosos considerada normal. Fatores individuais como escolaridade, tipo de ocupação, dieta e atividade física e intelectual têm impacto sobre a manutenção das funções cognitivas (Hedden e Gabrieli, 2004; Whalley et al., 2004; Drag e Bieliauskas, 2010).

Supõe-se que o declínio cognitivo ocorra quando processos benéficos relacionados ao envelhecimento (e.g. acumulação de experiências e conhecimentos e adoção de melhores estratégias cognitivas) são superados por processos deletérios que determinam deterioração das bases neurais das quais a cognição depende (Hedden e Gabrieli, 2004; Lindenberger, 2014).

1.3. Alterações cerebrais no envelhecimento normal

O envelhecimento cerebral é um conjunto heterogêneo de processos e é resultado da complexa interação entre uma miríade de condições ambientais (estilo de vida, dieta, educação etc), genéticas e de saúde geral (Raz e Rodrigue, 2006). Assim, observa-se importante variabilidade interindividual na magnitude e combinação destes processos (Lindenberger, 2014).

Macroscopicamente, ocorre atrofia cerebral durante o envelhecimento, o que resulta em um órgão de menor massa, no qual observa-se aumento de volume de sulcos, fissuras e ventrículos (Raz e Rodrigue, 2006; Pfefferbaum et al., 2013). Existem evidências de que tal atrofia distribui-se de maneira heterogênea; as regiões corticais filogeneticamente mais recentes – como o córtex pré-frontal – são as que sofrem mais atrofia relacionada à idade, enquanto que regiões visuais

primárias e límbicas apresentam preservação de seus volumes (Raz e Rodrigue, 2006; Curiati et al., 2009; Terribilli et al., 2011). Os correlatos microscópicos da atrofia cerebral incluem menor número de neurônios, diminuição de densidade sináptica e de espinhas dendríticas e perdas de fibras de mielina (Raz e Rodrigue, 2006). As alterações de substância branca também têm sido identificadas em estudos de neuroimagem *in vivo* e estes sugerem que o envelhecimento está associado a menor conectividade estrutural (Bennett e Madden, 2014).

No envelhecimento também são observadas alterações nos sistemas de neurotransmissores, em especial no sistema dopaminérgico. Idade apresenta correlação negativa com densidade de biomarcadores de atividade dopaminérgica cerebral e esta última apresenta correlação positiva com desempenho cognitivo geral, sugerindo que o *deficit* dopaminérgico que ocorre no envelhecimento normal é um importante mediador do declínio cognitivo observado em idosos (Backman et al., 2006).

As alterações acima são observadas na população geral de idosos. Parte dos idosos desenvolve declínio cognitivo importante com impacto sobre suas funções cotidianas, apresentando síndromes demenciais. Nestes, além dos achados já mencionados, encontram-se também alterações patológicas, como por exemplo deposição de proteína beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares na Doença de Alzheimer e isquemias cerebrais na demência vascular (McKhann et al., 2011; Iadecola, 2013). Vale notar que tais alterações também podem ocorrer inclusive em idosos sem quadros cognitivos clinicamente significativos (Iadecola, 2013; Jack et al., 2014).

Atrofia cortical, perda neuronal, diminuições de densidade sináptica, desconectividade estrutural e *deficit* dopaminérgico têm impacto sobre cognição e funcionamento cerebral. Assim, as alterações funcionais relacionadas à idade devem ser interpretadas à luz dos múltiplos outros fenômenos neurobiológicos que acompanham o envelhecimento.

1.4. Ressonância magnética funcional (RMf)

Métodos de neuroimagem permitem estudar o cérebro humano *in vivo* e de forma não invasiva. Um destes métodos é a ressonância magnética funcional (RMf). Contribuições importantes a respeito dos aspectos neurofisiológicos do declínio cognitivo no idoso têm se originado dos estudos de RMf (Grady, 2012). A RMf permite o estudo da atividade cerebral através da medida do efeito BOLD (*“blood oxygenation level–dependent”*), que se baseia na detecção de variações de sinal em imagens de ressonância magnética pesadas em T2* que correspondem a alterações da proporção de hemoglobina oxigenada e hemoglobina desoxigenada (Huettel et al., 2009). O aumento da atividade cerebral regional associa-se a um aumento do fluxo sanguíneo e consequente maior aporte de hemoglobina oxigenada. Como esse aumento de aporte de oxigênio é maior do que o aumento na extração de oxigênio pelo tecido cerebral, há uma diminuição relativa da concentração de hemoglobina desoxigenada e essa alteração é detectada pelas imagens pesadas em T2* (Busatto, 2000).

Na maior parte dos estudos de RMf o sujeito desempenha tarefas durante a aquisição de imagens com o objetivo de determinar quais as regiões cerebrais são relacionadas à execução de tal tarefa. Isso é possível através da comparação entre as imagens adquiridas durante a atividade de interesse e aquelas adquiridas durante uma atividade controle (Gusnard et al., 2001). Uma outra abordagem que tem sido crescentemente usada em pesquisa envolve realizar aquisições de RMf enquanto o sujeito não está engajado em nenhuma atividade específica. Tal abordagem é conhecida como RMf de repouso (*resting state*) (Biswal et al., 1995).

1.5. Conectividade funcional de repouso

Mesmo quando o sujeito não está engajado em nenhuma tarefa específica, o cérebro mantém uma vigorosa atividade neural de forma que a aquisição de RMf de repouso pode fornecer informações relevantes sobre o funcionamento cerebral (Buckner et al., 2008). Os dados obtidos nas aquisições de RMf de repouso representam estimativas da variação da atividade neural e um achado consistente são flutuações de baixa frequência (<0.1Hz) no sinal BOLD (Van Dijk et al., 2010).

Ao medir as correlações inter-regionais destas variações de sinal obtêm-se estimativas de conectividade funcional, que se define por correlação temporal entre medidas neurofisiológicas em diferentes regiões cerebrais (Friston et al., 1993). Quando tal correlação é estimada através das imagens cerebrais obtidas no "repouso" (e não durante tarefas) ela é chamada de conectividade funcional de repouso.

Muitos estudos têm demonstrado que a atividade cerebral de base é relevante para o funcionamento cerebral saudável (Fox e Raichle, 2007; van den Heuvel et al., 2009). Já foi demonstrado que anormalidades na conectividade funcional de repouso correlacionam-se com medidas de desempenho cognitivo e estão associadas a doenças neuropsiquiátricas, sendo por isso consideradas candidatas a biomarcadores destas doenças (Greicius, 2008; Broyd et al., 2009; Mishra et al., 2011). O interesse por essa modalidade se reflete em iniciativas internacionais multicêntricas de formar grandes bancos de dados de RMf de repouso como o 1000 *Functional Connectomes Project* (http://fcon_1000.projects.nitrc.org/).

Uma vantagem da RMf de repouso é a simplicidade de sua execução, quando comparada à RMf de tarefa. Isso é relevante no estudo do envelhecimento e das doenças neurodegenerativas uma vez que os sujeitos e pacientes muitas vezes apresentam dificuldades de engajamento em tarefas, especialmente dentro do ambiente de ressonância magnética. Além disso, por dispensar alguns dos recursos necessários à aplicação de RMf de tarefa, é um método mais facilmente implementável em estudos multicêntricos. Esta simplicidade associada a evidências de que possa ser usado como biomarcador aumenta o potencial de que este método possa ser incorporado na prática clínica no futuro (Van Dijk e Sperling, 2011; Chou et al., 2012; Koch et al., 2012).

1.5.1. Conectividade funcional de repouso e envelhecimento cerebral

A quantidade de estudos sobre envelhecimento que focam em conectividade funcional de repouso tem sido crescente (Mevel et al., 2011;

Ferreira e Busatto, 2013). Além da simplicidade de aquisição, da aplicabilidade a diversas populações e da confiabilidade dos resultados (Buckner et al., 2009; Shehzad et al., 2009; Meindl et al., 2010; Zuo et al., 2010), as medidas de conectividade funcional de repouso também têm fornecido informações importantes sobre o envelhecimento cerebral e declínio cognitivo.

O envelhecimento cerebral está associado a mudanças em conectividade funcional de repouso (Ferreira e Busatto, 2013) e a variabilidade interindividual encontrada nos estudos é significativamente influenciada pela idade (Biswal et al., 2010). Estudos apontam para uma diminuição de conectividade relacionada ao envelhecimento, especialmente envolvendo as regiões da rede de modo padrão (*default mode network*; cíngulo posterior, córtex pré-frontal medial, lóbulo parietal inferior e hipocampo) (Mevel et al., 2011; Hafkemeijer et al., 2012; Ferreira e Busatto, 2013). Estas regiões apresentam atividade neural correlacionada (Greicius et al., 2003) e estão envolvidas na função de memória e em processamento de informação autorreferencial (Svoboda et al., 2006).

Apesar de já terem sido descritas anomalias nos padrões de conectividade funcional de repouso em pacientes com doença de Alzheimer ou em risco de desenvolvê-la (Supekar et al., 2008; Wu et al., 2011b; Kenny et al., 2012), vale destacar que o declínio de conectividade tem sido observado também em idosos sem disfunção cognitiva e sem deposição significativa de beta-amiloide (Andrews-Hanna et al., 2007; Ferreira e Busatto, 2013). Tais achados sugerem que, apesar de a doença de Alzheimer ter impacto sobre conectividade, há também declínio relacionado ao envelhecimento mesmo na ausência de declínio cognitivo ou patologia amiloide.

Sabe-se que o envelhecimento está associado a diferentes mudanças que afetam múltiplos sistemas e regiões cerebrais (Eyler et al., 2011; Goh, 2011; Grady, 2012). Entretanto, a maioria dos estudos de RMf que investigaram os efeitos da idade em conectividade funcional de repouso focou suas análises em circuitarias ou regiões específicas como a circuitaria de modo padrão (Ferreira e Busatto, 2013). Tais análises apresentam escopo anatômico limitado e seus resultados devem ser interpretados à luz desta característica. Por outro lado,

análises mais amplas, que incluam a informação de todo o cérebro, podem identificar padrões que não tenham sido caracterizados por análises anteriores. Isso é relevante pois características funcionais globais são fundamentais para a organização da atividade intrínseca do cérebro (Deco et al., 2011). Além disso, existem evidências de que o envelhecimento tem um impacto não somente em conectividade intra-circuitaria, mas também afeta a integração e a segregação entre diferentes circuitarias cerebrais (Ferreira e Busatto, 2013).

1.5.2. Conectividade funcional de repouso e desempenho cognitivo

Dentre os domínios cognitivos, o da memória é muito estudado no envelhecimento, pois seu declínio em pessoas de maior idade tem sido consistentemente demonstrado (Cansino, 2009). Além disso, queixas de memória são muito frequentes entre pessoas idosas, com prevalências que variam de 25 a 50% nesta faixa etária (Jonker et al., 2000). Além do reconhecido declínio de memória que ocorre em idosos, há também evidências de que tal fenômeno possa ter início desde o começo da vida adulta (Park et al., 2002). Apesar de bem documentada por estudos neuropsicológicos (Park et al., 2002; Cansino, 2009), as causas para este declínio não estão esclarecidas (Cansino, 2009).

Alguns estudos já investigaram a relação entre conectividade funcional de repouso e desempenho em memória em voluntários cognitivamente normais:

- conectividade entre os hipocampus mostrou-se positivamente correlacionada com capacidade de se recordar de objetos vistos recentemente (memória visual) em adultos jovens (Wang et al., 2010b).
- desempenho em um teste de memória baseado na recordação de listas de palavras (*California Verbal Learning Test*) apresentou correlação negativa com conectividade funcional em redes do tálamo e putâmen em um estudo focado em estruturas subcorticais (Ystad et al., 2010).
- por fim, correlações positivas entre conectividade funcional de repouso entre componentes da rede de modo padrão e desempenho em testes de memória já foram demonstradas por múltiplos grupos de pesquisa em diferentes

amostras de idosos (Damoiseaux et al., 2008; Wang et al., 2010a; He et al., 2012; Razlighi et al., 2014).

Nota-se que estes estudos restringiram suas análises para circuitarias de interesse, de forma que mudanças de conectividade que envolvam o cérebro como um todo e estejam associadas a desempenho cognitivo podem não ter sido relatadas por estes autores devido à estratégia de análise adotada.

1.5.3. Memória autobiográfica e envelhecimento

Há diversos métodos de avaliação de memória utilizados em estudos de neuroimagem (Rajah, 2005). Entretanto, a maior parte destes tem relação limitada com o cotidiano pois poucos utilizam testes que avaliam memória para fatos reais da vida do indivíduo (Maguire e Frith, 2003). Assim, uma das preocupações de alguns autores tem sido o desenvolvimento de tarefas mais diretamente relacionadas a funções relevantes para o cotidiano (Chaytor e Schmitter-Edgecombe, 2003). Uma destas maneiras é através de testes de memória autobiográfica, nos quais o participante deve recuperar eventos de sua história pessoal (Campitelli et al., 2008).

A memória autobiográfica pode conter informações episódicas e semânticas (Levine et al., 2002). As informações episódicas caracterizam-se por serem específicas em termos de tempo e espaço e são fundamentais para que a pessoa se recorde de eventos singulares de sua vida (e.g. uma pessoa lembrar o que fez e com quem estava durante seu último aniversário). Por outro lado, as informações semânticas caracterizam-se pelo conhecimento sobre a própria biografia e são importantes para a manutenção da identidade e conhecimento geral sobre si mesmo (e.g. um indivíduo saber que tem graduação em Farmacologia e que atuou na área privada por toda a vida) (Levine, 2004). Uma distinção importante entre os conteúdos episódicos e semânticos da memória autobiográfica é que os últimos podem ser recordados de maneira eficiente sem que a pessoa tenha que mentalmente retornar ao passado; por outro lado, os conteúdos episódicos são recordados de maneira mais rica quando a pessoa

consegue trazer à mente a situação específica de modo que consiga experimentá-la mentalmente mais uma vez (Tulving, 2002).

Existem evidências de que os aspectos episódicos da memória autobiográfica sofram declínio durante o envelhecimento, o que não ocorre com os aspectos semânticos que parecem ter caráter mais duradouro e estável (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2002). Assim, o foco do presente estudo é o aspecto episódico da memória autobiográfica e quando o termo "autobiográfico" for utilizado neste trabalho, estaremos nos referindo ao seu componente episódico, em semelhança a outros estudos que têm utilizado o termo neste seu sentido mais específico (Maguire et al., 2001; Summerfield et al., 2009; Jacques et al., 2012).

Um dos modelos para avaliação de memória autobiográfica baseia-se na recuperação de informações sobre situações pessoais nas quais o indivíduo recebeu notícias de intenso conteúdo emocional (Brown e Kulik, 1977; Davidson, 2008). Este tipo de memória autobiográfica é chamado de *flashbulb memory* (memória relâmpago) e seu foco de interesse são as circunstâncias pessoais nas quais o sujeito recebeu a notícia (Brown e Kulik, 1977; Davidson, 2008). Seus conteúdos são sujeitos a elaborações e distorções subsequentes, como ocorre com os conteúdos de memória episódica em geral e seus mecanismos de codificação e recuperação são semelhantes às outras memórias autobiográficas (Sharot et al., 2007; Cubelli e Sala, 2008; Davidson, 2008). Uma vantagem em usar eventos públicos é que o tempo decorrido entre um determinado evento e a avaliação é aproximadamente o mesmo para todos os sujeitos. A função de memória do tipo *flashbulb* já foi avaliada em pacientes com demência de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve e, como esperado, estes apresentaram pior desempenho quando comparados com controles saudáveis (Budson et al., 2007; Thomas Antérion et al., 2007). Mesmo em idosos sem transtornos cognitivos, já foi demonstrado pior desempenho ao recuperar memórias do tipo *flashbulb* quando comparados com jovens (Cohen et al., 1994).

Além da abordagem descrita acima, palavras de conteúdo emocional também têm sido utilizadas como estímulos para a evocação de eventos pessoais (Robinson, 1976; Williams e Broadbent, 1986; Delduca et al., 2010). Uma terceira

alternativa é solicitar que a pessoa forneça detalhes de eventos que ocorreram há um determinado período de tempo (Levine et al., 2002). Estas duas últimas alternativas têm como vantagem permitir que o próprio indivíduo escolha quais eventos pessoais irá recordar.

Estudos desenvolvidos por grupos de pesquisa independentes usando tamanho amostral modesto (30 a 70 sujeitos incluídos no total) demonstraram que idosos apresentam pior desempenho quando comparados com adultos jovens em testes de memória autobiográfica (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2002; Maguire e Frith, 2003; Mevel et al., 2013; Martinelli et al., 2013a; 2013b). Vale notar que há também estudos nos quais tal diferença de desempenho não foi observada (Davidson et al., 2006; Berna et al., 2012).

1.6. Conectividade funcional de repouso e memória autobiográfica

Estudos de neuroimagem funcional apontam para estruturas cerebrais da rede de modo padrão (córtex pré-frontal medial, lóbulo parietal inferior, hipocampo e o cíngulo posterior) como particularmente responsáveis para o processo de recuperação de memória autobiográfica (Spreng et al., 2009; Burianova et al., 2010; Leech e Sharp, 2014). Estas estruturas são consideradas centrais durante processos que envolvam informação autorreferencial, vivência de conteúdos emocionais e recuperação de conteúdos memorizados (Svoboda et al., 2006; Buckner et al., 2008).

Estudos que analisaram conectividade funcional durante a execução de tarefas demonstraram que regiões da rede de modo padrão apresentam aumentos de conectividade entre si durante tarefas autobiográficas, sugerindo que a conectividade dentro da rede de modo padrão é importante para a recuperação deste tipo de informação (Spreng e Grady, 2010; Jacques et al., 2011; Martinelli et al., 2013b; Robin et al., 2014). Além disso, conectividade funcional entre regiões da rede de modo padrão e regiões de outras circuitarias também foi identificada como importante durante recuperação de memória autobiográfica, o que é

compatível com a visão de que tal tarefa não resulta apenas em recuperação de conteúdos autorreferenciais mas também representa uma demanda sobre diferentes funções cognitivas como atenção, manutenção de objetivos, processamento de saliência, organização de conteúdo e construção de cenas (Jacques et al., 2011 e 2012; Martinelli et al., 2013b). Esses achados corroboram a noção de que tanto conexões intra- quanto inter-circuitaria envolvendo a rede de modo padrão desempenham papel importante na função de memória autobiográfica.

Apesar destes achados e do grande aumento no número de estudos que têm investigado conectividade funcional durante o repouso vigil, não temos conhecimento de nenhum estudo que tenha buscado caracterizar associações entre conectividade funcional de repouso e desempenho em recuperar informações episódicas de eventos autobiográficos.

1.7. Conectividade funcional: correlações positivas e negativas

Como mencionado acima, conectividade funcional é definida pela correlação entre medidas neurofuncionais obtidas em diferentes regiões cerebrais (Friston et al., 1993). Assim, as estimativas de conectividade funcional podem ter valores positivos ou negativos. Anticorrelação é um termo utilizado para descrever valores negativos de conectividade funcional. Observa-se que o cérebro é organizado em sistemas que apresentam tanto correlações positivas quanto anticorrelações e que ambas são importantes para a organização funcional do cérebro e para desempenho cognitivo (Fox et al., 2005).

Assim, um cuidado adicional deve ser tomado quando da descrição de resultados de correlação entre conectividade funcional e outras variáveis. Por exemplo, uma correlação positiva entre conectividade funcional e idade, pode significar que maior idade está associada a: 1) um aumento de magnitude de correlação positiva das atividades neurais das regiões cerebrais estudadas, 2) uma diminuição da magnitude de correlação negativa ou 3) uma transformação de anticorrelação para correlação positiva. Como a interpretação de um aumento de

magnitude de correlação positiva é diferente daquela referente a uma perda de anticorrelação, uma descrição detalhada destes fenômenos é importante para a correta interpretação dos resultados.

1.8. Condições psiquiátricas não diagnosticadas: um desafio para seleção amostral em estudos de neuroimagem funcional

Sabe-se que transtornos neuropsiquiátricos estão associados a alterações de conectividade funcional (Greicius, 2008; Seeley et al., 2009). Assim, em estudos de RMf os autores geralmente perguntam aos voluntários se eles recebem ou já receberam diagnóstico ou tratamento psiquiátrico para excluir aqueles com história positiva. Entretanto, a falta de recursos para tratamento de transtornos mentais associada ao estigma restringem o acesso ao diagnóstico e tratamento destes transtornos (Saxena et al., 2007). Como a prevalência de transtornos psiquiátricos é alta, a dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento determina que uma parcela significativa da população ignore já ter apresentado ou estar apresentando uma condição psiquiátrica. Uma meta-análise recente estima que a prevalência de ao menos um transtorno psiquiátrico em toda a vida é de 29% na população geral (Steel et al., 2014).

Não temos conhecimento de nenhum estudo investigando o impacto da idade sobre conectividade funcional de repouso que tenha associado, à avaliação neuropsicológica, uma entrevista clínica psiquiátrica padronizada para seleção de uma amostra livre não somente de *deficits* cognitivos, mas também de transtornos psiquiátricos atuais ou passados. Consideramos esse aspecto uma limitação dos estudos anteriores pois a não identificação de tal fator de confusão pode dificultar a interpretação dos resultados. O mesmo se pode dizer sobre estudos que investigaram a relação entre idade e memória autobiográfica e isso é relevante pois os transtornos psiquiátricos têm impacto sobre desempenho cognitivo e autobiográfico (Urbanowitsch et al., 2013; Söderlund et al., 2014).

1.9. Influência do gene da apolipoproteína E sobre conectividade funcional

Um outro aspecto importante a ser considerado em estudos envolvendo conectividade funcional e desempenho cognitivo em idosos refere-se à influência do gene da apolipoproteína E (APOE).

Ser portador do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE é o principal fator de risco genético para a forma esporádica (i.e. não familiar) da doença de Alzheimer (Bookheimer e Burggren, 2009). Este alelo está associado a pior desempenho cognitivo (Kukolja et al., 2010) e a alterações de conectividade funcional de repouso, mesmo em adultos sem demência e também em amostras de diferentes idades (Filippini et al., 2009; Westlye et al., 2011). Além disso, existem evidências de que a influência do alelo $\epsilon 4$ em diferentes circuitarias cerebrais não é homogênea e pode se associar tanto a aumentos quanto a diminuições de conectividade funcional (Fleisher et al., 2009; Sheline et al., 2010). Assim, a identificação de portadores do alelo $\epsilon 4$ torna-se relevante para estudos sobre a influência da idade sobre conectividade funcional e desempenho cognitivo.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESES

Esta tese descreve os resultados de um projeto que teve como objetivo estudar, através de RMf de repouso, as alterações de conectividade funcional cerebral associadas ao envelhecimento e ao declínio cognitivo relacionado à idade, em especial na função de recuperação de memória autobiográfica.

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- 1) verificar se existe relação entre idade e desempenho em tarefas de recuperação de memória autobiográfica em amostra de adultos jovens, de meia idade e idosos cognitivamente normais e sem transtornos psiquiátricos.
- 2) caracterizar as mudanças de conectividade funcional de repouso relacionadas ao envelhecimento através de uma abordagem de cérebro inteiro.
- 3) identificar correlações entre conectividade funcional de repouso e desempenho cognitivo, especialmente em relação à recuperação de memória autobiográfica.

Nossas hipóteses são:

- 1) desempenho cognitivo, inclusive em recuperação de memória autobiográfico apresentará correlação negativa com idade
- 2) as mudanças de conectividade funcional de repouso relacionadas ao envelhecimento serão caracterizadas por diminuição de conectividade dentre as regiões que compõem a rede de modo padrão, além de perdas de anticorrelação entre diferentes circuitarias.
- 3) encontraremos correlação positiva entre desempenho autobiográfico e conectividade funcional de repouso entre as regiões da rede de modo padrão.

3. MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

Os procedimentos do estudo seguiram as normas da Declaração de Helsinque. O estudo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo 026/11). Os voluntários assinaram consentimento informado antes de serem submetidos a qualquer tipo de procedimento. Os indivíduos que não foram selecionados para entrar no estudo por apresentarem diagnósticos ou sintomas indicativos de algum transtorno psiquiátrico ou condição clínica foram orientados a procurar atendimento. Os sujeitos submetidos aos exames de RMf e às entrevistas foram devidamente informados sobre os procedimentos.

3.2. Participantes: recrutamento, seleção e coleta de dados clínicos

3.2.1. Divulgação

A divulgação para recrutamento de voluntários foi realizada por meio de cartazes afixados em faculdades e instituições de ensino, páginas na internet e divulgação pelas instituições envolvidas. No material utilizado foram divulgadas as características dos voluntários procurados bem como a natureza geral do estudo.

3.2.2. Critérios de inclusão

- i. Idade entre 18 e 25 anos (grupo de jovens), 40 e 55 anos (meia idade) ou entre 65 e 75 anos (grupo de idosos);
- ii. Escolaridade: nível superior incompleto ou maior;
- iii. Português como língua nativa;
- iv. Destros, de acordo com inventário estruturado de lateralidade cerebral (Oldfield, 1971);
- v. Entendimento e assinatura do termo de consentimento informado;

3.2.3. Critérios de exclusão

- i. Presença de contraindicação ao exame de ressonância magnética;
- ii. Presença de condição médica ou uso de medicação ou substância que possa interferir no resultado do estudo;
- iii. Alteração encontrada no exame de ressonância magnética estrutural que possa interferir no resultado do estudo;
- iv. Transtorno neurológico ou psiquiátrico, incluindo quadros demenciais, retardo mental, transtorno de humor, transtornos psicóticos ou transtornos relacionados a uso de substâncias (somente foram incluídos voluntários sem transtorno psiquiátrico atual ou passado, com exceção de fobia específica isolada);
- v. História de trauma craniano com perda de consciência;
- vi. *Deficit* cognitivo, identificado através da entrevista clínica ou através da avaliação neuropsicológica. O ponto de corte na pontuação em qualquer teste foi ser inferior ao esperado para idade em percentil menor que 10 ou mais do que 1,5 desvio padrão abaixo da média (de forma a também excluir pessoas com Comprometimento Cognitivo Leve) (Albert et al., 2011);
- vii. Presença de deficiência visual que possa interferir no desempenho dos testes neuropsicológicos;
- viii. Gestação;
- ix. Não aderência a todas as etapas do estudo.

3.2.4. Triagem

Uma triagem foi realizada através de preenchimento de formulário *online*, *e-mails* ou telefonemas com o objetivo de excluir voluntários que não se enquadraram nos critérios de inclusão (vide acima). Durante a triagem, coletamos, de forma não estruturada, informações sobre perfil sociodemográfico, lateralidade cerebral, contraindicações para ressonância magnética, queixas de memória, condições médicas e história de diagnóstico e tratamento psiquiátrico. Somente passavam pela triagem aqueles que relatavam não ter antecedentes psiquiátricos,

que nunca haviam utilizado medicações psiquiátricas e que não referiam queixas significativas de memória. Os voluntários que passavam pela triagem e declaravam disponibilidade para participar em todas as fases da pesquisa foram encaminhados para a avaliação clínica, psiquiátrica e neuropsicológica que visou selecionar adultos jovens, de meia idade e idosos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Nossa meta inicial era atingir 20 adultos em cada faixa etária.

3.2.5. Avaliação clínica, psiquiátrica e neuropsicológica

Com o objetivo de coletar os dados sociodemográficos e determinar os antecedentes clínicos, neurológicos e psiquiátricos, os participantes foram entrevistados pessoalmente. Diagnósticos e antecedentes relevantes foram ativamente investigados. A entrevista para verificar presença de transtornos mentais foi realizada utilizando a Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos Mentais segundo o DSM-IV-TR (SCID) (First et al., 2002). Também aplicamos o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975), com exclusão dos voluntários com pontuação menor do que 26. A avaliação era interrompida quando algum critério de exclusão era identificado.

Os participantes foram também submetidos à uma bateria de testes neuropsicológicos para avaliação de funções cognitivas. Os testes foram aplicados por uma neuropsicóloga clínica treinada na administração dos testes. A bateria de testes teve duração de 70 minutos e constou dos seguintes testes:

Coefficiente Intelectual (QI) Estimado:

A medida de potencial intelectual foi obtida através de dois subtestes da Escala *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI) utilizados para a obtenção do QI estimado.

- Subteste de Vocabulário (WASI). Objetivo: avaliar a capacidade de generalizar um conceito (nível de abstração). Descrição da Prova: o examinando fornece sinônimos ou explica o significado de 42 palavras.

- Subteste de Matrizes de Raciocínio (WASI). Objetivo: avaliar o raciocínio abstrato não-verbal. Descrição da Prova: são apresentados 35 modelos

incompletos de sequência visual, que obedecem a uma relação implícita em cada um deles. O sujeito deve descobrir a regra implícita e escolher uma entre cinco respostas possíveis.

Dígitos Diretos (*Wechsler Memory Scale – Third Edition* - WMS-III). Objetivo: fornecer uma medida de amplitude atencional. Descrição da Prova: o examinador diz uma sequência de números e solicita que o sujeito repita-a na mesma ordem. A quantidade de números aumenta progressivamente, variando de dois a nove dígitos.

Dígitos Indiretos (WMS-III). Objetivo: avaliar manutenção do foco atencional e memória de trabalho. Descrição da Prova: o examinador diz uma sequência de números e solicita que o indivíduo repita-a em ordem inversa (i.e. de trás para frente). A quantidade de números aumenta progressivamente, variando de dois a oito dígitos.

Fluência Verbal para Categorias (animais e nomes próprios de homens - *Delis-Kaplan Executive Function System*). Objetivo: avaliação das funções executivas, memória semântica e linguagem. Descrição da Prova: em um período de um minuto, o voluntário deve dizer o maior número de animais que lembrar. Em seguida é solicitado que o sujeito fale o maior número de nomes de homens dentro de um minuto.

Fluência Verbal para Letras FAS (*Controlled Oral Word Association – FAS, Delis-Kaplan Executive Function System*). Objetivo: avaliar a capacidade de manter o foco de atenção e realizar busca associativa. Descrição da Prova: solicita-se que o sujeito diga o maior número possível de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S”, sendo dado um minuto para cada letra.

Memória Lógica I e II (WMS-III). Objetivo: avaliar a memória verbal através da recuperação de histórias ouvidas. Descrição da Prova: o sujeito ouve duas histórias diferentes (História A e B) contadas pelo examinador, sendo que a História B é contada duas vezes. Imediatamente após ouvir cada uma, é solicitado que se lembre das histórias com o maior número de detalhes possível. O índice de "Recuperação Imediata" é obtido através da soma dos pontos na primeira evocação da História A, com os pontos da primeira e segunda evocação da

História B. Após 30 minutos o sujeito deve tentar se lembrar dos detalhes das Histórias A e B ("Recuperação Tardia"). No final, são realizadas 30 perguntas relacionadas às histórias, às quais o examinando deve responder "sim" ou "não" com base no que recordar de cada narrativa ("Reconhecimento"). É fornecido 1 ponto a cada informação evocada corretamente e 0 (zero) para cada evocação errada ou omitida.

Wisconsin Card Sorting Test. Objetivo: investigar flexibilidade mental, atenção e categorização. Descrição da Prova: o teste é composto por 4 cartas estímulo/alvo e por 64 cartões-resposta, que representam cores, figuras e quantidades. Os cartões-alvo são colocados na frente do sujeito e ele é instruído a tentar descobrir como as cartas-respostas combinam com as cartas-alvo. O examinado pode somente dizer se a tentativa de combinação foi certa ou errada e o participante deve ser capaz de categorizar as cartas corretamente.

Color Word Interference Test - Delis-Kaplan Executive Function System. Objetivo: avaliar a capacidade de controle inibitório, flexibilidade mental e velocidade do processamento de informações. Descrição da Prova: esse teste é composto de quatro cartões estímulos. No primeiro é solicitado que o participante fale o mais rápido que puder as cores dos quadrados dispostos no cartão (verde, rosa e azul). No segundo cartão o participante deve ler os nomes das cores (azul, verde e rosa), escritas em tinta preta o mais rápido que ele puder. No terceiro cartão, os nomes das cores e as cores das tintas nas quais os nomes estão escritos estão trocados (e.g. a palavra "verde" está escrita em tinta rosa). O sujeito deve nomear a cor da tinta (e não ler a palavra). No quarto cartão os nomes das cores continuam escritos em cores diferentes e existem algumas palavras que estão dentro de um retângulo. Quando a palavra estiver dentro do retângulo deve-se ler a palavra (e não dizer a cor da tinta); quando a palavra estiver fora do retângulo deve-se dizer a cor da tinta (inibindo a leitura da palavra). O tempo para execução de cada uma das quatro tarefas é medido.

The Short Cognitive Performance Test (SKT) (Lehfeld e Erzigkeit, 1997; Flaks et al., 2006):

- Nomeação de Objetos. Objetivo: avaliar a capacidade atencional do indivíduo para nomear objetos, preocupando-se também em memorizá-los, levando em conta a velocidade do processamento da informação. Descrição da Prova: são apresentados, em uma única página, doze desenhos de objetos familiares. É solicitado que o sujeito nomeie os objetos o mais rápido que puder e, simultaneamente, tente memorizá-los, pois serão perguntados mais tarde. Pontuação: número de segundos para execução.

- Evocação Imediata. Objetivo: avaliar a memória visual imediata. Descrição da Prova: esta prova é realizada logo após o subteste “Nomeação de Objetos” na qual o sujeito nomeia todas as figuras e tenta memorizá-las (descrito acima). Em seguida é pedido que o sujeito diga, espontaneamente, o maior número de nomes das figuras que puder dentro de um minuto. Pontuação: conta-se o número de figuras omitidas (i.e. esquecidas).

- Nomeação de Números. Objetivo: avaliar a capacidade de nomear os números apresentados, levando em conta a velocidade de processamento da informação. Descrição da Prova: é apresentado um quadro com dez blocos magnéticos, cada um com um número em sua parte superior organizados em duas linhas, cada uma com cinco blocos, em ordem aleatória. Solicita-se que o sujeito diga cada um dos números em voz alta o mais rápido que puder e cronometra-se o tempo para execução.

- Organização dos Blocos Numéricos. Objetivo: avaliar a velocidade psicomotora e de processamento da informação para realizar tarefa recrutando atenção, planejamento e organização. Descrição da Prova: o mesmo quadro descrito acima é apresentado e solicita-se que o sujeito organize os blocos em ordem crescente na parte onde há espaços vazios, cronometrando-se o tempo para execução.

- Recolocação dos Blocos Numéricos. Objetivo: avaliar a velocidade psicomotora. Descrição da Prova: concluída a tarefa acima, é pedido que o sujeito recoloca cada um dos blocos numéricos em sua posição original e mede-se o tempo para completar a tarefa.

- Contagem de Símbolos. Objetivo: investigar a velocidade do processamento da informação, atenção e discriminação visual. Descrição da Prova: apresenta-se uma folha de papel com vários tipos de símbolos diferentes e o sujeito deve contar o número de quadrados em voz alta. Mede-se o tempo para execução.

- Nomeação Reversa. Objetivo: avaliar a velocidade de processamento da informação frente à tarefa de controle inibitório. Descrição da Prova: apresenta-se uma sequência de letras “A” e “B” que devem ser nomeadas uma com o nome da outra, ou seja, a letra “A” deve ser lida como “B” e a “B” como “A”. Mede-se o tempo de execução.

- Evocação Tardia. Objetivo: avaliar recuperação de memória visual. Descrição da Prova: pede-se que o sujeito se recorde dos objetos que viu no início da avaliação sendo que ele tem no máximo sessenta segundos para fazê-lo. Conta-se o número de objetos omitidos (i.e. esquecidos).

- Memória de Reconhecimento. Objetivo: investigar a capacidade de evocar estímulos que não foram espontaneamente lembrados. Descrição da Prova: são mostrados 48 estímulos visuais, sendo que apenas 12 foram os apresentados na tarefa de nomeação e evocação imediata. O sujeito deve reconhecer estes 12 mostrados anteriormente em até 60 segundos.

3.2.6. Avaliação autobiográfica

A avaliação autobiográfica consistiu de evocações de memórias autobiográficas a partir de instruções padronizadas. O sujeito devia relatar eventos autobiográficos, ou seja, fatos reais e específicos, bem localizados no tempo e no espaço, com o maior detalhamento possível durante o período de 60 segundos. A evocação dos relatos foi distribuída em três fases: a) eventos públicos marcantes, b) palavras como estímulo e c) evento pessoal do último ano, como descrito a seguir:

- a) eventos públicos marcantes: a partir de uma investigação preliminar realizada pela neuropsicóloga Ana Carolina Brocanello Regina para

identificação dos eventos públicos mais facilmente evocados, foram escolhidos cinco eventos públicos marcantes como estímulo para evocação de memória tipo *flashbulb* (Brown e Kulik, 1977; Davidson 2008): o ataque às Torres Gêmeas em Nova Iorque em 11 de setembro de 2001; o ataque do Primeiro Comando da Capital (PCC) em São Paulo em 2006, o terremoto que atingiu o Japão em 2011, a morte do cantor Michael Jackson em 2009 e o acidente da companhia aérea TAM no aeroporto de Congonhas em 2007. As instruções para esta tarefa são: “Eu vou lhe pedir que se lembre com o maior número de detalhes possível do evento do ATENTADO DE 11 DE SETEMBRO ÀS TORRES GÊMEAS EM NOVA YORK. Onde você estava, com quem você estava, o que você estava fazendo no momento em que recebeu a notícia”.

- b) palavras como estímulo: quatro adjetivos (FELIZ, SURPRESO, TRISTE e PREOCUPADO) adaptados dos trabalhos de Delduca et al., (2010), Robinson (1976) e Williams e Broadbent (1986) foram utilizados como estímulos. “A partir das palavras que eu vou apresentar tente se lembrar de uma experiência que aconteceu com você”; “Lembre-se com o maior número de detalhes de uma situação na qual se sentiu PREOCUPADO. Onde você estava, com quem você estava, o que você estava fazendo nesse momento”.
- c) evento pessoal do último ano: esta parte consistiu da recordação de um evento importante que havia ocorrido no último ano da vida do voluntário (Levine et al., 2002): “Lembre-se com o maior número de detalhes de um evento importante que aconteceu em sua vida no último ano”.

Dessa forma, coletamos dez eventos pessoais que foram gravados e posteriormente transcritos. O seu conteúdo foi categorizado e pontuado seguindo métodos muito utilizados na literatura (Levine et al., 2002): cada relato foi segmentado em unidades de informação (e.g. “foi em uma quarta-feira”, “minha irmã estava presente”, “eu segurava um copo”, “estávamos na praia”) e cada

segmento foi classificado em detalhe interno e externo. Detalhe interno é aquele que se refere diretamente ao evento relatado, é específico com relação ao local e tempo que ocorreu e reflete uma recordação de experiência vivida pelo sujeito. Os detalhes internos podem estar relacionados ao desenrolar do evento (acontecimentos), lugar, tempo, percepções, emoções e pensamentos. Ou seja, os detalhes internos são tipicamente conteúdos de memória episódica. Por outro lado, o detalhe classificado como externo é aquele que caracteriza-se por ser semântico (informações sobre fatos não vividos diretamente pelo sujeito e eventos que não são específicos no tempo e lugar), repetições de informações e dados não relevantes ao evento em si (detalhes que descrevem eventos que não são o foco do relato do sujeito).

Um exemplo: “Quando eu recebi a notícia... Eu estava fazendo aula (episódico) ... de... Tá, eu estava, eu não me, eu tava fazendo aula de Daqbi (repetição) numa escola de dança (episódico), Dakbi é uma dança folclórica árabe (semântico), né? Eu estava fazendo... é... aula de dança (repetição), eu tava com o professor (episódico).” Total de eventos internos = 3; Total de eventos externos = 3.

Foram quantificados o número de detalhes internos (episódicos) para cada relato e a soma das pontuações dos relatos formou uma pontuação de memória autobiográfica para cada voluntário (Levine et al., 2002). Esta pontuação de memória autobiográfica, será aqui denominada "Desempenho Autobiográfico" e foi utilizada para as análises estatísticas focadas no desempenho nesta tarefa.

3.3. Sessão de ressonância magnética

Em até um mês após a avaliação clínica, psiquiátrica e neuropsicológica, os voluntários participaram da sessão de aquisição de imagens de ressonância magnética do crânio. As imagens foram adquiridas em um aparelho Philips Achieva de 3 Tesla, instalado no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. No dia da sessão de ressonância magnética não foram aplicados nenhuma tarefa ou teste cognitivo antes da aquisição de imagens cerebrais. A primeira sequência após as sequências de localização foi a de RMf de repouso.

Em seguida, outras sequências foram adquiridas para exclusão de lesões cerebrais e para estudos complementares e multicêntricos: T1 volumétrica, *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), imagens por tensor de difusão, transferência de magnetização e relaxometria, totalizando 55 minutos de aquisição de imagens.

Os parâmetros da sequência de RMf de repouso foram: imagens ecoplanares pesadas em T2*, TR 2000ms, TE 30ms, *flip angle* 80, 31-32 fatias, espessura de corte 4mm, *gap* 0,5mm, *field of view* 240x240, Matriz 80x80, *SoftTone* 3,7 - diminuição de ruído acústico para conforto do voluntário (Rondinoni et al., 2013) e tempo de aquisição de 6 minutos e 48 segundos, totalizando 200 volumes (os quatro primeiros volumes foram automaticamente descartados). Os sujeitos foram instruídos a permanecer acordados e de olhos abertos, mantendo fixação visual em uma cruz. Neste aspecto, seguimos recomendação derivada de resultados da literatura (Van Dijk et al., 2010). Dados fisiológicos (eletrocardiograma e movimentos respiratórios) foram coletados na frequência de 500Hz (padrão do aparelho Philips) durante a aquisição das imagens de RMf de repouso.

3.4. Genotipagem do gene da apolipoproteína E (APOE)

Coletamos 10ml de sangue para genotipagem do gene APOE. Extraímos o DNA do sangue pela técnica de *salting-out* (Laitinen et al., 1994). Dois *single nucleotide polymorphisms* (SNP) (rs7412 e rs429358) foram avaliados para determinar o genótipo usando sistema *real-time polymerase chain reaction* (PCR) (*TaqMan® Assays – Life Technologies*). Em cada placa óptica misturamos: *TaqMan PCR Mastermix* 1x/μL, *TaqMan SNP genotyping assay* 1x/μL, DNA genômico 10ng/μL, água ultrapura para completar 7μL volume. A discriminação alélica foi realizada em um sistema *7500 Real Time PCR (Life Technologies)* comparando os níveis de fluorescência antes e após amplificação (45 ciclos de 15 segundos a 95°C e 1min a 60°C) (Forlenza et al., 2010). Os participantes foram

classificados em portadores ou não-portadores do alelo $\epsilon 4$ (variável binária), como frequentemente tem sido realizado em outros estudos (Reinvang et al., 2013).

3.5. Tratamento dos dados neuropsicológicos

Com o objetivo de focar a análise em domínios cognitivos optamos por aglutinar as pontuações brutas dos testes neuropsicológicos em escores de atenção, memória, velocidade de processamento e funções executivas, além de um escore cognitivo global que sintetiza em um único índice o desempenho de cada participante. Cada escore foi composto pelas pontuações nos seguintes testes:

- Escore de Atenção: dígitos direto.
- Escore de Velocidade de Processamento: nomeação de objetos (SKT), nomeação de números (SKT), organização dos blocos numéricos (SKT), recolocação dos blocos numéricos (SKT), contagem de símbolos (SKT) e cartões um e dois do *Color Word Interference Test*.
- Escore de Funções Executivas: dígitos indireto, nomeação reversa (SKT), cartões três e quatro do *Color Word Interference Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* (categorias alcançadas, número de erros e perdas de *set*) e fluência verbal (letras FAS e categorias).
- Escore de Memória: recuperação imediata e tardia do Memória Lógica (WMS-III) e evocação imediata e tardia do SKT.
- Escore Geral: todos os testes listados acima.

Para o cálculo dos escores, as pontuações obtidas nos testes foram transformadas em escores Z utilizando a média e o desvio-padrão de cada teste na nossa amostra, de forma que "Escore Z = (Pontuação Bruta - Média)/Desvio-padrão". O Escore Z dos testes cuja pontuação era inversamente proporcional ao desempenho (e.g. testes nos quais a pontuação é igual ao número de itens esquecidos) foi multiplicado por "-1" (i.e. troca de sinal) para permitir que soma dos Escores Z entre os diferentes testes represente uma estimativa de desempenho cognitivo. Este procedimento de transformação para Escores Z e soma destes para obtenção de pontuação combinada tem sido amplamente usado

em estudos de neuropsicologia nos quais mais de um teste tem de ser combinado em uma única estimativa (Grimm e Grimm, 1993; Van der Elst, 2006; Andrews-Hanna et al., 2007).

Para as análises envolvendo desempenho nas tarefas de recuperação de memória autobiográfica, utilizamos a pontuação bruta do cálculo de "Desempenho Autobiográfico". Esta pontuação é resultado da soma da quantidade de detalhes internos (episódicos) dos relatos autobiográficos de cada participante, conforme descrito acima na seção "Avaliação autobiográfica".

3.6. Processamento das imagens de ressonância magnética funcional

3.6.1. Pré-processamento

As imagens de RMf foram pré-processadas seguindo os seguintes passos: 1) minimização de ruídos cardiorrespiratórios utilizando a ferramenta AZTEC (van Buuren et al., 2009) para Matlab (The MathWorks, Inc; versão R2012a), que utiliza os dados cardiorrespiratórios adquiridos durante a aquisição de RMf para remover alterações de sinal BOLD associadas a movimentos respiratórios, volume respiratório, batimentos cardíacos, frequência cardíaca e variabilidade da frequência cardíaca; 2) correção para tempo de aquisição de fatias, utilizando a ferramenta *3dTshift* do *software Analysis of Functional NeuroImages* (AFNI) (Cox, 2012); 3) correção de movimentos (ferramenta *3dvolreg* do AFNI); 4) normalização espacial para o espaço padrão do *Montreal Neurological Institute* (ferramenta *@auto_tlrc* do AFNI); 5) remoção de sinal oriundo da substância branca profunda (quatro *voxels*) e dos ventrículos laterais (quatro *voxels*), assim como dos parâmetros de correção de movimento (Matlab); 6) filtro de banda temporal (faixa mantida: 0,01 a 0,08Hz) com remoção de espículas (*spikes*) e de tendência linear e quadrática (ferramenta *3dBandpass* do AFNI) e 7) suavização espacial com a aplicação de um filtro gaussiano de suavização espacial de 6mm de largura à meia altura (*full width at half maximum*) utilizando a ferramenta *3dmerge* do software AFNI.

3.6.2. Construção dos mapas de conectividade funcional

Com o objetivo de estudar padrões de conectividade entre as diferentes regiões cerebrais, utilizamos um atlas de 278 regiões de interesse que foram identificadas em um estudo de RMf de repouso que buscou caracterizar um atlas de parcelamento de todo o cérebro de forma que cada região apresente a maior homogeneidade possível do sinal BOLD adquirido durante o repouso (Shen et al., 2013). Este atlas está disponível para a comunidade científica em http://www.nitrc.org/frs/?group_id=51. Para cada participante extraímos a série temporal média de cada uma das 278 regiões de interesse utilizando o AFNI. Utilizando Matlab (R2012a) calculamos os coeficientes de correlação de Pearson entre as séries temporais. Os coeficientes de correlação passaram pela transformação de r para z de Fisher, conforme tem sido preconizado na literatura (Dawson-Saunders e Trapp, 1994; Andrews-Hanna et al., 2007). Assim, para cada sujeito, obtivemos os valores de conectividade funcional de repouso referentes a 38503 conexões (número que reflete todas as conexões possíveis entre as 278 regiões do atlas utilizado).

3.6.3. Análise estatística: quadrados parciais mínimos

A associação entre idade e conectividade funcional foi testada utilizando o método *Behavioral Partial Least Squares* (PLS) para neuroimagem (McIntosh e Lobaugh, 2004; Krishnan et al., 2011) implementado para Matlab. O PLS é um método multivariado que tem como objetivo verificar se existem padrões que descrevam associações entre os dados de neuroimagem e dados comportamentais ou clínicos – neste caso, conectividade funcional e idade ou desempenho cognitivo. Os dados são combinados em uma matriz de correlação e esta é, através da decomposição em valores singulares, decomposta em matrizes contendo: 1) valores singulares, 2) saliências cerebrais e 3) saliências comportamentais. As matrizes contendo as saliências são combinadas com os dados originais para se obter variáveis latentes. As variáveis latentes expressam a maior quantidade de informação que é comum aos dados de neuroimagem e

clínicos e são compostas por “escores cerebrais” (combinação dos dados de neuroimagem com as saliências cerebrais) e “escores comportamentais” (combinação dos dados comportamentais/clínicos com as saliências comportamentais) (Krishnan et al., 2011).

O teste de significância estatística é realizado através de teste de permutação (1000 permutações, no caso da presente análise) no qual se obtém uma distribuição de valores singulares que pode ser utilizada para teste de hipótese nula (Krishnan et al., 2011). Definimos o limiar de significância estatística em $p < 0,05$. Para testar a estabilidade dos resultados, empregou-se um procedimento por reamostragem com reposição (*bootstrap*); no caso deste estudo foram 1000 reamostragens. Através deste procedimento obtivemos uma distribuição de valores de correlação entre idade (ou desempenho cognitivo) e escores cerebrais; esta distribuição permite a definição de intervalos de confiança para estes valores de correlação. Consideramos significativas as associações se o intervalo de confiança de 95% não incluir o valor zero. Além disso, através da reamostragem obtivemos uma distribuição de saliências cerebrais; ao dividir a média desta distribuição pelo seu desvio padrão obtém-se a razão de *bootstrap*. A razão de *bootstrap* é considerada uma estimativa da estabilidade dos resultados em cada *voxel*; consideramos estáveis aqueles com razão $\geq |3|$ (Grady et al., 2012).

Utilizamos os dados da genotipagem de APOE em análises adicionais nas quais controlamos para o efeito da presença do alelo $\epsilon 4$ sobre desempenho cognitivo e conectividade.

Para outras análises estatísticas utilizamos o teste de correlação de Pearson para testar a relação entre duas variáveis contínuas e, para comparação entre três grupos, teste de chi quadrado (variáveis binárias) ou Kruskal-Wallis (variáveis contínuas).

3.6.4. Classificação e organização dos resultados

Com o objetivo de melhor caracterizar os resultados da relação entre idade e conectividade, classificamos as conexões apresentando associação significativa com idade. Para cada conexão demonstrando resultado significativo, verificamos se conectividade funcional estava positiva ou negativamente correlacionada com idade e calculamos a média de conectividade dentre jovens e a média no grupo de idosos. Com estas informações, as conexões que apresentaram significativa associação com idade foram classificadas em seis tipos: 1) aumento de magnitude de correlação positiva; 2) diminuição de magnitude de correlação negativa; 3) transformação de correlação de negativa para positiva; 4) aumento de magnitude de correlação negativa; 5) diminuição de magnitude de correlação positiva e 6) transformação de correlação positiva para negativa.

Para expor os resultados em matrizes de conectividade, as 278 regiões do atlas de Shen et al., (2013) que utilizamos foram ordenadas de acordo com sua localização anatômica utilizando o atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Para cada uma das 278 regiões contamos quantos de seus *voxels* pertenciam a cada uma das regiões do atlas AAL e a região era então nomeada de acordo com a região do AAL que contivesse o maior número de *voxels*.

Realizamos o mesmo procedimento utilizando um atlas de grandes circuitarias cerebrais construído a partir de dados de RMf de repouso de 1000 participantes (Yeo et al., 2011). Desta forma, cada uma das 278 regiões foi classificada de acordo com a circuitaria que contivesse o maior número de *voxels* em cada região.

3.7. Quantificação de movimento durante aquisição de RMf

Para quantificação de movimento de cabeça durante a aquisição de RMf, utilizamos três métricas: 1) deslocamento absoluto máximo em parâmetros de translação; 2) deslocamento absoluto máximo em parâmetros de rotação e 3) deslocamento volume-a-volume médio.

Este último parâmetro foi calculado como descrito por Power et al. (2012): primeiramente, convertemos os parâmetros de rotação de graus para milímetros, estimando que o deslocamento ocorra na superfície de uma esfera de 50mm de raio (distância média aproximada do centro da cabeça ao córtex cerebral); em seguida, para cada um dos seis parâmetros de movimento (três de translação – x, y e z – e três de rotação – α , β e γ), calculamos o deslocamento entre dois volumes adquiridos (por exemplo, para translação no eixo x, o deslocamento entre o volume i e o volume que o precedeu foi calculado como $\Delta d_{ix} = d_{(i-1)x} - d_{ix}$); o deslocamento volume-a-volume foi então calculado somando-se os módulos dos deslocamentos de cada um dos seis parâmetros (ou seja, deslocamento entre o volume i e o volume que o precedeu = $|\Delta d_{ix}| + |\Delta d_{iy}| + |\Delta d_{iz}| + |\Delta d_{i\alpha}| + |\Delta d_{i\beta}| + |\Delta d_{i\gamma}|$); finalmente, para cada voluntário, calculamos a média do deslocamento volume-a-volume durante toda aquisição dos 200 volumes de RMf de repouso.

4. RESULTADOS

4.1. Descrição geral da amostra

A amostra final deste estudo foi composta por 59 voluntários (19 adultos jovens, 20 de meia idade e 20 idosos). Para atingir esse número amostral realizamos 3832 triagens e, a partir destas, agendamos 138 sessões de avaliação. Na sessão de avaliação foram excluídos 54 voluntários; destes, 20 foram excluídos por condições psiquiátricas identificadas pela entrevista psiquiátrica e 19 foram excluídos por *deficits* cognitivos identificados pela avaliação neuropsicológica. Os idosos apresentaram uma maior taxa de condições psiquiátricas não diagnosticadas (24%; teste chi quadrado $p = 0,02$) do que os grupos de jovens (11%) e meia idade (4%). Assim, selecionamos 84 voluntários para a sessão de RMf. Nesta última fase tivemos de excluir 25 voluntários, chegando assim à amostra final de 59. A Figura 1 descreve o fluxo de recrutamento e coleta de dados, com os motivos de exclusão.

Figura 1. Fluxo de coleta de dados

RM, ressonância magnética; t., transtornos, TDAH, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.

O histograma apresentado na Figura 2 mostra a distribuição da idade da amostra e a Tabela 1 contém as características gerais de cada grupo. Os grupos foram semelhantes em relação ao tamanho amostral, distribuição entre homens e mulheres e número de pessoas portadoras do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE. A amostra como um todo apresenta um alto nível educacional (12 anos foi o tempo mínimo de escolaridade formal), de acordo com o critério de inclusão estabelecido *a priori*. Os grupos de meia idade e de idosos apresentaram maior número de anos de escolaridade do que os jovens (teste de Tukey, jovens x meia idade e jovens x idosos: $p < 0,001$), o que era esperado pois muitos dos adultos jovens ainda estavam cursando nível superior e/ou pós graduação. Os idosos apresentaram pior desempenho no MEEM quando comparados com o grupo de meia idade ($p = 0,03$, teste de Tukey).

Figura 2. Histograma: número de participantes por idade

Tabela 1. Características gerais da amostra

	Jovens (19~25 anos)	Meia idade (40~55 anos)	Idosos (65~75 anos)	p valor
N (mulheres)	19 (10)	20 (10)	20 (10)	--
Educação, anos	14 (1,6)	17,9 (4,1)	16,9 (2,9)	<0,001
Coeficiente intelectual	118,2 (10,9)	115,6 (9,6)	123,1 (7,9)	0,06
MEEM	29,0 (1,1)	29,1 (1,2)	28,1 (1,4)	0,02
APOE ε4+, n (%)	6 (32%)	6 (30%)	6 (30%)	--

Para educação, coeficiente intelectual e MEEM, os números representam: média (desvio padrão).

*Para APOE, temos informação de 56 dos 59 voluntários (informação não disponível para três participantes do grupo de jovens). Na coluna "p-valor" consta o resultado da teste estatístico para verificar diferenças entre os grupos (teste de Kruskal-Wallis). APOE, gene da apolipoproteína E; MEEM, mini-exame do estado mental (Folstein et al., 1975).

4.2. Desempenho cognitivo geral e idade

Idade mostrou-se fortemente correlacionada com o escore cognitivo global ($r = -0,63$; $p < 0,0001$) e com os escores de velocidade de processamento ($r = -0,61$; $p < 0,0001$), funções executivas ($r = -0,48$; $p = 0,0001$) e memória ($r = -0,46$; $p = 0,0002$). Apenas o escore de atenção – o único composto por apenas um teste (dígitos diretos) – não se mostrou significativamente relacionado com idade se considerarmos os múltiplos testes realizados ($p = 0,0421$). A Figura 3 mostra a dispersão dos escores em relação à idade.

Figura 3. Escores de desempenho cognitivo (global e por domínio), gráfico de dispersão em relação à idade

Global, escore cognitivo global; Velocidade, velocidade de processamento.

4.3. Desempenho autobiográfico e idade

A quantificação do desempenho dos sujeitos na avaliação de memória episódica autobiográfica mostrou valor mínimo de sete detalhes lembrados e máximo de 164, com desvio padrão de 32,2. A distribuição do desempenho autobiográfico consta do histograma da Figura 4.

Figura 4. Histograma do desempenho em memória autobiográfica episódica

Encontramos uma tendência a correlação negativa entre idade e desempenho em recuperação de informações episódicas autobiográficas ($r = -0,23$; $p = 0,08$). A Figura 5 mostra a relação entre estas duas variáveis.

Figura 5. Gráfico de dispersão para idade x desempenho autobiográfico

4.4. Associação entre idade e conectividade funcional de repouso

Para cada participante estimamos a conectividade funcional das 38503 conexões que representam todas as possíveis combinações entre 278 regiões cerebrais definidas em um estudo independente que procurou dividir o cérebro em regiões homogêneas em relação ao sinal de RMf de repouso (Shen et al., 2013), conforme descrito na seção Métodos. A média geral (envolvendo todos os participantes) de conectividade funcional para cada uma das conexões pode ser visualizada na Figura 6.

Figura 6. Conectividade funcional média das 38503 conexões estudadas, ordenadas por lobo/hemisfério e circuitaria

Cada ponto da matriz representa uma conexão entre duas regiões cerebrais. No triângulo inferior esquerdo as regiões estão agrupadas segundo lobo e hemisfério cerebral, de acordo com o atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). No triângulo superior direito, o mesmo resultado é apresentado, porém as regiões estão agrupadas de acordo com as circuitarias cerebrais (Yeo et al., 2011). L., lobo; LTM, lobo temporal medial; RAD, Rede de Atenção Dorsal; RAV, Rede de Atenção Ventral; RCFP, Rede de Controle Frontoparietal; RMP, Rede de Modo Padrão; ROPFT, Regiões Órbito-frontais e dos Polos Frontais e Temporais; *, representa, no atlas AAL, uma região que se encontrou fora do atlas (região pontina) e, no atlas de circuitarias, uma região na qual as duas circuitarias predominantes (RMP e Visual) apresentaram o mesmo número de *voxels*.

Utilizando o método PLS, identificamos um conjunto de conexões cerebrais que apresentou associação significativa com idade ($p = 0,002$; intervalo de confiança de 95% da correlação entre idade e o padrão de conectividade: $0,62 \sim 0,86$; módulo da razão de *bootstrap* ≥ 3). Este padrão contém 3406 conexões cerebrais, sendo que 3278 (96%) apresentaram correlação positiva com a idade e apenas 128 (4%) apresentaram associação negativa com idade.

Conforme descrito nos Métodos, as conexões que apresentaram significativa associação com idade foram classificadas em seis tipos: 1) aumento de magnitude de correlação positiva; 2) diminuição de magnitude de correlação negativa; 3) transformação de correlação de negativa para positiva; 4) aumento de magnitude de correlação negativa; 5) diminuição de magnitude de correlação positiva e 6) transformação de correlação positiva para negativa. A Figura 7 mostra as quantidades e exemplos de cada tipo de conexão que compõem o conjunto que apresentou associação significativa com a idade. Notar que a grande maioria é do tipo aumento de correlação positiva (83%). O segundo tipo mais frequente é o de mudança de correlação negativa para positiva (13%). Poucas conexões apresentaram diminuição de magnitude de correlação positiva, diminuição de magnitude de correlação negativa e mudança de correlação positiva para negativa. Nenhuma das conexões mostrando associação com idade apresentou aumento de magnitude de correlação negativa (Figura 7).

Figura 7. Quantidade de cada tipo de conexão com associação significativa com idade, com exemplos

Nos gráficos de dispersão, cada ponto representa um participante e os diamantes vermelhos representam a média para cada grupo etário. As denominações anatómicas foram baseadas no atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) e as circuitárias no atlas de Yeo et al. (2011). AMCN, aumento de magnitude de correlação negativa; AMCP, aumento de magnitude de correlação positiva; D, direito; DMCP, diminuição de magnitude de correlação positiva; DMCN, diminuição de magnitude de correlação negativa; E, esquerdo; G, giro; Inf, inferior; RAV, Rede de Atenção Ventral; RCFP, Rede de Controle Frontal-Parietal; RMP, Rede de Modo Padrão; TCNP, transformação de correlação negativa para positiva; TCPN, transformação de correlação positiva para negativa; Visual, sistema visual.

Os resultados foram dispostos em uma matriz quadrada com todas as conexões entre as 278 regiões (Figura 8). Ao agrupar as regiões de acordo com seus lobos e hemisférios cerebrais - de acordo com o atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) -, notamos um padrão difuso de distribuição dos resultados (Figura 8, triângulo inferior esquerdo). Já ao agruparmos as regiões de acordo com grandes circuitarias cerebrais - de acordo com o atlas de Yeo et al. (2011) -, notamos a presença de um padrão interessante: as conexões que apresentaram mudança de correlação negativa para positiva e diminuições de magnitude de correlação negativa agruparam-se nas intersecções entre a rede de modo padrão e as redes atencionais ventral e dorsal e a rede somatomotora (Figura 8, triângulo superior direito).

Figura 8. Conexões com associação significativa com idade, classificada por tipo de associação

Cada ponto da matriz representa uma conexão entre duas regiões cerebrais. No triângulo inferior esquerdo as regiões estão agrupadas segundo lobo e hemisfério cerebral, de acordo com o atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). No triângulo superior direito, o mesmo resultado é apresentado, porém as regiões estão agrupadas de acordo com as circuitárias cerebrais (Yeo et al., 2011). L., lobo; LTM, lobo temporal medial; RAD, Rede de Atenção Dorsal; RAV, Rede de Atenção Ventral; RCFP, Rede de Controle Fronto-Parietal; RMP, Rede de Modo Padrão; ROPFT, Regiões Órbita-frontais e dos Polos Frontais e Temporais; *, representa, no atlas AAL, uma região que se encontrou fora do atlas (região da ponte) e, no atlas de circuitárias, uma região na qual as duas circuitárias predominantes (RMP e Visual) apresentaram o mesmo número de *voxels*. Cores: vermelho (AMCP), aumento de magnitude de correlação positiva; verde (TCNP), transformação de correlação negativa para positiva; preto (DMCP), diminuição de magnitude de correlação positiva; azul (DMCN), diminuição de magnitude de correlação negativa; amarelo (TCPN), transformação de correlação positiva para negativa.

Para melhor caracterizar os padrões resultantes do agrupamento das regiões de acordo com as circuitarias cerebrais, utilizamos o *software* Circos para dispor estes resultados - www.circos.ca (Krzywinski et al., 2009). Como nota-se na Figura 9, idade esteve associada a um padrão de mudanças de conectividade funcional cujas características predominantes foram: 1) aumentos difusos de magnitude de correlação positiva e 2) mudanças de conexões negativas para positivas focadas nas conexões entre a rede de modo padrão e as redes atencionais.

Figura 9. Conexões que mostraram significativa relação com idade, de acordo com classificação e circularia

RAD: Rede de Atenção Dorsal; RAV: Rede de Atenção Ventral; RMP: Rede de Modo Padrão; RCFP: Rede de Controle Fronto-Parietal; ROPFT: Regiões Orbito-frontais e dos Pólos Frontais e Temporais; Subc: regiões subcorticais (fora do atlas de circuitárias); *uma região com o mesmo número de voxels do sistema visual e da rede de modo padrão. Não constam da figura as duas conexões com mudança de correlação positiva para negativa (localizadas entre a rede de modo padrão e regiões subcorticais fora do atlas de circuitárias).

Dentre as conexões apresentando associações significativas entre idade e mudanças de conectividade funcional, as conexões entre diferentes circuitarias foram as mais comuns, representando 95% de todas as conexões significativamente associadas com idade. Devido ao atlas de regiões cerebrais que utilizamos e à natureza combinatória de nossa análise envolvendo todos os possíveis pares de regiões, o número total de conexões possíveis entre diferentes circuitarias foi muito maior do que o número total de conexões dentro da mesma circuitaria (33254 inter-circuitarias *versus* 5249 intra-circuitarias). Ainda assim, o número de conexões entre diferentes circuitarias que foi associado com idade representou 9,7% do total de conexões inter-circuitarias estudadas enquanto as conexões intra-circuitarias significativas representaram 3,5% do total das conexões intra-circuitarias analisadas (Tabela 2).

Tabela 2. Conexões intra- e inter-circuitarias: números totais e de conexões apresentando associação significativa com idade

	Intra-circuitaria	Inter-circuitaria	Totais
Conexões associadas à idade, n	184	3222	3406
% de todas as conexões associadas à idade	5,4%	94,6%	
% de todas intra/inter-circuitaria	3,5%	9,7%	
Número total de conexões analisadas	5249	33254	38503

As conexões apresentando diminuições de magnitude de correlação positiva apresentaram uma característica de destaque quando observamos o padrão de distribuição intra-/inter-circuitarias. Para estas conexões, havia uma proporção significativa de conexões intra-circuitarias (48%) enquanto que em todos os outros tipos de mudança de conectividade associada à idade a proporção de conexões intra-circuitarias foi muito pequena (<5%) ou não existente (Figura 10). As conexões intra-circuitarias apresentando diminuições de magnitude de correlação positiva concentraram-se na rede visual (57%), na rede de modo padrão (25%) e na rede de atenção ventral (13%).

Figura 10. Proporção de conexões intra- e inter-circuitaria, para cada tipo de mudança de conectividade funcional associada à idade

AMCP, aumento de magnitude de correlação positiva; DMCP, diminuição de magnitude de correlação negativa; DMCP, diminuição de magnitude de correlação positiva; RAV: Rede de Atenção Ventral; RMP: Rede de Modo Padrão; RCFP: Rede de Controle Fronto-Parietal; Subc: regiões subcorticais (fora do atlas de circulares); TCNP, transformação de correlação negativa para positiva; TCPN, transformação de correlação positiva para negativa; Visual, sistema visual.

4.5. Associação entre idade e conectividade funcional de repouso após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE

Padrão semelhante de resultados também foi encontrado ao removermos efeitos da presença do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE ($p < 0,001$; intervalo de confiança de 95% da correlação entre idade e o padrão de conectividade: 0,63~0,87; módulo da razão de *bootstrap* ≥ 3). Os achados constam das Figuras 11 a 14, que expõem essa semelhança.

Figura 11. Quantidade de cada tipo de conexão com associação significativa com idade, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE

AMCN, aumento de magnitude de correlação negativa; AMCP, aumento de magnitude de correlação positiva; DMCP, diminuição de magnitude de correlação positiva; DMCN, diminuição de magnitude de correlação negativa; TCNP, transformação de correlação negativa para positiva; TCPN, transformação de correlação positiva para negativa.

Figura 12. Conexões com associação significativa com idade, classificada por tipo de associação, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE

Cada ponto da matriz representa uma conexão entre duas regiões cerebrais. No triângulo inferior esquerdo as regiões estão agrupadas segundo lobo e hemisfério cerebral (de acordo com o atlas *Automated Anatomical Labeling* (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). No triângulo superior direito, o mesmo resultado é apresentado, porém as regiões estão agrupadas de acordo com as circuitárias cerebrais (Yeo et al., 2011). L., lobo; LTM, lobo temporal medial; RAD, Rede de Atenção Dorsal; RAV, Rede de Atenção Ventral; RCFP, Rede de Controle Frontoparietal; RMP, Rede de Modo Padrão; ROPFT, Regiões Órbito-frontais e dos Pólos Frontais e Temporais; *, representa, no atlas AAL, uma região que se encontrou fora do atlas (região da ponte) e, no atlas de circuitárias, uma região na qual as duas circuitárias predominantes (RMP e Visual) apresentaram o mesmo número de *voxels*. Cores: vermelho (AMCP), aumento de magnitude de correlação positiva; verde (TCNP), transformação de correlação negativa para positiva; preto (DMCP), diminuição de magnitude de correlação positiva; azul (DMCN), diminuição de magnitude de correlação negativa; amarelo (TCPN), transformação de correlação positiva para negativa.

Figura 13. Conexões que mostraram significativa relação com idade, de acordo com classificação e circuitaria, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE

RAD: Rede de Atenção Dorsal; RAV: Rede de Atenção Ventral; RMP: Rede de Modo Padrão; RCFP: Rede de Controle Fronto-Parietal; ROPFT: Regiões Orbito-frontais e dos Pólos Frontais e Temporais; Subc: regiões subcorticais (fora do atlas de circuitárias); *uma região com o mesmo número de voxels do sistema visual e da rede de modo padrão. Não constam da figura as duas conexões com mudança de correlação positiva para negativa (localizadas entre a rede de modo padrão e regiões subcorticais fora do atlas de circuitárias).

Figura 14. Proporção de conexões intra- e inter-circuitaria, para cada tipo de mudança de conectividade funcional associada à idade, após remoção do efeito do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE

AMCP, aumento de magnitude de correlação positiva; DMCN, diminuição de magnitude de correlação negativa; DMCP, diminuição de magnitude de correlação positiva; RAD, Rede de Atenção Dorsal; RAV, Rede de Atenção Ventral; RCFP, Rede de Controle Fronto-Parietal; RMP, Rede de Modo Padrão; ROPFT, Regiões Órbito-frontais e dos Pólos Frontais e Temporais; Subc: regiões subcorticais (fora do atlas de circuitarias); TCNP, transformação de correlação negativa para positiva; TCPN, transformação de correlação positiva para negativa; Visual, sistema visual.

4.6. Associação entre desempenho cognitivo e conectividade funcional de repouso

Não encontramos associação estatisticamente significativa entre conectividade funcional de repouso e desempenho em recuperar informações episódicas autobiográficas ($p = 0,18$). Tal resultado manteve-se não significativo após removermos os efeitos da presença do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE tanto dos dados de conectividade quanto do desempenho autobiográfico ($p = 0,21$). O mesmo padrão de resultados negativo foi observado após remoção dos efeitos da idade ($p = 0,29$).

Investigamos também a presença de associações entre conectividade funcional de repouso e desempenho cognitivo geral e esta investigação também não produziu resultado significativo ($p = 0,17$). Idem para a relação entre conectividade funcional e o conjunto de quatro escores cognitivos nos domínios de velocidade de processamento, atenção, memória e funções executivas ($p = 0,14$). Os resultados dos testes de associação entre desempenho cognitivo e conectividade funcional permaneceram não significativos após remoção de efeitos lineares da idade (desempenho cognitivo geral: $p = 0,11$; escores dos domínios cognitivos: $p = 0,06$) e da presença do alelo $\epsilon 4$ do gene APOE (desempenho cognitivo geral: $p = 0,16$; escores dos domínios cognitivos: $p = 0,14$).

4.7. Relação entre movimento de cabeça e idade

Não encontramos correlação significativa entre idade e deslocamento máximo de cabeça durante a aquisição de RMf, tanto para os parâmetros de translação ($r = -0,11$; $p = 0,40$) quanto de rotação ($r = -0,16$; $p = 0,23$). Entretanto, houve correlação significativa entre idade e deslocamento volume-a-volume médio ($r = 0,36$; $p = 0,005$).

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho caracterizamos as associações entre idade e conectividade funcional de repouso de cérebro inteiro em uma amostra de adultos sem *deficits* cognitivos e sem transtornos psiquiátricos. O padrão de associação foi caracterizado principalmente por: 1) aumentos difusos de correlações positivas; 2) perdas focais de anticorrelação e 3) diminuições de conectividade intra-circuitaria. Não encontramos associação significativa entre conectividade funcional e desempenho cognitivo ou autobiográfico.

Nas próximas seções discutiremos os seguintes aspectos do projeto, nesta ordem: 1) associação entre idade e desempenho cognitivo e autobiográfico; 2) padrão de mudanças de conectividade funcional associado à idade; 3) conectividade funcional e desempenho cognitivo e autobiográfico; 4) considerações metodológicas e 5) perspectivas futuras.

5.1. Associação entre idade e desempenho cognitivo e autobiográfico

Com o objetivo de selecionar uma amostra sem transtornos cognitivos empregamos uma avaliação neuropsicológica abrangente e incluímos apenas aqueles sem *deficit* cognitivo. Como esperado, idade mostrou-se negativamente correlacionada com desempenho cognitivo geral. Quando analisamos cada domínio cognitivo, a correlação mostrou-se significativa para desempenho em memória, funções executivas e velocidade de processamento. Tal achado é compatível com a literatura que mostra que diversas funções cognitivas apresentam declínio mesmo no envelhecimento normal (Hedden e Gabrieli, 2004). Além disso, fica reforçada a noção de que o declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento é observado em adultos sem transtornos cognitivos e sem histórico de transtorno psiquiátrico em toda a vida.

O desempenho em recuperar informações autobiográficas não se mostrou significativamente associado à idade. Associação entre idade e memória autobiográfica já foi encontrada em algumas investigações (Levine et al., 2002;

Piolino et al., 2002; Maguire e Frith, 2003; Martinelli et al., 2013b) mas não em todos os estudos (Davidson et al., 2006; Berna et al., 2012), sugerindo que o tamanho de efeito para esta variável possa ser menor e/ou mais variável. Uma outra possibilidade é de que tal incongruência de achados seja resultante de diferenças metodológicas pois existem diferentes formas de se realizar a avaliação de desempenho autobiográfico (Gallo et al., 2011; Berna et al., 2012).

Uma das diferenças entre a avaliação autobiográfica e os testes cognitivos clássicos que utilizamos é que a primeira envolve a evocação de emoções e histórias pessoais do voluntário. É possível que a memória autobiográfica apresente uma relativa preservação por estar intimamente ligada a aspectos emocionalmente relevantes para o indivíduo (Davidson et al., 2006). Tal hipótese é reforçada por um estudo recente que descreveu que aspectos emocionais não somente têm efeito na recuperação de informação mas também que este efeito difere entre jovens e idosos: neste estudo idosos apresentaram maiores benefícios de estímulos emocionais do que os jovens (Murray e Kensinger, 2013).

Amostra como a do presente estudo é raramente encontrada na literatura internacional da área de envelhecimento normal por termos utilizado uma combinação de avaliação neuropsicológica extensa e a entrevista clínica estruturada SCID para excluir pessoas com transtornos psiquiátricos. Assim, minimizamos efeitos de confusão relacionados a transtornos neuropsiquiátricos que estão relacionados tanto a deficiências cognitivas quanto a diferenças de desempenho autobiográfico (Ferrerri et al., 2011; Urbanowitsch et al., 2013; Söderlund et al., 2014). A exclusão de voluntários que apresentaram transtornos mentais não diagnosticados pode ter contribuído para não termos encontrado um significativo declínio de memória autobiográfica em nossa amostra de idosos.

5.2. Padrão de conectividade funcional associado à idade

Em uma amostra de adultos de diferentes idades sem *deficit* cognitivo ou transtornos psiquiátricos o padrão de alterações de conectividade associado à idade caracterizou-se por: 1) aumentos difusos de magnitude de correlações

positivas, 2) perdas focais de anticorrelações e 3) diminuições de conectividade intra-circuitaria. Nas próximas seções, discutiremos cada uma destas mudanças.

5.2.1. Aumentos difusos de correlação positiva inter-circuitarias

Aumentos de magnitude de correlações positivas associados à idade apresentaram distribuição difusa e envolveram principalmente conexões entre diferentes circuitarias (Figura 9). Este achado já foi encontrado em diferentes regiões e sistemas cerebrais como circuitaria de atenção frontoparietal, sistemas somatomotor e somatossensorial e em estruturas subcorticais (Ferreira e Busatto, 2013). Entretanto, o presente estudo é o primeiro a descrever uma distribuição tão ampla e difusa de tais achados.

Um estudo de RMf prévio que identificou aumentos de conectividade associados ao envelhecimento utilizou um método de classificação computacional para discriminar jovens adultos de idosos através de dados de conectividade funcional de repouso (Meier et al., 2012). Estes autores descrevem que mais de 31% do "peso" utilizado pelo classificador foi oriundo de conexões apresentando aumentos de magnitude de correlação positiva. A maior parte do peso destas conexões (63%) estava relacionada a pares de regiões pertencentes a diferentes circuitarias, o que reforça a noção de que tais aumentos de magnitude associados ao envelhecimento localizam-se preferencialmente nas conexões inter-circuitarias.

Um estudo recente sobre conectividade funcional de repouso de cérebro inteiro também identificou aumentos de magnitude de correlação positiva em uma amostra de idosos quando esta foi comparada com adultos jovens (Geerligts et al., 2014). Os autores deste estudo utilizaram métodos da teoria dos grafos, encontrando, no grupo de idosos, um aumento dos "coeficientes de participação" - uma evidência de que idosos apresentam maior conectividade entre diferentes circuitarias ("coeficiente de participação" é uma estimativa do número de conexões entre módulos da rede em relação ao número total de conexões). Além disso, os autores descreveram uma forte presença do sistema visual entre as conexões apresentando aumentos de magnitude de correlação positiva. No presente estudo,

nós também identificamos uma contribuição marcante do sistema visual dentre as conexões apresentando este tipo de mudança (Figura 9).

Um estudo que investigou os efeitos de estimulação elétrica transcraniana também identificou aumentos difusos de correlações positivas quando um grupo de idosos recebendo tratamento placebo foi comparado a um grupo controle de adultos jovens. Interessantemente, estimulação elétrica real sobre o giro frontal inferior esquerdo reverteu parcialmente estas mudanças de conectividade e também melhorou o desempenho cognitivo dos idosos (Meinzer et al., 2013).

Nós encontramos aumentos difusos na magnitude de correlação positiva em conexões envolvendo diferentes circuitarias. Outros autores mostraram que tais mudanças podem determinar uma arquitetura cerebral funcional com módulos menos diferenciados ou até a fusões entre módulos que em jovens apresentam características funcionais independentes (Geerligts et al., 2014). Estes achados são consistentes com a hipótese de que o envelhecimento está associado a um fenômeno de desdiferenciação (Park e Reuter-Lorenz, 2009) e reforçam a noção de que dados de RMf adquiridos durante o repouso podem ser úteis na caracterização de tal fenômeno.

O aumento generalizado de sincronização cerebral também pode estar relacionado a uma redução da complexidade do funcionamento cerebral que foi descrita em idosos normais (Grady e Garrett, 2014; McIntosh et al., 2014). Em combinação com estudos prévios, os nossos achados de aumentos difusos de sincronização inter-circuitarias, associados a perdas de anticorrelação inter-circuitarias (abordadas na seção seguinte) reforçam a noção de que o envelhecimento cerebral está associado a perda de diversidade e complexidade funcional.

5.2.2. Perdas focais de anticorrelações inter-circuitarias

Existem evidências de que anticorrelações são uma característica relevante da dinâmica funcional do cérebro e alterações em anticorrelações já foram

descritas em diversos transtornos mentais como esquizofrenia, transtorno de *deficit* de atenção e hiperatividade e doença de Alzheimer (Whitfield-Gabrieli e Ford, 2012).

Nós encontramos perdas de anticorrelação associadas ao envelhecimento e estas envolveram preferencialmente as conexões entre a rede de modo padrão e as redes atencionais (Figura 9). Vale notar que quase a totalidade das conexões apresentando diminuições de magnitude de correlação negativa e mudanças de correlação negativa para positiva ocorreram entre diferentes circuitarias (Figura 10). Estes achados estão de acordo com a literatura e perdas de anticorrelação associadas ao envelhecimento já foram descritas por pesquisadores independentes (Wu et al., 2011a; Meier et al., 2012). Em um dos estudos anteriores, as perdas de anticorrelação foram encontradas somente dentre as conexões inter-circuitarias, especialmente envolvendo a rede de modo padrão e regiões somatomotoras (Meier et al., 2012).

É relevante levar em consideração achados de estudos sobre neurodesenvolvimento quando da interpretação destes resultados. Sabe-se que entre a infância e a vida adulta há desenvolvimento de anticorrelações, cujas magnitudes aumentam durante o neurodesenvolvimento (Barber et al., 2013; Chai et al., 2014). Algumas conexões que em crianças são caracterizadas por correlações positivas transformam-se em correlações negativas em adultos jovens (Chai et al., 2014). Tais achados indicam que a capacidade de manter circuitarias diferentes em um estado de anticorrelação é uma aquisição tardia do desenvolvimento cerebral. Estudos de neuroimagem estrutural e de metabolismo cerebral sugerem que os estágios tardios do neurodesenvolvimento são os mais afetados pelo envelhecimento (Grieve et al., 2005; Kalpouzos et al., 2009; Terribilli et al., 2011). Em nosso estudo, o padrão de mudanças de conectividade associado ao envelhecimento incluiu perdas de anticorrelação nas quais predominaram as conexões entre a rede de modo padrão e as redes atencionais. Isso indica que o estado de anticorrelação entre estas circuitarias adquirido durante a adolescência e início da vida adulta é particularmente vulnerável durante o envelhecimento normal.

Alguns autores já afirmaram que anticorrelações indicam segregação entre circuitarias (Fox et al., 2005), enquanto outros sugerem que elas representam um tipo especial de integração, de forma que perdas de anticorrelação deveriam ser interpretadas como indicativos de desconexão cerebral (Wu et al., 2011a). À primeira vista tais afirmações podem parecer contraditórias, mas elas são complementares: existem evidências de que integração neuroestrutural é importante tanto para integração funcional (correlações positivas) quanto para segregação funcional (anticorrelações) e tanto a primeira quanto a segunda são necessárias para processamento otimizado de informação (Stam, 2010; Hawellek et al., 2011; Bonnelle et al., 2012).

No presente estudo, nenhuma conexão apresentou aumentos de magnitude de anticorrelação associados ao envelhecimento. Isso parece estar de acordo com a maior parte da literatura pois temos conhecimento de apenas um estudo que descreveu aumentos de magnitude de anticorrelação em idosos (Geerligts et al., 2014). No estudo de Geerligts et al., (2014) os autores encontraram tanto aumentos quanto diminuições de magnitude de correlação negativa em um grupo de idosos. Os aumentos localizaram-se nas conexões entre a circuitaria cíngulo-opercular e a rede somatomotora e dentro de regiões da circuitaria cíngulo-opercular. Interessantemente eles descrevem também que desempenho em uma tarefa de aprendizado verbal correlacionou-se com a magnitude de anticorrelações entre a circuitaria cíngulo-opercular e a rede de modo padrão e entre a rede de controle frontoparietal e a rede de modo padrão (Geerligts et al., 2014).

5.2.3. Perdas de correlações positivas intra-circuitarias

A quantidade de conexões apresentando diminuições de correlação positiva associadas à idade foi muito menor do que a quantidade de conexões apresentando aumentos. Entretanto, o conjunto de conexões caracterizadas por diminuições de magnitude de correlação positiva apresentou uma peculiaridade que não foi encontrada nos outros conjuntos de mudança: uma proporção significativa (48%) destas conexões localizaram-se em conexões intra-circuitarias

(Figura 10). A participação significativa de conexões intra-circuitarias dentre aquelas apresentando diminuições de correlações positivas está de acordo com a noção predominante na literatura: o achado mais comum em estudos de conectividade funcional de repouso no envelhecimento é o de diminuição de correlação positiva dentro da rede de modo padrão (Ferreira e Busatto, 2013). Nos resultados do presente estudo, as conexões dentro da rede de modo padrão representaram 25% de todas as conexões apresentando diminuições de correlação positiva intra-circuitaria (Figura 10).

O sistema visual apresentou uma grande presença dentre as conexões com diminuições de correlação positiva intra-circuitaria. Há um estudo anterior que descreveu diminuições de conectividade dentro do sistema visual (Yan et al., 2011). Estudos sobre envelhecimento nem sempre incluem o sistema visual em suas análises, o que possivelmente pode fazer com que alterações nestas regiões sejam registradas com menos frequência do que elas realmente ocorram.

Nós utilizamos um atlas de regiões cerebrais que foi desenvolvido com o objetivo de maximizar a homogeneidade funcional dentro de cada região cerebral durante o estado de repouso (Shen et al., 2013) e analisamos as conexões entre essas regiões. Assim, nossa estratégia não foi desenhada para identificar mudanças de conectividade dentro de cada unidade funcional, mas sim entre tais unidades. O envelhecimento tem sido associado a uma perda de conectividade dentro de regiões ou sistemas apresentando um alto grau de coerência interna e diminuições de correlações positivas têm sido frequentemente descritos dentro de redes cerebrais (especialmente dentro da rede de modo padrão) (Ferreira e Busatto, 2013). Assim, o fato de as diminuições de magnitude de correlação positiva terem representado nesse estudo apenas uma pequena parte de todas as conexões apresentando mudanças associadas à idade pode ter sido determinado pela estratégia de análise que escolhemos. Dessa forma, nossos resultados não devem ser interpretados estritamente como uma evidência de que diminuições de correlação positiva são de pequena relevância para a neurofisiologia do envelhecimento; o que nós mostramos foi que tais diminuições fazem parte de um

padrão maior de achados que engloba outros tipos de mudanças de conectividade.

5.3. Conectividade funcional e desempenho cognitivo e autobiográfico

Não encontramos associação significativa entre conectividade funcional de repouso e desempenho cognitivo, tanto em testes neuropsicológicos clássicos quanto na avaliação de memória autobiográfica.

Na área de envelhecimento, correlações significativas entre desempenho cognitivo e conectividade funcional já foram descritas (Ferreira e Busatto, 2013). Devido à heterogeneidade metodológica, há grande dificuldade de se apreender as ideias gerais que sumarizem tais estudos; ainda assim, aparentemente os achados significativos têm sido focais e específicos, ou seja, para cada tarefa cognitiva, uma determinada conexão cerebral se mostra relevante. Além disso, as associações entre conectividade funcional e desempenho cognitivo podem apresentar tanto correlações positivas quanto negativas, de forma que uma visão simplificada do tipo “quanto maior conectividade, melhor desempenho” não é adequada como regra geral (Ferreira e Busatto, 2013).

No presente estudo optamos por uma análise que envolveu todo o cérebro, não se restringindo a uma região ou circuitaria específica e sem pressupostos anatômicos estabelecidos *a priori*. Por um lado, tal abordagem permitiu caracterizar um padrão mais abrangente de mudança de conectividade associado ao envelhecimento e representa uma forma de evitar viés de confirmação (tendência a selecionar apenas parte dos dados que confirmem as hipóteses dos pesquisadores); por outro lado, é provável que tenhamos perdido poder estatístico ao ter incluído nas análises de associação entre conectividade e desempenho cognitivo muitas conexões não relevantes para os comportamentos em questão (i.e. inclusão de ruído não relevante nas análises).

Há dois estudos publicados sobre a relação entre memória autobiográfica e conectividade funcional durante o estado de repouso (Mével et al., 2013; Yang et

al., 2013), sendo que apenas um deles foi realizado em adultos de diferentes idades (Mevel et al., 2013).

No estudo de Yang et al., (2013), 18 adultos jovens participaram de entrevista cujo objetivo era verificar a menção espontânea de informações autobiográficas a partir de estímulos emocionais. Na entrevista eram apresentadas narrativas de diferentes conteúdos emocionais como estímulo e em seguida o voluntário deveria falar sobre como se sentiu ao receber tal estímulo; o voluntário era livre – mas não era solicitado – para falar sobre si mesmo. Para cada voluntário, contou-se o número de narrativas que esteve associada a menção de informações autobiográficas. Após a entrevista, RMf de repouso foi adquirida e a rede de modo padrão foi identificada por análise de componentes independentes. Número de estímulos nos quais o voluntário evocou informação episódica autobiográfica foi positivamente correlacionado com conectividade dentro da rede de modo padrão envolvendo córtex pré-frontal dorsomedial, hipocampo, giro para-hipocampal e giro temporal médio (Yang et al., 2013). Este estudo focou na evocação espontânea de informações autobiográficas sem que houvesse qualquer demanda específica por parte do entrevistador. Assim, pode-se considerar que foi um estudo sobre espontaneidade em fornecer informações pessoais, o que é muito diferente das entrevistas autobiográficas geralmente utilizadas nas investigações sobre o impacto da idade (Levine et al., 2002; Piolino et al., 2002; Maguire e Frith, 2003), como fizemos em nosso estudo. Além desta diferença, Yang et al., (2013), focaram sua análise na rede de modo padrão, enquanto nossa análise envolveu todo o cérebro.

No estudo de Mevel et al., (2013), os autores investigaram 70 participantes de diferentes idades e quantificaram quantos eventos pessoais cada participante conseguia mencionar em um período de dois minutos; ou seja, sua tarefa foi voltada para medir uma capacidade de fluência autobiográfica (e os idosos apresentaram desempenho inferior aos jovens). A análise de conectividade funcional foi realizada a partir de regiões sementes da rede de modo padrão (giro do cíngulo, giro angular e córtex pré-frontal ventromedial) de forma a obter mapas de conectividade entre cada uma destas regiões e o restante do cérebro. Eles

encontraram associação positiva entre fluência autobiográfica e conectividade entre o cíngulo posterior e o hipocampo e o córtex temporal lateral e inferior. Tanto a avaliação autobiográfica quanto a forma de análise do trabalho de Mevel et al., (2013) foram muito diferentes dos métodos do presente estudo. Duas diferenças são fundamentais: 1) a avaliação autobiográfica destes autores foi uma medida de fluência autobiográfica de forma que seu desempenho está mais intimamente relacionado a funções executivas e velocidade de processamento do que o teste de recuperação de detalhes episódicos que nós utilizamos; 2) Mevel et al., (2013) utilizaram o método de região-semente e encontraram a associação significativa apenas quando utilizaram o cíngulo posterior como semente. Por outro lado, nós optamos por uma abordagem de conectividade de todo o cérebro *versus* todo o cérebro, não restringindo a análise a regiões ou circuitarias específicas.

A presente amostra foi composta por indivíduos de alta escolaridade, sendo que o nível mínimo era superior incompleto. Sabe-se que escolaridade tem impacto positivo sobre desempenho em tarefas cognitivas e parte significativa da variabilidade nos testes cognitivos é efeito do nível educacional (Drag e Bieliauskas, 2010). Assim, uma amostra na qual todos os participantes tenham alta escolaridade apresentará menor variabilidade interindividual nos resultados dos testes cognitivos do que amostras de nível educacional heterogêneo. Além disso, pessoas com maior escolaridade são mais propensas a adotar estratégias compensatórias de forma a manter um bom desempenho a despeito de declínio dos substratos neurobiológicos da cognição (Stern, 2012). Uma menor variabilidade interindividual poderia tornar menos provável a identificação de correlações significativas em estudos de tamanho amostral limitado. Assim, apesar de as distribuições de escores cognitivos e de desempenho autobiográfico terem mostrado um satisfatório grau de variabilidade interindividual (Figuras 3 e 4), nossa amostra é de tamanho limitado e não podemos excluir a hipótese de que seja necessário um número maior de participantes para a identificação de relações entre conectividade de cérebro inteiro e desempenho cognitivo.

5.4. Considerações metodológicas

Nós utilizamos um atlas de 278 regiões cerebrais contíguas (Shen et al., 2013) e estimamos a conectividade funcional de repouso entre estas regiões. Esta abordagem nos impediu de caracterizar mudanças de conectividade dentro de cada uma destas regiões (vide acima a seção sobre perdas de correlações positivas intra-circuitarias). Ao mesmo tempo, esta estratégia permitiu uma análise livre de pressupostos sobre localização anatômica dos achados e a execução de um procedimento altamente reprodutível (o atlas é disponível ao público). Além disso, favoreceu a identificação de mudanças de conectividade entre unidades funcionais cobrindo todo o cérebro. Este conjunto de características são raramente encontradas em estudos de neuroimagem no campo do envelhecimento normal e permitiu a descrição de um padrão de mudança de conectividade associado ao envelhecimento que não havia sido caracterizado previamente.

Sabe-se que idosos apresentam maior movimentação de cabeça durante aquisição de imagens de RMf e que tais movimentos afetam as estimativas de conectividade funcional (Power et al., 2012; Van Dijk et al., 2012). Em nossa amostra não houve correlação significativa entre idade e deslocamento máximo, tanto para os parâmetros de translação quanto de rotação, porém encontramos associação significativa entre idade e deslocamento volume-a-volume médio (Power et al., 2012). Como em estudos anteriores, nós removemos os parâmetros de movimento do sinal BOLD para minimizar o impacto deste fator de confusão. Este procedimento é frequentemente usado para lidar com esse problema mas ele não elimina completamente os efeitos do movimento sobre o sinal BOLD (Van Dijk et al., 2012). Assim, nós não podemos ignorar o fato de que artefatos de movimento podem ter contribuído para parte dos efeitos que nós observamos e nossos resultados devem ser interpretados à luz desta limitação. Ainda assim, deve-se notar que, em geral, a maior parte da variação interindividual de conectividade funcional de repouso não é relacionada ao movimento (Van Dijk et al., 2012). Infelizmente não existe um procedimento padrão que seja capaz de

eliminar completamente este fator de confusão e esta é uma limitação dos estudos atuais de conectividade funcional (Buckner et al., 2013).

A amostra apresentou alta escolaridade, o que limita a generalização dos resultados para a população em geral do Brasil. Por outro lado, facilita a comparação com resultados de estudos internacionais, que em sua maioria são desenvolvidos em países de alta renda *per capita*. Na presente investigação, tal característica se deu por causa de um dos critérios de inclusão definidos *a priori* (ter ao menos ensino superior incompleto). Tal critério foi escolhido por dois motivos. Primeiro, ao somente incluir pessoas com maior escolaridade temos um melhor controle desta variável que pode influenciar tanto desempenho cognitivo quanto funcionamento cerebral. O segundo motivo para incluirmos somente pessoas com alta escolaridade foi para minimizar a chance de que o desempenho nas tarefas autobiográficas possa ser influenciado por um entendimento inadequado do que se espera na tarefa.

Nosso objetivo foi selecionar uma amostra de adultos livres de transtornos psiquiátricos para minimizar os efeitos de confusão que tais condições apresentam sobre desempenho cognitivo e conectividade funcional. Sabe-se que o acesso a serviços de diagnóstico e tratamento de saúde mental é restrito, tanto devido à escassez de recursos quanto ao estigma relacionado a transtornos mentais (Saxena et al., 2007). Como a prevalência de transtornos mentais é alta - uma meta-análise recente estimou em 29% a prevalência na população em geral de pelo menos um transtorno mental durante a vida (Steel et al., 2014) -, tal dificuldade de acesso determina que uma parte significativa da população não esteja ciente sobre sua condição. Ainda assim, é prática comum em estudos de RMf a inclusão de voluntários que relatam não ter transtornos mentais, sem maiores investigações psiquiátricas. Incluir entrevistas psiquiátricas no processo de seleção amostral determina um maior tempo de execução desta fase (no presente estudo, esta etapa representou aproximadamente 90 minutos adicionais por avaliação). Por outro lado, sabe-se que transtornos psiquiátricos estão associados a alterações de desempenho cognitivo e de funcionamento cerebral (Greicius, 2008; Seeley et al., 2009), de forma que a não identificação de

voluntários com tais condições pode complicar a interpretação dos achados de neuroimagem. Não temos conhecimento de nenhum estudo de conectividade funcional de repouso em envelhecimento normal que tenha utilizado uma combinação de avaliação neuropsicológica extensa com a entrevista psiquiátrica padrão ouro para diagnóstico em estudos clínicos (SCID) (First et al., 2002) para selecionar uma amostra de adultos livres de transtornos cognitivos ou psiquiátricos. O procedimento de seleção mostrou-se importante pois excluimos 14% dos voluntários devido a condições psiquiátricas que não haviam sido relatadas pelos participantes durante os procedimentos de triagem. Dentre os idosos essa proporção foi ainda maior, 24% (Figura 1).

Finalmente, nós também abordamos um outro potencial fator de confusão, o alelo $\epsilon 4$ do gene APOE. Este alelo está associado a alterações de conectividade funcional de repouso (Reinvang et al., 2013). Nós identificamos os portadores do alelo $\epsilon 4$ e, após controlar para os efeitos deste sobre conectividade, o padrão de mudanças de conectividade associado à idade permaneceu muito similar ao que descrevemos antes deste procedimento (Figuras 11 a 14). Assim, os efeitos da idade sobre conectividade que descrevemos não foram secundários ao alelo $\epsilon 4$ do gene APOE.

5.5. Perspectivas futuras

A literatura da área de conectividade funcional apresenta grande variedade de métodos e sabe-se que padrões distintos de resultados emergem das diferentes formas de analisar os dados. Um destes aspectos envolve a escolha das regiões cerebrais das quais são extraídas as séries temporais do sinal BOLD. As regiões podem ser definidas por diferentes parâmetros anatômicos ou funcionais e seus tamanhos podem ser variados. Na área de cognição e envelhecimento normal, análises limitadas a algumas regiões ou sistemas cerebrais são muito comuns (Ferreira e Busatto, 2013), mas outros autores já enfatizaram a importância de se adotar uma perspectiva mais ampla (Power et al.,

2010). Existem muitos obstáculos para atingirmos uma maneira precisa e definitiva de como fracionar o cérebro em regiões distintas de forma que ainda não há uma técnica considerada "padrão ouro" e esse continua sendo um grande desafio e uma limitação para a área de neuroimagem em geral (Van Essen, 2013). Assim, estudos futuros podem ser enriquecidos com a adoção de uma abordagem que permita múltiplas perspectivas de fracionamento cerebral que resultem em achados complementares (por exemplo, investigando mudanças de conectividade associadas ao envelhecimento através de diferentes atlas cerebrais, com fracionamento mais fino ou mais grosseiro do cérebro).

A descrição de resultados de estudos de conectividade funcional como simples "aumentos" ou "diminuições" de conectividade pode levar a interpretações errôneas. Conectividade funcional é uma estimativa derivada de correlações e estas podem ser positivas ou negativas (anticorrelação). Assim, "aumentos" de conectividade podem significar um aumento de magnitude de correlações positivas ou uma redução na magnitude de anticorrelações. Sem uma descrição clara, uma associação positiva entre conectividade e desempenho cognitivo pode ter dois significados diferentes: melhor desempenho pode estar relacionado a maior magnitude de correlação positiva ou a menor magnitude de anticorrelação. Entretanto, em alguns artigos, esta distinção não é clara, talvez por anticorrelações serem muito menos comuns do que correlações positivas. A importância de tal distinção tem ficado evidente tanto em nosso estudo quanto no de outros autores (Meier et al., 2012; Geerligts et al., 2014). Descrições mais claras e específicas como aumentos/reduções de correlação positiva e aumentos/reduções de anticorrelações devem ser utilizadas quando apropriado. Quando anticorrelações não forem encontradas ou forem excluídas das análises, tal fato deve ser claramente indicado.

Os significados neurobiológicos das diferentes mudanças de conectividade funcional associadas à idade ainda não são bem conhecidos. As principais hipóteses envolvem diminuição do tônus dopaminérgico, perda de integridade de substância branca, atrofia de substância cinzenta e deposição de beta-amiloide (Ferreira e Busatto, 2013). Sabe-se que todos estes processos ocorrem durante o

envelhecimento e é plausível que todos tenham um papel na determinação das alterações funcionais encontradas nos idosos. Seria muito relevante identificar como e quanto cada um destes fenômenos contribui para tais mudanças. Por exemplo, um estudo recente de RMf com intervenção farmacológica mostrou que dopamina modula a conectividade entre diferentes circuitarias (Cole et al., 2013). Assim, um próximo passo envolveria investigar a interação entre idade e dopamina em conectividade funcional. Um outro importante caminho a ser percorrido envolve o impacto da deposição de proteína beta-amiloide cerebral em conectividade. Sabe-se que deposição amiloide tem efeito sobre conectividade (Sheline e Raichle, 2013) e desempenho cognitivo (Price et al., 2009). Além disso, entre 20 a 50% dos idosos apresentam amiloidose assintomática (Sperling et al., 2011; Jack et al., 2014). Com a crescente disponibilidade de técnicas de neuroimagem molecular para identificação de deposição de beta-amiloide cerebral, a distinção entre idosos com e sem deposição tem se tornado cada vez mais importante em estudos cujo objetivo seja investigar as bases neurofisiológicas do declínio cognitivo relacionado ao envelhecimento (Koch et al., 2014).

6. CONCLUSÕES

Neste estudo de conectividade funcional de repouso em adultos sem *deficit* cognitivo e sem transtornos psiquiátricos atuais ou passados, o padrão de mudanças de conectividade associado ao envelhecimento cerebral normal foi caracterizado por aumentos difusos de correlação positiva inter-circuitarias e perda focal de anticorrelações, envolvendo principalmente conexões entre a rede de modo padrão e as redes atencionais. Estes resultados reforçam a noção de que durante o envelhecimento cerebral ocorre um processo de desdiferenciação e de que os estágios tardios de neurodesenvolvimento são particularmente vulneráveis. A estratégia de análise de cérebro inteiro permitiu a caracterização de um padrão abrangente de mudanças funcionais mostrando que idade não é apenas associada a uma redução de conectividade dentro da rede de modo padrão, mas também a um aumento difuso de correlações positivas entre diferentes circuitarias e perdas focais de anticorrelação. Nesta amostra não identificamos padrão de conectividade funcional de repouso associado a desempenho cognitivo ou autobiográfico.

7. REFERÊNCIAS

- Abrahamson K, Clark D, Perkins A, Arling G. Does Cognitive Impairment Influence Quality of Life Among Nursing Home Residents? *Gerontologist*. 2012;52:632–40.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270–9.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*. 2007;56:924–35.
- Backman L, Nyberg L, Lindenberger U, Li S-C, Farde L. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: Current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:791–807.
- Barber AD, Caffo BS, Pekar JJ, Mostofsky SH. Developmental changes in within- and between-network connectivity between late childhood and adulthood. *Neuropsychologia*. 2013;51:156–67.
- Bennett IJ, Madden DJ. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 2014;276:187–205.
- Berna F, Schönknecht P, Seidl U, Toro P, Schröder J. Episodic autobiographical memory in normal aging and mild cognitive impairment A population-based study. *Psychiatry Res*. 2012;200:807–12.
- Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*. 2010;464:529–35.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 1995;34:537–41.
- Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, Beckmann CF, Adelstein JS, Buckner RL, Colcombe S, Dogonowski AM, Ernst M, Fair D,

- Hampson M, Hoptman MJ, Hyde JS, Kiviniemi VJ, Kötter R, Li SJ, Lin CP, Lowe MJ, Mackay C, Madden DJ, Madsen KH, Margulies DS, Mayberg HS, McMahon K, Monk CS, Mostofsky SH, Nagel BJ, Pekar JJ, Peltier SJ, Petersen SE, Riedl V, Rombouts SA, Rypma B, Schlaggar BL, Schmidt S, Seidler RD, Siegle GJ, Sorg C, Teng GJ, Veijola J, Villringer A, Walter M, Wang L, Weng XC, Whitfield-Gabrieli S, Williamson P, Windischberger C, Zang YF, Zhang HY, Castellanos FX, Milham MP. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:4734–9.
- Bonnelle V, Ham TE, Leech R, Kinnunen KM, Mehta MA, Greenwood RJ, Sharp DJ. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:4690–5.
- Bookheimer S, Burggren A. APOE-4 genotype and neurophysiological vulnerability to Alzheimer's and cognitive aging. *Annu Rev Clin Psychol*. 2009;5:343–62.
- Brown R, Kulik J. Flashbulb memories. *Cognition*. 1977;5:73–99.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33:279–96.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1124:1–38.
- Buckner RL, Krienen FM, Yeo BTT. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci*. 2013;16:832–7.
- Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *J Neurosci*. 2009;29:1860–73.
- Budson AE, Simons JS, Waring JD, Sullivan AL, Hussoin T, Schacter DL. Memory for the September 11, 2001, Terrorist Attacks one Year Later in Patients with Alzheimer's Disease, Patients with Mild Cognitive Impairment, and Healthy Older Adults. *Cortex*. 2007;43:875–88.

- Burianova H, McIntosh AR, Grady CL. A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *Neuroimage*. 2010;49:865–74.
- Busatto GF. Imagens do funcionamento cerebral durante tarefas cognitivas e emocionais: aplicações da técnica de ressonância magnética funcional em psiquiatria. *Rev psiquiatr clín*. 2000;27:164–72.
- Campitelli G, Parker A, Head K, Gobet F. Left lateralization in autobiographical memory: an fMRI study using the expert archival paradigm. *Int J Neurosci*. 2008;118:191–209.
- Cansino S. Episodic memory decay along the adult lifespan: A review of behavioral and neurophysiological evidence. *Int J Psychophysiol*. 2009;71:64–9.
- Centers for Disease Control and Prevention. *The CDC Healthy Brain Initiative: Progress 2006–2011*. Atlanta, GA: CDC; 2011.
- Chai XJ, Ofen N, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S. Selective development of anticorrelated networks in the intrinsic functional organization of the human brain. *J Cogn Neurosci*. 2014;26:501–13.
- Chaytor N, Schmitter-Edgecombe M. The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev*. 2003;13:181–97.
- Chou YH, Panych LP, Dickey CC, Petrella JR, Chen NK. Investigation of Long-Term Reproducibility of Intrinsic Connectivity Network Mapping: A Resting-State fMRI Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:833–8.
- Cohen G, Conway MA, Maylor EA. Flashbulb memories in older adults. *Psychol Aging*. 1994;9:454–63.
- Cole DM, Beckmann CF, Oei NYL, Both S, van Gerven JMA, Rombouts SARB. Differential and distributed effects of dopamine neuromodulations on resting-state network connectivity. *Neuroimage*. 2013;78:59–67.
- Cox RW. AFNI: what a long strange trip it's been. *Neuroimage*. 2012;62:743–7.
- Craik FIM, Rose NS. Memory encoding and aging: A neurocognitive perspective. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:1729–39.

- Cubelli R, Sala SD. Flashbulb memories: Special but not iconic. *Cortex*. 2008;44:908–9.
- Curiati PK, Tamashiro JH, Squarzon P, Duran FLS, Santos LC, Wajngarten M, Leite CC, Vallada H, Menezes PR, Scazufca M, Busatto GF, Alves TC. Brain structural variability due to aging and gender in cognitively healthy elders: results from the Sao Paulo Ageing and Health study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1850–6.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Rombouts SA. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex*. 2008;18:1856–64.
- Davidson PSR. The cognitive and neural bases of flashbulb memories. In: Dere E, Easton A, Nadel L, Huston JP. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. Amsterdam: Elsevier; 2008. 81–97.
- Davidson PSR, Cook SP, Glisky EL. Flashbulb Memories for September 11th can be Preserved in Older Adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2006;13:196–206.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Basic & Clinical Biostatistics*. Segunda edição. Norwalk: Lange Paramount Publishing Business and Professional Group; 1994.
- Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:43–56.
- Delduca CM, Jones SH, Barnard P. A preliminary investigation of the effect of hypomanic personality on the specificity and speed of autobiographical memory recall. *Memory*. 2010;18:12–26.
- Drag LL, Bieliauskas LA. Contemporary Review 2009: Cognitive Aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23:75–93.
- Eyler LT, Sherzai A, Kaup AR, Jeste DV. A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biol Psychiatry*. 2011;70:115–22.
- Ferreira LK, Busatto GF. Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:384–400.
- Ferreri F, Lapp LK, Peretti C-S. Current research on cognitive aspects of anxiety disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:49–54.

- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, Matthews PM, Beckmann CF, Mackay CE. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:7209–14.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition* (SCID-I/NP). New York: Biomedics Research, New York State Psychiatric Institute; 2002.
- Flaks MK, Yassuda MS, Regina A, Cid CG, Camargo C, Gattaz WF, Forlenza OV. The Short Cognitive Performance Test (SKT): a preliminary study of its psychometric properties in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2006;18:121-33.
- Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JBS, Chen K, Buxton RB. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *Neuroimage*. 2009;47:1678–90.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
- Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Radanovic M, Yassuda MS, Ojopi EB, Gattaz WF. Clinical and biological predictors of Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32:216–22.
- Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:700–11.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:9673–8.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1993;13:5–14.
- Gallo DA, Korthauer LE, McDonough IM, Teshale S, Johnson EL. Age-related positivity effects and autobiographical memory detail: evidence from a past/future source memory task. *Memory*. 2011;19:641–52.

- Geerligs L, Renken RJ, Saliassi E, Maurits NM, Lorist MM. A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cereb Cortex*. In press 2014.
- Goh JOS. Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging Dis*. 2011;2:30–48.
- Grady CL. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:491–505.
- Grady CL, Garrett DD. Understanding variability in the BOLD signal and why it matters for aging. *Brain Imaging Behav*. 2014;8:274–83.
- Grady CL, Grigg O, Ng C. Age differences in default and reward networks during processing of personally relevant information. *Neuropsychologia*. 2012;50:1682–97.
- Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:424–30.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:253–8.
- Grieve SM, Clark CR, Williams LM, Peduto AJ, Gordon E. Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Hum Brain Mapp*. 2005;25:391–401.
- Grimm LG. *Statistical Applications for the Behavioral Sciences*. Quarta edição. Honoken: John Wiley & Sons; 1993.
- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:685–94.
- Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SARB. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822:431–41.
- Hawellek DJ, Hipp JF, Lewis CM, Corbetta M, Engel AK. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:19066–71.
- He J, Carmichael O, Fletcher E, Singh B, Iosif AM, Martinez O, Reed B, Yonelinas A, Decarli C. Influence of functional connectivity and structural MRI measures on episodic memory. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2612–20.

- Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:87–96.
- Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Segunda edição. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates, Inc; 2009.
- Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80:844–66.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. *Projeção da população do Brasil por sexo e idade – 1980-2050*. Rio de Janeiro (RJ); 2008.
- Jack CR, Wiste HJ, WEIGAND SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, Petersen RC. Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2014;13:997–1005.
- Jacques PLS, Kragel PA, Rubin DC. Dynamic neural networks supporting memory retrieval. *Neuroimage*. 2011;57:608-16.
- Jacques PLS, Rubin DC, Cabeza R. Age-related effects on the neural correlates of autobiographical memory retrieval. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1298–310.
- Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:983–91.
- Kalpourzos G, Chételat G, Baron J-C, Landeau B, Mevel K, Godeau C, Barré L, Constans JM, Viader F, Eustache F, Desgranges B. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*. 2009;30:112–24.
- Kenny ER, Blamire AM, Firbank MJ, O'Brien JT. Functional connectivity in cortical regions in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain*. 2012;135:569–81.
- Koch K, Myers NE, Göttler J, Pasquini L, Grimmer T, Förster S, Manoliu A, Neitzel J, Kurz A, Förstl H, Riedl V, Wohlschläger AM, Drzezga A, Sorg C. Disrupted Intrinsic Networks Link Amyloid- β Pathology and Impaired Cognition in Prodromal Alzheimer's Disease. *Cereb Cortex*. In press 2014.

- Koch W, Teipel S, Mueller S, Benninghoff J, Wagner M, Bokde ALW, Hampel H, Coates U, Reiser M, Meindl T. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:466–78.
- Krishnan A, Williams LJ, McIntosh AR, Abdi H. Partial Least Squares (PLS) methods for neuroimaging: A tutorial and review. *Neuroimage*. 2011;56:455–75.
- Krzywinski M, Schein J, Birol I, Connors J, Gascoyne R, Horsman D, Jones SJ, Marra MA. Circos: an information aesthetic for comparative genomics. *Genome Res*. 2009;19:1639–45.
- Kukolja J, Thiel CM, Eggermann T, Zerres K, Fink GR. Medial temporal lobe dysfunction during encoding and retrieval of episodic memory in non-demented apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *Neuroscience*. 2010;168:487–97.
- Laitinen J, Samarut J, Hölttä E. A nontoxic and versatile protein salting-out method for isolation of DNA. *Biotechniques*. 1994;17:316.
- Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014;137:12–32.
- Lehfeld H, Erzigkeit H. The SKT--a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:115–21.
- Levine B. Autobiographical memory and the self in time: brain lesion effects, functional neuroanatomy, and lifespan development. *Brain Cogn*. 2004;55:54–68.
- Levine B, Svoboda E, Hay JF, Winocur G, Moscovitch M. Aging and autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol Aging*. 2002;17:677–89.
- Lindenberger U. Human cognitive aging: corriger la fortune? *Science*. 2014;346:572–8.
- Maguire EA, Frith CD. Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain*. 2003;126:1511–23.
- Maguire EA, Vargha-Khadem F, Mishkin M. The effects of bilateral hippocampal damage on fMRI regional activations and interactions during memory retrieval. *Brain*. 2001;124:1156–70.

- Martinelli P, Anssens A, Sperduti M, Piolino P. The influence of normal aging and Alzheimer's disease in autobiographical memory highly related to the self. *Neuropsychology*. 2013a;27:69–78.
- Martinelli P, Sperduti M, Devauchelle A-D, Kalenzaga S, Gallarda T, Lion S, Delhommeau M, Anssens A, Amado I, Meder JF, Krebs MO, Oppenheim C, Piolino P. Age-related changes in the functional network underlying specific and general autobiographical memory retrieval: a pivotal role for the anterior cingulate cortex. *PLoS ONE*. 2013b;8:e82385.
- McIntosh AR, Lobaugh NJ. Partial least squares analysis of neuroimaging data: applications and advances. *Neuroimage*. 2004;23:S250–63.
- McIntosh AR, Vakorin V, Kovacevic N, Wang H, Diaconescu A, Protzner AB. Spatiotemporal dependency of age-related changes in brain signal variability. *Cereb Cortex*. 2014;24:1806–17.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263–9.
- Meier TB, Desphande AS, Vergun S, Nair VA, Song J, Biswal BB, Meyerand ME, Birn RM, Prabhakaran V. Support vector machine classification and characterization of age-related reorganization of functional brain networks. *Neuroimage*. 2012;60:601–13.
- Meindl T, Teipel S, Elmouden R, Mueller S, Koch W, Dietrich O, Coates U, Reiser M, Glaser C. Test-retest reproducibility of the default-mode network in healthy individuals. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:237–46.
- Meinzer M, Lindenbergh R, Antonenko D, Flaisch T, Flöel A. Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *J Neurosci*. 2013;33:12470–8.
- Mevel K, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011;2011:535816.

- Mevel K, Landeau B, Fouquet M, La Joie R, Villain N, Mézenge F, Perrotin A, Eustache F, Desgranges B, Chételat G. Age effect on the default mode network, inner thoughts, and cognitive abilities. *Neurobiol Aging*. 2013;34:1292–301.
- Mishra AM, Bai H, Gribizis A, Blumenfeld H. Neuroimaging biomarkers of epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2011;497:194–204.
- Murray BD, Kensinger EA. Age-related changes in associative memory for emotional and nonemotional integrative representations. *Psychol Aging*. 2013;28:969–83.
- Organização das Nações Unidas (ONU), Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing*. Nova York; 2013.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97–113.
- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*. 2002;17:299–320.
- Park DC, Reuter-Lorenz P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:173–96.
- Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:1121–34.
- Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, Chu W, Colrain IM, Sullivan EV. Variation in longitudinal trajectories of regional brain volumes of healthy men and women (ages 10 to 85 years) measured with atlas-based parcellation of MRI. *Neuroimage*. 2013;65:176–93.
- Piolino P, Desgranges B, Benali K, Eustache F. Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*. 2002;10:239–57.
- Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage*. 2012;59:2142–54.
- Power JD, Fair DA, Schlaggar BL, Petersen SE. The development of human functional brain networks. *Neuron*. 2010;67:735–48.
- Price JL, McKeel DW, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, Hansen LA, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Smith CD, Davis DG, Schmitt FA,

- Markesbery WR, Kaye J, Kurlan R, Hulette C, Kurland BF, Higdon R, Kukull W, Morris JC. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1026–36.
- Rajah MN. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*. 2005;128:1964–83.
- Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30:730–48.
- Razlighi QR, Habeck C, Steffener J, Gazes Y, Zahodne LB, Mackay-Brandt A, Stern Y. Unilateral disruptions in the default network with aging in native space. *Brain Behav*. 2014;4:143–57.
- Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:1322–35.
- Robin J, Hirshhorn M, Rosenbaum RS, Winocur G, Moscovitch M, Grady CL. Functional connectivity of hippocampal and prefrontal networks during episodic and spatial memory based on real-world environments. *Hippocampus*. In press 2014.
- Robinson JA. Sampling autobiographical memory. *Cogn Psychol*. 1976;8:578–95.
- Rondinoni C, Amaro E, Cendes F, Santos dos AC, Salmon CEG. Effect of scanner acoustic background noise on strict resting-state fMRI. *Braz J Med Biol Res*. 2013;46:359–67.
- Saxena S, Thornicroft G, Knapp M, Whiteford H. Resources for mental health: scarcity, inequity, and inefficiency. *Lancet*. 2007;370:878–89.
- Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62:42–52.
- Sharot T, Martorella EA, Delgado MR, Phelps EA. How personal experience modulates the neural circuitry of memories of September 11. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:389–94.
- Shehzad Z, Kelly AMC, Reiss PT, Gee DG, Gotimer K, Uddin LQ, Lee SH, Margulies DS, Roy AK, Biswal BB, Petkova E, Castellanos FX, Milham MP. The Resting Brain: Unconstrained yet Reliable. *Cereb Cortex*. 2009;19:2209–29.

- Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, Price JL, Yan Z, D'Angelo G, Liu C, Dixit S, Benzinger T, Fagan A, Goate A, Mintun MA. APOE4 Allele Disrupts Resting State fMRI Connectivity in the Absence of Amyloid Plaques or Decreased CSF A β 42. *J Neurosci*. 2010;30:17035–40.
- Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2013;74:340–7.
- Shen X, Tokoglu F, Papademetris X, Constable RT. Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification. *Neuroimage*. 2013;82:403–15.
- Söderlund H, Moscovitch M, Kumar N, Daskalakis ZJ, Flint A, Herrmann N, Levine B. Autobiographical episodic memory in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol*. 2014;123:51–60.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.
- Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci*. 2010;22:1112–23.
- Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci*. 2009;21:489–510.
- St John PD, Montgomery PR. Cognitive impairment and life satisfaction in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:814–21.
- Stam CJ. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective. *Int J Psychophysiol*. 2010;77:186–94.

- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, Silove D. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43:476–93.
- Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11:1006–12.
- Summerfield JJ, Hassabis D, Maguire EA. Cortical midline involvement in autobiographical memory. *Neuroimage*. 2009;44:1188–200.
- Supekar K, Menon V, Rubin D, Musen M, Greicius MD. Network Analysis of Intrinsic Functional Brain Connectivity in Alzheimer's Disease. Sporns O, editor. *PLoS Comput Biol*. 2008;4:e1000100.
- Svoboda E, McKinnon MC, Levine B. The Functional Neuroanatomy of Episodic and Semantic Autobiographical Remembering: A Prospective Functional MRI Study. *Neuropsychologia*. 2006;44:2189–208.
- Terribilli D, Schaufelberger MS, Duran FLS, Zanetti MV, Curiati PK, Menezes PR, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, Busatto GF. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. *Neurobiol Aging*. 2011;32:354–68.
- Thomas Antérion C, Collomb K, Borg C, Cadet L, Nevers B, Laurent B. Rappel du 11 septembre 2001 et recherche d'un souvenir flash dans la maladie d'Alzheimer. *Presse Med*. 2007;36:598–603.
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*. 2002;53:1–25.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *Neuroimage*. 2002;15:273–89.
- Urbanowitsch N, Gorenc L, Herold CJ, Schröder J. Autobiographical memory: a clinical perspective. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:194.
- van Buuren M, Gladwin TE, Zandbelt BB, van den Heuvel M, Ramsey NF, Kahn RS, Vink M. Cardiorespiratory effects on default-mode network activity as measured with fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:3031–42.

- van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of Functional Brain Networks and Intellectual Performance. *J Neurosci*. 2009;29:7619–24.
- Van der Elst W. The Stroop Color-Word Test: Influence of Age, Sex, and Education; and Normative Data for a Large Sample Across the Adult Age Range. *Assessment*. 2006;13:62–79.
- Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. *J Neurophysiol*. 2010;103:297–321.
- Van Dijk KRA, Sabuncu MR, Buckner RL. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI. *Neuroimage*. 2012;59:431–8.
- Van Dijk KRA, Sperling RA. Defaulting on the default network: increased risk for dementia. *Neurology*. 2011;76:498–500.
- Van Essen DC. Cartography and connectomes. *Neuron*. 2013;80:775–90.
- Wang L, LaViolette P, O'Keefe K, Putcha D, Bakkour A, Van Dijk KRA, Pihlajamäki M, Dickerson BC, Sperling RA. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *Neuroimage*. 2010a;51:910–7.
- Wang L, Negreira A, LaViolette P, Bakkour A, Sperling RA, Dickerson BC. Intrinsic interhemispheric hippocampal functional connectivity predicts individual differences in memory performance ability. *Hippocampus*. 2010b;20:345–51.
- Westlye ET, Lundervold A, Rootwelt H, Lundervold AJ, Westlye LT. Increased Hippocampal Default Mode Synchronization during Rest in Middle-Aged and Elderly APOE 4 Carriers: Relationships with Memory Performance. *J Neurosci*. 2011;31:7775–83.
- Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev*. 2004;3:369–82.
- Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:49–76.
- Williams JM, Broadbent K. Autobiographical memory in suicide attempters. *J Abnorm Psychol*. 1986;95:144–9.

- Wu J-T, Wu H-Z, Yan C-G, Chen W-X, Zhang H-Y, He Y, Yang HS. Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: A resting-state fMRI study. *Neurosci Lett*. 2011a;504:62–7.
- Wu X, Li R, Fleisher AS, Reiman EM, Guan X, Zhang Y, Chen K, Yao L. Altered default mode network connectivity in alzheimer's disease-A resting functional MRI and bayesian network study. *Hum Brain Mapp*. 2011b;32:1868–81.
- Yan L, Zhuo Y, Wang B, Wang DJJ. Loss of Coherence of Low Frequency Fluctuations of BOLD FMRI in Visual Cortex of Healthy Aged Subjects. *Open Neuroimag J*. 2011;5:105–11.
- Yang X-F, Bossmann J, Schifffhauer B, Jordan M, Immordino-Yang MH. Intrinsic Default Mode Network Connectivity Predicts Spontaneous Verbal Descriptions of Autobiographical Memories during Social Processing. *Front Psychol*. 2013;3:592.
- Yeo BTT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, Roffman JL, Smoller JW, Zöllei L, Polimeni JR, Fischl B, Liu H, Buckner RL. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106:1125–65.
- Ystad M, Eichele T, Lundervold AJ, Lundervold A. Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly—A resting state fMRI study. *Neuroimage*. 2010;52:379–88.
- Zuo X-N, Di Martino A, Kelly C, Shehzad ZE, Gee DG, Klein DF, Castellanos FX, Biswal BB, Milham MP. The oscillating brain: Complex and reliable. *Neuroimage*. 2010;49:1432–45.