

Redes cerebrais estruturais e funcionais: das conexões à cognição. Um estudo aplicado em Doença Cerebral de Pequenos Vasos

Brain structural and functional networks: from connections to cognition. A study applied to Cerebral Small Vessel Disease

Pedro H. R. da Silva, Renata F. Leoni

*Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia, Departamento de Física, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP, São Paulo, Brasil
Tese de Doutorado
2023*

Resumo

As redes estruturais cerebrais modulares e hierárquicas são especialmente bem adaptadas à integração funcional de processos neuronais locais que sustentam a cognição. De fato, padrões alterados de conectividade anatômica ou funcional foram evidenciados em muitas doenças cognitivas e afetivas, que foram definidas como síndromes de "desconexão". A hipótese central no presente estudo é que a conectividade estrutural restringe, mas não determina a conectividade funcional, e essa relação é a base do desempenho cognitivo. Além disso, as rupturas nas redes estruturais e funcionais estão relacionadas a deficiências cognitivas. Portanto, ao estudar as redes estruturais e funcionais cerebrais, podemos entender melhor como o cérebro funciona e sua relação com a cognição. Procuramos, então, responder a essas perguntas avaliando como a conectividade estrutural está relacionada à conectividade funcional e à cognição em participantes saudáveis e como alterações de conectividade cerebral se relacionam com o desempenho cognitivo em participantes clínicos. Nesse contexto, avaliamos a localização e integração funcional em resposta à execução de uma tarefa cognitiva, o Teste de Modalidades de Símbolos-Dígitos (Symbol Digit Modalities Test, SDMT), que avalia a velocidade de processamento da informação (VPI), adaptada ao ambiente de ressonância magnética (RM). Mais especificamente, nosso objetivo foi investigar como as regiões dentro da rede cerebral de VPI interagem funcionalmente umas com as outras, estudando a conectividade efetiva, definida como a forma como uma região influencia ou causa atividade em outra durante um determinado processo neural e sua conectividade estrutural. Para fins de aplicação clínica, os pacientes com doença cerebral de pequenos vasos (DCPV) são de grande interesse, dado seu impacto na saúde pública global, sua classificação como Síndrome de desconectividade, e as questões em aberto sobre os danos estruturais e funcionais da conectividade que a doença causa, além da alta incidência de déficit de VPI. Nesse caso, avaliamos VPI com uma variação do SDMT: a Tarefa de Substituição de Letras-Dígitos (Letter-Digit Substitution Test, LDST). Foi possível constatar que a rede estrutural restringe, mas não determina a rede funcional de VPI nos participantes saudáveis jovens. Além disso, ao avaliarmos a rede funcional de VPI durante a execução do SDMT, a ativação e conectividade funcional de nós da rede de modo padrão (Default Mode Network, DMN), importante para a saúde cognitiva, foram suprimidas durante a realização do teste de VPI. Além disso, o nó pré-cúneo esquerdo (BA 7) apresentou comportamento modulatório dependente do contexto experimental. Avaliando as associações entre conectividade estrutural e funcional com escores de LDST em pacientes com DCPV, os achados sugeriram que DCPV deve ser considerada uma síndrome global e não localizada. Os efeitos de mediação da conectividade funcional da rede sensorio-motora entre a lesão e os escores do LDST apontam o papel desta rede como uma importante rede funcional afetada neste grupo clínico. Usando uma abordagem de mapeamento lesão-sintoma chamada "Brain disconnectome mapping", descobriu-se que as associações entre probabilidade de desconexão e escores de LDST envolveram áreas cerebrais amplas em pacientes com DCPV não dementes. Além disso, efeitos distintos foram observados conforme a carga de lesão e sua distribuição topográfica. Ambos os estudos com pacientes DCPV, embora com metodologias diferentes, apontam para o achado geral de que a DCPV é uma síndrome de desconectividade com amplo impacto pelo cérebro. Assim, com o desenvolvimento do presente trabalho, investigamos a dinâmica das redes funcionais, sua relação com redes estruturais e desempenho cognitivo em VPI em indivíduos saudáveis, com os achados sugerindo que a rede estrutural restringe, mas não determina a rede funcional. Também avaliamos as alterações de conectividade relacionadas ao desempenho de tarefas de VPI em DCPV, cujos resultados apontam para a importância de avaliar os efeitos das lesões focais na conectividade cerebral para compreender a heterogeneidade de desfechos clínicos.

Palavras-chave: conectividade cerebral; imagens por ressonância magnética funcional; imagens por tensor de difusão; Teste de Modalidades de Símbolos-Dígitos, Tarefa de Substituição de Letras-Dígitos; Doença Cerebral de Pequenos Vasos.

Abstract

Modular and hierarchical brain structural networks are especially well adapted to the functional integration of local neuronal processes that underpin cognition. Altered anatomical or functional connectivity patterns were evidenced in many cognitive and affective diseases, defined as "disconnectivity" syndromes. The central hypothesis in the present study is that structural connectivity constrains but does not determine functional connectivity, and this relationship is the basis of cognitive performance. Furthermore, disruptions in structural and functional networks are related to cognitive impairments. Therefore, by studying the brain structural and functional networks, we can better understand how the brain works and its relationship to cognition. We then sought to answer these questions by assessing how structural connectivity is related to functional connectivity and cognition in healthy participants and how changes in brain connectivity relate to cognitive performance in clinical participants. We evaluated the location and functional integration in response to executing a cognitive task, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), which evaluates the information processing speed (IPS), adapted to the MRI environment. More specifically, we aimed to investigate how regions within the IPS brain network interact functionally, studying effective connectivity, defined as how one region influences or causes activity in another during a given neural process and its related structural connectivity. For clinical application purposes, cerebral small vessel disease (cSVD) patients are of great interest given their impact on global public health, their classification as Disconnectivity Syndrome, and the open questions about the structural and functional disruptions of connectivity that the disease causes and the high incidence of IPS deficit, here evaluated with a variation of the SDMT: the Letter-Digit Substitution Test (LDST). It was possible to verify that the structural network restricts but does not determine the functional network of IPS in young, healthy participants. In addition, when evaluating the IPS functional network during SDMT execution, activation and functional connectivity of nodes in the default mode network (DMN), essential for cognitive health, were suppressed during the performance of the IPS test. In contrast, the left precuneus (BA 7) node showed a modulatory behavior dependent on the experimental context. Assessing the associations between structural and functional connectivity with LDST scores in patients with cSVD, the findings suggested that cSVD should be considered a global rather than a localized syndrome. The mediation effects of the functional connectivity of the sensorimotor network between the lesion and the LDST scores point to the role of this network as another critical functional network affected in this clinical group. Using a lesion-symptom mapping approach called "Brain disconnectome mapping," the associations between the probability of disconnection and LDST scores involved large brain areas in non-demented cSVD patients. Lesion load and its topographical distribution affected the cSVD patients differently. Both studies with cSVD patients, although with different methodologies, point to the general finding that cSVD is a syndrome of disconnection with a broad impact on the brain. Thus, with the development of the present work, we investigated the dynamics of functional networks, their relationship with structural networks, and cognitive performance in IPS in healthy individuals. The findings suggest that the structural network constrains but does not determine the functional network. We also evaluated connectivity alterations related to the performance of IPS tasks in cSVD, whose results point to the importance of assessing the effects of focal lesions on brain connectivity to understand the heterogeneity of clinical outcomes.

Keywords: brain connectivity; functional MRI; diffusion tensor imaging; Symbol Digit Modalities Test; Letter Digit Substitution Test; cerebral Small Vessel Disease.

URL: <https://doi.org/10.11606/T.59.2022.tde-18042022-152058>