

**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**  
**27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

**23 mayo Cursos Precongreso**

# **Biomarcadores de imagen para el diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer**

**L a F e**  
**HOSPITAL**  
**UNIVERSITARI**

**Juan José Delgado Moraleda,  
Luis Marti Bonmati,  
Fernando Aparici Robles,  
Angel Alberich Bayarri,  
Miguel Baquero Toledo**

**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

**Congreso Nacional**

**PAMPLONA 24 MAYO  
27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

**23 mayo Cursos Precongreso**

**No hay conflicto de intereses.**

**Los datos utilizados en este estudio se han obtenido de la base de datos ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), habilitada para uso libre con fines de investigación.**

# Objetivos

## Generales

Determinar estructuras y circuitos que permitan un diagnóstico precoz de Enfermedad de Alzheimer.

## Específicos

- Medir volumen, forma y conectividad de estructuras implicadas en la Enfermedad de Alzheimer en sanos y en pacientes en estados iniciales de la enfermedad.
- Buscar existen diferencias estadísticas entre los grupos.
- Proponer las variables que presentan diferencias como clasificadoras entre los estados clínicos.

# Obtención de la muestra

## Base de datos de ADNI

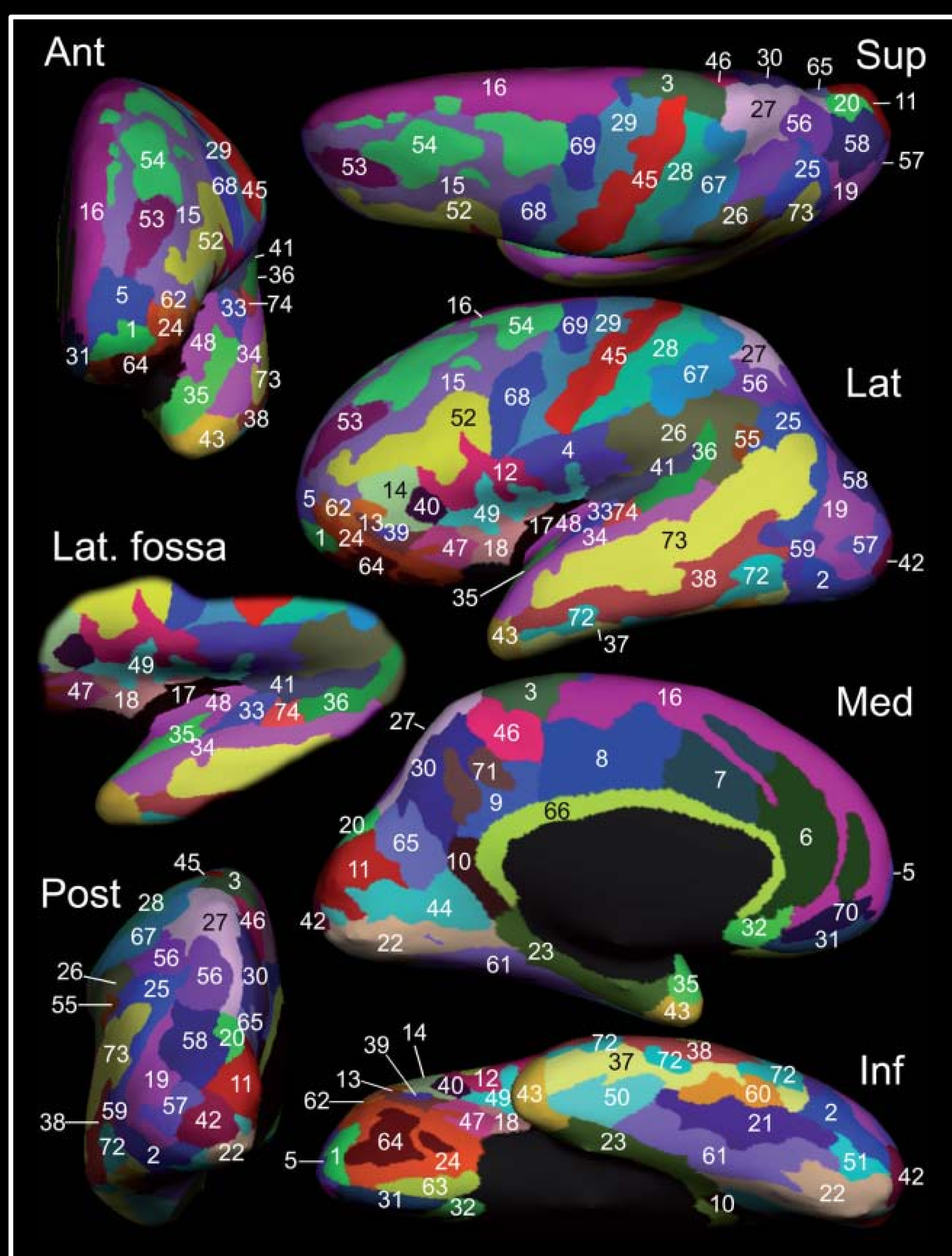
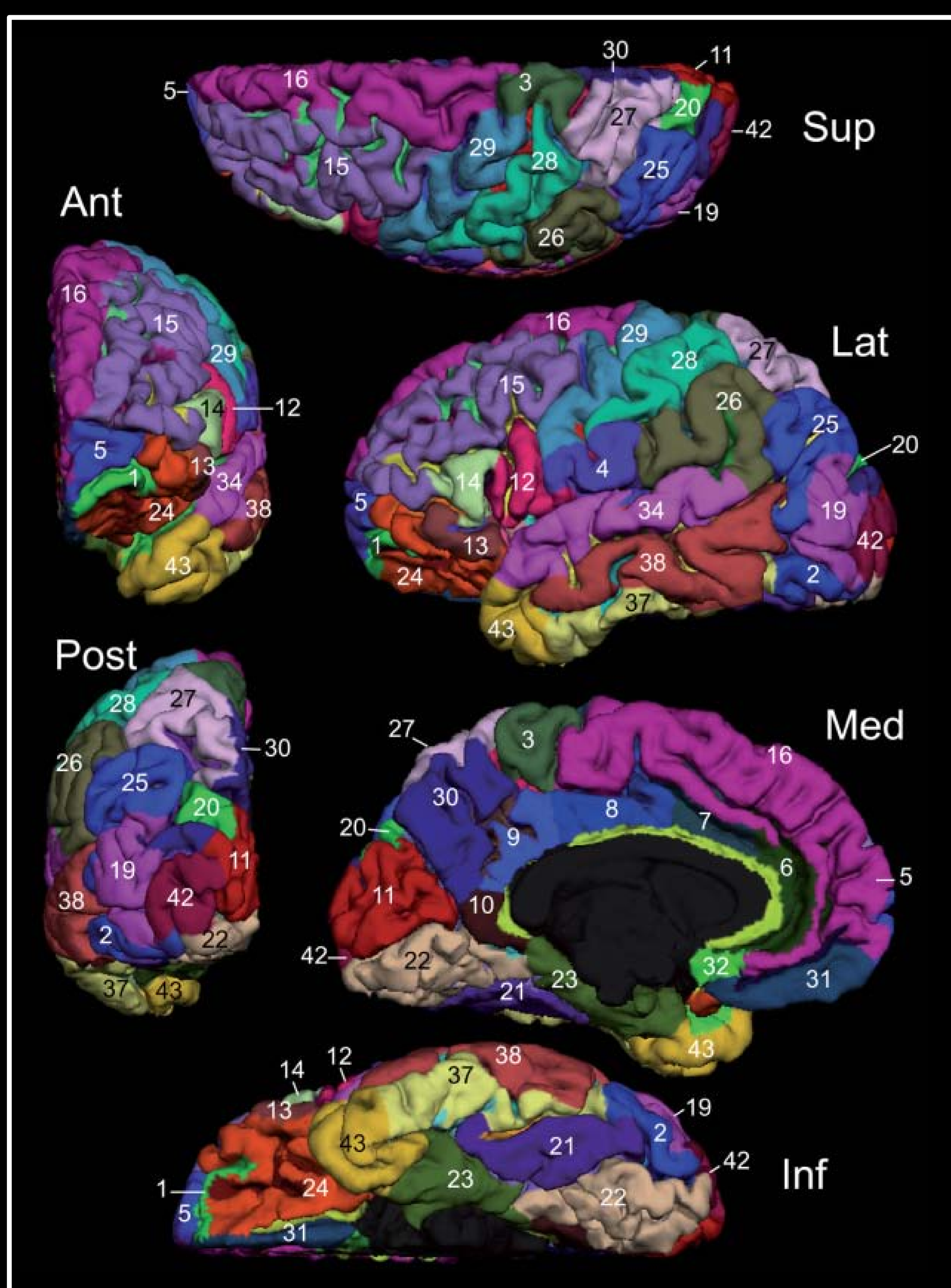
- ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) es una iniciativa de Neuroimagen en la que colaboran centros de referencia mundiales en el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de ellos se localizan en Estados Unidos.
- Pone a disposición de los investigadores una base de datos que incluye datos clínicos, analíticos y de imagen.
- Es posible utilizar libremente estos datos con fines de investigación.

# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

## Sustancia gris

- En ADNI se incluyen 4434 pacientes a los que se ha realizado RM T1-3D, disponibles para su descarga.
- Forman parte de las fases del estudio ADNI 1, ADNI Go y ADNI 2.
- En estos estudios se ha utilizado el software Freesurfer, con el comando “recon\_all”. Éste segmenta automáticamente 148 estructuras (74 por hemisferio) y facilita los siguientes parámetros de cada una:
  - ✓ Volumen.
  - ✓ Área.
  - ✓ Grosor cortical (medio y desviación estándar).

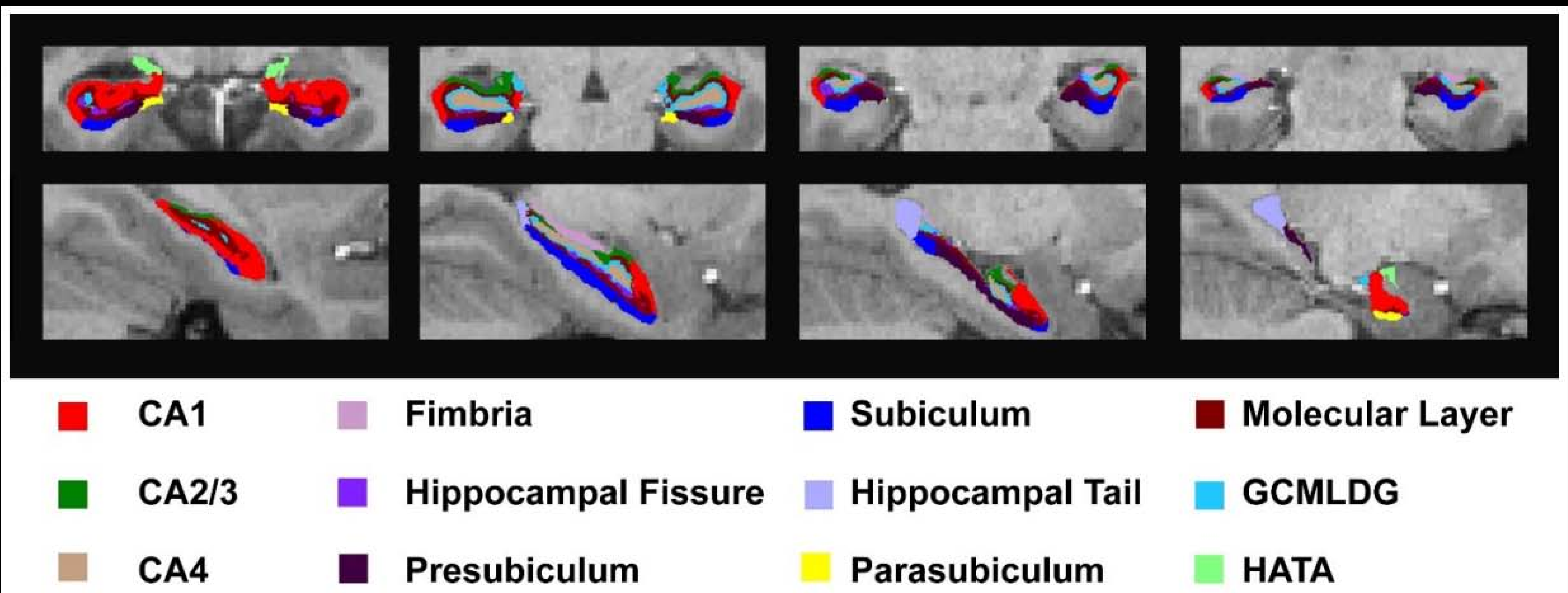
## Obtención de la muestra y parámetros incluidos



*Imágenes tomadas de Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. Neuroimage. 15 de octubre de 2010;53(1):1-15.*

## Obtención de la muestra y parámetros incluidos

- Como particularidad de este software, aporta la segmentación de regiones intrahipocampales, de especial interés para la enfermedad de Alzheimer.



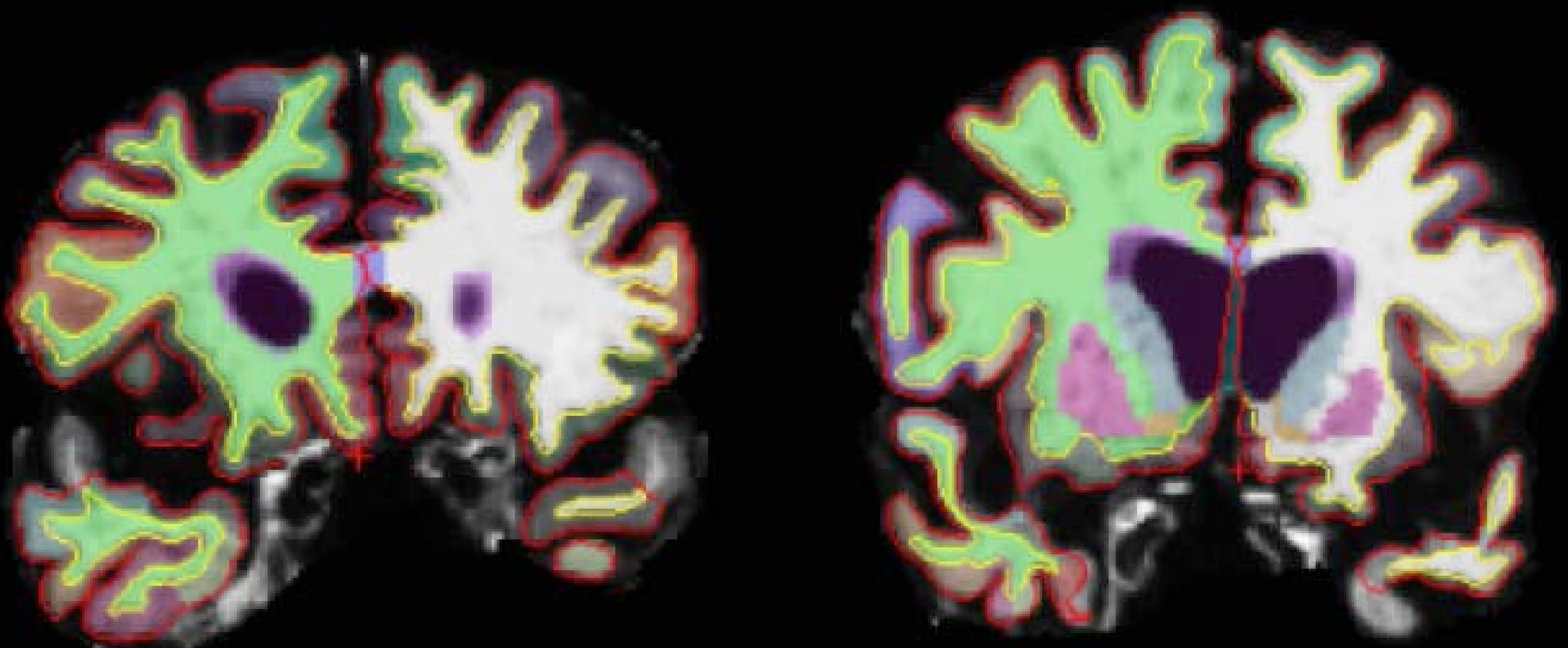
*Imágenes tomadas de Greenspan KS, Arakelian CR, Erp TGV. Heritability of Hippocampal Formation Sub-region Volumes. Journal of Neurology and Neuroscience [Internet]. 14 de noviembre de 2016 [citado 18 de marzo de 2018];7(6). Disponible en: <http://www.jneuro.com/abstract/heritability-of-hippocampal-formation-subregion-volumes-17973.html>*

# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

**Sustancia gris:**

**Filtro por criterio de Calidad**

- Sólo se incluyen aquellos pacientes en los que la segmentación se ha considerado de calidad óptima.
- La calificación de óptima se realiza por los investigadores de ADNI).



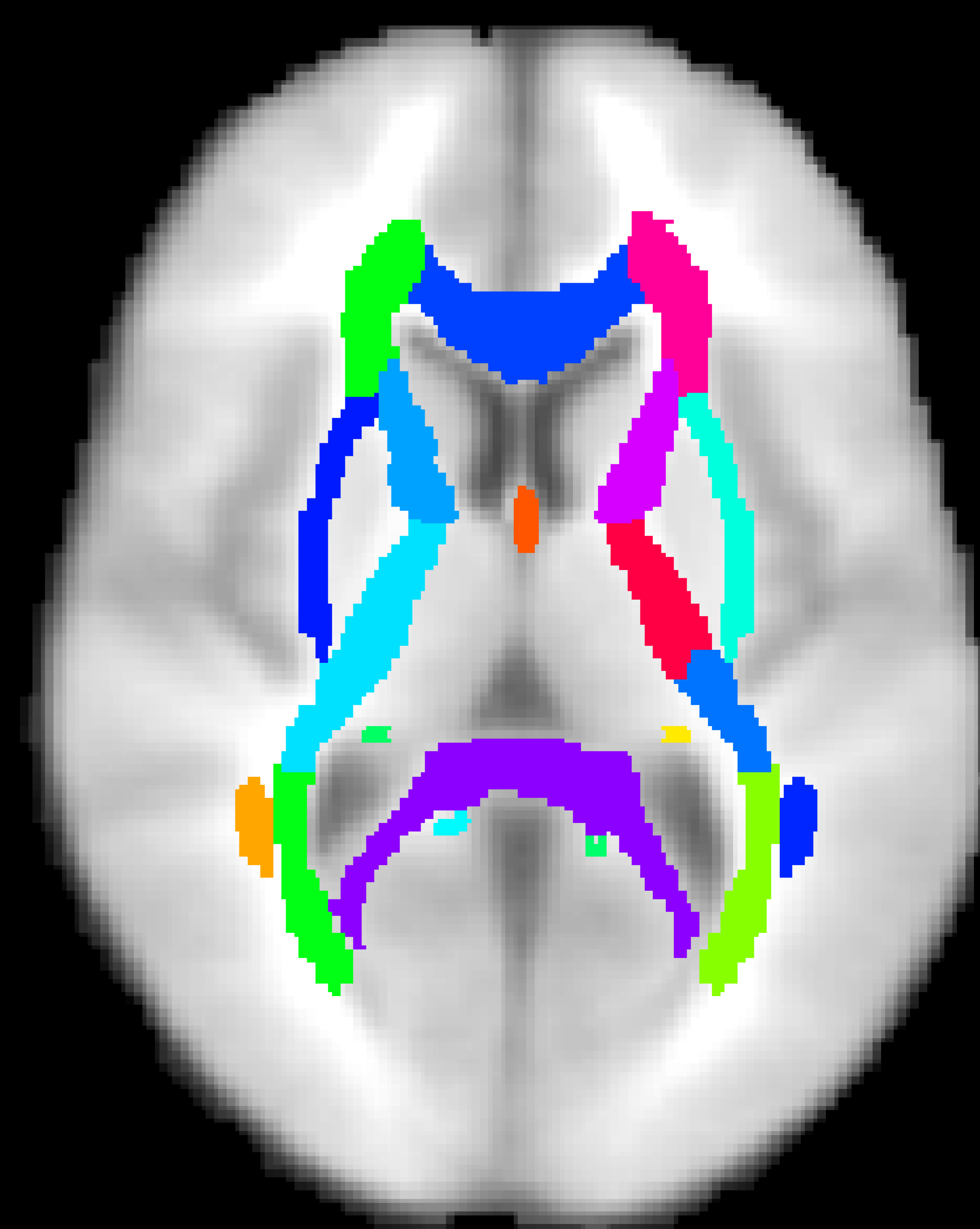


# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

## Sustancia blanca

- En ADNI se incluyen 806 pacientes a los que se ha realizado RM DTI, disponibles para su descarga.
- Forman parte de las fases del estudio ADNI Go y ADNI 2.
- Se han incluido en el estudio todas las estructuras recogidos en los atlas de la John Hopkins University (JHU).
- De cada una de ellas, se han cuantificado los siguientes parámetros:
  - ✓ FA: Anisotropía Fraccional.
  - ✓ MD: Difusividad Media.
  - ✓ RD: Difusividad Radial.
  - ✓ AD: Difusividad Axial.

*Imagen tomada de Mori et al., MRI Atlas of Human White Matter. Elsevier, Amsterdam, The Netherlands (2005)*



# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

## Parámetro clínico:

## Clinical Dementia Rating (CDR)

- Existen múltiples tests neuropsicológicos para cuantificar el estado clínico en los pacientes con demencia.
- En este estudio se utiliza el Clinical Dementia Rating (CDR) por ser el más específico de para las Demencias.
- Mediante este test se obtiene una puntuación cognitiva global. No obstante, el test obtiene también puntuaciones específicas de diferentes funciones cognitivas (memoria, orientación, juicio y capacidad de resolución de problemas, capacidad para las relaciones sociales, capacidad para ocuparse del hogar y las aficiones y capacidad para el autocuidado).

# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

**Parámetro clínico:**

**Clinical Dementia Rating (CDR)**

De acuerdo a las puntuaciones obtenidas en este test, se clasifica a los pacientes en:

- Sin deterioro cognitivo: puntuación de 0.
- Deterioro cognitivo muy leve: puntuación 0,5.
- Deterioro cognitivo leve: puntuación 1.
- Deterioro cognitivo moderado: puntuación 2.
- Deterioro cognitivo severo: puntuación 3.

# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

Muestra Sustancia gris:

4434

Muestra Sustancia blanca:

806

Pacientes con ambos estudios y segmentación de sustancia gris de calidad óptima: 349

Muestra CDR: 9841

Estudio radiológico y CDR el mismo día: 135

**Muestra del estudio**

# Obtención de la muestra y parámetros incluidos

Muestra del estudio

135

## Clinical Dementia Rating (CDR) en la muestra

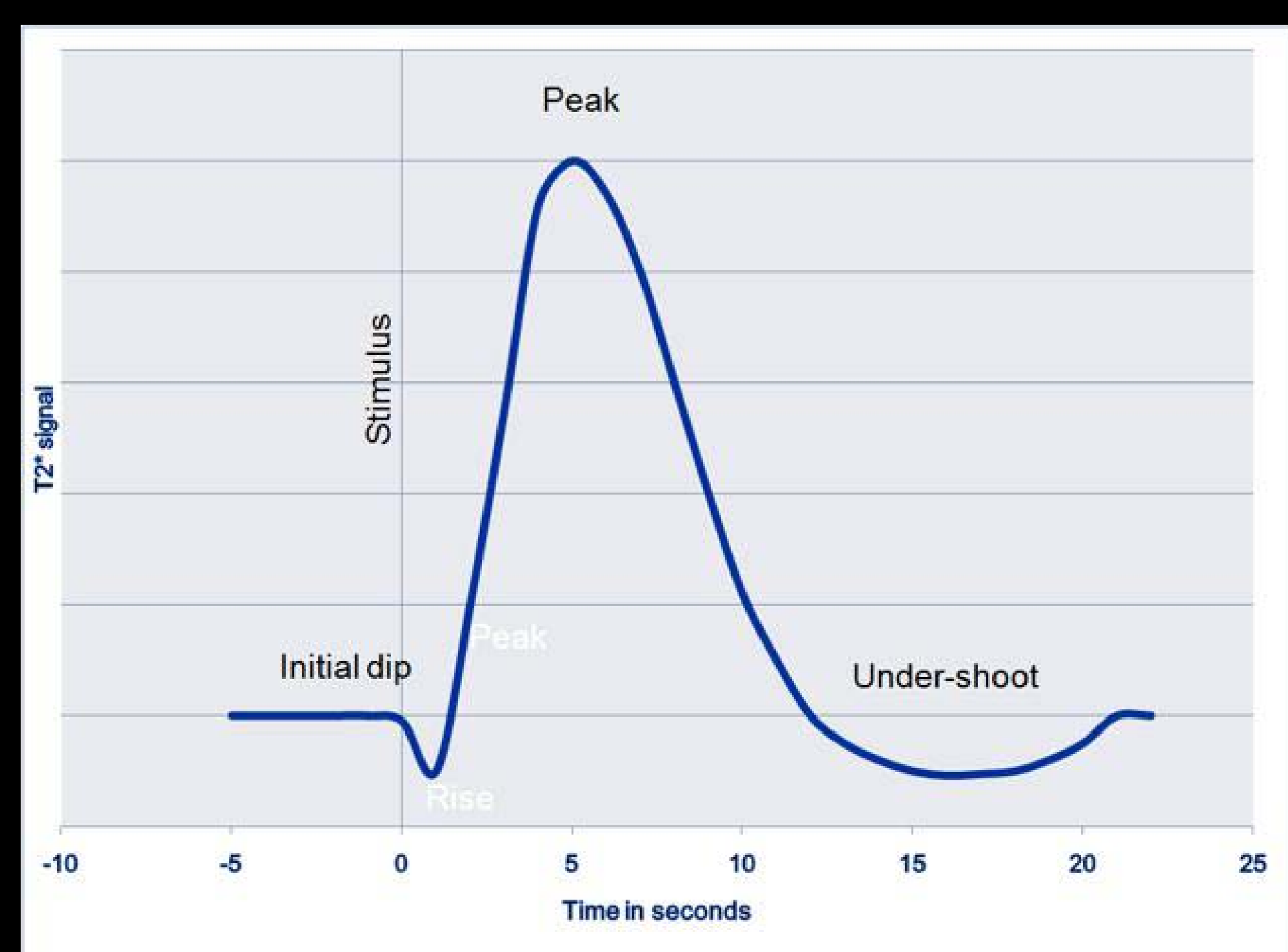
- Sin deterioro cognitivo: **47** pacientes
- Deterioro cognitivo muy leve: **76** pacientes
- Deterioro cognitivo leve: **12** pacientes

# Regiones anatómicas de interés

## Red de activación neuronal por defecto (Default Mode Network = DMN)

- Algunas estructuras cerebrales presentan un metabolismo activo incluso cuando el paciente se encuentra en **estado de reposo** (estado de meditación, intentando no pensar en nada, sin dormir).
- Estas estructuras se pueden identificar mediante un estudio con **Resonancia Magnética Funcional (f-MRI)** a partir de la medición de la oxigenación de la sangre (**técnica BOLD**).
- Aquellas zonas con un metabolismo activo, mostrarán un aumento de aporte de sangre oxigenada.

*Imagen tomada de Radiopaedia. Bold imaging*



# Regiones anatómicas de interés

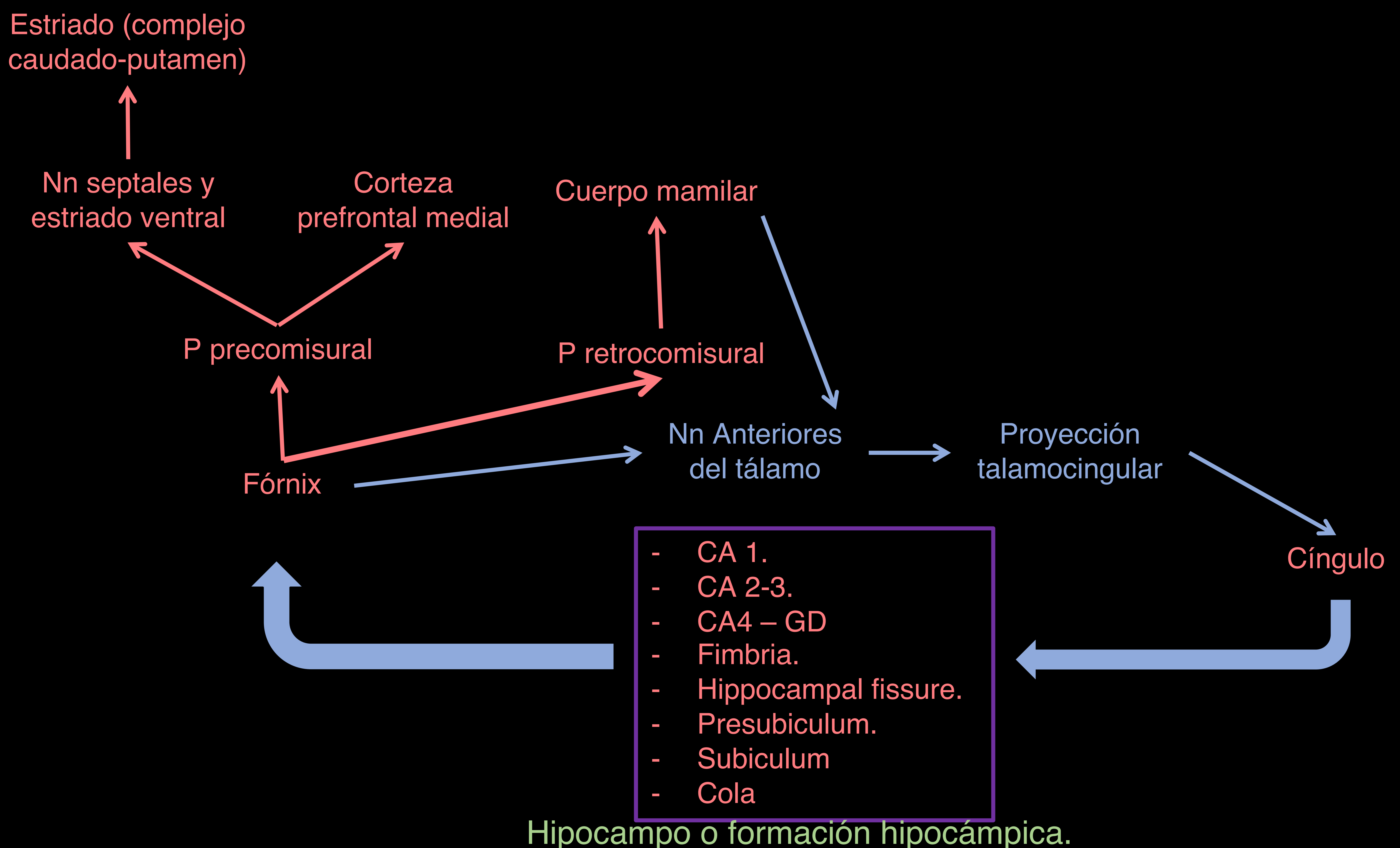
## Red de activación neuronal por defecto (Default Mode Network = DMN)

- 1.- Precúneo y córtex retrosplenial / cíngulo posterior (PCC / Rsp).
- 2.- Lóbulo parietal inferior y giro angular (IPL / AG) bilateral.
- 3.- Giro supramarginal derecho (SMG).
- 4.- Giro prefrontal medial bilateral (MPFC).
- 5.- Circunvoluciones frontales inferior y media.
- 6.- Polo occipital.

# Regiones anatómicas de interés

## Circuito de Papez

- Clásicamente relacionado con la memoria vivencial.
- Actualmente, sus estructuras se han relacionado con la enfermedad de Alzheimer.





# Regiones anatómicas de interés

## Regiones anatómicas seleccionadas

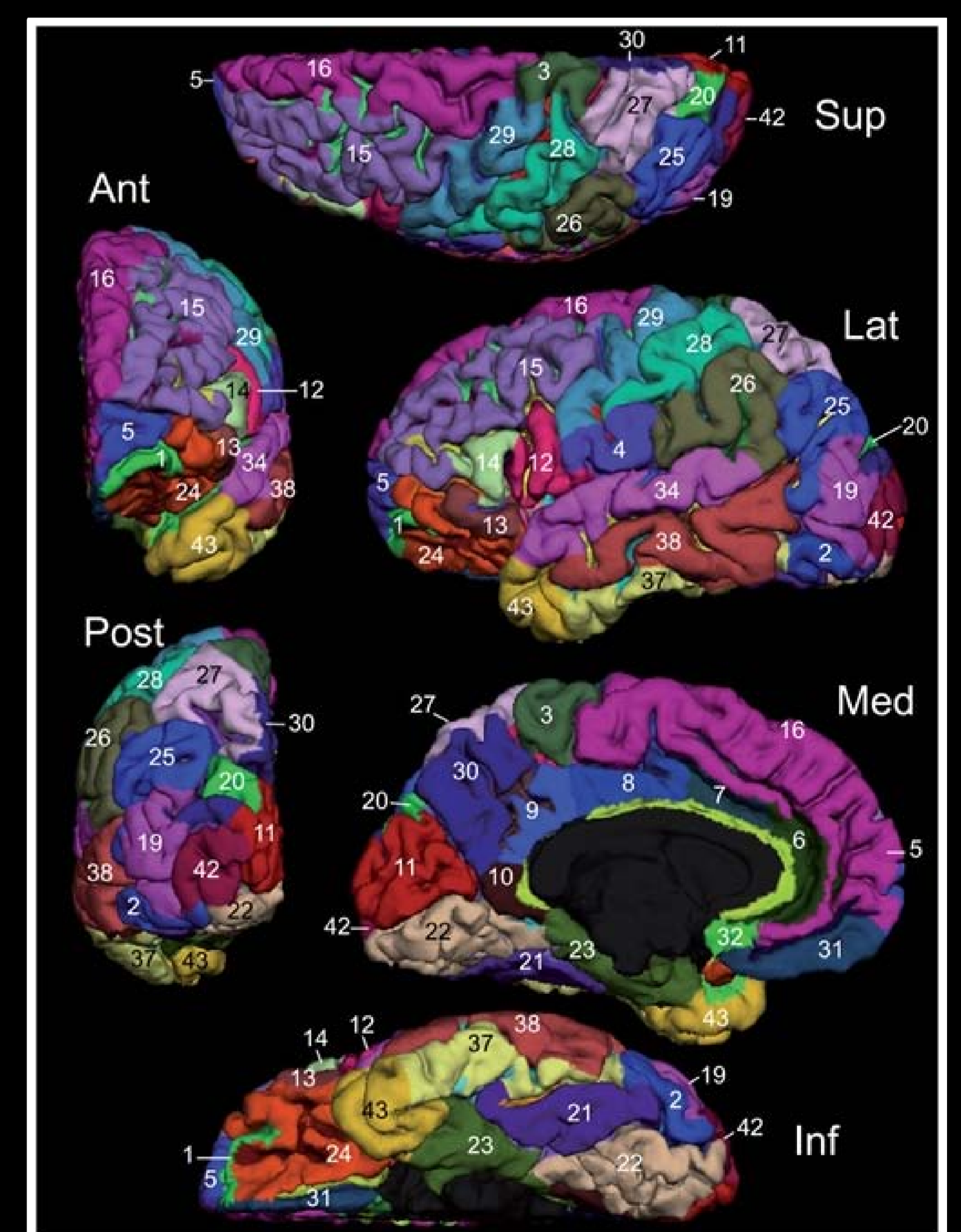
Se ha incluido en el estudio a aquellas regiones que se encuentran en ambos circuitos (funcional y anatómico).

### Corticales

- Hipocampo (x8)
- Precúneo
- Cingulado (x4)
- Giro supramarginal
- Orbitofrontal (x2)

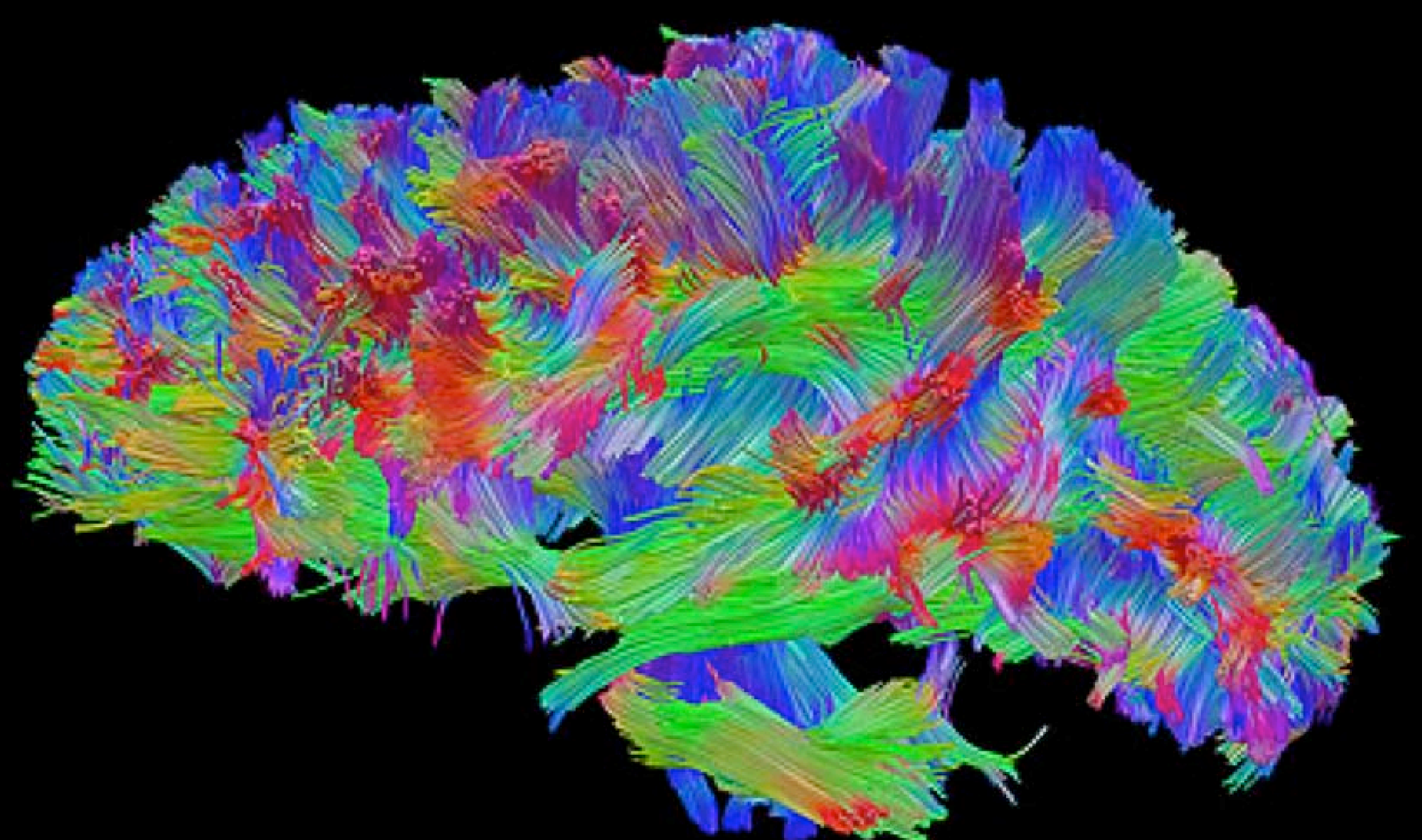
### Subcorticales

- Caudado
- Putamen.
- Accumbens
- Tálamo



### Sustancia blanca

- Cíngulo (x2).
- Cíngulo hipocampal (x2).
- Fórnix / Stria terminalis (x2).
- Fascículo fronto-occipital inferior (x2).
- Fascículo uncinado (x2).
- Fórnix (x2)



# Resultados

## Regiones clasificadoras para CDR Global

2 parámetros presentan diferencias entre los grupos y se proponen como clasificadores:

- ✓ Grosor cortical medio del cíngulo rostral anterior derecho.
- ✓ Superficie del istmo cíngulo izquierdo.

	exp(Estimate)	Lower 95%	Upper 95%	P-value
ST113TA	1.592	1.077	2.387	0.021
ST34SA	1.697	1.124	2.608	0.013

# Resultados

## Regiones clasificadoras para CDR Memoria

9 parámetros presentan diferencias entre los grupos y se proponen como clasificadores:

- ✓ Anisotropía fraccional en el fascículo cingulado derecho.
- ✓ Difusividad media en el fascículo cingulado izquierdo (porción hipocampal).
- ✓ Difusividad media en el fascículo fronto-occipital inferior derecho.
- ✓ Desviación estándar del grosor cortical en el precúneo derecho.
- ✓ Grosor cortical medio en el cingulado rostral anterior derecho.
- ✓ Volumen de la fisura hipocampal derecha.
- ✓ Volumen de la cola del hipocampo derecho.
- ✓ Superficie del cingulado anterior izquierdo.
- ✓ Desviación estándar del grosor cortical orbitofrontal medial izquierdo.

	exp(Estimate)	Lower 95%	Upper 95%	P-value
FA_CGC_R	2.031	1.251	3.39	0.005
MD_CGH_L	2.066	1.128	3.927	0.022
MD_IFO_R	2.647	1.366	5.413	0.005
ST111TS	0.548	0.322	0.907	0.022
ST113TA	1.654	1.083	2.57	0.022
ST143HS	0.658	0.427	0.996	0.051
ST146HS	0.565	0.338	0.924	0.025
ST14SA	0.372	0.175	0.758	0.008
ST39TS	0.552	0.347	0.857	0.01

# Resultados

## Regiones clasificadoras para CDR Orientación

2 parámetros presentan diferencias entre los grupos y se proponen como clasificadores:

- ✓ Grosor cortical medio del cíngulo rostral anterior derecho.
- ✓ Grosor cortical medio del giro supramarginal izquierda.

	exp(Estimate)	Lower 95%	Upper 95%	P-value
ST113TA	1.897	1.178	3.161	0.01
ST59TA	0.604	0.36	0.988	0.048

# Conclusiones

- Se han encontrado parámetros en regiones cerebrales que presentan diferencias entre los grupos de pacientes estudiados (sanos y Alzheimer precoz). Se propone estos parámetros como clasificadores. Son:
  - ✓ El grosor cortical medio del cíngulo rostral anterior derecho.
  - ✓ La superficie del istmo cíngulo izquierdo.
- Otras regiones presentan diferencias cuando se consideran funciones cognitivas específicas, como la memoria y la orientación.

# Referencias

1. Balachandar R, John JP, Saini J, Kumar KJ, Joshi H, Sadanand S, et al. A study of structural and functional connectivity in early Alzheimer's disease using rest fMRI and diffusion tensor imaging. *Int J Geriatr Psychiatry*. mayo de 2015;30(5):497-504.
2. Eskildsen SF, Coupé P, Fonov VS, Pruessner JC, Collins DL, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiol Aging*. enero de 2015;36 Suppl 1:S23-31.
3. Garcés P, Ángel Pineda-Pardo J, Canuet L, Aurtenetxe S, López ME, Marcos A, et al. The Default Mode Network is functionally and structurally disrupted in amnesic mild cognitive impairment — A bimodal MEG–DTI study. *NeuroImage: Clinical*. 1 de enero de 2014;6(Supplement C):214-21.
4. Horn A, Ostwald D, Reisert M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage*. 15 de noviembre de 2014;102 Pt 1:142-51.
5. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. enero de 2010;9(1):119-28.

# Referencias

6. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuvre L, Belliard S, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin.* 2013;3:155-62.
7. Madsen SK, Gutman BA, Joshi SH, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Mapping ventricular expansion onto cortical gray matter in older adults. *Neurobiol Aging.* enero de 2015;36 Suppl 1:S32-41.
8. Philippi N, Noblet V, Botzung A, Després O, Renard F, Sfikas G, et al. MRI-Based Volumetry Correlates of Autobiographical Memory in Alzheimer's Disease. *PLOS ONE.* 10 de octubre de 2012;7(10):e46200.
9. Prasad G, Joshi SH, Nir TM, Toga AW, Thompson PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Brain connectivity and novel network measures for Alzheimer's disease classification. *Neurobiol Aging.* enero de 2015;36 Suppl 1:S121-131.
10. Reid AT, Evans AC. Structural networks in Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol.* enero de 2013;23(1):63-77.
11. Weiler M, de Campos BM, Nogueira MH, Pereira Damasceno B, Cendes F, Balthazar MLF. Structural connectivity of the default mode network and cognition in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 30 de julio de 2014;223(1):15-22.

**seram**

Sociedad Española de Radiología Médica

**34**

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**  
**27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

**23 mayo Cursos Precongreso**

# **Biomarcadores de imagen para el diagnóstico precoz de enfermedad de Alzheimer**

**L a F e**  
**HOSPITAL**  
**UNIVERSITARI**

**Juan José Delgado Moraleda,  
Luis Marti Bonmati,  
Fernando Aparici Robles,  
Angel Alberich Bayarri,  
Miguel Baquero Toledo**