

Conectividad funcional en adultos mayores a partir de resonancia magnética funcional como un posible indicador para la enfermedad de Alzheimer

Functional connectivity in senior adults from fMRI as a possible indicator for Alzheimer's Disease

Ximena Suárez-Revelo (1), John Fredy Ochoa-Gomez (2), Carlos Andrés Tobón-Quintero (3), Jon Edinsón Duque-Grajales (4)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa y la causa de demencia más frecuente en el mundo. Esta enfermedad se caracteriza por muerte neuronal que lleva a una pérdida de conectividad cerebral general. Técnicas como la conectividad funcional a partir de imágenes de resonancia magnética pueden brindar información acerca de la interacción entre regiones cerebrales y, por tanto, puede ser un indicador del Alzheimer.

OBJETIVO: evaluar la conectividad funcional a partir de imágenes de resonancia magnética funcional en estado de reposo en adultos mayores como posible biomarcador para la enfermedad de Alzheimer.

MATERIALES Y MÉTODOS: en una población de 35 sujetos de edad avanzada (10 pacientes con Alzheimer de $75 \pm 2,87$ años, 10 pacientes con deterioro cognitivo leve de $74,9 \pm 2,88$ años, y 15 personas sanas de $75,35 \pm 2,91$ años), se compararon las redes de conectividad funcional obtenidas a través de la correlación temporal de la señal BOLD y elementos de la teoría de grafos. Se calcularon las medidas de las redes (costo y grado medio), y se correlacionaron estas medidas con las escalas neuropsicológicas ADNI-mem y ADAS-Cog.

RESULTADOS: en los pacientes con Alzheimer hay una disminución de la conectividad en comparación con los controles sanos y los pacientes con deterioro cognitivo leve. Se encontró una correlación significativa entre el costo de las redes en los sujetos sanos y las escalas neuropsicológicas.

CONCLUSIÓN: se confirma la desconexión existente en la enfermedad de Alzheimer y se muestra que la alteración de la actividad cerebral en el deterioro cognitivo y Alzheimer se puede medir mediante el algoritmo basado en grafos desarrollado en este trabajo.

PALABRAS CLAVE: Conectividad Funcional; Enfermedad de Alzheimer; Resonancia Magnética Funcional; Teoría de Grafos (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia in the world. This disease is characterized by neuronal cell death leading to an overall loss of brain connectivity. Functional connectivity from magnetic resonance images can provide information about the interaction between brain regions and therefore may be an indicator of Alzheimer.

- (1) Bioingeniera, estudiante de Maestría en Ingeniería, investigadora del Grupo de investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Departamento de Bioingeniería, Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia UdeA, Medellín, Colombia.
- (2) Magíster en Ingeniería, estudiante de Doctorado en Ingeniería Electrónica, investigador-docente del Grupo de investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Departamento de Bioingeniería, Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia UdeA, Medellín, Colombia.
- (3) MD, estudiante de doctorado en Ciencias Básicas Biomédicas, investigador-docente del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), Universidad de Antioquia, UdeA, Sede de Investigación Universitaria SIU, Medellín, Colombia.
- (4) Bioingeniero, estudiante de Maestría en Ingeniería, investigador del Grupo de investigación en Bioinstrumentación e Ingeniería Clínica (GIBIC), Departamento de Bioingeniería, Facultad de Ingeniería, Universidad de Antioquia UdeA, Medellín, Colombia.

Recibido: 24/04/14. Aceptado: 20/11/14.

Correspondencia: Ximena Suárez: kyxime@gmail.com

OBJECTIVE: assessing functional connectivity from functional magnetic resonance images at rest in elderly as a potential biomarker for Alzheimer's disease.

MATERIALS AND METHODS: in a population of 35 elderly subjects (10 patients with Alzheimer $75 \pm 2,87$ years, 10 patients with mild cognitive impairment $74,9 \pm 2,88$ years and 15 healthy individuals $75,35 \pm 2,91$ years), functional connectivity networks obtained through the temporal correlation of BOLD signal and elements of the graph theory were compared. Network indexes (cost and average degree) were calculated, and further correlated with the neuropsychological scales, ADNI-mem, and ADAS-Cog.

RESULTS: in Alzheimer patients there is a decrease in connectivity compared with healthy controls and patients with mild cognitive impairment. A significant correlation between the cost of networks in healthy subjects and neuropsychological scales was found.

CONCLUSION: our graph-based algorithm was useful to confirm that both Alzheimer and mild cognitive impairment exhibit a significant loss of connectivity.

KEY WORDS. Functional connectivity, Alzheimer's disease, FMRI, Graph Theory (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La conectividad funcional cerebral es un concepto que describe cómo se coordinan diferentes regiones cerebrales durante una tarea o en estado de reposo. Refleja la dependencia estadística entre dos señales fisiológicas, proporcionando información sobre la interacción funcional entre las correspondientes regiones del cerebro (1). Las activaciones de diferentes regiones del cerebro siguen una secuencia espacio temporal determinada por mecanismos de sincronización (2). Las regiones involucradas en los mecanismos de sincronización se integran en una red funcional a gran escala que forma la base de la cognición (3).

Existe gran interés en el desarrollo de técnicas para medir la conectividad en el cerebro humano y vincular estos patrones con información acerca de los límites citoarquitectónicos y las propiedades de respuesta funcional en diversas condiciones experimentales y clínicas (1).

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas asociado a la muerte de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso central. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa y la causa de demencia más frecuente en el mundo (4). Esta patología se caracteriza por un proceso de muerte neuronal progresivo atribuido a la acumulación de proteínas anómalas como el beta amiloide y la proteína TAU. La formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, productos de dicha acumulación proteica, constituyen los marcadores histopatológicos diagnósticos de la enfermedad.

Los cambios en los procesos neurofisiológicos asociados a la neurodegeneración han sido observados muchos años antes de la aparición de los síntomas clínicos, lo que ha llevado en las últimas décadas a la búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico temprano de la alteración en

dichos procesos (5, 6). Entre las técnicas y procedimientos propuestos como biomarcadores, los estudios de concentraciones proteicas, genéticos, de neuroregistro y neuroimágenes han sido los más explorados (5). Sin embargo, pese a los adelantos en este campo, todavía no se ha obtenido un biomarcador de diagnóstico o progresión de la enfermedad que sea aplicable fácilmente al ámbito clínico, y los notables resultados conseguidos se ven limitados todavía al entorno de la investigación.

En el campo de las neuroimágenes, los estudios de Resonancia Magnética funcional (RMf), Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y Electroencefalografía (EEG) demuestran que la sincronización de la actividad cerebral está alterada en la EA y se relaciona con déficits cognitivos (3). Varios estudios con pacientes con EA exhiben una organización topológica anormal en las propiedades globales y regionales de las redes neuronales, indicando que esta enfermedad no solo afecta a regiones específicas del cerebro, sino que también altera las asociaciones estructurales y funcionales entre distintas regiones cerebrales (4).

El PET es la única técnica que ha permitido el diagnóstico temprano de la EA, al medir la alteración del metabolismo de la glucosa causado por la enfermedad y con ligandos de marcaje específicos de las concentraciones de la proteína beta-amiloide a nivel del sistema nervioso central (7, 8). Sin embargo, el PET es una técnica invasiva y de alto costo que requiere el uso de radiofarmacos para el marcaje de las proteínas, lo que lleva a un mayor riesgo para el paciente y eleva los costos para los sistemas de salud.

La RMf permite estudiar la actividad cerebral en tiempo real de forma no invasiva. Esta técnica tiene importantes implicaciones clínicas debido tanto a la facilidad de su implementación como a sus resultados fiables y reproducibles (9). La técnica de RMf utiliza la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) como una medida de la actividad neuronal (10). El efecto BOLD captura el aumento

de la actividad neuronal como un cambio de las propiedades magnéticas locales generado por la llegada excesiva de oxihemoglobina a la región donde hay un incremento de la actividad neuronal (11).

El estudio de la actividad espontánea por el método de RMf en reposo ha revelado patrones de actividad cortical sincronizados, lo que ayuda a describir la arquitectura funcional intrínseca del cerebro humano. Esto, a su vez, delimita redes o circuitos de conectividad que brindan información sobre las propiedades organizacionales que permiten al cerebro segregarse de manera eficiente e integrar el procesamiento de información. De estos circuitos, la red de activación por defecto (DMN por sus siglas en inglés) ha sido la más estudiada, y es de gran interés para la evaluación de conectividad funcional en la EA porque incluye regiones como el hipocampo y cíngulo posterior que son áreas clave para la función de la memoria y que sufren una alteración temprana por causa de la enfermedad (6). Análisis realizados con muestras grandes han demostrado una pérdida de conectividad en la red DMN, la red de atención dorsal, la red de control y la red moto-sensorial. Además, se ha visto que la conectividad entre estas redes disminuye de manera progresiva a medida que el grado de deterioro cognitivo aumenta (12). De la red DMN, las áreas en las que ha aparecido más desconexión son la corteza cingulada posterior y el hipocampo (13). Igualmente, este fenómeno de desconexión se ha observado en estadios iniciales de la EA, en que los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) mostraron un patrón de desconexión en comparación a individuos controles sanos (14). Esta disminución de conectividad se ha relacionado con hipometabolismo cerebral y depósito anormal de amiloide en estudios realizados con PET (8, 15). Estos hallazgos abren la posibilidad del uso de las medidas de conectividad funcional en estado de reposo como biomarcador precoz de la enfermedad.

Las técnicas para analizar la conectividad funcional a partir de RMf más utilizadas son: el análisis de vóxel semilla (ROI por sus siglas en inglés) y el análisis de componentes independientes (ICA) (16). El análisis por vóxel semilla es un método basado en hipótesis, en el cual se selecciona una región de interés —o semilla— y se analiza cómo se conecta funcionalmente con otra ROI o con todos los vóxeles del resto del cerebro. La semilla puede seleccionarse o bien con anterioridad, dependiendo del objetivo de investigación, o bien tomando como base resultados de estudios anteriores.

La técnica de ICA, por su parte, no necesita la definición previa de un ROI. Este análisis se basa en la descomposición de los datos de la RMf en patrones espacio-temporales independientes que se relacionan con redes o circuitos funcionales. Sin embargo, los mapas generados con este método requieren de interpretaciones más en comparación con los generados por el análisis de vóxel semilla y, por consiguiente,

tienen una aplicabilidad restringida y limitada. Así, la técnica de vóxel semilla o ROI presenta mayores ventajas por ser sencilla de aplicar y por la especificidad de las regiones que permite analizar.

Utilizando la técnica de ROI se pueden obtener redes de conectividad cerebral mediante teoría de grafos. Las redes son conjuntos de nodos unidos por conexiones, descritos matemáticamente como grafos; estas redes pueden ser complejas no solo por su tamaño, sino también por su arquitectura (topología de la red) y dinámica (comportamiento de los nodos dentro de la red), lo que da lugar a estados globales y comportamientos emergentes (17).

Mediante la teoría de grafos se pueden caracterizar cuantitativamente y mapear propiedades abstractas de los sistemas complejos como el cerebro. De este modo, se pueden derivar métricas simples que capturan tendencias globales o locales que definen la arquitectura normal del cerebro y su variabilidad entre los sujetos.

A partir de la RMf en estado de reposo se pueden obtener redes funcionales mediante el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD de cada vóxel y los elementos de la teoría de grafos. En este enfoque los vóxeles de la imagen forman los nodos del grafo, y su matriz de correlación temporal forma la matriz de adyacencia. Así, se definen como conectados aquellos vóxeles que están correlacionados más allá de un nivel de umbral (18).

En este trabajo se evalúa la conectividad funcional a partir de RMf en estado de reposo, usando el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD y los elementos de la teoría de grafos, dentro y entre las regiones del cíngulo posterior y el hipocampo. Este método se aplica en tres grupos de sujetos (pacientes con EA, pacientes con DCL y personas sanas de edad avanzada). De los grafos obtenidos se extraen las medidas de grado y costo. Se compara el grado de conectividad en cada grupo, y se correlaciona el costo de las redes con escalas de desempeño cognitivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

Los datos usados fueron obtenidos de la base de datos Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ADNI (19). El objetivo principal de ADNI ha sido probar si las medidas de imágenes, marcadores biológicos, y evaluación clínica y neuropsicológica se pueden combinar para medir la progresión del DCL y EA precoz.

De esta base de datos se obtuvieron estudios de resonancia magnética estructural y funcional, e información clínica y neuropsicológica de tres grupos sujetos de edad avanzada: 15 controles sanos, 10 pacientes con DCL y 10 pacientes

con EA. Todos los grupos tienen una edad promedio de 75 años (máx: 80 y min: 70) sin diferencias significativas. Los sujetos control no muestran signos de depresión, deterioro cognitivo leve o demencia. Los sujetos con DCL son participantes que han reportado un problema de memoria subjetiva de forma autónoma o a través de un informante o médico, no tienen niveles significativos de deterioro en otros dominios cognitivos, tienen preservadas sus actividades cotidianas y no en los que hay signos de demencia. Los pacientes con EA, están evaluados mediante los criterios NINCDS/ADRDA como EA probable (20).

De las pruebas neuropsicológicas disponibles, se seleccionaron las pruebas ADAS-Cog y la escala de memoria ADNI-mem (Tabla 1). La escala ADNI_mem es un puntaje compuesto derivado de la aplicación de la batería neuropsicológica ADNI (21). La escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS) es el resultado de una batería que evalúa aprendizaje y memoria, producción y comprensión de lenguaje, praxis construccional e ideacional, y orientación. Esta prueba está diseñada especialmente para la enfermedad de Alzheimer y puede medir sus síntomas y progresión. La prueba evalúa el desempeño en dos subescalas: cognitiva (ADAS-Cog) y conductual (ADAS-Noncog). El rango de puntaje en la prueba varía entre 0 (sin deterioro) y 70 (demencia severa). Es importante notar, sin embargo, que en la práctica los individuos sanos suelen desempeñarse en el rango de 5 a 10 puntos.

Protocolos de adquisición de las imágenes

Resonancia magnética

La información estructural y funcional fue capturada en un resonador de 3,0T (Philips Medical Systems), donde se obtuvieron imágenes volumétricas potenciadas en T1 (MPRAGE TR=6,77ms; TE=3,13ms; FA=9; Espesor=1,2mm; Matriz=256x256x170; Tamaño de pixel=1x1mm; Plano de adquisición=sagital) y secuencias funcionales en estado de reposo (TR=3000ms; TE=30ms; FA=80; Espe-

sor= 3.31mm; Matriz=64x64; con 48 cortes por volumen; 140 volúmenes; Tamaño de pixel=3,31x3,31 mm).

Evaluación de la conectividad funcional

El procesamiento general de los datos de RMf abarca tres procesos: primero, la preparación de la señal BOLD o preprocesamiento de los datos; segundo, la obtención de la posición de los vóxeles que forman la región de interés (índices) sobre los que se obtendrá la información de conectividad; y finalmente, la obtención de los patrones de conectividad.

El preprocesamiento se realizó con la toolbox de Matlab DPARSFA V2.3 (22). Se hizo un procesamiento individual en el espacio de cada sujeto. El esquema general se muestra en la Figura 1. Este esquema consta de la alineación espacial y temporal de las imágenes funcionales de cada sujeto, el registro de la imagen funcional con la estructural, la segmentación de la imagen estructural en sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo, la remoción de ruido ocasionado por el movimiento del sujeto y procesos fisiológicos como los ciclos cardíaco y respiratorio, un suavizado de la imagen y la aplicación de un filtro de 0,027 Hz a 0,073 Hz para aislar los componentes más relevantes de la señal. Todos los sujetos tuvieron una corrección de movimiento menor a 3 mm.

Debido al preprocesamiento que se realizó, la obtención de las regiones de interés se dio a partir de máscaras obtenidas para cada sujeto. Para obtener las máscaras, se llevó a cabo un procesamiento de reconstrucción anatómica cortical y subcortical en el software FreeSurfer (23). De la segmentación realizada en FreeSurfer se obtuvieron las siguientes regiones: hipocampo izquierdo - cíngulo posterior izquierdo (HL-CPL) e hipocampo derecho - cíngulo posterior derecho (HR-CPR) utilizando el software 3D-Slicer (24). Con 3D-Slicer se sumaron las ROIs, se redimensionaron y se exportaron a MATLAB®. En MATLAB®®, las máscaras obtenidas se realinearon y registraron con la imagen funcional del sujeto.

Tabla 1. Sujetos de estudio. Promedio (desviación estándar) de los datos de cada grupo estudiado.

Grupo	Edad (años)	ADAS-Cog	ADNI-mem
CN (n = 15)	75,3 ± 2,9	9,1 ± 5,0	0,9 ± 0,4
DCL (n = 10)	74,9 ± 2,9	14,3 ± 7,1	0,07 ± 0,68
EA (n = 10)	75,0 ± 2,9	32,4 ± 11,2	-0,85 ± 0,78

Abreviaturas: n, número de sujetos. CN, sujetos sanos. DCL, pacientes con deterioro cognitivo leve. EA, pacientes con Alzheimer. ADAS-Cog, escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, subescala cognitiva. ADNI-mem, escala de memoria ADNI.

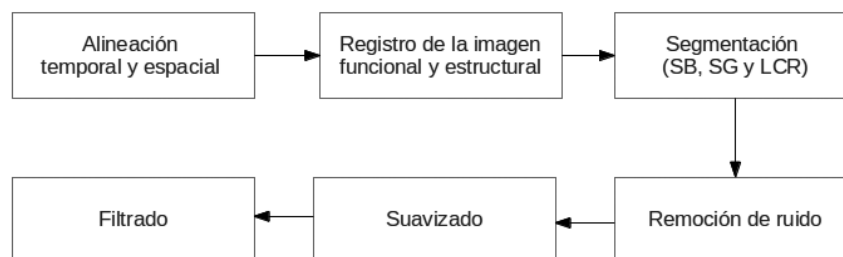


Figura 1. Preprocesamiento de los datos. Este esquema consta de la alineación espacial y temporal de las imágenes funcionales de cada sujeto, el registro de la imagen funcional con la estructural, la segmentación de la imagen estructural en sustancia blanca (SB), sustancia gris (SG) y líquido cefalorraquídeo (LCR), la remoción de ruido ocasionado por el movimiento del sujeto y procesos fisiológicos como los ciclos cardíaco y respiratorio, un suavizado de la imagen y la aplicación de un filtro de 0,027 a 0,073 Hz para aislar los componentes más relevantes de la señal.

Para obtener las redes funcionales, se realizó en MATLAB® el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD de cada vóxel de las regiones de interés. En la red, cada vóxel es un nodo, y los bordes se definieron aplicando un umbral estadísticamente significativo al valor de la correlación. Después de calcular la correlación cruzada de la señal, se calculó la varianza esperada de esa correlación y se consideraron significativos aquellos valores mayores al doble de la desviación estándar esperada (25).

Para cada red se calculó el valor de grado medio y costo utilizando la librería BCT (26). El valor de grado medio se define como el número promedio de conexiones de la red, y el costo o densidad de conexión se define como el número de conexiones existentes con relación al número de conexiones posibles en la red.

Análisis estadístico

Comparación de los mapas de conectividad entre grupos

La comparación entre grupos se realizó mediante mapas estadísticos paramétricos utilizando la herramienta SPM8. Se analizaron las imágenes vóxel a vóxel buscando diferencias significativas mediante una prueba t de dos muestras, y se estableció un nivel de significancia de valor $p < 0.05$ sin corregir y un tamaño de cluster > 10 vóxeles.

Antes de realizar la comparación, los mapas de conectividad de cada grupo fueron normalizados a la plantilla del Montreal Neurological Institute (MNI EPI) (dimensión de la imagen: 79x95x68; tamaño de vóxel: 2x2x2 mm) y suavizados con un filtro Gaussiano FWHM de 8mm.

Correlación de las medidas de las redes funcionales con las escalas neuropsicológicas

Para cada grupo se calculó el coeficiente de correlación

entre el costo de las redes y cada una de las escalas neuropsicológicas.

RESULTADOS

Redes de conectividad

A continuación se muestran algunos mapas de conectividad obtenidos para un sujeto sano, un paciente con DCL y un paciente con EA (Figura 2). Las escalas de la figura muestran el número de conexiones para cada vóxel. En la imagen se observa que la escala del grado es más alta en un sujeto sano y que sigue un patrón de disminución en DCL y EA, lo que sugiere un proceso de desconexión general con el aumento del deterioro cognitivo.

Comparaciones entre grupos

La Tabla 2 muestra un resumen de las comparaciones realizadas entre todos los grupos. Al comparar los mapas de conectividad entre los grupos de DCL y EA, se encontró mayor conectividad en los sujetos con deterioro cognitivo leve en las regiones del cíngulo posterior e hipocampo en ambos hemisferios.

Cuando se realizó la comparación del grupo CN con el grupo EA se encontraron regiones con mayor conectividad en el grupo de sujetos sanos en ambos hemisferios. En el hemisferio izquierdo se encontró mayor conectividad en la región del hipocampo. En el hemisferio derecho se encontró mayor conectividad en las regiones del cíngulo posterior e hipocampo.

Finalmente, al realizar la comparación del grupo CN con el grupo de DCL, se encontró que el grupo control tuvo mayor conectividad en el hemisferio derecho en la región del hipocampo, y el grupo con DCL tuvo mayor conectividad en el cíngulo posterior derecho.

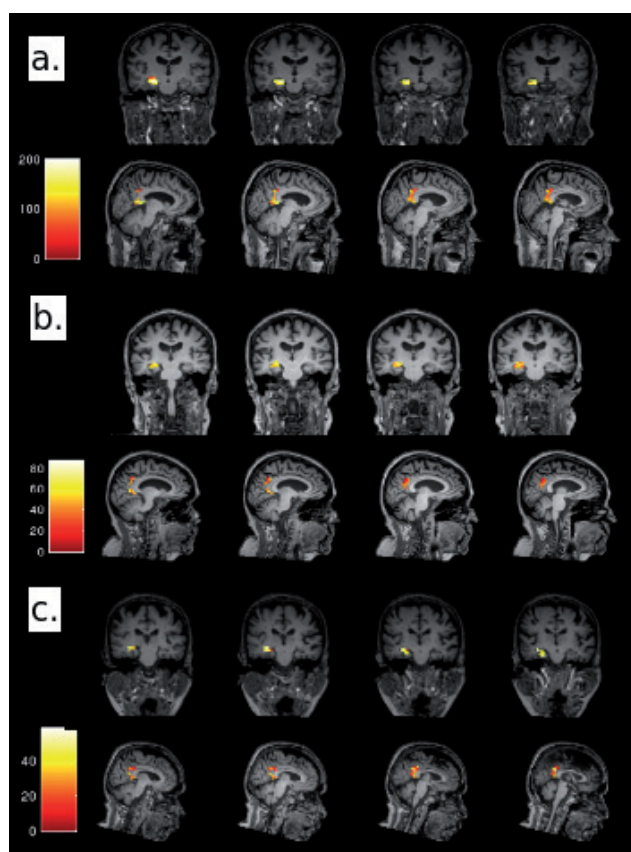


Figura 2. Mapas de conectividad HL-CPL. Para un sujeto sano (a), un paciente con DCL (b) y un paciente con EA (c). Las escalas de la figura muestran el número de conexiones para cada vóxel. Programa utilizado: LibreOffice Impress.

Correlación con las pruebas neuropsicológicas

En la Tabla 3 se muestran los valores de correlación r y significancia p del costo de las redes con las pruebas neuropsicológicas. En el grupo CN, se encontraron correlaciones significativas para el costo de la red HL-CPL, con un valor de 0.51 con la escala ADNI-mem y de -0.51 con la escala ADAS-Cog. En la Figura 3 se muestran los modelos de regresión lineal del costo de la red con las escalas, se encontró un ajuste cercano al 26% para ambas escalas (valor- p = 0.05).

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la conectividad funcional a partir de imágenes de RMf en adultos mayores como un posible indicador para la EA. Se presentó una metodología para obtener información de conectividad funcional en estado de reposo mediante el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD y los elementos de la teoría de grafos. De las redes obtenidas (HL-CPL y HR-CPR) se derivaron métricas simples como el costo y el grado, que permitieron comparar la conectividad entre los distintos grupos de sujetos, encontrando una disminución del grado de conectividad en los pacientes con EA en comparación con los controles sanos y los pacientes con DCL. Así mismo, permitieron notar un aumento de la misma en la región del cíngulo posterior en pacientes DCL comparados con individuos sanos. Adicionalmente, el costo de las redes en

Tabla 2. Comparación de los mapas de conectividad entre los grupos. Regiones en las que se encontró diferencia de conectividad.

Comparación		Regiones	Valor p^*
DCL > EA	Hemisferio izquierdo	<i>Cíngulo posterior</i> <i>Hipocampo</i>	0,001 0,016
	Hemisferio derecho	<i>Cíngulo posterior</i> <i>Hipocampo</i>	0,005 0,018
CN > EA	Hemisferio izquierdo	<i>Hipocampo</i>	0,004
	Hemisferio derecho	<i>Cíngulo posterior</i> <i>Hipocampo</i>	0,005 0,017
CN > DCL	Hemisferio derecho	<i>Hipocampo</i>	0,023
DCL > CN	Hemisferio derecho	<i>Cíngulo posterior</i>	0,026

Abreviaturas: CN, sujetos sanos. EA, pacientes con Alzheimer. DCL, pacientes con deterioro cognitivo leve. DCL>EA, mayor conectividad en los pacientes con DCL respecto a los pacientes con EA. CN>EA, mayor conectividad en los sujetos sanos respecto a los pacientes con EA. CN>DCL, mayor conectividad en sujetos sanos respecto a los pacientes con DCL. DCL>CN, mayor conectividad en los pacientes con deterioro cognitivo leve respecto a los sujetos sanos.

* Valor p sin corregir.

Tabla 3. Correlación entre el costo de las redes y las pruebas neuropsicológicas.

Grupo	Costo HL-CPL				Costo HR-CPR			
	ADNI-mem		ADAS-Cog		ADNI-mem		ADAS-Cog	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CN	0,51	0,05	-0,51	0,05	0,32	0,22	-0,24	0,39
DCL	-0,03	0,94	0,14	0,69	-0,19	0,58	0,2	0,58
EA	-0,05	0,89	-0,28	0,42	0,43	0,21	-0,31	0,38

Abreviaturas: CN, sujetos sanos. DCL, pacientes con deterioro cognitivo leve. EA, pacientes con Alzheimer. ADNI-mem, escala de memoria ADNI. ADAS-Cog, escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer, subescala cognitiva. r, coeficiente de correlación. p, valor p.

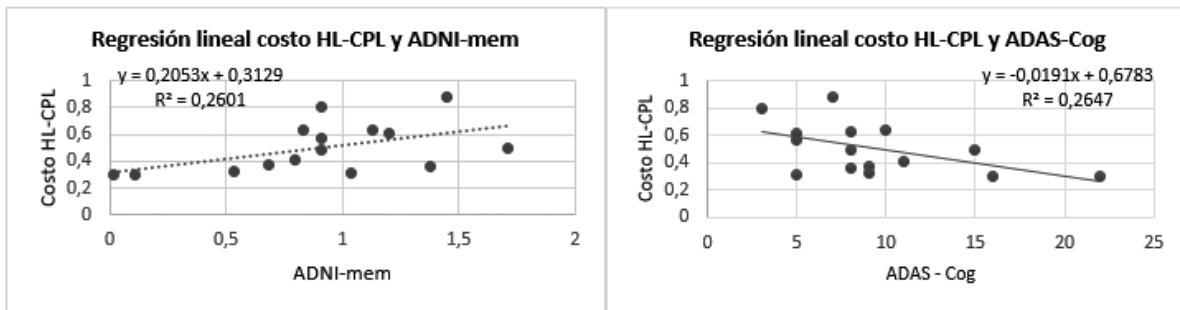


Figura 3. Regresión lineal del costo de las redes HL-CPL y HR-CPR con la escala ADAS-Cog. Programa utilizado: Microsoft Office Excel 2007.

los sujetos sanos se correlacionó con las escalas de medida de memoria ADNI-mem y ADAS-Cog.

Cabe destacar que la metodología implementada en este trabajo supone un análisis realizado en el mismo espacio del sujeto debido a la atrofia causada no solo por la enfermedad sino también por la edad de los sujetos de estudio, lo que dificultó el proceso de normalización de las imágenes. Esto condujo a que se obtuvieran máscaras de las regiones de interés para cada sujeto y a que se examinaran y procesaran de tal manera que solo se incluyera la sustancia gris. Para obtener las redes, en el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD de las regiones de interés, se utilizó un umbral estadísticamente significativo para definir los bordes buscando eliminar datos falsos a través del cálculo de la varianza de la correlación.

Las comparaciones realizadas de las redes de conectividad funcional en los distintos grupos muestran una disminución de conectividad en los pacientes con EA respecto a los sujetos sanos y a los pacientes con DCL. La desconexión entre regiones como el cíngulo posterior y el hipocampo en el Alzheimer, ha sido reportada previamente en estudios

con RMf en estado de reposo realizados en todo el cerebro (27) o sobre la red de activación por defecto (13). Esto sugiere que los resultados presentados en este trabajo son compatibles con estudios previos y que, además, sugieren un aumento de la desconexión funcional con el grado del deterioro cognitivo. Lo anterior se demuestra con la disminución de conectividad observada en el grupo de EA comparado con el grupo de DCL.

La comparación de las redes funcionales entre los sujetos sanos y los pacientes con DCL indicó mayor conectividad en los sujetos sanos en la región del hipocampo derecho. Sin embargo, también se encontró mayor conectividad en los pacientes con DCL en la región del cíngulo posterior derecho. De acuerdo con lo reportado en la literatura, los estudios en pacientes con DCL han sido bastante inconsistentes, pues en algunos casos se ha reportado un aumento en la actividad del lóbulo temporal medial, y en otros, una actividad reducida en comparación con controles (28, 29). Estas inconsistencias pueden ser consecuencia de la heterogeneidad del DCL, de tal manera que una determinada muestra de los pacientes puede mostrar patrones variables de activación, dependiendo, por ejemplo, de si el paciente

evolucionará posteriormente a EA. En algunos estudios, la disfunción en el lóbulo temporal medial coincide con un aumento de la actividad en otras regiones como los lóbulos frontal y parietal (30). Esto ha llevado a que se sugiera que dichas modificaciones pueden representar aumentos compensatorios como resultado de la patología en los circuitos básicos.

También se encontró una correlación significativa entre el costo de la red HL-CPL de los sujetos sanos con las escalas neuropsicológicas ADNI-mem y ADAS-Cog. La red en el hemisferio izquierdo se correlacionó más con ambas pruebas debido a que éstas tienen un alto componente de lenguaje, función asociada al hemisferio izquierdo. La escala ADNI-mem se obtiene a partir de la aplicación de una batería neuropsicológica que incluye una variedad de indicadores de memoria como el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal Rey (RAVLT), la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer -subescala cognitiva (ADAS-Cog), elementos del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), y elementos del test de memoria Wechsler (31). Esta puntuación compuesta es de gran utilidad porque resume todos los datos de la memoria en una sola puntuación, facilitando las comparaciones con otras variables como los datos de neuroimagen, biomarcadores, diagnósticos clínicos, o medidas de otros dominios cognitivos, y porque al incluir múltiples indicadores en una única puntuación, se reduce al mínimo el impacto del error de medición debido a los elementos o subdominios individuales idiosincrásicos. La prueba ADAS-Cog incluye dos tareas de memoria, una de aprendizaje y otra de reconocimiento de palabras. De esta forma, el costo de la red parece relacionarse directamente con la escala ADNI-mem, que disminuye con el deterioro cognitivo, siendo positiva para sujetos sanos y negativa para sujetos con EA. Lo observado con la escala ADAS-Cog refuerza la relación vista en la escala anterior; aquí la correlación es negativa porque la puntuación de la prueba aumenta con el aumento de deterioro cognitivo.

En un estudio realizado por Diamond et al. (14) con RMf relacionada a una tarea de reconocimiento, se demostró que la activación en algunas áreas como la corteza temporal superior y la prefrontal izquierda, se correlaciona con la escala ADAS-Cog en pacientes con EA. Las regiones evaluadas en este trabajo fueron distintas a las evaluadas por nosotros; por lo tanto, se requeriría realizar un estudio adicional que evalúe estas regiones para poder hacer una comparación.

La disminución de la conectividad observada en los sujetos con DCL y EA refleja una alteración de la función cerebral. La EA es un trastorno causado por la desconexión de las redes cognitivas y la incapacidad de integrar la información de las diversas regiones en una red eficaz y eficiente

(3). Si la cognición requiere de un alto nivel de interacción entre las regiones de una red, puede ser que las alteraciones en la interacción entre estas regiones sea un primer indicio de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la EA, sugiriendo que los cambios en la conectividad funcional sean seguidos por cambios en la función cognitiva.

Por lo tanto, la RMf puede ser particularmente útil para detectar alteraciones en la función del cerebro que pueden estar presentes desde muy temprano en el curso de la EA, como en las etapas de DCL.

CONCLUSIONES

En este trabajo se estableció un esquema de procesamiento que permite obtener redes de conectividad funcional a partir de los datos de RMf en estado de reposo mediante el análisis de la correlación temporal de la señal BOLD y elementos de la teoría de grafos. De estas redes se derivaron métricas simples como el costo y el grado medio, con las que fue posible comparar la conectividad entre los distintos grupos de sujetos.

El esquema de procesamiento desarrollado confirma la desconexión funcional existente en el Alzheimer en relación no sólo con sujetos sanos, sino también con pacientes de DCL. Lo que podría mostrar, con estudios futuros, un patrón de desconexión a lo largo del curso de la enfermedad.

La correlación del costo de las redes funcionales con las escalas neuropsicológicas en los sujetos sanos, y la falta de correlación en los otros grupos puede reflejar la alteración de la actividad cerebral que ocurre en el deterioro cognitivo leve y en el Alzheimer. Para una mejor evaluación de los índices de correlación, también sería deseable contar con una cantidad mayor de sujetos; este es un factor a mejorar en futuras investigaciones.

De acuerdo con lo obtenido en este trabajo, las medidas aquí expuestas podrían ser usadas como marcadores primarios de la enfermedad, puesto que estarían ayudando a comprender los cambios en las redes antes de que inicie el Alzheimer. Esto proporcionaría un medio indirecto para la detección precoz de EA y ayudaría a crear posibles poblaciones objetivo para pruebas presintomáticas iniciales. Para esto sería necesario hacer un seguimiento longitudinal de un grupo de pacientes para ver cómo evolucionan las escalas y ver en qué punto se da la ruptura entre la neurofisiología y la cognición, es decir, se pierde la relación entre las escalas neuropsicológicas y la conectividad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. VAN DIJK KR A, 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(1):297–321.
2. VARELA F, LACHAUX JP, RODRIGUEZ E, MARTINERIE J. The brain web: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev | Neurosci.* 2001;2:229–39.
3. BOKDE ALW, EWERS M, HAMPEL H. Assessing neuronal networks: understanding Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol.* 2009;89(2):125–33.
4. XIE T, HE Y. Mapping the Alzheimer's brain with connectomics. *Front psychiatry.* 2011, January;2:77.
5. CEDAZO MINGUEZ A, WINBLAD B. Biomarkers for Alzheimer's disease and other forms of dementia: Clinical needs, limitations and future aspects. *Exp Gerontol.* 2010;45(1):5–14.
6. LANGBAUM JB, FLEISHER AS, CHEN K, AYUTYANONT N, LOPERA F, QUIROZ YT, ET AL. Ushering in the study and treatment of preclinical Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(7):371–81.
7. VLASSENKO AG, BENZINGER TLS, MORRIS JC. PET amyloid-beta imaging in preclinical Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(3):370–9.
8. CHEW J, SILVERMAN DHS. FDG-PET in early AD diagnosis. *Med Clin North Am.* 2013;97(3):485–94.
9. BULLMORE E. The future of functional MRI in clinical medicine. *Neuroimage.* 2012;62(2):1267–71.
10. POLDRACK R A., MUMFORD J, NICHOLS T. *Handbook of Functional MRI Data Analysis.* Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
11. OGAWA S, TANK DW, MENON R, ELLERMANN JM, KIM SG, MERKLE H ET AL. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Publ Natl Acad Sci.* 1992;89(13):5951–5.
12. SHELINE YI, RAICHLE ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2013;74(5):340–7.
13. GREICIUS MD, SRIVASTAVA G, REISS AL, MENON V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *PNAS.* 2004;101(13):4637–42.
14. DIAMOND EL, MILLER S, DICKERSON BC, ATRI A, DEPEAU K, FENSTERMACHER E, ET AL. Relationship of fMRI activation to clinical trial memory measures in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(13):1331–41.
15. JOHNSON K A, SPERLING R A, GIDICSIN CM, CARMASIN JS, MAYE JE, COLEMAN RE, ET AL. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement.* 2013;1–12.(FALTAN PAGINAS)
16. SMITH SM, MILLER KL, SALIMI-KHORSHIDI G, WEBSTER M, BECKMANN CF, NICHOLS TE, ET AL. Network modelling methods for fMRI. *Neuroimage.* 2011;54(2):875–91.
17. BARABÁSI A-L, BONABEAU E. Scale-Free Networks. *Sci Am.* 2003;(May):50–9.
18. WANG J, ZUO X, HE Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front Syst Neurosci.* 2010;4(June):16.
19. WEINER MW, AISEN PS, JACK CR, JAGUST WJ, TROJANOWSKI JQ, SHAW L, ET AL. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement.* 2010;6(3):202–11.e7.
20. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS--ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 2011;77(4):333–333.
21. GIBBONS LE, CARLE AC, MACKIN RS, MUKHERJEE S, INSEL P, CURTIS SM, ET AL. Composite measures of executive function and memory: ADNI_EF and ADNI_Mem. *Alzheimer's Dis Neuroimaging Initiat.* 2012.
22. CHAO-GAN Y, YU-FENG Z. DPARSF: A MATLAB Toolbox for "Pipeline" Data Analysis of Resting-State fMRI. *Front Syst Neurosci.* 2010;4(May):13.
23. FISCHL B. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex.* 2004;14(1):11–22.
24. 3D Slicer [Internet]. Available from: http://www.slicer.org/slicerWiki/index.php/Main_Page
25. NETOFF TI, SCHIFF SJ. Decreased neuronal synchronization during experimental seizures. *J Neurosci.* 2002;22(16):7297–307.
26. RUBINOV M, SPORNS O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010;52(3):1059–69.
27. WANG K, LIANG M, WANG L, TIAN L, ZHANG X, LI K, ET AL. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(10):967–78.
28. SCHWINDT GC, BLACK SE. Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease: a quantitative meta-analysis. *Neuroimage.* 2009;45(1):181–90.
29. LEAL SL, YASSA MA. Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2013;12(3):823–31.
30. PARIENTE J, COLE S, HENSON R, CLARE L, KENNEDY A, ROSSOR M, ET AL. Alzheimer's patients engage an alternative network during a memory task. *Ann Neurol.* 2005;58(6):870–9.
31. CRANE PK, CARLE A, GIBBONS LE, INSEL P, MACKIN RS, GROSS A, ET AL. Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Brain Imaging Behav.* 2012;6(4):502–16.