

IMPLEMENTACION DE UN METODO DE CORRELACION ENTRE CUANTIFICACION DE NEUROIMAGENES CEREBRALES Y FUNCION COGNITIVA EN ADULTOS MAYORES

AUTORES: Lisso J; Sevillano Z; Princich JP; Solis P; Medel N; Mintz I; Kochen S

Unidad Ejecutora de Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos (ENyS)

INTRODUCCION

- La Clínica de la Memoria - AMI, del grupo de trabajo del ENyS, atiende población adulta mayor de PAMI, para el diagnóstico y tratamiento de alteraciones cognitivas.
- La población se caracteriza por bajo nivel de instrucción, vulnerabilidad socio-económica y alta prevalencia de factores de riesgo vasculares.
- Las demencias constituyen un problema severo de salud pública, en términos de prevalencia y gastos económicos
- El diagnóstico, aun continúa siendo clínico. Esto contribuye al retraso del mismo, ya que al momento de aparición de los síntomas, las alteraciones neuropatológicas son usualmente extensas.
- La RNM estructural, permite excluir patologías potencialmente tratables, evaluar la atrofia cortical y el daño vascular cerebral y detectar con alta sensibilidad y especificidad alteraciones prodrómicas que llevan al daño estructural irreversible.

Hipótesis

Volumen cerebral

- Los pacientes con demencia, como consecuencia de la pérdida neuronal selectiva, presentan menor volumen cerebral y del lóbulo temporal e hipocampo.(1)
- En individuos sanos, el volumen cerebral disminuye un 0,5 % anual y el volumen de los hipocampos es del 1.4%, mientras que en los pacientes con EA disminuye un 1% y 4.3% anual respectivamente. También se sabe que los pacientes con deterioro cognitivo leve muestran mayor atrofia del hipocampo que en pacientes sanos y menor que los que padecen EA. (1)
- **Así se puede considerar a la atrofia del hipocampo como un factor predictor del desarrollo de EA en pacientes con deterioro cognitivo leve y se correlaciona con un peor rendimiento en memoria en la evaluación cognitiva (2)**
- La pérdida de volumen hipocampal en estos sujetos sugiere que incluso las etapas más precoces de la EA podrían ser detectables con métodos sensibles para el análisis de la estructura cerebral (2), (5)

Lesiones vasculares de sustancia blanca

- el 30-40% de los sujetos de edad avanzada sin síntomas neurológicos focales de la densidad de la sustancia blanca y esto se relaciona con atrofia y con disminución de las puntuaciones en los test cognitivos, sugiriendo que la leucoencefalopatía tiene un papel etiopatogénico destacado en la demencia incluso en la EA (3)
- en pacientes con EA estas lesiones periventriculares se observan en mayor cantidad que en sujetos controles y en menor cantidad que en la demencia vascular (4)

OBJETIVOS

- Mejorar la calidad de vida de las personas mayores y reducir el impacto de la demencia en el sujeto, su familia y en el sistema de salud a través del diagnóstico en etapas precoces del deterioro cognitivo.
- Implementar un algoritmo de cuantificación de RNM estructural cerebral para su correlación con escalas de función cognitiva
- Explorar interacciones entre variables analizadas para caracterizar la relación con el deterioro cognitivo
- Correlacionar los resultados de las escalas visuales (variables ordinales) con los resultados de métodos cuantificados (medidas escalares).

METODO

- Estudio retrospectivo, de pacientes que concurren a AMI por quejas cognitivas (2016 al 2020), a los cuales se les realizó evaluación cognitiva y RM 3T de cerebro en el HEC.
- Evaluaciones cognitivas:
MMSE (*Mini-Mental State Examination* (6),
ACE (*Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (7)
CDR (Clinical Dementia Rating Score) (8)
- Escalas clínicas clásicas de medición visual:
Lesiones de SB (**Fazekas**) (9)
Atrofia Cortical Global (**GCA**) (10)
Atrofia Focal Temporal (**MTA**) (11).
- Cuantificación estructural Automática de las neuroimagenes :
Herramienta de acceso libre online **volBrain** (<https://volbrain.upv.es/>)
Carga lesional en sustancia blanca (SB) en mm³
Espesores Corticales y Volúmenes de Estructuras Anatómicas Regionales (Hipocámpales-ExtraHipocámpales).
Asimetrías entre hemisferios.

METODO

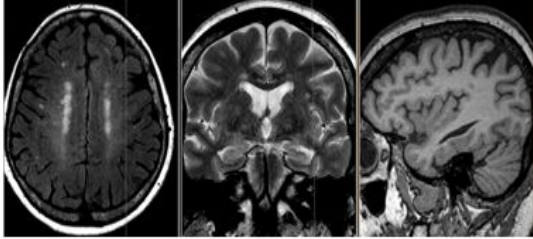
Analisis Estadístico:

Pruebas de correlación Bivariada entre el GCA y la carga lesional con los diferentes scores de performance cognitiva ajustados por edad y género para identificar indicadores predictivos de funcionamiento anormal.

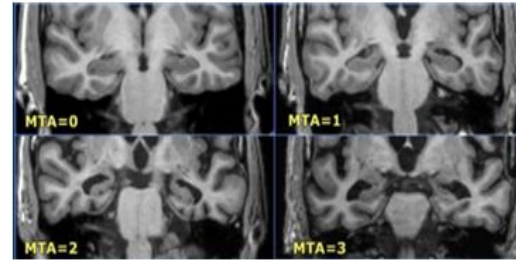
Se validaran los resultados de las correlaciones de medidas de escalas visuales con las cuantificaciones de métodos automáticos.

Se utilizaran Clasificadores Automáticos (inteligencia artificial, Comparacion Multiclase con Algoritmo Random Forest) para la identificación de sujetos en riesgo y de las características morfométricas de áreas anatómicas específicas con mayor valor predictivo.

MRI Volumetricas

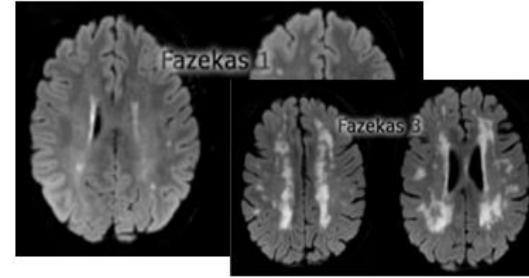


ESCALAS VISUALES

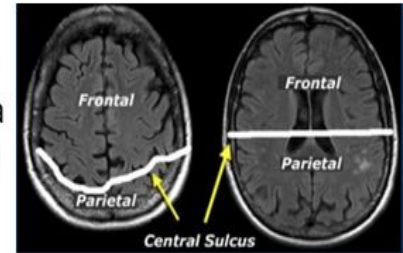


Escala de atrofia Temporal

Escala Lesiones en SB



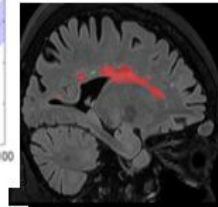
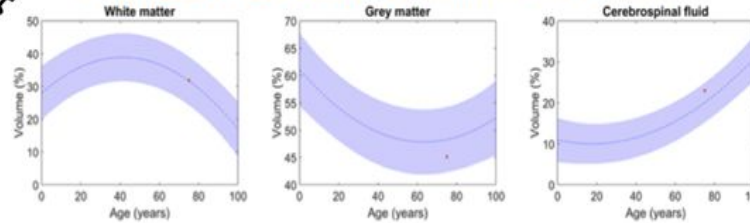
Escala Atrofia Global



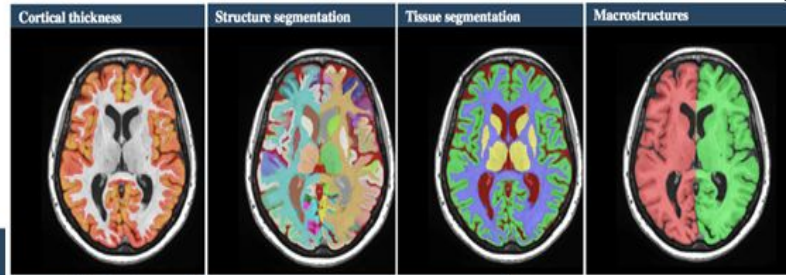
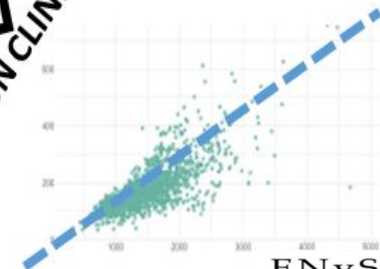
ESCALAS DE VALORACION COGNITIVA

METODOS CUANTIFICADOS

lesionBrain Report. version 1.0 release 08-03-2017



CORRELACION CLINICA-MORFOMETRICA



vol2Brain volumetry report

version 1.0 release 20-04-2021.

Mini-Mental State Examination (MMSE)

ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION - ACE-III
English Version A (2012)

| Item | Score | Maximum | Instructions |
|------|-------|---------|---|
| 1 | 5 | 5 | Orientation to time: What day is it today? What date is it today? What month is it today? What year is it today? |
| 2 | 5 | 5 | Orientation to place: What is the name of this hospital? What is the name of this city? What is the name of this state? |
| 3 | 3 | 3 | Registration: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 4 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 5 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 6 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 7 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 8 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 9 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 10 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 11 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 12 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 13 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 14 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 15 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 16 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 17 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 18 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 19 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 20 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 21 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 22 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 23 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 24 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 25 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 26 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 27 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 28 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 29 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |
| 30 | 3 | 3 | Attention: Repeat the word 'box' three times. Write the word on the lined paper. |

Diagnóstico de Funcion Cognitiva:

- **Normal**: Scores de MMSE y ACE normales + CDR menor o igual a 0,5.
- **Deterioro cognitivo leve (DCL)**: Fallas objetivables en los test neuro-cognitivos, sin compromiso de la independencia funcional.
ACE y MMSE debajo del punto de corte + CDR menor o igual a 0,5.
- **Demencia**: Fallas cognitivas objetivadas en test y perdida de la independencia funcional.
ACE y MMSE anormales + CDR mayor a 0,5.

RESULTADOS

- De un total de 451 pacientes de la clínica de la memoria que se realizaron RNM cerebral en el HEC, se seleccionaron 168, que fueron aquellos cuyas imágenes se realizaron con protocolo adecuado para cuantificación de neuroimágenes.



80% mujeres

20% hombres



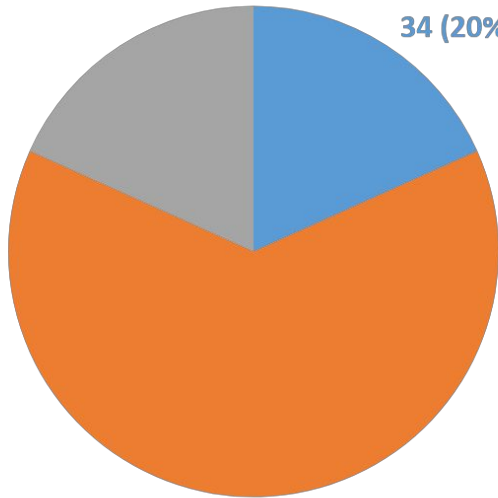
Edad promedio: 70 años



43% escolaridad menor a 7 años

RESULTADOS

Demencia diagnóstico según enp (n:168)
 34 (20%)
 Normal 34 (20%)



| Evaluación Neuropsicológica | Normal | Alterada |
|-----------------------------|-----------|-----------|
| MMSE | 30 (18%) | 138 (82%) |
| ACE | 34 (20%) | 134 (80%) |
| CDR | 135 (80%) | 33 (20%) |

Análisis de un Caso

Paciente femenina de 70 años

Educación 6 años

Ev. NPS: ACE: 60/100 (bajo) MMSE
23/60 (bajo) CDR 0,5
(independiente)

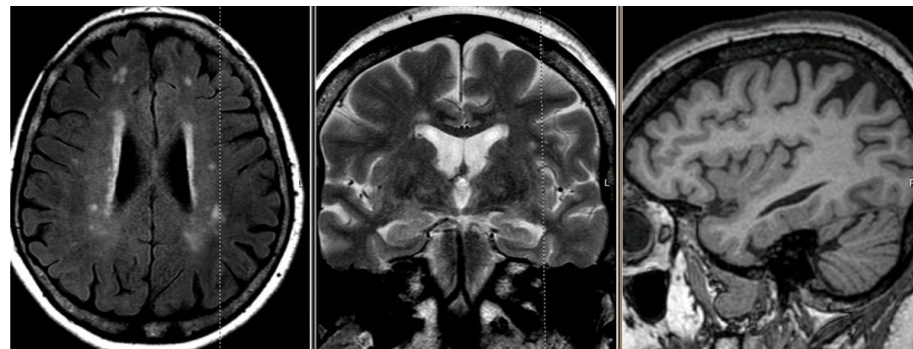
DIAGNOSTICO: Deterioro Cognitivo
Leve

ESCALAS VISUALES:

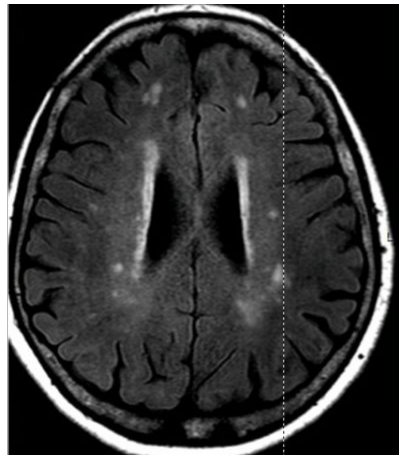
FAZECAS 2 (comienzo de confluencia de
lesiones)

MTA 2 (moderado aumento del ancho de la
fisura coroidea, leve aumento del ancho del
cuerno temporal, leve disminucion de la
altura del hipocamp)

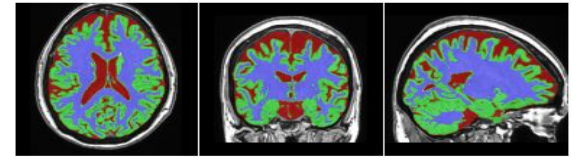
GCA 2 (atrofia moderada, perdida de
volúmen de los giros)



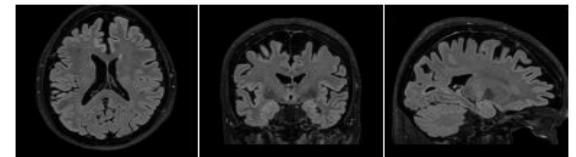
ANALISIS DE LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA



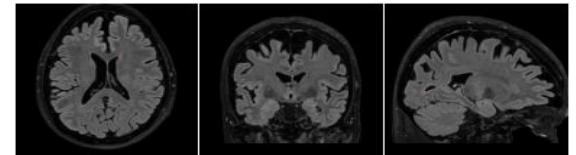
Tissue classification



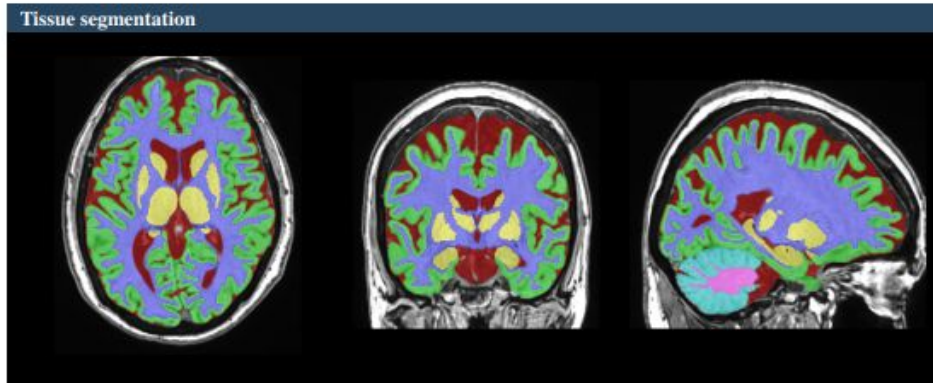
FLAIR



Lesions



| Lesion | Count | Absolute vol. (cm ³) | Normalized vol. (%) | Lesion burden |
|------------------------|-------|----------------------------------|---------------------|---------------|
| <i>Total</i> | 13 | 0.4459 | 0.04 | 0.12 |
| <i>Periventricular</i> | 11 | 0.4303 | 0.04 | 0.11 |
| <i>Juxtacortical</i> | 2 | 0.0156 | 0.00 | 0.00 |
| <i>Deep white</i> | 0 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 |
| <i>Infratentorial</i> | 0 | 0.0000 | 0.00 | 0.00 |



| Tissue | Volume (cm ³ /%) | |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| White Matter (WM) | 381.18 (32.074) | [31.045, 40.961] |
| Normal Appearing White Matter | 381.13 (32.069) | [30.812, 40.810] |
| Abnormal Appearing White Matter | 0.05 (0.004) | [0.000, 0.421] |
| Grey Matter (GM) | 537.32 (45.212) | [42.420, 50.037] |
| Subcortical Grey Matter | 31.42 (2.644) | [2.505, 3.226] |
| Cortical Grey Matter | 423.30 (35.618) | [32.700, 39.150] |
| Cerebellar Grey Matter | 82.59 (6.950) | [6.216, 8.661] |
| Cerebro Spinal Fluid (CSF) | 253.62 (21.341) | [12.043, 20.631] |
| Brain (WM+GM) | 918.50 (77.286) | [78.008, 86.456] |
| Intracranial Cavity (IC) | 1188.44 (100.000) | [100.000, 100.000] |

ANALISIS DE CUANTIFICACION AUTOMATICA

| | | | | |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Temporal lobe | 78.64 (6.617) [5.871, 7.468] | 38.22 (3.216) [2.924, 3.735] | 40.43 (3.402) [2.903, 3.777] | -5.6285 [-7.811, 7.233] |
| Fusiform gyrus | 11.38 (0.958) [0.865, 1.313] | 5.67 (0.477) [0.411, 0.664] | 5.71 (0.481) [0.427, 0.674] | -0.8153 [-21.630, 18.056] |
| Planum polare | 3.14 (0.264) [0.218, 0.327] | 1.48 (0.125) [0.103, 0.163] | 1.66 (0.139) [0.107, 0.173] | -11.2230 [-27.452, 17.153] |
| Planum temporale | 3.60 (0.303) [0.180, 0.348] | 1.85 (0.156) [0.075, 0.168] | 1.75 (0.147) [0.088, 0.197] | 5.8760 [-56.088, 25.675] |
| Inf. temporal gyrus | 19.50 (1.640) [1.304, 1.913] | 8.99 (0.756) [0.610, 0.961] | 10.51 (0.884) [0.654, 0.992] | -15.6501 [-24.448, 15.342] |
| Middle temporal gyrus | 20.71 (1.743) [1.574, 2.237] | 11.54 (0.971) [0.796, 1.159] | 9.17 (0.772) [0.738, 1.118] | 22.8418 [-11.410, 21.930] |
| Sup. temporal gyrus | 9.83 (0.827) [0.783, 1.149] | 4.64 (0.390) [0.393, 0.608] | 5.20 (0.437) [0.357, 0.575] | -11.4177 [-16.175, 29.623] |
| Transverse temporal gyrus | 2.50 (0.210) [0.128, 0.284] | 1.15 (0.097) [0.052, 0.139] | 1.35 (0.113) [0.064, 0.157] | -15.3767 [-55.889, 26.874] |
| Temporal pole | 13.21 (1.111) [0.942, 1.489] | 7.26 (0.611) [0.487, 0.763] | 5.95 (0.501) [0.439, 0.744] | 19.8341 [-9.875, 21.368] |

CONCLUSIÓN

- El análisis de biomarcadores estructurales obtenidos mediante la cuantificación de neuroimagenes cerebrales en relación con la evaluación cognitiva, podrían representar una herramienta útil para el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo

RESULTADOS

- Progresión del análisis con métodos cuantificados de Neuroimágenes: 93% de los pacientes.
- Registro de resultado de evaluaciones cognitivas: 100% de los casos
- Analisis estadístico de correlaciones y de clasisficación automática: pendiente

REFERENCIAS

- 1- Hsu J-L, Lee W-J, Liao Y-C, Lirng J-F, Wang S-J, Fuh J-L (2015)

Posterior Atrophy and Medial Temporal Atrophy Scores Are Associated with Different Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Plos ONE10 (9): e0137121

- 2-J. Álvarez-Linera Pradoa,* y A. Jiménez-Huete

Neuroimagen en demencia. Correlación clínico-radiológica. Radiologia. 2019,61 (1): 66-81

- 3-Meral A. Tubi a,1 , Franklin W. Feingold a,b,1 , Deydeep Kothapalli a , Evan T. Hare a , Kevin S. King c , Paul M. Thompson a , Meredith N. Braskie

White matter hyperintensities and their relationship to cognition: Effects of segmentation algorithm Meral A. Tubi a,1 , Franklin W. Feingold . Neuroimage 206 (2020)116327

- 4- Prins ND, Scheltens P. (2015)

White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. Nat. Rev. Neurol. 11, 157–165

- 5- Allegri R., Arizaga R. L., Bavec C. V., Colli L. P.; Demey I.; Fernández M. C.; Frontera S. A., Garau M. L., Jiménez J. J., Golimstok A., Kremer J., Labos E., Mangone C. A., Ollari J. A., Rojas G., Salmi O., Ure J. A. y Zuin D. R. (2011) Grupo de Trabajo de Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas, Sociedad Neurológica Argentina. Enfermedad de Alzheimer, guía de práctica clínica. Rev neurol;3(2):120-137.

REFERENCIAS

- 6-Mini Mental State de Folstein Examination (MMSE). Versión original de Folstein y cols., 1975; versión en español rioplatense Allegir y cols., 1999, Butman y cols., 2001
- 7-Addembroocke's Cognitive Examination – Revisaded (ACE –R) Torralva, Roca y cols. Neurología, 2011.
- 8-Clinical Dementia Rating Score (CDR) Hughes, 1982.
- 9- Fazekas F, Chawluk JB, Zimmerman A, June M. MR Signal abnormalities at 1. 5 T in Alzheimer's dementia and normal aging deficiency. AJR 1987; 149: 351-356
- 10- Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. (1997). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. Eur. Neurol. 36 (5): 268-72 13.
- 11- Barkhof F, Fox NC, Bastos-Leite AJ, Scheltens P. (2011) Neuroimaging in Dementia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 12. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof