

TREBALL DE RECERCA
CONVOCATÒRIA DE JUNY DEL 2011

Autor:

Idoia Corcuera Solano

Títol:

Métodos automatizados de segmentación para cuantificar el grosor cortical en RM en pacientes con deterioro cognitivo y enfermedad de Parkinson

Directors:

Beatriz Gómez Ansón, Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universidad Complutense de Madrid, associada clínica de la Unitat Docent Hospitalària de Sant Pau de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap Clínic de la Unitat de Neurorradiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Tomàs Franquet i Casas, Doctor en Medicina i Cirurgia per la Universidad de Navarra, Professor Associat del Departament de Radiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de la Secció de Radiologia Toràctica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Facultat de Medicina de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Universitat Autònoma de Barcelona (U.A.B) 2011.

CERTIFICAT DELS DIRECTORS DEL TREBALL

Beatriz Gómez Ansón, Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universidad Complutense de Madrid, Associada Clínica de la Unitat Docent Hospitalària de Sant Pau de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap Clínic de la Unitat de Neurorradiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Tomàs Franquet i Casas, Doctor en Medicina i Cirurgia per la Universidad de Navarra, Professor Associat del Departament de Radiologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de la Secció de Radiologia Toràcica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

FAN CONSTAR,

Que el treball titulat "Métodos automatizados de segmentación para cuantificar el grosor cortical en RM en pacientes con deterioro cognitivo y enfermedad de Parkinson" ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada Idoia Corcuera Solano, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a estudi d'investigació en 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 20 de maig, 2011

Tomàs Franquet Casas

Beatriz Gómez-Ansón

MÉTODOS AUTOMATIZADOS DE SEGMENTACIÓN PARA CUANTIFICAR EL GROSOR CORTICAL EN RM EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Hipótesis de trabajo.....	7
Material y métodos.....	7
Resultados.....	12
Discusión.....	15
Conclusiones.....	17
Agradecimientos.....	18
Publicaciones relacionadas con este trabajo.....	18
Bibliografía.....	19
Anexo 1.....	24

**MÉTODOS AUTOMATIZADOS DE SEGMENTACIÓN PARA CUANTIFICAR EL GROSOR
CORTICAL EN RM EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE
PARKINSON**

Resumen

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que posee componentes tanto motores como cognitivos.

El *objetivo* del presente estudio es encontrar la relación que existe entre los síntomas de deterioro cognitivo y el grosor cortical cerebral en una muestra de 45 pacientes diagnosticados y tratados en la consulta externa del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP) de Barcelona, que fueron sometidos a exploraciones neuropsicológicas (cognitivas) y motoras, y a quienes se les realizó un estudio de Resonancia Magnética 3 Tesla (RM 3T) para cuantificar, mediante técnicas de post-procesado, el grosor cortical. Los resultados demostraron una disminución del grosor cortical en determinadas áreas cerebrales, que se correlacionan con las funciones cognitivas alteradas en estos pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité Ético y Científico (CEIC) del HSCSP.

Conclusión: Los pacientes con EP presentan un deterioro cognitivo, además del motor. El deterioro cognitivo tiene traducción mediante RM con zonas de adelgazamiento cortical cerebral, que son más severas y extensas cuanto mayor es el grado de deterioro cognitivo.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, casi el 1% de la población mayor de 60 años está afectada por la EP ¹. Se estima que la prevalencia en Europa es de 65,6 por cada 100.000 a 12.500 por 100.000 y la incidencia anual oscila entre el 5 por 100.000 a 346 por 100.000².

La primera descripción de la EP se remonta al año 1817 ³. En la descripción original de la enfermedad que lleva su nombre, *James Parkinson* señalaba que el intelecto estaba indemne. Desde entonces y sobretodo durante los últimos 10 años la caracterización clínica de la EP ha evolucionado de manera importante.

La EP se caracteriza principalmente por un conjunto específico de síntomas motores. La bradicinesia, la rigidez, el temblor y la alteración de los reflejos posturales son los síntomas motores distintivos de la enfermedad, tal y como vienen definidos según los criterios clínicos diagnósticos de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank ⁴. Los síntomas descritos tienen tendencia a agravarse con el curso de la enfermedad hasta llegar a provocar una muy significativa limitación en el rendimiento socio-laboral y en la calidad de vida de los pacientes ⁵.

Los trastornos cognitivos, conductuales y emocionales que acompañan al síndrome rígido-acinético característico de la enfermedad, son frecuentes y actualmente se consideran unos de los rasgos de la enfermedad más importantes ⁶. La demencia afecta a alrededor del 40% de los pacientes con EP y la incidencia es de hasta seis veces superior al de los controles pareados por edad ^{7,8} y se incrementa hasta un 83% después de 20 años de seguimiento⁹.

Entre el 25 y el 55 % de los pacientes con EP cumplen los criterios diagnósticos de demencia del Manual de Diagnóstico y Estadístico DSM-IV^{10,11} y un grupo importante de pacientes que no tienen una demencia manifiesta presentan algún grado de deterioro intelectual^{12,13}. No todos los pacientes con EP desarrollan una demencia, por ello varios estudios han tratado de investigar los factores que pudieran tener relación con el deterioro cognitivo en esta enfermedad^{14,15}.

De acuerdo con los criterios más comúnmente utilizados para el diagnóstico de la demencia (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2003), la demencia se define como una disminución adquirida de las funciones mentales, relacionado con el nivel de vida previo del paciente. El deterioro de la función cognitiva se puede extender a áreas como el pensamiento abstracto, juicio, funciones corticales superiores, habilidades visuales espaciales, funciones emocionales y cambios de personalidad. Además de la memoria, también se han evaluado otras alteraciones, como la capacidad de interactuar con otras personas, la afectación de las relaciones interpersonales y en el trabajo, para saber la gravedad de la perturbación cognitiva en la vida de estos pacientes¹⁶. Sin embargo, se sabe poco acerca del deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP. Caviedes y cols, 2007 y posteriormente JC Dalrymple-Alford et al, 2011 caracterizaron el estado de DCL en la EP. Caviedes y cols. (2007) sugirieron que el DCL en la EP podría caracterizarse aplicando criterios similares a los aplicados en los pacientes con DCL con enfermedad de Alzheimer para proceder a una intervención terapéutica más precoz en este subgrupo de pacientes^{17,18}.

La identificación de los trastornos cognitivos de la EP han servido para mostrar que la EP no es únicamente la consecuencia de una falta de dopamina en distintas áreas cerebrales, sino que es el resultado de un proceso neurodegenerativo difuso y lentamente progresivo que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, acetilcolina), a la vez que provoca la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales y subcorticales. La descripción clínica de los trastornos no motores asociados a la EP se ha visto apoyada, por otro lado, por los estudios clínico-patológicos desarrollados por Braak y col¹⁹ que muestran cómo el proceso neurodegenerativo de la EP parece seguir un curso progresivo caudo-rostral que se inicia

en el lóbulo olfatorio y el núcleo motor dorsal del vago, a nivel del bulbo raquídeo, y continúa de manera ascendente provocando la degeneración del *locus coeruleus*, la formación reticular pontina, los núcleos del rafe y el núcleo pedúnculo pontino antes de que pueda observarse muerte neuronal y depósito de cuerpos de Lewy en la *substantia nigra* pars compacta (SNpc). La destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc es una característica fundamental de la EP ²⁰. Esta destrucción provoca una alteración de la actividad en el circuito cerrado ganglios basales-tálamo-cortical incluyendo la SNpc ^{21,22}. Desde allí, y en el momento en que el paciente empieza a mostrar los síntomas cardinales de la enfermedad (temblor, rigidez, bradicinesia), ya se puede detectar degeneración neuronal a nivel de la amígdala y de los núcleos colinérgicos de la base cerebral (núcleo basal de Meynert, núcleo septal medial) ²³. Posteriormente, el proceso neurodegenerativo y el depósito de CL se extiende hacia el hipocampo, el córtex cingulado anterior y posterior (precuneus) y hacia áreas de asociación neocortical como el córtex entorrinal y estructuras vecinas del córtex temporal medial, la ínsula y las áreas asociativas de los lóbulos temporal, parietal y frontal. Finalmente, en fases avanzadas de la enfermedad se puede detectar una degeneración directa de áreas corticales primarias a nivel frontal, temporal y parietal, mientras que, característicamente, a pesar de su disfunción precoz, no se detecta un grado importante de degeneración en el lóbulo occipital ni en sus áreas de asociación ²⁴.

El conocimiento de la disfunción progresiva de estas estructuras cerebrales nos permitirá comprender mejor el orden y la naturaleza de los déficits cognitivos característicos de la EP.

La importancia de esta complicación, y el hecho que no estén bien establecidas las características y evolución de los trastornos cognitivos asociados a la EP, nos motivó a estudiar un grupo de pacientes con EP diagnosticados clínicamente de deterioro cognitivo o demencia mediante los test cognitivos del CDR y DSM IV en nuestro centro desde 2007 hasta 2010 para evaluar los hallazgos por imagen mediante RM.

El *objetivo* del presente estudio es encontrar la relación que existe entre el grosor cortical cerebral y el grado de deterioro cognitivo, en una muestra de 45 pacientes con EP, diagnosticados y tratados en la consulta externa del Servicio de Neurología del HSCSP de Barcelona, quienes fueron sometidos a varias pruebas que evaluaban su función mental y motora y a quienes se les realizó un estudio de Resonancia Magnética 3 Tesla.

Mediante neuroimagen funcional se ha asociado la afectación de la función cortical y estriatal y del metabolismo en el desarrollo de déficits cognitivos en enfermos de Parkinson ^{25,26}. Sin embargo, no está clara la existencia de un patrón de la degeneración cortical en la EP.

El campo magnético que alcanza una RM 3T permite lograr imágenes de alta resolución, lo cual ha derivado a que sean técnicas ampliamente utilizadas en el ámbito de la investigación clínica y médica. La aplicación de sofisticadas técnicas de procesamiento de imágenes de resonancia magnética estructural permite cuantificar los diferentes parámetros del cerebro como el volumen y la forma de las diferentes estructuras subcorticales y el volumen y superficie del grosor cortical ²⁷.

Si bien se establece que en fases tempranas de la EP no existe una atrofia cerebral global detectable ²⁸, numerosos estudios de neuroimagen están utilizando imágenes de RM para investigar la extensión de la atrofia cortical en EP. Estas técnicas ayudarían a entender el curso natural de la demencia asociada a la EP.

Por lo tanto, la identificación de las regiones del cerebro afectadas en pacientes con EP y DCL o demencia sería de gran importancia para el diagnóstico precoz y la prevención de deterioro cognitivo y el desarrollo de la demencia en la EP.

La mayoría de los estudios previos de la EP mediante técnicas de neuroimagen se concentran en una o pocas regiones de interés (ROI), trazadas de forma manual o semiautomática ²⁹. Sin embargo, este tipo de análisis dependen del operador y se basan en el carácter arbitrario de la

elección del límite para definir una estructura, así como la definición previa de la estructura que va a ser investigada. Para garantizar la repetibilidad de la segmentación se pueden utilizar herramientas de software especializadas para extraer características de las imágenes cerebrales.

Se han aplicado múltiples técnicas de postprocesado de RM en las enfermedades neurodegenerativas como la EP. Una de las técnicas más comunes es la morfometría basada en vóxeles (VBM) ³⁰.

La VBM es una técnica basada en la delimitación de la sustancia gris (SG) y la normalización, para evaluar la densidad de la SG y la atrofia ³¹. Diferentes grupos de investigadores han aplicado la técnica del VBM para estudiar diferencias de grosor cortical comparando pacientes con EP cognitivamente intactos y controles sanos y han reportado diferentes áreas afectas: cíngulo anterior izquierdo ³², rectus izquierdo y giro parahipocampal y giro frontal inferior derecho ³³, lóbulo frontal derecho (BA 45, 47, 10) ³⁴, pero en algunas series no se encontró atrofia cortical ³⁵. Estas variabilidades y la falta de un mapa coherente de atrofia cortical podrían ser explicados por salvedades conocidas de VBM tales como la suavización espacial no específica ³⁶ que mezcla voxels lejos del plano (en hemisferios diferentes, o en diferentes lados de un surco).

La medida del grosor cortical o corticometría, es una nueva técnica de análisis estructural que utiliza imágenes anatómicas obtenidas mediante RM y se basa en el estudio del grosor cortical local y el área de superficie local teniendo en cuenta los pliegues corticales. El análisis de estas dos características por separado permite un estudio de la corteza respetando su topología y por lo tanto mejora la fiabilidad y la sensibilidad. Hasta la fecha, el análisis del grosor cortical se ha empleado para el estudio de patología neurodegenerativa ^{37,38}. En nuestro conocimiento, no se ha utilizado para estudiar la relación entre el grosor cortical y la EP en función de su grado de deterioro cognitivo.

Hipótesis de trabajo

La literatura ha descrito la asociación del deterioro cognitivo y la demencia con la EP. En nuestro conocimiento no han sido descritos los cambios morfológicos cerebrales en cuanto al grosor cortical en pacientes con EP en función de su grado de deterioro cognitivo.

Pretendemos identificar los cambios morfológicos cerebrales en cuanto al grosor cortical que ayuden a comprender el curso natural del deterioro cognitivo asociado a la EP. Nuestra hipótesis de trabajo es que existen zonas de adelgazamiento cortical en pacientes con EP, que son más severas cuanto mayor es el grado de deterioro cognitivo. Estas alteraciones pueden ser cuantificadas y caracterizadas mediante los nuevos métodos de neuroimagen.

Mediante métodos de neuroimagen de análisis estructural queremos encontrar diferencias en el grosor cortical entre un grupo de 45 pacientes con EP diagnosticados en nuestro centro desde el 2007 hasta el 2010 y clasificados en función de su grado de deterioro cognitivo (EPSD - Enfermedad de Parkinson sin demencia, EPDCL – Enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve y EPCD - Enfermedad de Parkinson con demencia).

Material y métodos

1-Sujetos

Se reclutaron 45 pacientes con EP diagnosticados y tratados en la consulta externa del Servicio de Neurología del HSCSP de Barcelona. 27 hombres y 18 mujeres, pareados por edad, educación, y sexo. Todos los pacientes fueron sometidos a varios test neuropsicológicos que evaluaban su función motora y mental. El grado de severidad de la EP fue valorado por la subescala III motora de la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fah,1987). Se utilizaron tres

herramientas estandarizadas para medir el grado de deterioro cognitivo: la Clinical Dementia Rating scale (CDR), los criterios clínicos de demencia del DSM-IV-TR y el Test Mini-Mental State Examination (MMSE). En función de los resultados en los test, los sujetos fueron distribuidos en tres grupos según su grado de deterioro cognitivo obteniendo 16 sujetos EPD, 15 sujetos EPDCL y 14 sujetos EPD.

Se les realizó un estudio de RM 3T para evaluar, mediante técnicas de postprocesados, su grosor cortical.

Todos los participantes dieron su consentimiento informado al protocolo, el cual fue aprobado por el Comité Ético y Científico (CEIC) del HSCSP.

Tabla 1. Tabla demográfica

	EPD	EPDCL	EPD	ANOVA/Pearson's X^2 p-value
Participantes	16	15	14	NA
Edad	75.3 ±3.9	74.4±5.8	75.9±4.4	0.379
Hombre:Mujer	10:6	10:5	7:7	0.861
Años educación	8.9±5.1	9.3±4.1	6.1±4	0.138
Años evolución	7.4±4.9	6.9±4.1	11.5±5.9	0.035
UPDRS parte III	24.6±6.9	22±9.6	34.3±11.9	0.0047
MMSE	27.5±2.4	27.2±2.3	22.1±4.2	0.0001

EPD, Enfermedad de Parkinson sin demencia; EPDCL, Enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; EPD, Enfermedad de Parkinson con demencia; NA, no aplicable; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MMSE, Mini-Mental State Examination.

2- Adquisición de los datos:

Se realizó una RM a los 45 pacientes estudiados utilizando una RM 3T Philips Achieva en el HSCSP. Se siguió un protocolo específico, que incluía imágenes de RM 3T de todo el cerebro en 3D MPRAGE, Turbo Campo Echo, TR = 6,7, TE = 3,1, el tamaño de vóxel en mm fue de $1,2 \times 0,889 \times 0,889$ y las dimensiones de imagen de $170 \times 288 \times 288$.

3- Análisis de post-procesado de resonancia magnética

Cada estudio de RM fue post-procesado utilizando un software específico para imágenes de RM - FreeSurfer-, con la versión 4.3.1 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Esta herramienta ha sido desarrollada en el Martinos Center for Biomedical Imaging, un consorcio entre Harvard-Massachusetts Institute of Technology (MIT) Division of Health Sciences & Technology (HST) y el Massachusetts General Hospital (MGH). FreeSurfer ha sido implementado en el cluster del centro de datos "Port d'Informació Científica", PIC (www.pic.es).

El post-proceso que se realiza con FreeSurfer es el siguiente. Se reconstruyen las superficies corticales siguiendo el procedimiento descrito en detalle en ^{39,40}. En primer lugar, la RM se registra ajustándose al atlas Talairach ⁴¹ y seguidamente se normalizan las variaciones de intensidad de la imagen debido a inhomogeneidades del campo magnético. Posteriormente, se aplica un algoritmo de extracción del cráneo ⁴² obteniéndose la imagen del cerebro sin el hueso. A continuación se segmenta separando la sustancia blanca (SB) y la sustancia gris (SG). Por último, se procede a la separación de los hemisferios generándose las diferentes superficies (SB y pial). La distancia entre estas dos superficies proporciona el espesor de la corteza cerebral en cada vértice ⁴³. (Figura 1)

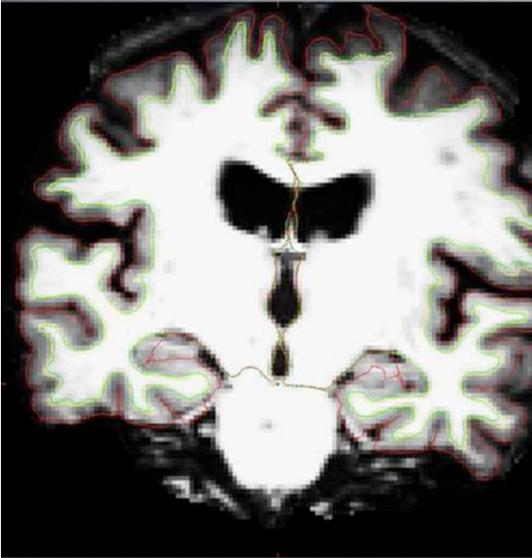


Fig.1 Imagen RM 3T en coronal potenciada en T1, segmentada con freesurfer, de uno de los pacientes del estudio con enfermedad de Parkinson. En verde, superficie SB y en rojo, superficie pial.

El atlas utilizado para segmentar la corteza en parcelas ha sido el Desikan-Killiany, uno de los atlas disponibles en Freesurfer para la parcelación cortical, utilizado en Freesurfer como `aparc.annot`. Se consideran 36 regiones de interés (ROI) de las áreas lateral y medial ⁴⁴ (Figura 2).

Posteriormente se realizó una verificación visual y, en caso de ser necesario, una corrección manual con el objetivo de afinar la segmentación y corregir los posibles errores de delineación del software.

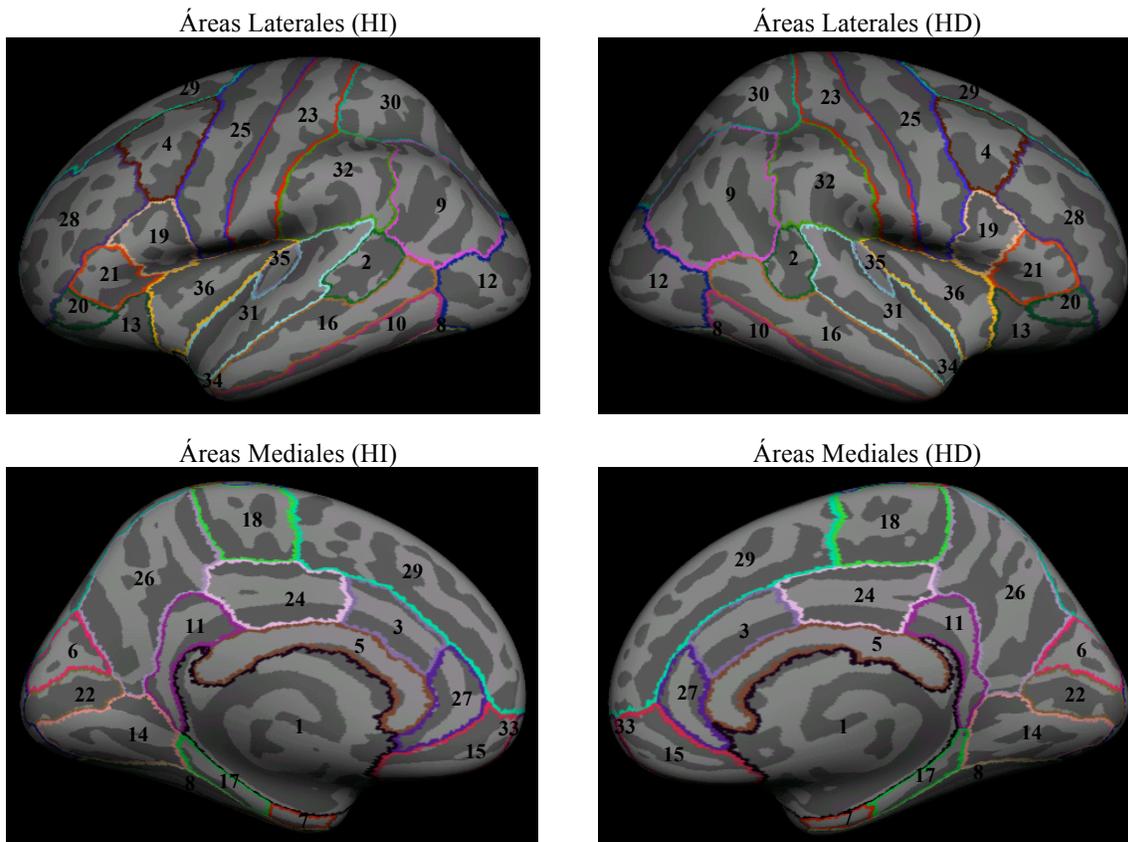


Fig .2. Atlas Aparc.annot. Hemisferios derecho e izquierdo, áreas medial y lateral. 1 desconocido; 2 bankssts; 3 caudalanteriorcingulado; 4 caudalmiddlefrontal; 5 corpuscallosum; 6 cuneus; 7 entorrinal; 8 fusiforme; 9 inferiorparietal; 10 inferiortemporal; 11 isthmuscingulado; 12 lateraloccipital; 13 lateralorbitofrontal; 14 lingual; 15 medialorbitofrontal; 16 middletemporal; 17 parahippocampal; 18 paracentral; 19 parsopercularis; 20 parsorbitalis; 21 parstriangularis; 22 pericalcarine; 23 postcentral; 24 posteriorcingulado; 25 precentral; 26 precuneus; 27 rostralanteriorcingulado; 28 rostralmiddlefrontal; 29 superiorfrontal; 30 superiorparietal; 31 superiortemporal; 32 supramarginal; 33 frontalpole; 34 temporalpole; 35 transversetemporal; 36 insula.

3. Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico fue desarrollado a través de una aplicación que contiene el software de Freesurfer llamada QDEC (Query, Design, Estimate, Contrast) que ayuda a la realización de los grupos de análisis y a la inferencia de los datos morfométricos producido por FreeSurfer. QDEC se basa en el Modelo Lineal General (GLM).

EL GLM evalúa diferencias cuantitativas entre grupos categóricos teniendo en cuenta aquellas variables que pueden confundir los datos de la variable cuantitativa.

Para comparar los 3 grupos entre sí, se realizaron 3 modelos GLM diferentes: EPSD-EPD, EPSD-EPDCL y EPDC-EPD. En estos estudios no se incluyeron covariables dado que ninguna de las variables edad, sexo y años de educación son significativas, tal y como presentamos en la Tabla 1.

Dado que la muestra del estudio era relativamente pequeña, las diferencias significativas desaparecían cuando eran corregidas mediante análisis post-hoc y aplicando técnicas de False Discovery Rate (FDR; p corregida), por ello se decidió bajar el valor de la p . Se consideraron significativos aquellas comparaciones y contrastes con un nivel de significancia $p < 0.001$.

Resultados

Un total de 45 sujetos fueron incluidos en el estudio: 16 sujetos EPSD, 15 sujetos EPDCL y 14 sujetos EPCD. La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables edad, sexo, años de educación ni años de evolución. Como era de esperar, los pacientes con EPCD obtuvieron un resultado inferior en el test MMSE que los sujetos con EPSD, también los pacientes con EPDCL tenían un MMSE inferior a los EPSD.

1- Cuantificación del grosor cortical mediante RM

EPCD vs EPSD

Si comparamos los pacientes con EPCD con los del grupo EPSD se evidencia un adelgazamiento de la SG cortical en los sujetos con EPCD en la región entorrinal/parahipocampal y del cíngulo posterior de ambos hemisferios cerebrales. En el hemisferio izquierdo existe también adelgazamiento cortical de la región del lóbulo frontal medio y en el hemisferio derecho en el precúneo y temporal medio/inferior (Fig. 2 y 3). No encontramos ninguna área en que los pacientes con EPSD tuviesen mayor adelgazamiento cortical que los pacientes con EPCD.

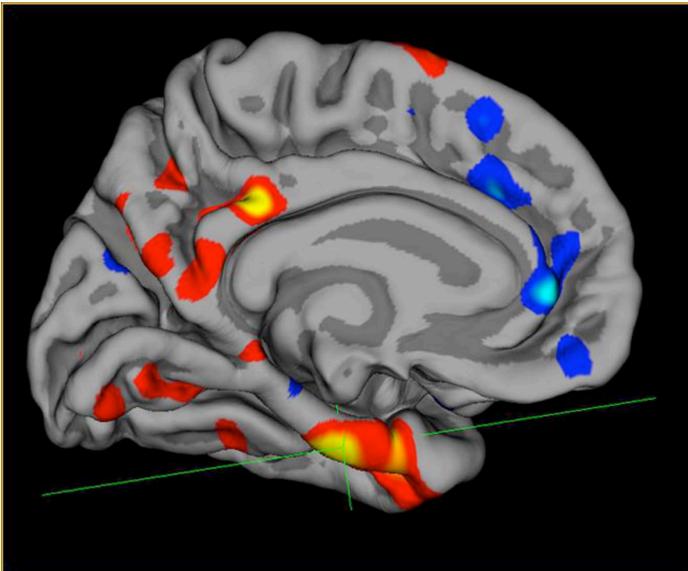


Fig 2. Imagen 3D del hemisferio izquierdo. Áreas de adelgazamiento cortical en el análisis de EPSD vs EPCD. La figura muestra en amarillo las áreas de disminución cortical más significativas.

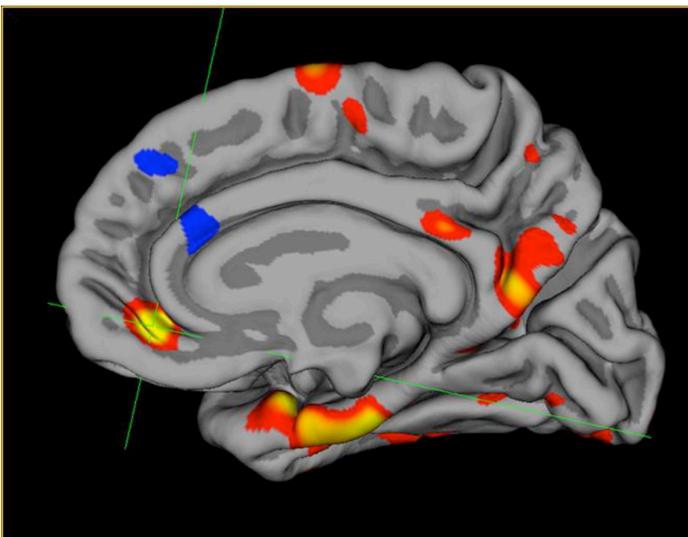


Fig 3. Imagen 3D del hemisferio derecho. Áreas de adelgazamiento cortical en el análisis de EPSD vs EPCD. La figura muestra en amarillo las áreas de disminución cortical más significativas

EPCD vs EPDCL

Si comparamos el grupo EPCD vs EPDCL se observa una disminución del grosor cortical estadísticamente significativa en el córtex entorrinal/parahipocampal de ambos hemisferios.

Adicionalmente, se observa una disminución del grosor cortical en el giro cingulado posterior y en las regiones parietales del hemisferio cerebral izquierdo, así como en las regiones temporales y frontales del derecho. No encontramos ninguna área en que los pacientes con EPDCL tuviesen un mayor adelgazamiento cortical que los pacientes con EPCD.

Dado el pequeño tamaño muestral, las comparaciones no se mantenían tras la corrección para comparaciones múltiples (FDR), por ello sólo se aceptaron comparaciones significativas con un nivel de significancia $p < 0.001$. (tabla 2).

Tabla 2. Localización anatómica de las áreas de adelgazamiento cortical EPCD-EPD y EPCD-EPDCL.

Hemisferio izquierdo	EPCD vs EPD P corregida FDR	EPCD vs EPDCL P corregida FDR
Entorrinal/Parahipocampal	0,0005	0,002
Cingulado Posterior	0,003	0,001
Frontal medio	0,001	
Parietal superior		0,0008
Parietal inferior		0,0004
Hemisferio derecho		
Parahipocampal	0,001	0,0006
Temporal medio/inferior	0,0002	0,00001
Cingulado posterior	0,008	
Precuneo	0,005	
Precentral/postcentral		0,0006

EPD, Enfermedad de Parkinson sin demencia; EPDCL, Enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve; EPCD, Enfermedad de Parkinson con demencia

Discusión

Se han estudiado los cambios en el grosor cortical en pacientes con enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo leve y demencia utilizando RM 3T y una herramienta de software para procesar imágenes de RM, FreeSurfer, que mide la distancia entre la superficie de la SB y la SG y la superficie pial, obteniendo el espesor en cada lugar de la corteza.

Los resultados de este estudio mostraron que, el grosor cortical global en pacientes con enfermedad de Parkinson se conserva en fases tempranas, cuando el déficit cognitivo es leve, identificándose en fases más avanzadas áreas de adelgazamiento cortical en diferentes regiones.

El resultado principal del estudio fue encontrar que existe una disminución selectiva del grosor cortical en pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo. Se han identificado determinadas áreas de adelgazamiento cortical en el grupo de EPCD comparándolo con los sujetos de los grupos de EPDCL y EPSD. Los pacientes con EPCD tenían un grosor cortical menor en las áreas entorrinal/parahipocampal, el cíngulo posterior, el lóbulo frontal medio, el precúneo y el temporal medio/inferior. No se encontraron áreas de mayor atrofia en pacientes con EPDCL y EPSD comprándolo con EPCD.

Nuestros resultados son similares a los publicados en estudios previos utilizando VBM por el equipo de investigación de Summerfield, 2005³². El análisis de las regiones corticales con VBM mostró una marcada disminución del volumen del córtex cíngulo en EPCD si se comparaba con el grupo control.

Se ha descrito una particular vulnerabilidad del córtex cíngulo a la inclusión de cuerpos de Lewy en EPCD⁴⁴.

Los estudios de Summerfield encontraron también afectación cortical en la región parahipocámpal. Dichos hallazgos también se encontraban cuando comparaban EPD vs controles aunque eran menos marcados.

En nuestra muestra, las áreas del mesocórtex que mostraron una mayor pérdida de grosor cortical en los pacientes con EP y demencia fueron aquellas que forman parte del sistema límbico-paralímbico (córtex entorrinal, parahipocámpico, temporal medial) y de las estructuras asociativas parieto-occipitales (precuneus, córtex cingulado posterior, lóbulo parietal superior e inferior).⁴⁶

La pérdida de grosor cortical observada en los pacientes con EP y demencia de nuestra muestra apoya la hipótesis de que la progresión del deterioro cognitivo en la EP hacia formas más graves y con impacto en la funcionalidad diaria está relacionada no tanto con una depleción progresiva de los niveles de dopamina en los circuitos fronto-subcorticales, sino que parece asociarse con una degeneración cortical difusa que afecta predominantemente a áreas del mesocórtex implicadas en la integración de las percepciones sensoriales (visuales, auditivas, propioceptivas).^{47,48}

La limitación principal de este estudio fue el tamaño de la muestra (n=45). Son necesarios estudios futuros con un tamaño muestral mayor para estudiar déficits cognitivos específicos en los pacientes con EP y correlacionarlos con su área de adelgazamiento cortical y determinar como la RM puede contribuir en el diagnóstico precoz del deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson.

Nuestro estudio tiene también las limitaciones implícitas al procedimiento que realiza el software Freesurfer. Debemos ser cuidadosos al utilizar este método automático de procesamiento de imágenes para enfermedades degenerativas ya que el software puede cometer errores de delineación. Hemos tratado de resolver este problema mediante la verificación visual posterior y, en caso de ser necesario, una corrección manual con el objetivo de afinar la segmentación y corregir los posibles errores de delineación del software.

Conclusiones

Existen zonas de adelgazamiento cortical en pacientes con EP, que son más severas cuanto mayor es el grado de deterioro cognitivo. Estas alteraciones pueden ser cuantificadas y caracterizadas mediante los nuevos métodos de neuroimagen. En nuestra muestra se observó una mayor pérdida de grosor cortical en los pacientes con EP y deterioro cognitivo de las áreas que forman parte del sistema límbico-paralímbico (córtex entorrinal, parahipocámpico, temporal medial) y de las estructuras asociativas parieto-occipitales (precuneus, córtex cingulado posterior, lóbulo parietal superior e inferior).

La pérdida de grosor cortical observada en los pacientes con EP y deterioro cognitivo de nuestra muestra apoya la hipótesis de que la progresión del deterioro cognitivo en la EP está relacionada con una degeneración cortical difusa que afecta predominantemente a áreas del mesocórtex implicadas en la integración de las percepciones sensoriales.^{47,48}

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por una beca de la Sociedad Española de Radiología Médica-SERAM 2006 (Investigadora Principal: B. Gómez-Ansón), y por una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias- FISS PI10/01498 (Investigador Principal: J. Pagonabarraga; Sub-investigador: I. Corcuera).

Publicaciones relacionadas con este trabajo

Fruto de este trabajo han sido 2 comunicaciones orales y 3 resúmenes publicados en Congresos Internacionales y 2 comunicaciones orales en Congresos Nacionales (Anexo 1).

Bibliografia

- 1- Dobel, R. (2004, November). Dementia in Parkinson's disease, Orphanet Encyclopedia. Retrieved from <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PDD.pdf>
- 2- Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Bötzel K, Sampaio C, Poewe W, Oertel W, Siebert U, Berger K, Dodel R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):473-90.
- 3- Goetz GC, Chmura TA, Lanska DJ. The basal ganglia: MDS-sponsored History of Movement Disorders Exhibit, June 2000. *Movement Disorders* 2001; 16: 152-161.
- 4- Gelb DG, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-39.
- 5- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- 6- Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's Disease. En: Watts RL, Koller WC eds. *Movement Disorders: Neurological Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 1997;183-99.
- 7- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J., Lolk, A., Nielsen, H., Kragh- Sorensen, P., 2001. Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based prospective study. *Neurology* 56, 730–736.
- 8- Aarsland, D., Brønnick, K., Larsen, J., Tysnes, O., Alves, G., the Norwegian ParkWest Study Group, F., 2009. Cognitive impairment in incident, untreated parkinson disease: The norwegian parkwest study. *Neurology* 72 (13), 1121–1126.
- 9- Hely, M., Reid, W., Adena, M., Halliday, G., Morris, J., 2008. The sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders* 23 (6), 837–844.

- 10- Marder K, Leung D, Tang M. Are demented patients with Parkinson's disease accurately reflected in prevalence surveys? A survival analysis. *Neurology* 1991;41:1240-3.
- 11- Mayeux R, Chen J, Mirabello E. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-17.
- 12- Boyd JL, Cruickshank CA, Kenn CW. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: a controlled study. *Psychol Med* 1991;21:911-21.
- 13- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990;13:21-9.
- 14- Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:566-71.
- 15- Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology* 1990;40:122-4.
- 16- Emre, M., Aarsland, D., Brown, et al., 2007. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22 (12), 1689–1707).
- 17- Caviness, J., Driver-Dunckley, E., Connor, D., Sabbagh, M., Hentz, J., Noble, B., Evidente, V., Shill, H., Adler, C., 2007. Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 22 (9), 1272–127.
- 18- J.C. Dalrymple-Alford, L. L., Macaskill, M., Graham, C., Melzer, T., Porter, R., Watts, R., Anderson, T., 2011. Characterizing mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*.
- 19- Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Cansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- 20- Fearnley, J.M., Lees, A.J., 1991. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5), 2283-2301.
- 21- Alexander, G., DeLong, M., Strick, P., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357-381.

- 22- Lehericy, S., Ducros, M., Van de Moortele, P., François, C., Thivard, L., Poupon, C., Swindale, N., Ugurbil, K., Kim, D., 2004. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans, *Ann. Neurol.* 55, 522-529.
- 23- Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2431-2445.
- 24- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791-800.
- 25- Monchi, O., Petrides, M., Doyon, J., Postruma, R., Worseley, K., Dagher, A., 2004. Neural bases of Set-Shifting Deficits in Parkinson's Disease. *J. Neurosci.* 24 (3), 702-710.
- 26- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., carbon, M., Eidelberg, D., 2007. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage* 34, 714-723.
- 27- Burton, E., McKeith, I., Burn, D., & O'Brien, J, 2005. Brain atrophy rates in Parkinson's Disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Movement disorders*, Vol. 20, No. 12 , 1571-1576.
- 28- Dalaker, T.O., Larsen, J.P., Bergsland, N., Beyer, M.K., Alves, G., et al., 2009, Barin atrophy and white matter hyperintensities in early parkinson's disease (a). *Mov. Disord.* 24, 2233-2241.
- 29- Apostolova, L., Beyer, M., Green, A., Hwang, K., Morra, J., Chou, Y., Avedissian, C., Aarsland, D., Janvin, C., Larsen, J., Cummings, J., Thompson, P., 2010. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Movement Disorders* 25 (6), 687-695.
- 30- Mechelli, A., Price, C., Friston, K., Ashburner, J., 2005. Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Current Medical Imaging Reviews* 1, 1-9.

- 31- Ashburner, J., Andersson, J.L., Friston, K.J., 2000. Image registration using a symmetric prior-in three dimensions. *Hum. Brain Mapp.* 9, 212-225.
- 32- Summerfield, C., Junqué, C., Tolosa, E., Salgado-Pineda, P., Gómez-Anson, B., Martí, M., et al. 2005. Structural brain changes in Parkinson Disease with Dementia, a voxel-based morphometry study. *Archives of Neurology*, 62(2) , 281-285.
- 33- Nagano-Saito, A., Washimi, Y., Arahata, Y., Kachi, T., Lerch, J.P., Evans, A.C., Dagher, A., Ito, K., 2005. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 64, 224-229.
- 34- Burton, E., McKeith, I., Burn, D., Williams, E., & O'Brien, J, 2004. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*, 127 , 791-800.
- 35- Camicioli R., Gee, M., Bouchard, T.P, et al., 2009. Voxel-Based Morphometry reveals extra - nigra atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Parkinsonism Relat. Disord.* 15, 187-195.
- 36- Davatzikos, C., 2004. Why voxel-based morphometric analysis should be used with great caution when characterizing group differences. *Neuroimage* 23, 17-20.
- 37- Bernhardt, B., Rozen, D., Worsley, K., Evans, A., Bernasconi, N., Bernasconi, A., 2009. Thalamo-cortical network pathology in idiopathic generalized epilepsy: insights from MRI-based morphometric correlation analysis. *Neuroimage* 46 (2), 373-381.
- 38- Lerch, J.P., Pruessner, J., Zijdenbos, A.P., Collins, D.L., Teipel, S.J., Hampel, H., Evans, A.C., 2008. Automated cortical thickness measurements from MRI can accurately separate Alzheimer's patients from normal elderly controls. *Neurobiol. Aging* 29, 23-30.
- 39- Fischl, B., Sereno, M., & Dale, A. (1999). Cortical Surface-Based Analysis II: Inflation, Flattening, and Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*, 9 , 195-207.
- 40- Dale, A., Fischl, B., & Sereno, M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis I: Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage* 9(2) , 179-194.

- 41- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme.
- 42- Segonne, F., Dale, A., Busa, E., Glessner, M., Salvolini, U., Hahn, H., et al., 2004. A Hybrid Approach to the Skull-Stripping Problem in MRI. *NeuroImage*.
- 43- Fischl, B., & Dale, E., 2000. Measuring the Thickness of the Human Cerebral Cortex from Magnetic Resonance Images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, (pp. 11044-11049).
- 44- Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's Disease. *J Neurol*. 2000; 247 (suppl 2): II3-II10.
- 45- Desikan, R., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B., Dickerson, B., Blacker, D., et al., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 31 (3) , 968-80.
- 46- Hagman, P. Cammoun, L., et al., 2008. Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex. *PLoS biology*, 6 (7), 1479-1493.
- 47- Mesulam, M. M. et al., 1998. From sensation to cognition. *Brain*. 121 (Pt 6), 1013-1052.
- 48- Mesulam, M. M. et al., 1990. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol*. 28, 597-613.

Anexo I. Publicaciones relacionadas con este trabajo

Comunicaciones en congresos

Congresos Internacionales

Selective cortical thinning on MRI in Parkinson's Disease and cognitive decline involves medial temporal lobe. Idoia Corcuera, Beatriz Gómez-Ansón, Fidel Nuñez, E Granell, Yolanda Vives, Javier Pagonabarraga. 7th International Congress on Mental Dysfunctions & Other Non-Motor. Barcelona, 12/2010

Predicting Dementia Development in Parkinson Disease using Bayesian Networks. Dinora A. Morales, Yolanda Vives, Endika Bengoetxea, Beatriz Gomez, Pedro Larrañaga, Javier Pagonabarraga, Jaime Kulisevsky, Gisela Llebaria, Ramón Rotger, Idoia Corcuera. 16th Annual Meeting of the Organization Human Brain Mapping. Barcelona, 6/2010

Congresos Nacionales

Análisis del grosor cortical en pacientes con deterioro cognitivo leve y demencia y enfermedad de Parkinson. Idoia Corcuera, Esther Granell, Beatriz Gómez-Ansón, Javier Pagonabarraga, Gisela Llebaria, Yolanda Vives. XXX Congreso de la Sociedad Española de Radiología. La Coruña. 5/2010

Adelgazamiento cortical selectivo mediante RM en pacientes con deterioro cognitivo y enfermedad de Parkinson. Idoia Corcuera, Ramon Rotger, Beatriz Gómez-Anson, Yolanda Vives. XXXVIII Encuentro de la Sociedad Española de Neurorradiología. Córdoba, 10/2009.

Resúmenes Publicados

Congresos Internacionales

Predicting Cognitive Decline and Dementia in Parkinson's Disease Using Bayesian Classifiers. Y Vives-Gilabert, B Gómez-Ansón, D A Morales, E Bengoetxea, P Larrañaga, J Pagonabarraga, I Corcuera. Radiological Society of North America. 96th Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, 12/ 2010

Pattern of cortical thickness associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. Pagonabarraga J, Llebaria G, Corcuera I, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Martínez-Horta S, Gironell A, Vives Y, Gómez-Anson B, Kulisevsky J. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Mov Disord 2010; 25 (7): S322-S323. Buenos Aires, Argentina, 6/2010

Selective decrease on the cortical thickness of MRIs in patients with Parkinson disease with and without cognitive decline. Idoia Corcuera, Esther Granell, Gisela Llebaria, Beatriz Gómez-Anson, Yolanda Vives. European Congress of Radiology 2010. Vienne, Austria, 3/2010