

Estudio de las alteraciones en la conectividad funcional cerebral en el contexto del trastorno del espectro autista a partir del análisis de imagen por resonancia magnética funcional

A. Pascual-Belda¹, A. Díaz-Parra¹, D. Moratal¹

¹ Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universitat Politècnica de València, Valencia, España

{ aipasbel@etsii.upv.es, andapar@doctor.upv.es, dmoratal@eln.upv.es }

Resumen

El estudio de la red cerebral en estado de reposo es una poderosa herramienta para avanzar en el conocimiento de una gran variedad de trastornos de tipo neurológico, como el trastorno del espectro autista (TEA), y para esclarecer las bases neurológicas de los mismos. En el presente trabajo, se han estudiado las diferencias en la conectividad cerebral funcional entre un grupo de sujetos con TEA y un grupo de sujetos control, a partir de imágenes de resonancia magnética funcional. En particular, se ha analizado el cerebro desde una perspectiva de red, en la cual éste se divide en regiones discretas o nodos que interactúan entre sí mediante enlaces. La conectividad funcional de ambos grupos se ha estimado mediante el coeficiente de correlación de la señal BOLD para cada par de regiones. Los resultados obtenidos revelan la aparición de subredes en los sujetos con TEA cuyos niveles de conectividad difieren de aquellos vistos en los sujetos control (mayor o menor conectividad, dependiendo de las áreas cerebrales bajo estudio). Los resultados hallados concuerdan con el cuadro clínico del trastorno, y pueden contribuir a sentar las bases neurológicas del mismo, de manera que se puedan desarrollar nuevas aproximaciones clínicas.

1. Introducción

El uso de la resonancia magnética funcional para evaluar el comportamiento de la red cerebral en estado de reposo ha contribuido enormemente a ampliar las posibilidades de estudio de las bases neurológicas de trastornos tales como el TEA, el Alzheimer o la esquizofrenia, entre otros [1]. Más concretamente, la medición de la señal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) permite determinar qué áreas cerebrales se activan de manera sincrónica y, mediante la comparación inter-grupo, esclarecer si existen diferencias significativas en la manera en que las distintas regiones cerebrales interactúan entre sí bajo diferentes condiciones neurológicas. El método de aproximación escogido ha sido la teoría de grafos y la ciencia de redes [2], que se basa en la partición del cerebro en distintas regiones o nodos que interactúan entre sí a través de enlaces. A nivel macroscópico, el cerebro puede ser dividido en las distintas regiones de interés atendiendo a criterios o bien anatómicos o bien funcionales. Por otro lado, los enlaces entre dichas regiones estarán determinados por la conectividad funcional entre las mismas.

Para el estudio de las alteraciones en la conectividad funcional es de relevancia la extracción de subredes cerebrales (grupos de regiones conectadas entre ellas y entre las que se puede apreciar una diferencia significativa

en la conectividad entre ambos grupos), en las cuales quedan reflejados los patrones de conectividad característicos de dichos trastornos [3].

El trastorno del espectro autista (TEA) es una afección neurológica cuya prevalencia se ha visto enormemente incrementada en los últimos años, hecho probablemente vinculado a las mejoras en la metodología diagnóstica, pero que no por ello deja de resultar alarmante. Este incremento de la prevalencia obliga a buscar nuevos enfoques que permitan alcanzar la comprensión del trastorno, para desarrollar nuevas terapias que minimicen las disfuncionalidades que conlleva el padecimiento del mismo [4].

Existen dos grandes patrones de comportamiento asociados al TEA: por una parte, los déficits en la comunicación e interacción social; por otra, los intereses, actividades y comportamientos muy restringidos y repetitivos [5]. Se desconoce cuáles son las causas que originan la aparición del trastorno, aunque se considera uno de los trastornos del neurodesarrollo con un mayor componente de heredabilidad. Otros factores de riesgo identificados con frecuencia en niños con TEA son la diabetes gestacional materna, o una edad de los padres superior a 25 años en el momento del nacimiento [6].

En el presente trabajo, se compararán las diferencias existentes en los patrones de conectividad cerebral funcional entre sujetos afectados por el TEA y sujetos sanos, o control, a partir del estudio de las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, que tienen lugar en estado de reposo. En caso de encontrarse dichas diferencias en la conectividad, se tratará de dotarlas de significado clínico, para intentar establecer una relación entre los resultados obtenidos y el cuadro clínico del trastorno.

2. Materiales y métodos

2.1. Obtención de los datos: base de datos de ABIDE

Las neuroimágenes de resonancia magnética funcional utilizadas en el presente estudio han sido obtenidas a partir de la base de datos de ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*). ABIDE es una iniciativa que ha creado un banco abierto de neuroimágenes que permitan estudiar el TEA, con la intención de contribuir al análisis y entendimiento del trastorno desde el punto de vista neurológico [7].

Aunque la base de datos de ABIDE está formada por una colección de imágenes perteneciente a 1112 individuos, en este trabajo se ha hecho uso del subconjunto de datos de la *New York University*, dado que proporcionaba una cantidad adecuada de imágenes para realizar los análisis pertinentes y extraer posibles conclusiones significativas. Este subconjunto está conformado por 183 individuos, de los cuales 79 son sujetos con TEA y 104 son sujetos sanos o controles.

La base de datos ofrece las imágenes ya preprocesadas de acuerdo a distintos *pipelines*, de entre los cuales se ha escogido la estrategia de preprocesado CCS (*Connectome Computation System*) [8]. Esta estrategia consta de un preprocesado estructural, seguido de un preprocesado funcional de la imagen. De este último, conviene destacar la aplicación de la regresión global de la señal (GSR), que contribuye a reducir el ruido fisiológico, y de un filtro paso banda entre 0.01 y 0.1 Hz, dado que en este ancho de banda se localizan la mayor parte de las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD, objeto de interés del presente estudio.

La aplicación de la GSR es objeto de controversia. Esta etapa induce la aparición de correlaciones negativas que resultan difícilmente interpretables por parte de la comunidad científica, dado que todavía no se conocen en profundidad los mecanismos que rigen las fluctuaciones de baja frecuencia de la señal BOLD, y su relación con la actividad neurológica asociada [9]. Por este motivo, los resultados obtenidos deben ser interpretados con cautela.

La base de datos de ABIDE proporciona además diversas parcelaciones cerebrales en base a criterios anatómicos y/o funcionales. En este caso, se ha escogido trabajar con el atlas AAL (*Automated Anatomical Labeling*), basado en una parcelación estructural del encéfalo en 116 regiones.

2.2. Construcción de las matrices de conectividad

Para poder realizar los análisis de conectividad pertinentes, en primer lugar se han extraído las matrices de conectividad. Las matrices de conectividad son una serie de matrices cuadradas, que reflejan la conectividad entre cada par de nodos o regiones cerebrales, para cada uno de los individuos.

Para evaluar la conectividad funcional entre cada par de regiones cerebrales, se ha extraído el coeficiente de correlación de Pearson entre las señales BOLD. Esta medida de conectividad puede tomar valores en el intervalo $[-1,1]$, considerando una interacción mayor entre dos regiones cuanto más positivo sea este coeficiente. Tras extraer los valores de correlación para cada par de regiones cerebrales y para cada uno de los sujetos, dichos valores han sido normalizados a valores z-Fisher [10].

En la Figura 1 se pueden observar las matrices de conectividad media para cada uno de los grupos del estudio (sujetos con TEA y sujetos control). El conjunto de matrices de conectividad de cada uno de los grupos ha sido utilizado como entrada a la *toolbox* (sección 2.3) mediante la cual se han analizado los datos, y a partir de ellas se han evaluado las diferencias en la conectividad funcional entre

ambos grupos, y se ha determinado si estas son o no significativas.

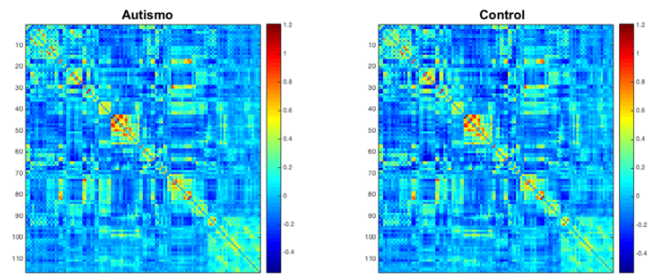


Figura 1. Matrices de conectividad media para los grupos autista y control. La conectividad viene representada por el coeficiente de correlación, transformado a valores z-Fisher, codificados en el lateral mediante una barra de colores que representa las correlaciones más fuertes o positivas en colores cálidos, y las correlaciones negativas o anticorrelaciones en colores fríos.

2.3. Obtención y análisis de las subredes

Para la extracción de las subredes significativas (agrupaciones topológicas de regiones interconectadas de manera significativamente distinta entre ambos grupos), se ha utilizado la *toolbox* para Matlab *Network Based Statistic Toolbox v1.2 (NBS Toolbox)* [11]. Esta *toolbox* ha sido específicamente diseñada para testear hipótesis sobre el conectoma y buscar diferencias en la conectividad o bien inter-grupo, o bien asociadas a un determinado efecto experimental.

En primer lugar, se testea la hipótesis de interés (mayor o menor conectividad en sujetos con TEA) en cada una de las conexiones, y se extrae un valor asociado a dicho test (t), que refleja la evidencia a favor de la hipótesis nula. Este valor se compara con un umbral (t -threshold=3.5). Las conexiones que superen dicho umbral serán las susceptibles de mostrar diferencias significativas entre los dos grupos.

A continuación, se extraen *clusters* topológicos, es decir, regiones que muestran una diferencia en la conectividad inter-grupo a nivel de conjunto. Finalmente, se computa un p-valor sobre cada uno de estos *clusters*, y se compara con un valor umbral (p -valor=0.05). De esta manera, se considerará que las regiones pertenecientes a un determinado *cluster* forman una subred cuya conectividad difiere significativamente entre ambos grupos si el p -valor obtenido es menor al fijado como umbral.

Tras la extracción de las correspondientes subredes, se ha utilizado la *toolbox*, también para Matlab, *BrainNet Viewer* [12], mediante la cual se han generado las distintas visualizaciones de dichas subredes para facilitar su posterior análisis.

3. Resultados y discusión

Por una parte, se han hallado tres subredes cerebrales que muestran una conectividad significativamente incrementada en el caso de los sujetos con TEA. En la Figura 2 se puede observar un diagrama Box and Whiskers que compara la conectividad entre los sujetos de ambos grupos.

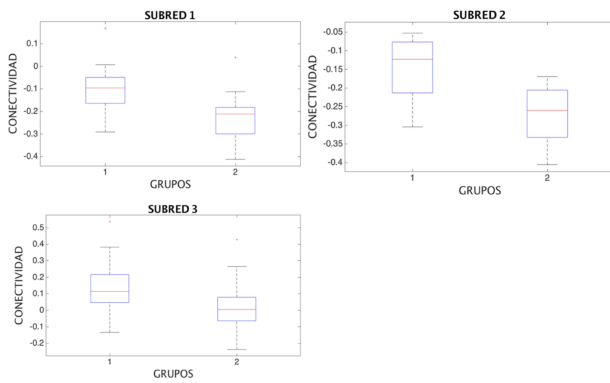


Figura 2. Diagramas Box and Whiskers de las tres subredes obtenidas. Para cada subred, se representa la conectividad del grupo 1 (sujetos con TEA) y la conectividad del grupo 2 (sujetos control).

Mediante la *toolbox BrainNet Viewer* han sido representadas cada una de las tres subredes (Figura 3), de manera que se puede observar entre qué regiones cerebrales se da dicho incremento en la conectividad.

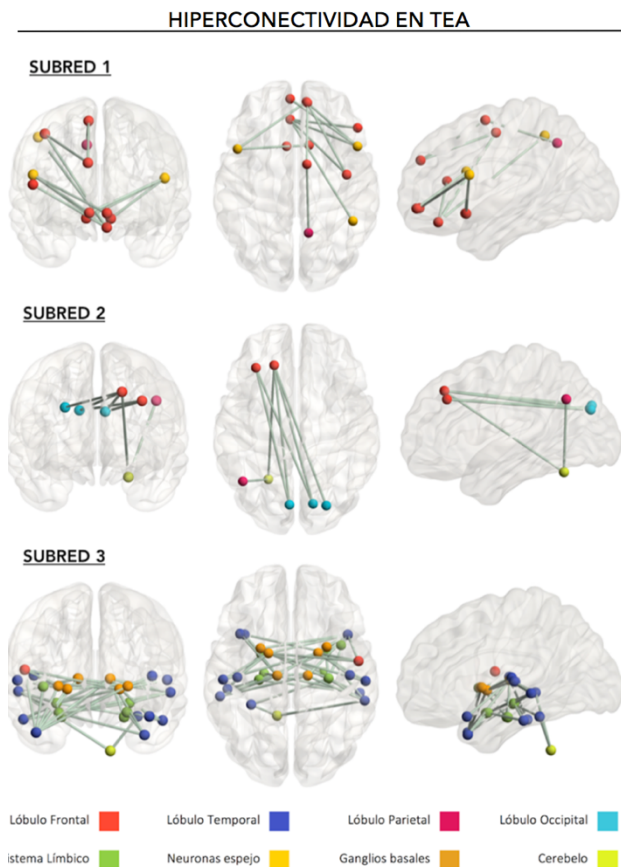


Figura 3. Representación de las tres subredes que muestran hiperconectividad en TEA. De izquierda a derecha, cortes coronal, axial y sagital del cerebro.

La primera de las tres subredes halladas exhibe una elevada interacción entre las áreas del lóbulo frontal y el sistema de neuronas espejo. La activación de dichas áreas está fuertemente vinculada a la identificación y comprensión de las emociones y estados de ánimos ajenos, así como procesos cognitivos de alto nivel relacionados con la

gestión de las emociones y sentimientos [13], dos aspectos fundamentales en el patrón de comportamiento del TEA.

Con respecto a la segunda subred encontrada, fundamentalmente involucra regiones de los lóbulos frontal y occipital, y más concretamente, las cuñas izquierda y derecha del lóbulo occipital, y el giro frontal superior y medio. De entre las funciones atribuidas a dichas regiones, destacan el procesamiento visual básico, la conciencia del propio individuo, o la memoria de trabajo y la capacidad de procesamiento espacial [14].

En la tercera y última subred hallada predominan regiones procedentes del lóbulo temporal, los ganglios basales y el sistema límbico. Una de las regiones más destacadas que se halla en la subred es el giro temporal medio, que se considera involucrado en procesos relacionados con el reconocimiento facial. Además, resulta reseñable que esta región aparece completamente desconectada del lóbulo occipital, encargado de recibir y procesar los estímulos visuales, y del lóbulo frontal, que procesa la información de modo más racional y la compara con el conocimiento previo [15].

Sin embargo, esta área sí se encuentra fuertemente relacionada con los ganglios basales y el sistema límbico, ambas áreas muy importantes en la gestión de procesos clave en el patrón de comportamiento autista, tales como la actividad motora en el caso de los ganglios basales, cuya alteración provoca movimientos hiperkinéticos y repetitivos [16], y la gestión de las emociones, en el sentido más instintivo, en el caso del sistema límbico.

Además, también muestran una elevada conectividad en la subred los polos temporales izquierdo y derecho, asociados con la dotación de significado semántico a los estímulos auditivos [17]. La alteración en la conectividad a nivel de dichas regiones podría explicar las complicaciones en la interacción social que aquejan a los individuos con TEA.

Por otro lado, también se han hallado dos subredes cerebrales que muestran unos niveles de conectividad significativamente disminuidos en el caso de los sujetos con TEA, con respecto a los sujetos control. En la Figura 4 se pueden observar los diagramas Box and Whiskers que comparan la conectividad entre ambos grupos.

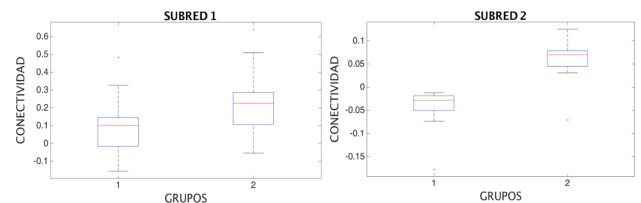


Figura 4. Diagramas Box and Whiskers de las dos subredes obtenidas. Para cada subred, se representa la conectividad del grupo 1 (sujetos con TEA) y la conectividad del grupo 2 (sujetos control).

La Figura 5 muestra las dos subredes donde tiene lugar una menor conectividad en sujetos con TEA.

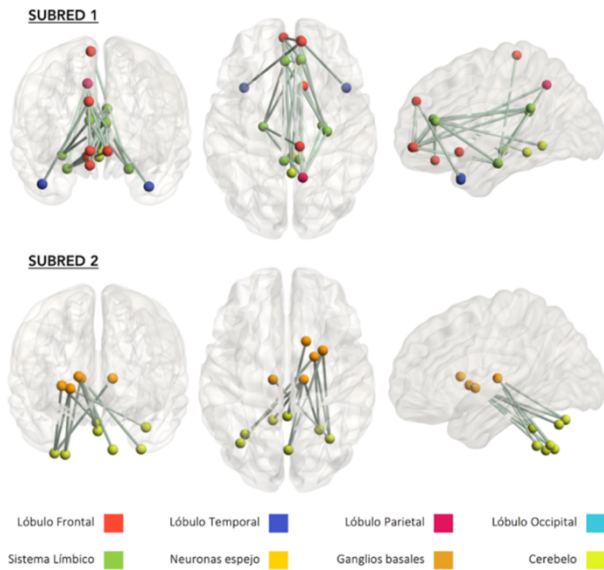


Figura 5. Representación de las dos subredes que muestran hipoconectividad en TEA. De izquierda a derecha, cortes coronal, axial y sagital del cerebro.

En la primera de las dos subredes halladas, se observa una mayor conectividad en los sujetos sanos entre regiones pertenecientes al sistema límbico y el lóbulo frontal. Destaca en esta subred el córtex orbitofrontal, implicado en procesos de toma de decisiones en base a estímulos de tipo recompensa/castigo y, por tanto, muy vinculado a la respuesta emocional. La disrupción de las conexiones a nivel del córtex orbitofrontal tienen como resultado la alteración de funciones cognitivas, emocionales y de comportamiento [18].

Finalmente, la última subred obtenida muestra una elevada conectividad en sujetos control entre nodos pertenecientes a los ganglios basales y el cerebelo, sendas áreas relacionadas con el control del movimiento. Las anomalías en la conectividad del sistema motor podrían estar intensamente relacionadas con la disfunción motora observada en los sujetos afectados por el TEA, manifestada en dificultades en la planificación y ejecución de los movimientos [19].

4. Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que el conectoma de los sujetos con TEA refleja la combinación entre las hipótesis de hiperconectividad e hipoconectividad cerebral. No obstante, estos se deben interpretar con cautela, dada la controversia que suscita la aplicación de GSR en el preprocesado. En el presente trabajo, las correlaciones negativas han sido interpretadas como un indicio de menor grado de interacción entre regiones cerebrales.

En conclusión, el análisis de las subredes que neurológicamente se encuentran conectadas de un modo distinto entre aquellos sujetos afectados por el trastorno y los sujetos control permite ahondar en el establecimiento de las bases neurológicas que rigen el TEA, lo que puede contribuir a su mejor entendimiento y al desarrollo de

terapias específicas que permitan minimizar las dificultades que deben afrontar estos pacientes.

Referencias

- [1] Friston, K. Functional integration and inference in the brain. *Prog. Neurobiol.*, 68(2), pp. 113-143, Oct. 2002.
- [2] Heufel (van den), M. et al. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), pp. 519-534, 2010.
- [3] Nayate, A. et al. Autism and Asperger's disorder: are they movement disorders involving the cerebellum and/or basal ganglia? *Brain Research Bulletin*, 67(4), pp. 327-334, 2005.
- [4] Fombonne, E. The epidemiology of autism: a review. *Psychological Medicine*, 29(4), pp. 769-786, 1999.
- [5] Baron-Cohen, S. et al. Does the autistic child have a 'theory of mind'? *Cognition*, 21(1), pp. 37-46, 1985.
- [6] Gardener, H. et al. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), pp. 700-711, 2011.
- [7] Craddock, C. et al. The Neuro Bureau Preprocessing Initiative: open sharing of preprocessed neuroimaging data and derivatives. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7, 2013.
- [8] Zuo X. et al. CCS: A Connectome Computation System for discovery sciences. *Frontiers in Neuroinformatics*, 8, 2014.
- [9] Murphy, K. et al. The impact of global signal regression on resting-state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage*, 44(3), pp. 893-905, 2009.
- [10] Yan C. et al. A comprehensive assessment of regional variation in the impact of head micromovements on functional connectomics. *Neuroimage*, 76, pp. 183-201, 2013.
- [11] Zalesky, A. et al. Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *Neuroimage*, 53(4), pp. 1197-1207, 2010.
- [12] Xia M. et al. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS ONE* 8: e68910, 2013. Toolbox accesible en: <https://www.nitrc.org/projects/bnv>
- [13] Oberman, L. et al. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Cognitive Brain Research*, 24(2), pp. 190-198, 2005.
- [14] Boisgheueuc, F. et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, 129(12), pp. 3315-3328, 2006.
- [15] Dawson, G. et al. Understanding the Nature of Face Processing Impairment in Autism: Insights from Behavioral and Electrophysiological Studies. *Developmental Neuropsychology*, 27(3), pp. 403-424, 2005.
- [16] Duke University. Researchers pinpoint brain structure that links environmental cues to enhanced focus, 2017. Recuperado el 5 de junio de 2017, a partir de: <http://www.psypost.org/2017/01/researchers-pinpoint-brain-structure-links-environmental-cues-enhanced-focus-47127#prettyPhoto>
- [17] Tsapinski, K. et al. The function of the left anterior temporal pole: evidence from acute stroke and infarct volume. *Brain*, 134(10), pp. 3094-3105, 2011.
- [18] Kringelbach, M. L. The orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, pp. 691-702, 2005.
- [19] Nayate, A. et al. Autism and Asperger's disorder: are they movement disorders involving the cerebellum and/or basal ganglia? *Brain Research Bulletin*, 67(4), pp. 327-334, 2005.