

Análisis crítico de los estudios de neuroimagen en relación con el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple

Javier Cruz-Gómez, Antonio Belenguer-Benavides, Javier J. González-Rosa, Ana Simón-Gozalbo, Cristina Forn

Resumen. El estudio y comprensión del deterioro cognitivo en los pacientes de esclerosis múltiple (EM) resulta esencial para entender esta enfermedad. El uso de las técnicas de neuroimagen puede aportar datos a la comprensión de la naturaleza de dichos déficits, así como a su evolución. Durante los últimos años, se ha producido un marcado incremento de trabajos que evalúan la relación entre el deterioro cognitivo de esta población clínica y diversas variables patológicas obtenidas mediante técnicas de neuroimagen clásicas, así como mediante el uso de otros procedimientos de desarrollo más reciente. Los resultados de los estudios que usan técnicas de neuroimagen estructural han revelado la importancia de procesos atróficos en el deterioro cognitivo de la EM. Sin embargo, esta información debe complementarse con la aportada por otros procedimientos más novedosos acerca de alteraciones en la sustancia blanca y en la sustancia gris de 'aparición normal'. Por otra parte, los estudios que han empleado técnicas de resonancia magnética funcional han mostrado la existencia de distintos procesos de neuroplasticidad que pueden enmascarar la relación entre los índices morfológicos de daño cerebral y el rendimiento cognitivo de los pacientes con EM. Estos procesos no deben ignorarse, en tanto que pueden compensar las alteraciones cognitivas de esta población clínica. El presente trabajo de revisión intenta aportar una visión crítica e integradora de los estudios dedicados a evaluar la relación entre el deterioro cognitivo de la EM y diferentes tipos de información aportados por las técnicas de neuroimagen.

Palabras clave. Alteraciones cognitivas. Esclerosis múltiple. Neuroplasticidad. Patología cerebral. RM. RMf.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad de etiología autoinmune con posterior degeneración en la que se ven afectadas tanto las funciones motrices y sensitivas como las cognitivas, destacando también otros síntomas característicos de esta enfermedad, como la fatiga o la depresión. Los déficits cognitivos constituyen un aspecto clínico importante en la expresión de la enfermedad, afectando a alrededor del 65% de pacientes con EM. Dichas alteraciones resultan en un perfil neuropsicológico característico y bastante homogéneo, cuyos rasgos más destacados son un enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información, así como la alteración de las funciones de atención, memoria y ejecutivas [1,2]. En la actualidad, el deterioro cognitivo se considera un marcador más de la evolución de la enfermedad [3,4] y, por lo tanto, su estudio y comprensión resulta esencial para poder entender de forma global el desarrollo de la EM.

Durante los últimos años, el estudio de los déficits cognitivos de esta población clínica se ha visto

apoyado y reforzado por el uso de las técnicas de neuroimagen. Sin embargo, la relación entre las alteraciones cognitivas y los hallazgos patológicos es compleja y, por el momento, no ha aportado resultados concluyentes. La falta de resultados esclarecedores acerca de la relación entre deterioro cognitivo en pacientes con EM y alteraciones cerebrales puede deberse a diversas causas, de entre ellas posiblemente dos sean las más importantes. En primer lugar, no todas las técnicas de neuroimagen son capaces de reflejar la diversidad de los cambios patológicos de esta enfermedad. Así pues, las correlaciones observadas entre alteraciones cognitivas y variables clínicas, como la carga lesional o el grado de atrofia, son modestas y poco concluyentes [5-7]. En este sentido, actualmente existen otras técnicas cuantitativas de neuroimagen que ayudan a detectar una posible presencia de anomalías en lo que se denomina sustancia blanca o gris 'aparentemente normal' [8]. Finalmente, hay que añadir la diversidad metodológica en los distintos trabajos realizados con pacientes con EM, lo que dificulta las conclusiones acerca de la relación entre el deterioro cognitivo y la patología cerebral.

Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología; Universitat Jaume I (J. Cruz-Gómez, C. Forn). Sección de Neurología; Hospital General de Castellón de la Plana (A. Belenguer-Benavides, A. Simón-Gozalbo); Castellón, España. Neurophysiology Unit; Institute of Experimental Neurology; Hospital San Raffaele; Milán, Italia (J.J. González-Rosa).

Correspondencia:

Dra. Cristina Forn. Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología. Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Universitat Jaume I. Campus Riu Sec. E-12071 Castellón.

E-mail:

forn@psb.uji.es

Financiación:

Fundación Dávalos Fletcher y proyecto Bancaja (ref. P11A2010-07), en referencia a distintos trabajos destinados al estudio del deterioro cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple mediante técnicas de neuroimagen.

Aceptado tras revisión externa: 27.05.11.

Cómo citar este artículo:

Cruz-Gómez J, Belenguer-Benavides A, González-Rosa JJ, Simón-Gozalbo A, Forn C. Análisis crítico de los estudios de neuroimagen en relación con el rendimiento cognitivo en pacientes con esclerosis múltiple. Rev Neurol 2011; 53: 337-50.

© 2011 Revista de Neurología

El presente artículo de revisión pretende describir e integrar los hallazgos de distintos estudios publicados durante los últimos años, dedicados a la comprensión del deterioro cognitivo de la EM mediante la utilización de distintas técnicas y herramientas de neuroimagen. A pesar de la diversidad metodológica que, como se ha comentado con anterioridad, caracteriza a la mayoría de trabajos, el objetivo final de este artículo es aportar una visión global y crítica de los resultados obtenidos hasta el momento en referencia a la comprensión del deterioro cognitivo de la EM.

Uso de técnicas de resonancia magnética estructural en el estudio del deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple

La resonancia magnética (RM) estructural se ha convertido en los últimos años en una técnica fundamental en el diagnóstico de la EM. Esta técnica permite en la práctica clínica, y de forma no invasiva, no sólo ayudar al diagnóstico de la enfermedad, sino también a monitorizar su evolución. En cuanto a su utilización en el campo del estudio del deterioro cognitivo de estos pacientes, el objetivo final de la mayoría de estudios ha sido el de correlacionar la ejecución de distintas pruebas cognitivas con distintas variables de RM.

Una de las variables más estudiadas ha sido el volumen lesional, normalmente en secuencias potenciadas en T_2 , las cuales han mostrado su utilidad en el estudio de la historia natural de la EM [9]. Rao et al [10] realizaron uno de los trabajos pioneros, en el cual se observaron correlaciones entre el volumen total de lesión y alteraciones en diversos tests neuropsicológicos. Posteriormente, otros autores han utilizado esta misma variable, pero medida a nivel regional, con el objetivo de establecer posibles correlaciones entre lesiones en zonas anatómicas específicas y alteraciones cognitivas concretas. Swirsky-Sacchetti et al [11] encontraron una relación entre el volumen lesional medido a la altura del lóbulo frontal y tests neuropsicológicos que valoraban funciones ejecutivas. Estos resultados han sido corroborados en estudios posteriores [12,13]. Aunque estos estudios aportan indicios acerca de una posible relación entre lesiones frontales y menor rendimiento en funciones ejecutivas, los datos se mostraban poco consistentes y, en algunos casos, las correlaciones desaparecían cuando dichos resultados eran controlados por el volumen lesional total [14,15]. En este sentido, hay que destacar que la localización de las lesiones en la EM es sumamente heterogénea, pero

no es del todo aleatoria. Así pues, se ha observado una mayor carga lesional en los lóbulos frontales y parietales respecto a otras zonas anatómicas [16,17]. Estos datos dan a entender que el volumen lesional de estas regiones refleja en gran medida la carga lesional total en los pacientes con EM y, por lo tanto, el significado de estas correlaciones con tests concretos de funciones ejecutivas no resulta del todo específico ni concluyente.

En cuanto a las lesiones frontales y parietales, dos son los tests cognitivos que muestran una mejor correlación con las lesiones observadas en estas zonas: el *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) y el *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) [16, 17]. Ambas tareas se han mostrado sensibles a la valoración y monitorización del deterioro cognitivo de la EM [18,19], y requieren durante su ejecución la activación del circuito frontoparietal [18] y la correcta integridad de las vías de la sustancia blanca que conectan ambos lóbulos [20]. Estas áreas se encuentran también involucradas en tareas de memoria de trabajo, función cognitiva que se encuentra normalmente alterada en pacientes con EM y cuya capacidad de ejecución se encuentra íntimamente relacionada con la velocidad del procesamiento de la información [21].

Por otra parte, utilizando otra prueba sensible a la velocidad del procesamiento (como la tarea de Sternberg), Archibald et al [22] observaron una correlación consistente entre este déficit cognitivo y el volumen total de lesión a la altura de la fosa posterior, sugiriendo estos autores que el daño en esta zona anatómica contribuye al enlentecimiento en la velocidad del procesamiento de la información tan característico de estos pacientes.

Actualmente, el estudio del deterioro cognitivo y su relación con variables anatómicas no se limita al volumen lesional. Como se ha comentado anteriormente, la patología de la EM implica pérdida de sustancia gris, entendiéndose en términos de lesiones focales, anormalidades 'difusas' y pérdida irreversible del tejido u atrofia [23]. Las lesiones crónicas hipointensas observadas en secuencias potenciadas en T_1 conocidas como 'agujeros negros' (del inglés, *black holes*) revelan áreas donde se ha producido una grave desmielinización y, en consecuencia, una pérdida axonal [24]. Aun así, la definición de lo que se considera un 'agujero negro' es arbitraria e inespecífica y sujeta a la técnica de RM utilizada. En este sentido, los trabajos encaminados al estudio de la relación entre este tipo de lesiones y el deterioro cognitivo han observado resultados similares a los que estudiaban la correspondencia con las lesiones hiperintensas observadas en T_2 [6].

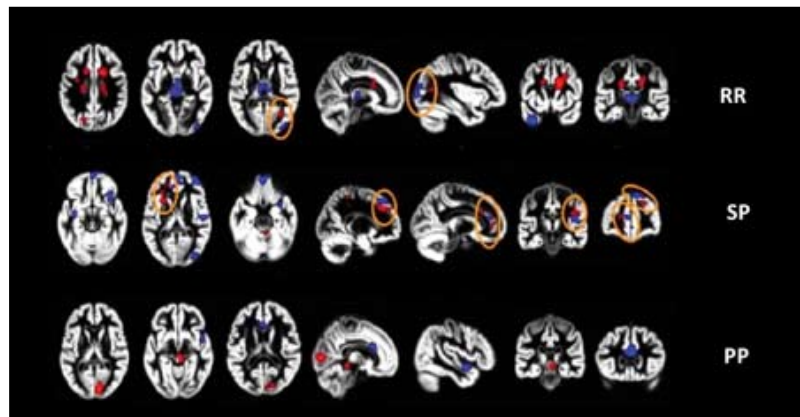
Por otra parte, varios autores han mostrado una relación (también moderada) entre distintas variables relacionadas con la atrofia cerebral y pruebas cognitivas. En un estudio longitudinal [7], se describió una mayor pérdida del parénquima cerebral en pacientes que presentaban deterioro cognitivo respecto a los preservados cognitivamente. Los resultados de este estudio también mostraron una correlación positiva entre la pérdida de parénquima cerebral y el volumen lesional observado en secuencias T_1 y T_2 , que fue más significativa en el seguimiento longitudinal de los pacientes (dos años después). Posteriormente, otros autores han observado también una estrecha relación entre el rendimiento del PASAT, SDMT y pruebas que medían el aprendizaje verbal con la dilatación del tercer ventrículo, medida también relacionada con el grado de atrofia cerebral [25]. Estos resultados positivos entre la dilatación del tercer ventrículo y el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas en pacientes con EM se han replicado posteriormente [26-28]. El valor predictivo de la dilatación del tercer ventrículo en el deterioro cognitivo de la EM podría explicarse por su proximidad anatómica al tálamo. La atrofia talámica parece ser un marcador relevante del proceso degenerativo de la EM, presentando esta estructura un menor volumen en pacientes con EM desde fases tempranas de la enfermedad [29], incluso en pacientes que presentan un síndrome clínico aislado [30]. En este sentido, el tálamo es una estructura crucial que se encuentra interconectada con amplias zonas corticales y subcorticales del cerebro. Estas conexiones reflejan largos tractos de sustancia blanca y, por lo tanto, son susceptibles al proceso desmielinizante característico de la EM, que junto con el proceso de degeneración walleriana, contribuye a la atrofia de estructuras subcorticales en estos pacientes [25], relacionándose además con un peor funcionamiento cognitivo general [31].

Otra de las variables que se ha relacionado con una posible causa de déficits cognitivos ha sido la reducción del volumen neocortical. Los pacientes considerados cognitivamente deteriorados (atendiendo a unos criterios preestablecidos) mostraban una reducción del volumen cortical respecto a los no deteriorados [32-34]. Esta pérdida de volumen en los pacientes con deterioro cognitivo muestra también una relación con el volumen lesional cortical [34]. Estos resultados refuerzan la idea de que las alteraciones en la sustancia gris (lesiones corticales y atrofia) son clínicamente relevantes y contribuyen, de forma significativa, al desarrollo del deterioro cognitivo en la EM [34,35].

Trabajos más recientes han utilizado los análisis de la morfometría basada en vóxel para el estudio de la atrofia cerebral de la EM. Este acercamiento metodológico aporta información no sólo de un posible grado de atrofia en los tejidos cerebrales, sino también de su localización topográfica. Un estudio reciente desarrollado por Riccitelli et al [36] muestra diferencias en el grado de atrofia de la sustancia gris entre pacientes con y sin deterioro cognitivo, atendiendo a distintos fenotipos de la enfermedad. En primer lugar, estos autores observan un mayor grado de atrofia en la sustancia gris en pacientes con deterioro cognitivo respecto a pacientes sin deterioro cognitivo. Un segundo resultado muestra la existencia de un perfil de atrofia en la sustancia gris diverso para los distintos fenotipos de expresión de la enfermedad. Así, los pacientes con deterioro cognitivo y diagnóstico de EM secundaria progresiva muestran un mayor grado de atrofia respecto a los pacientes con EM primaria progresiva deteriorados cognitivamente. Además, este patrón también se cumple cuando los pacientes con EM remitente recurrente son comparados con los pacientes con EM primaria progresiva (observándose un mayor grado de atrofia en sustancia gris en pacientes con EM remitente recurrente). Estos datos muestran que los pacientes con EM remitente recurrente y EM secundaria progresiva con deterioro cognitivo forman un grupo más homogéneo en relación con la patología cerebral observada que los pacientes con la forma de expresión primaria progresiva. Otra diferencia que se debe destacar entre estos tres grupos de pacientes es que los fenotipos de expresión remitente recurrente y secundaria progresiva muestran un paralelismo o correspondencia entre las lesiones de sustancia blanca y la atrofia en sustancia gris que no se observa en los pacientes con EM primaria progresiva (Fig. 1). En este sentido, y como conclusión a los resultados del estudio [36], parece ser que los pacientes con EM remitente recurrente y EM secundaria progresiva muestran un patrón de deterioro cerebral similar, en el que probablemente primero aparecen las lesiones en la sustancia blanca que posteriormente dan lugar a la degeneración axonal, dando como resultado final una atrofia observable en la sustancia gris. Otros resultados también han mostrado un mayor grado de atrofia en pacientes con EM secundaria progresiva respecto a pacientes con EM remitente recurrente (ambos grupos con deterioro cognitivo), lo que sugiere que la progresión de la enfermedad se relaciona con una mayor degeneración cerebral [32,35].

Por otra parte, aunque las técnicas vóxel a vóxel pueden aportar una información más detallada so-

Figura 1. Imágenes presentadas en convención neurológica (derecha es derecha). Distribución de las lesiones observadas en una secuencia T_2 en distintos grupos de pacientes de esclerosis múltiple (EM) (rojo) y atrofia en la sustancia gris (azul). La imagen superior muestra la distribución de las lesiones y atrofia en un grupo de pacientes con EM con fenotipo remitente recurrente, la imagen central muestra la misma distribución en un grupo de pacientes con EM secundaria progresiva, y la imagen inferior en un grupo de pacientes con EM primaria progresiva. Hay que destacar la relación topográfica entre las lesiones y la atrofia en el grupo de pacientes con fenotipo remitente recurrente y secundario progresivo, no observable en el grupo de pacientes con EM primaria progresiva. Imagen adaptada de [36].



bre la relación entre variables cerebrales y déficits cognitivos, otro trabajo [37] muestra cómo un menor rendimiento cognitivo en pacientes con EM en distintas pruebas puede predecirse mediante medidas generales de atrofia difusa, en comparación con medidas anatómicamente más precisas. Los autores de este estudio mostraron una correlación consistente entre los niveles de ejecución de la prueba PASAT y la disminución del volumen global de sustancia gris, pero no pudieron demostrar ninguna correlación significativa entre distintas pruebas cognitivas y las medidas de atrofia vóxel a vóxel. En cualquier caso, y aunque según los autores estos resultados podrían relacionarse con el carácter difuso del daño cerebral característico de los pacientes con EM [37], es necesario mencionar que la muestra utilizada fue relativamente pequeña, por lo que los resultados no pueden considerarse concluyentes respecto a la utilidad clínica de las técnicas de atrofia general respecto a las técnicas de estudio vóxel a vóxel.

La capacidad de aprendizaje y codificación de la información se encuentra alterada en muchos de los pacientes con EM [38]. Algunos estudios se han dirigido a elucidar una posible relación entre alteraciones estructurales en el hipocampo y el rendimiento en pruebas de aprendizaje y memoria a lar-

go plazo (tanto verbal como espacial). En este sentido, se ha observado atrofia hipocampal bilateral (especialmente en la zona CA1) en pacientes con EM (tanto de curso remitente recurrente como secundaria progresiva), que además correlacionaba con una peor ejecución de una tarea de aprendizaje de palabras [39]. En otro trabajo posterior [35], se obtuvieron resultados similares en relación con el número de lesiones en el hipocampo y el rendimiento en una tarea de memoria visuoespacial.

En resumen, parece que existe una relación moderada entre el volumen lesional (medido en T_1 y T_2) y el rendimiento cognitivo en pacientes con EM. Esta relación moderada puede deberse a que esta variable no refleja la diversidad patológica de esta enfermedad. En este sentido, la atrofia observada en la sustancia gris se relaciona de forma más consistente con el deterioro cognitivo de la EM, aunque se necesitan más estudios al respecto, sobre todo utilizando técnicas morfométricas más avanzadas (morfometría vóxel a vóxel), que evidencien atrofia en la sustancia blanca y gris de estructuras anatómicas concretas. En referencia a la localización topográfica, aunque las lesiones en la sustancia blanca se presentan de forma dispersa, existen evidencias que indican que las áreas frontales y parietales son más sensibles a la ubicación de dichas lesiones, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, las cuales parecen provocar una disrupción de las vías de la sustancia blanca que conectan ambas zonas corticales (frontales y parietales), causando un enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información, déficit cognitivo característico de estos pacientes [40]. Como veremos en el apartado de neuroimagen funcional, las tareas cognitivas como el PASAT, que reclutan durante su ejecución estas áreas corticales, se muestran sensibles a la valoración del deterioro cognitivo de la EM.

Nuevas técnicas de neuroimagen estructural en el estudio del deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple

Los estudios descritos hasta el momento en los cuales se ha utilizado la técnica estructural convencional de RM muestran sólo una relación moderada entre distintas variables patológicas (volumen lesional, dilatación ventricular, pérdida de volumen neocortical, etc.) respecto a las alteraciones cognitivas en los pacientes con EM. Durante los últimos años, se están realizando diversos estudios mediante la utilización de otras técnicas que permiten detectar de forma más específica y sensible aquellas

lesiones macro y microscópicas derivadas de la destrucción de la mielina o del daño axonal, incluso en áreas cerebrales de 'aparición normal'.

La transferencia por magnetización (TM) es una técnica cuantitativa de RM cuyo mecanismo se basa en el intercambio de magnetización entre los protones de las moléculas de agua y aquellos que forman parte de macromoléculas grandes y con poca movilidad (p. ej., mielina), ofreciendo un valor indirecto de la concentración de mielina en el parénquima encefálico [6]. Una disminución de la relación de TM en los pacientes refleja lesiones crónicas en las que existe una grave desmielinización. En lesiones agudas también se observa esta reducción, pero en estos casos son el reflejo de un edema intersticial que forma cavidades en el parénquima cerebral y que, en muchas ocasiones, son reversibles en el tiempo [41].

En general, se ha observado una mejor correlación entre una reducción de la relación de TM en pacientes con EM y diversas variables clínicas [42, 43]. En el estudio desarrollado por Rovaris et al [13] se observó una relación entre lesiones frontales y funciones ejecutivas, pero también que los pacientes con deterioro cognitivo mostraban una reducción de los valores de TM respecto al grupo de pacientes cognitivamente preservados. Estas diferencias en la media de la relación de TM entre pacientes con y sin deterioro cognitivo también se observaron en un estudio posterior [43], en el que esta medida (relación media de disminución de TM) era la que mejor se asociaba al deterioro cognitivo. Resultados similares fueron descritos en otra investigación [44], mostrando que las relaciones de TM diferían entre los pacientes que mostraban un mayor grado de deterioro cognitivo respecto a aquellos con deterioro cognitivo leve o sin signos de deterioro cognitivo. Además, en este trabajo también se encontró una buena correlación entre las medidas de TM y diversos tests neuropsicológicos [44]. La relación entre disminución de medidas de TM y tests neuropsicológicos se ha observado en otros estudios longitudinales, de tal forma que aquellos pacientes con un menor nivel de TM basal evolucionaban cognitivamente peor que aquellos pacientes con niveles de TM basales más altos [45,46].

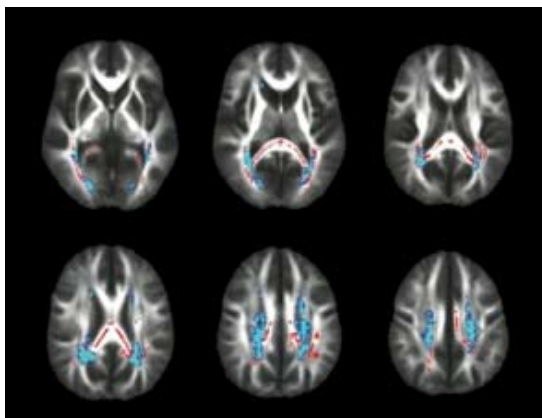
Las imágenes obtenidas mediante la técnica de tensor de difusión permiten cuantificar el grado de anisotropía de los protones de moléculas de agua *in vivo* y detectar cambios microestructurales en los tejidos. El estado de difusión anisotrópica está relacionado con la direccionalidad del agua y la integridad de los tractos de fibras de sustancia blanca del tejido cerebral. Así, los haces muy densos de fibras

nerviosas muestran un mayor grado de anisotropía, mientras que la sustancia gris tiene menor difusión anisotrópica [47]. En el caso de la EM, esta técnica se ha mostrado sensible a la alteración en la sustancia blanca 'aparentemente normal', y es capaz de documentar daño en la corteza cerebral cuya repercusión clínica parece ser más significativa que el volumen lesional visible en T₂ [48,49]. Los distintos parámetros cuantitativos computables mediante valores propios derivados del análisis de tensor de difusión, como el coeficiente de difusividad media, se encuentran aumentados en la EM, mientras que el coeficiente de anisotropía fraccionada se encuentra disminuido, reflejando estos datos el grado de alineamiento de los tractos de fibras, así como su integridad estructural [48,50].

En uno de los estudios preliminares de tensor de difusión y deterioro cognitivo, se observó una correlación moderada entre la ejecución en diversos tests neuropsicológicos, como el SDMT, el test de fluencia verbal (fonética y semántica) o el test de aprendizaje visoespacial (*10/36 spatial recall*) y variables como el promedio de difusividad media y el promedio de la sustancia blanca y gris aparentemente normal. Hay que añadir que el SDMT y los tests de fluencia verbal (no así el de memoria visoespacial) también correlacionaron con otras variables clínicas de interés, como el volumen lesional observado en T₁ y T₂, así como con el promedio de difusividad media del volumen total lesionado [50]. Por otra parte, la ejecución de la tarea PASAT en pacientes con EM remitente recurrente ha mostrado correlaciones significativas con el aumento de la difusividad media en el cuerpo calloso [48], o disminución de los niveles de anisotropía fraccionada en los haces frontolaterales [51]. Resultados similares también se han descrito en pacientes diagnosticados de EM benigna, en los cuales se observó una correlación entre ejecución del PASAT y disminución de anisotropía fraccionada, así como aumento de la difusividad media en el cuerpo calloso [52]. Estas correlaciones entre la ejecución del PASAT y una disminución de la anisotropía fraccionada en diversos tractos de la sustancia blanca 'aparentemente normal' también se han observado en un estudio reciente [53] (Fig. 2). En este trabajo, otros tests neuropsicológicos como el test de fluencia verbal y aprendizaje y memoria a largo plazo, tanto verbal como espacial, también correlacionaron (al igual que la tarea PASAT) con un aumento de anisotropía fraccionada en diversos tractos cerebrales de pacientes con EM remitente recurrente [53].

Finalmente, otros autores han comprobado que la información cuantitativa aportada por las técni-

Figura 2. Imágenes presentadas en convención radiológica (derecha es izquierda). La imagen muestra los tractos de sustancia blanca (rojo) que muestran una correlación con la ejecución de la tarea PASAT en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente. Imagen adaptada de [53].



cas de espectroscopía, como la disminución de los niveles del metabolito N-acetil aspartato (NAA) –que aparece predominantemente en placas crónicas y refleja destrucción neuronal–, puede ser también un buen predictor del rendimiento cognitivo en pacientes con EM [54,55]. Utilizando esta técnica, se muestran correlaciones significativas entre tests neuropsicológicos de aprendizaje verbal y planificación y disminuciones del NAA en zonas de la sustancia blanca periventricular [56], y un menor rendimiento en pruebas de memoria y disminución del NAA asociada al cíngulo anterior [57]. Por otra parte, se ha asociado la peor ejecución en tests atencionales de escucha dicótica en pacientes con EM, con disminuciones en el NAA en la zona del sistema atencional activador del *locus coeruleus* [58].

Así pues, los estudios con estas técnicas más avanzadas aportan datos significativos en relación con el deterioro cognitivo de la EM. En cuanto a la disminución de los niveles de TM y su relación con el rendimiento cognitivo, los resultados son claros y contundentes, reflejando los bajos niveles de TM atrofia cerebral que se asocia con un menor rendimiento cognitivo. En cuanto a la sustancia blanca aparentemente normal, ésta también parece mostrar resultados prometedores, con diversos estudios que muestran una correlación entre esta variable y el rendimiento en el test PASAT que, como hemos dicho anteriormente, se muestra sensible al

deterioro cognitivo de la EM. Respecto al uso de la espectroscopia, esta técnica ha sido menos usada, por lo que los datos sobre su utilidad en el estudio del deterioro cognitivo de esta población clínica son escasos.

Uso de técnicas de resonancia magnética funcional en el estudio del deterioro cognitivo de la esclerosis múltiple

El estudio del deterioro cognitivo de la EM mediante el uso de técnicas de neuroimagen implica también el uso de la RM funcional (RMf). Esta técnica permite observar el funcionamiento cerebral durante la ejecución de diversos procesos cognitivos y motores, y ha notificado cambios en la organización funcional de pacientes con EM respecto a sujetos sanos.

Diversos trabajos realizados hasta la fecha mediante esta técnica han utilizado el PASAT como tarea cognitiva objeto de estudio. Esto se debe a que esta prueba se muestra sensible a la detección del enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información que, como hemos introducido anteriormente, es una de las alteraciones cognitivas características de esta población clínica [18,21]. La velocidad del procesamiento de la información se podría considerar un rasgo cognitivo subyacente a otras funciones cognitivas, como es el caso de la memoria de trabajo, y no una función cognitiva en sí misma. De este modo, durante la ejecución del PASAT, los sujetos deben sumar diversos números (que van del uno al nueve) y que se presentan de forma aleatoria con un intervalo interestimular concreto (normalmente 3 o 2 s). Para realizar de forma eficaz el PASAT, se necesita una buena capacidad de memoria de trabajo para retener los números y manipularlos, a la vez que se requiere rapidez en la manipulación/cálculo mental de estos estímulos. En referencia a las bases anatómicas implicadas en la alteración de la velocidad del procesamiento en pacientes con EM, se argumenta que este enlentecimiento es el resultado de la desmielinización de la sustancia blanca. Como hemos visto y se ha introducido con anterioridad, se han descrito un mayor número de lesiones en zonas anatómicas frontales y parietales, las cuales se describen como las responsables de una alteración de las vías de conexión de sustancia blanca de larga distancia, afectando a la transmisión de la información y dando como resultado el enlentecimiento característico de esta población clínica [20]. En este sentido, aquellas pruebas cognitivas (como es el caso del PASAT) que re-

clutan las áreas frontales y parietales relacionadas con la memoria de trabajo y necesitan una correcta conexión entre ambas zonas anatómicas, parecen ser pruebas que requieren, además, una adecuada velocidad del procesamiento, y, por lo tanto, serán también pruebas válidas para la monitorización del deterioro cognitivo de la EM.

Utilizando distintas opciones metodológicas de la tarea PASAT (visual o auditiva, con respuesta verbal, mental o motora), se ha observado una mayor activación del córtex frontal y, en ocasiones, también parietal en pacientes con EM en comparación a los participantes sanos [59-62]. Destacan los resultados replicados en dos estudios [59,61] en los que, utilizando el PASAT auditivo-verbal (similar al utilizado en la práctica clínica), se observaron activaciones compensatorias en pacientes con EM remitente recurrente con una correcta ejecución de la tarea, focalizadas en las áreas prefrontales, especialmente en el giro frontal inferior, área funcionalmente relacionada con el bucle fonológico de la memoria de trabajo (Figs. 3 y 4). En referencia a estos estudios, podemos considerar como 'compensatorias' las áreas de sobreactivación observadas en el grupo de pacientes con EM ya que, en ambos casos, este grupo tenía un rendimiento normal y comparable al grupo de sujetos sanos en la tarea objeto de estudio (PASAT). Es importante destacar el hecho de que la 'sobreactivación' observada en los estudios de neuroimagen funcional debe ir acompañada de una correcta ejecución de la tarea para poder ser considerada 'compensatoria' de un posible déficit funcional asociado a la patología cerebral.

También se ha observado una relación consistente entre el incremento de actividad cerebral en pacientes durante la ejecución del PASAT y variables patológicas. En este sentido, se ha mostrado una relación entre activaciones compensatorias en pacientes diagnosticados de síndrome clínico aislado y alteraciones patológicas en la sustancia blanca (sustancia blanca de apariencia normal medida en valores TM) [63]. Estos resultados sugieren que existe una asociación entre el incremento de actividad cerebral y alteraciones en la sustancia blanca en pacientes con EM de reciente diagnóstico.

Otros trabajos han utilizado uno de los paradigmas experimentales más populares en el estudio de la memoria de trabajo, como es la tarea *n back*. La tarea experimental *n back* (al igual que la tarea PASAT) activa el circuito cerebral frontoparietal relacionado con la memoria de trabajo y además permite variar la carga cognitiva o, dicho de otro modo, la cantidad de estímulos que el sujeto evaluado debe manipular mentalmente. Atendiendo a estas

Figura 3. Imágenes presentadas en convención radiológica (derecha es izquierda). Activaciones compensatorias observadas en el giro frontal inferior izquierdo en un grupo de pacientes de esclerosis múltiple con curso remitente recurrente durante la realización de la tarea PASAT. Imagen adaptada de [62].

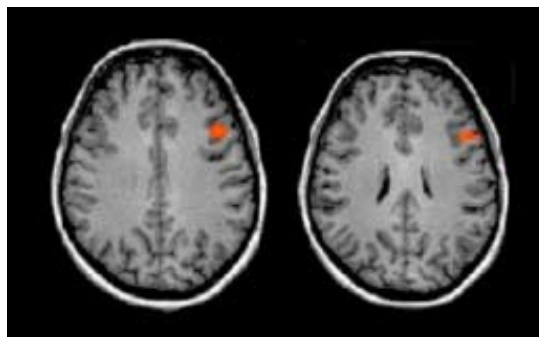
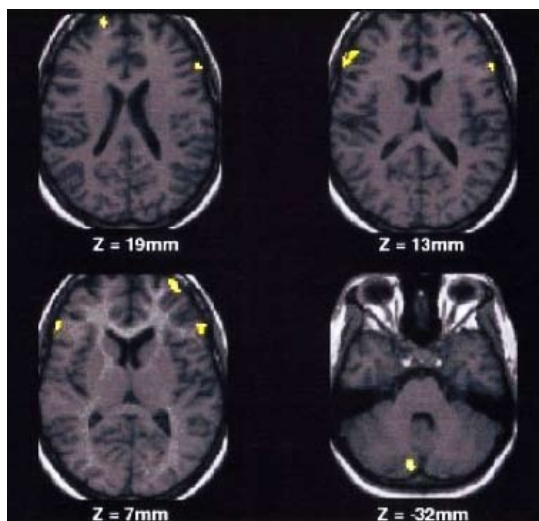


Figura 4. Imágenes presentadas en convención neurológica (derecha es derecha). Activaciones compensatorias observadas en un grupo de pacientes con esclerosis múltiple de reciente diagnóstico durante la realización de la tarea PASAT. Se observan activaciones en el córtex frontopolar derecho, giro prefrontal inferior bilateral y cerebelo derecho. Imagen adaptada de [60].



posibilidades, la presentación de la tarea varía desde el *0 back*, en el cual se debe responder a un estímulo determinado; el *1 back*, donde el participante debe responder cuando el estímulo presentado sea igual al presentado con anterioridad; el *2 back*, en el

que el participante debe responder cuando el estímulo presentado sea igual al presentado dos veces antes; y, finalmente, el 3 *back*, en el que el participante debe responder cuando el estímulo presentado sea igual al presentado tres veces con anterioridad. Esta manipulación respecto al incremento de los estímulos permite estudiar la diversidad cerebral entre pacientes y controles en relación con la necesidad de utilizar una mayor o menor carga de recursos cognitivos.

De forma similar a la tarea PASAT, varios autores han observado una mayor activación en zonas frontales y parietales (relacionadas con la memoria de trabajo) en pacientes con EM en relación con participantes control [64-69]. En uno de los primeros trabajos realizados, se observaron activaciones compensatorias en pacientes con EM respecto al grupo de participantes sanos durante la ejecución de la tarea 2 *back* (así como tareas atencionales), pero sólo en aquellos pacientes con presencia de deterioro cognitivo considerado 'leve' (atendiendo a la ejecución en las tareas de RMf). En cambio, aquellos pacientes con deterioro cognitivo considerado 'grave' (peor rendimiento en las tareas de RMf) no presentaron (en ninguna de las tareas utilizadas en el estudio) más áreas activadas en relación con el grupo control [63]. Estos datos, junto con otros trabajos en los que se seleccionan los pacientes atendiendo a la correcta ejecución de la tarea [60,62,65], refieren que la 'sobreactivación' observada en los pacientes está relacionada con el rendimiento eficiente de dichas tareas, de modo que sólo se observan activaciones 'compensatorias' en pacientes con un rendimiento conductual eficiente, mientras que aquellos pacientes con una ejecución de la tarea deficitaria no presentan actividad en áreas cerebrales adicionales en comparación con el grupo de sujetos sanos [64].

Interesantes son los resultados en referencia al aumento de carga de memoria de trabajo y sobreactivación observados en los pacientes con EM. En general, se espera que los participantes (tanto pacientes como controles) muestren un aumento de activación a medida que aumenta la carga de memoria de trabajo (aumento de los recursos cognitivos necesarios para la realización de la tarea), sobre todo en las áreas frontales relacionadas con el ejecutivo central de la memoria de trabajo [69-71]. Teniendo en cuenta que los pacientes con EM con una correcta ejecución de la tarea sobreactivan distintas áreas cerebrales (activaciones compensatorias en referencia al grupo control), se esperaría encontrar una mayor activación en pacientes con EM respecto a los participantes sanos, sobre todo durante

aquellas tareas que requieren una mayor carga cognitiva (es decir, durante la ejecución de las tareas 2 *back* o 3 *back*). Sin embargo, la mayoría de trabajos muestra resultados opuestos, es decir, una respuesta de sobreactivación en los pacientes (respecto a un grupo de participantes sanos) durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo que requieren menor demanda cognitiva (1 *back*) y una disminución de la activación en los pacientes durante tareas de mayor demanda cognitiva (2 *back* y 3 *back*) [68,69]. Estos resultados parecen mostrar que los pacientes con EM muestran su activación máxima en tareas de menor carga cognitiva [68], mientras que en el grupo de pacientes sanos existe un incremento creciente de activación proporcional a la dificultad de la tarea. Otros autores proponen el concepto de 'saturación' de la actividad cerebral para explicar estos efectos de menor activación en el grupo de pacientes sólo observables en las tareas que requieren mayor carga cognitiva [69].

Al igual que se han observado diferencias en relación con la activación cerebral en los pacientes con EM, también se han observado patrones de deactivación distintos en el grupo de pacientes con EM en comparación a los sujetos sanos. El estudio de la alteración de los procesos de deactivación en esta población clínica se centra en el concepto de la 'red neuronal por defecto'. Este método de RMf describe la proyección de imagen funcional de distintas áreas cerebrales en relación con la inactividad o reposo (*resting*) del cerebro, permaneciendo los sujetos inmóviles y con los ojos cerrados sin realizar ningún tipo de tarea [72,73]. Durante este estado de inactividad o *resting*, existe un patrón de deactivación que es inversamente proporcional al patrón de activación observado durante la realización de tareas, el cual se encuentra alterado en distintas patologías cerebrales. En relación con este proceso, un estudio reciente desarrollado por Rocca et al [74] sugiere que la disfunción de los componentes anteriores (córtex prefrontal y cíngulo anterior) observados en la 'red neuronal por defecto' durante un período de *resting* se relaciona con la alteración cognitiva observada en pacientes con EM con fenotipo primaria progresiva.

Otros autores [75] proponen que los procesos de sobreactivación observados a nivel prefrontal y deactivación cerebral se encuentran modulados no sólo por la dificultad de la tarea o el proceso degenerativo de la enfermedad, sino también por su 'reserva cognitiva'. El concepto de 'reserva cognitiva' se define como un mecanismo que vincula los niveles educativos bajos con un mayor riesgo de padecer un proceso neurodegenerativo. Por otro lado, la

competencia del cerebro para tolerar mejor los efectos de la patología degenerativa puede ser el resultado de una habilidad innata o de los efectos de las experiencias vividas, tales como la educación, el cociente intelectual o la ocupación laboral [76,77]. Basándose en resultados preliminares, los autores de este trabajo [75] proponen que una mayor actividad del córtex prefrontal (observada en pacientes con EM para ejecutar tareas al mismo nivel que el grupo control), así como una disminución de la actividad de la 'red neuronal por defecto', son indicadores de una ineficiencia cerebral asociada a enfermedades cerebrales, y que aquellos pacientes con mayor 'reserva cognitiva' o un mayor cociente intelectual mostrarán un patrón contrario (parecido al de los sujetos sanos). Utilizando como objeto de estudio la tarea *n back*, nos muestran que el enriquecimiento intelectual se asocia positivamente con una mayor actividad durante el estado de reposo y de forma negativa con la activación de las áreas frontales durante la realización de la tarea *n back* que requiere mayor carga cognitiva.

La tarea *n back* también se ha utilizado para estudiar la conectividad entre áreas en pacientes con EM [78]. Este estudio en concreto señala además la importancia de atender a una variable a menudo ignorada, como es la estrategia de afrontamiento que debe utilizar cada sujeto durante la ejecución de la tarea. Atendiendo a esta variable, los autores señalan que las diferencias interindividuales en cuanto a la estrategia utilizada por los distintos participantes puede dar lugar a patrones de activación cerebral diferentes durante su ejecución. Dichas diferencias cualitativas en el patrón de actividad cerebral podrían ser malinterpretadas como el reclutamiento de un mayor número de recursos cuantitativos (áreas sobreactivadas) y confundirse con la aparición de activaciones compensatorias sin serlo. Teniendo en cuenta esta premisa, los participantes fueron entrenados para realizar la tarea de una forma más eficiente e uniforme en todos los casos, es decir, se les instruyó a subvocalizar (mentalmente) los estímulos que debían retener y manipular durante la realización del *n back*. Al igual que en los estudios descritos con anterioridad, se utilizaron tres tareas con distintas cargas de memoria de trabajo, *1 back*, *2 back* y *3 back*. Los patrones de activación durante las distintas versiones del *n back* se centraron en las áreas frontales y parietales relacionadas con la memoria de trabajo. Los resultados de las comparaciones entre grupos no mostraron diferencias significativas, es decir, no se observaron activaciones compensatorias en el grupo de pacientes. En cuanto al efecto del aumento de la carga cognitiva, los pacientes no

mostraron un aumento de activación en relación con el aumento de carga de memoria de trabajo. Estos resultados son similares a los de otros estudios previamente descritos [68,69]. En cuanto a los resultados del estudio de conectividad, se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a conectividad entre áreas, principalmente a nivel frontal. En el grupo de participantes sanos, se observó una actividad significativa entre el lóbulo prefrontal dorsolateral derecho y el giro frontal superior, mientras que los pacientes mostraban una conectividad reducida entre las regiones frontales mediales respecto a los participantes sanos. Por el contrario, los pacientes tenían una mayor activación (respecto al grupo control) en las áreas de conexión entre el córtex prefrontal dorsolateral derecho e izquierdo, que además mostraban una correlación significativa con la activación funcional observada. Estas diferencias en cuanto al patrón de conectividad entre áreas de memoria de trabajo entre participantes sanos y pacientes también se ha descrito en otro estudio [20], en el cual se utilizó la ejecución de la tarea PASAT en pacientes que presentaban síndrome clínico aislado. Los datos de estos trabajos sugieren alteraciones en cuanto a conectividad entre áreas de predominio frontal, las cuales se relacionan con la ejecución de diversas funciones ejecutivas.

Bonzano et al [79] han combinado los hallazgos obtenidos mediante RMf durante la realización de la tarea PASAT, así como los obtenidos mediante tensor de difusión, para observar una posible relación entre daño estructural y reorganización funcional en pacientes con EM. Los resultados muestran un menor rendimiento de los pacientes durante la ejecución de la tarea, así como una disminución de los valores de la anisotropía fraccionada respecto a los participantes sanos, correlacionando significativamente ambas variables (ejecución de la tarea PASAT y variables de anisotropía) en el grupo de pacientes. Por otra parte, los resultados del análisis funcional revelaron activaciones más bilaterales localizadas en el circuito frontoparietal de la memoria de trabajo en los pacientes en comparación con los participantes sanos (que mostraban un mayor predominio de activaciones focalizadas en el hemisferio izquierdo). Finalmente, los pacientes fueron divididos en función del valor de la anisotropía fraccionada, distinguiendo a un grupo de pacientes con un valor disminuido (pacientes con mayor alteración de sustancia blanca de apariencia normal) y otro grupo que presentaba niveles más altos de anisotropía fraccionada. En referencia a esta distinción, los pacientes con mayor alteración de la sustancia blanca (bajos niveles de anisotropía) mos-

traron un patrón de activación de la tarea más bilateral, que no se observaba en el grupo de pacientes con niveles altos de anisotropía fraccionada, los cuales, al igual que el grupo de participantes sanos, mostraban una activación de mayor predominio izquierdo durante la ejecución del PASAT. Estos resultados muestran que existe una relación entre las activaciones compensatorias o adicionales observadas mediante RMf y el daño cerebral observado en la sustancia blanca en pacientes con EM. Finalmente, es importante destacar que ambos grupos de pacientes (con altos y bajos niveles de anisotropía) mostraron un rendimiento similar en la ejecución de la tarea PASAT, destacando una vez más que existe una clara relación entre la correcta ejecución de la tarea y activaciones compensatorias.

En referencia a los distintos estudios realizados mediante RMf en pacientes con EM, parece ser que las tareas que reclutan durante su ejecución las áreas frontales y parietales y que además requieren sus vías de conexión neural (red de memoria de trabajo), son tareas sensibles al deterioro cognitivo de la EM y, por lo tanto, tareas válidas para monitorizar el deterioro cognitivo de estos pacientes. La mayoría de estos estudios se ha centrado, por tanto, en la utilización de tareas como el PASAT y el *n back*, observando una mayor activación (fundamentalmente prefrontal) en pacientes respecto a sujetos sanos. Esta sobreactivación se relaciona con una correcta ejecución conductual de los pacientes, concluyendo que se trata de activaciones que 'compensan' posibles déficits funcionales. Respecto a los procesos de desactivación en relación con el concepto de 'red neuronal por defecto' parece que, al igual que ocurre en otras enfermedades cerebrales, los pacientes con EM muestran una menor desactivación en comparación con el grupo de sujetos sanos. Aun así, la relación entre los procesos de desactivación y deterioro cognitivo se encuentra poco explorada, al igual que ocurre con los análisis de conectividad entre áreas. Los estudios centrados en el concepto de 'red neuronal por defecto' o de conectividad entre áreas cerebrales pueden aportar datos complementarios y con una mayor especificidad a los observados en RMf.

Los distintos estudios presentados en este apartado ofrecen resultados objetivos del fenómeno de neuroplasticidad en pacientes con EM. En este sentido, la RMf se muestra como una herramienta útil para valorar la eficacia de los programas de rehabilitación en estos pacientes. Aunque son pocos los estudios hasta el momento publicados a este respecto, debemos destacar los resultados preliminares publicados en este campo, el primero de ellos

desarrollado por Penner et al [80], que demostraron la eficacia de un tratamiento de rehabilitación en un grupo de pacientes con EM ($n = 11$) respecto a un grupo de participantes control durante la realización de una tarea atencional en RMf. Los pacientes de dicho estudio mostraron una mayor activación de distintas áreas relacionadas con el circuito atencional (como el cíngulo posterior, el precúneo o el giro dorsal frontal) después de un tratamiento de rehabilitación cognitiva de 3-4 semanas de duración. Un estudio piloto más reciente [81] también muestra una mayor activación en un grupo de pacientes con EM ($n = 15$) en diversas zonas del cerebelo durante la realización de la tarea PASAT en comparación con un grupo de participantes control después de realizar un programa de rehabilitación cognitiva de cinco semanas de duración. Aunque, como hemos dicho, estos resultados forman parte en ambos casos de estudios piloto realizados en muestras pequeñas de pacientes, el uso de la RMf para observar de forma objetiva la eficacia de los programas de entrenamiento cognitivo en la EM parece mostrar resultados prometedores.

Conclusiones

El propósito del presente artículo de revisión ha sido el de examinar los principales trabajos desarrollados durante los últimos años en referencia al estudio del deterioro cognitivo en pacientes con EM mediante el uso de técnicas de neuroimagen. Como conclusión general, parece claro que diversas variables anatomopatológicas, medibles mediante distintas técnicas de neuroimagen, se relacionan con el deterioro cognitivo de los pacientes con EM. Esta relación es más débil de lo que podría esperarse, y ello puede deberse a distintos factores metodológicos susceptibles de mejora.

Un primer punto que se debe destacar a este respecto es la valoración cognitiva de los pacientes con EM y los criterios que se establecen para separar a los pacientes con y sin deterioro cognitivo. Actualmente, existe un cierto consenso sobre el uso de las baterías neuropsicológicas útiles en la valoración y monitorización del deterioro cognitivo de esta población clínica, destacando la batería neuropsicológica breve (*Brief Reapetable Battery Neuropsychology*) desarrollada por Rao et al [82]. El uso consensuado de estas baterías ha supuesto una importante mejora en la estandarización de los estudios realizados, pero sería importante establecer criterios comunes para delimitar qué pacientes con EM se pueden considerar como 'cogni-

tivamente deteriorados' y así seleccionar muestras de pacientes homogéneas y comparables entre los distintos trabajos [83].

Cuando nos referimos a la homogeneidad de los pacientes, también es importante considerar los distintos fenotipos de la enfermedad. En este sentido, parece establecerse una clara progresión patológica entre los pacientes con fenotipo remitente recurrente y pacientes con EM secundaria progresiva. Los resultados parecen mostrar que los pacientes con EM secundaria progresiva presentan una mayor alteración cerebral relacionada con un mayor déficit cognitivo y que, por lo tanto, la progresión de la enfermedad (entendida como años de evolución) desempeña un papel importante en la naturaleza de las alteraciones cognitivas de la EM.

En relación con las diversas variables patológicas aportadas por distintas técnicas de neuroimagen, cabe destacar que no existe un claro consenso acerca de la utilidad clínica de las medidas de volumen lesional y su relación con el deterioro cognitivo. Sin embargo, parece más clara la relación entre este último y medidas de atrofia cerebral obtenidas con técnicas más sensibles a la patología característica de la EM. Especialmente prometedora parece la inclusión de medias de alteraciones en la sustancia blanca y gris de 'aparición normal' [23]. Futuros estudios deben encaminarse a establecer una correcta relación entre deterioro cognitivo y todos estos indicadores.

Existe un volumen creciente de datos que muestra que hay estructuras anatómicas más sensibles a alteraciones patológicas, como son las áreas frontales, las conexiones frontoparietales o el tálamo. La combinación de distintos índices indicadores de alteraciones de la sustancia blanca y gris en estas zonas puede aportar información muy relevante acerca del perfil característico de alteración cognitiva de estos pacientes, como es el caso del enlentecimiento de la velocidad del procesamiento de la información [29,31]. Sin embargo, y en especial cuando se hace uso de técnicas de neuroimagen funcional, la utilidad de estas medidas depende en gran medida de la elección de una tarea cognitiva apropiada para revelar o estudiar los déficits cognitivos de estos pacientes. En este sentido, no es sólo importante qué tarea se utiliza en el procedimiento experimental, sino también controlar cuidadosamente su grado de dificultad, así como las estrategias que usan los distintos participantes para ejecutarla. Una mayor homogeneidad en estos factores redundará en una mayor fiabilidad y utilidad clínica de las distintas medidas proveídas por estas técnicas.

Finalmente, se empiezan a conocer mecanismos celulares y moleculares implicados en la regenera-

ción del sistema nervioso central que también pueden darse en la EM [84]. Por otra parte, distintos indicios sugieren que existe cierta plasticidad al menos en algunos pacientes con EM o en ciertos estadios de la enfermedad, siendo ésta un área de sumo interés tanto para la evaluación como en relación con un posible intento de rehabilitación de los déficits cognitivos. Como hemos introducido en el apartado dedicado a la neuroimagen funcional, algunos pacientes con EM son capaces de mantener una ejecución adecuada en distintas tareas cognitivas a expensas de una sobreactivación de ciertas áreas cerebrales. De forma similar, empiezan a aparecer estudios que sugieren que la capacidad de estos pacientes para mantener un rendimiento cognitivo normal se realiza a expensas de ciertos cambios asociados a la deactivación o a la conectividad entre distintas áreas, variables que también podrían reflejar otras formas de plasticidad cerebral. Por otro lado, muy prometedora parece la técnica de la RMf para valorar el efecto que los procesos de rehabilitación ejercen en estos pacientes. En esta revisión se han presentado estudios preliminares que muestran resultados muy prometedores al respecto. Futuros estudios deben ir encaminados al estudio de la eficacia de los procesos de rehabilitación mediante técnicas de neuroimagen, combinando el análisis de la distribución y cuantificación de la activación/deactivación cerebral con la conectividad entre áreas, los cuales aportarán datos más precisos sobre el fenómeno de plasticidad cerebral en pacientes con EM. También parece crucial establecer qué factores delimitan la aparición y duración de estas capacidades neuroplásticas y si éstas son universales (pero restringidas a ciertos estadios de evolución de la enfermedad) o si, por el contrario, se producen en un grupo restringido de pacientes (en cuyo caso, se debería identificar qué características clínicas permiten su identificación).

Bibliografía

1. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 1991; 41: 685-91.
2. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1139-51.
3. Patti F, Amato MP, Trojano M, Bastianello S, Tola MR, Goretti B, et al. Cognitive impairment and its relation with disease measures in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: baseline results from the cognitive impairment in multiple sclerosis (COGIMUS) study. *Mult Scler* 2009; 15: 779-88.
4. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Portaccio E, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2010; 16: 62-7.
5. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related

- cognitive changes: a review of cross-sectional and longitudinal studies. *J Neurol Sci* 2006; 245: 41-6.
6. Rovaris M, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 2006; 245: 111-6.
 7. Zivadinov R, Sepcic J, Nauselli D, de Masi R, Monti-Bragadin L, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 2001; 70: 773-80.
 8. Miller DH, Thompson AJ, Filippi M. Magnetic resonance studies of abnormalities in the normal appearing white matter and grey matter in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250: 1407-19.
 9. Sierra-Marcos A, Mitjana R, Castelló J, Edo MC, Horga A, Tintoré M, et al. Lesiones incidentales desmilitarizadas en resonancia magnética: estudio de 11 casos con seguimiento clinicorradiológico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2010; 51: 129-34.
 10. Rao SM, Leo GJ, Haughton VM, St. Aubtin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989; 39: 161-6.
 11. Swirsky-Sacchetti T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, et al. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology* 1992; 42: 1291-5.
 12. Arnett PA, Rao SM, Bernardin L, Grafman J, Yetkin FZ, Lobeck L. Relationship between frontal lobe lesions and wisconsin card sorting test performance in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 420-5.
 13. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1601-8.
 14. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive function in multiple sclerosis: the role of frontal lobe pathology. *Brain* 1997; 120: 15-26.
 15. Sperling RA, Guttmann CRG, Hohol MJ, Warfield SK, Jakab M, Parente M, et al. Regional magnetic resonance imaging lesion burden and cognitive function in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Arch Neurol* 2001; 58: 115-21.
 16. Lazeron RHC, Boringa JB, Schouten M, Uitdehaag BMJ, Bergers E, Lindeboom J, et al. Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 524-31.
 17. Forn C, Belenguier A, Parcet-Ibars MA, Ávila C. Information-processing speed is the primary deficit underlying the poor performance of multiple sclerosis patients in the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 789-96.
 18. Deloire MSA, Bonnet MC, Salort E, Arimone Y, Boudineau M, Petry KG, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler* 2006; 12: 445-52.
 19. Forn C, Belenguier A, Belloch V, Sanjuán A, Parcet MA, Ávila C. Anatomical and functional differences between the paced auditory serial addition test and the symbol digit modalities test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33: 42-50.
 20. Au Duong MV, Boulanouar K, Audoin B, Treseras S, Ibarrola D, Malikova I, et al. Modulation of effective connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005; 24: 533-8.
 21. DeLuca J, Chelune GJ, Tulsy DS, Lengenfelder J, Chiaravalloti ND. Is speed of processing or working memory the primary information processing deficit in multiple sclerosis? *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 550-62.
 22. Archibald CJ, Wei X, Scott JN, Wallace CJ, Zhang Y, Metz LM, et al. Posterior fossa lesion volume and slowed information processing in multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 1526-34.
 23. Filippi M, Rocca MA. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010; 31 (Suppl 2): S231-4.
 24. Van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens P, Van Waesberghe JHTM, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50: 1282-8.
 25. Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Fishman I, Sharma J, Tjoa CW, Bakshi R. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. *Arch Neurol* 2004; 61: 226-30.
 26. Tiemann L, Penner IK, Haupts M, Schlegel U, Calabrese P. Cognitive decline in multiple sclerosis: impact of topographic lesion distribution on differential cognitive deficit patterns. *Mult Scler* 2009; 15: 1164-74.
 27. Tekok-Kilic A, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Carone D, Srinivasaraghavan B, et al. Independent contributions of cortical gray matter atrophy and ventricle enlargement for predicting neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2007; 36: 1294-300.
 28. Sánchez MP, Nieto A, Barroso J, Martín V, Hernández MA. Brain atrophy as a marker of cognitive impairment in mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1091-9.
 29. Audoin B, Davies GR, Finisku L, Chard DT, Thompson AJ, Miller DH. Localization of grey matter atrophy in early RRMS: a longitudinal study. *J Neurol* 2006; 253: 1495-501.
 30. Henry RG, Shieh M, Amirbekian B, Chung S, Okuda DT, Pelletier D. Connecting white matter injury and thalamic atrophy in clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2009; 282: 61-6.
 31. Houtchens MK, Benedict RHB, Killiany R, Sharma J, Jaisani Z, Singh B, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1213-23.
 32. Benedict RHB, Bruce JM, Dwyer MG, Abdelrahman N, Hussein S, Weinstock-Guttman B, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 1301-6.
 33. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, Zipoli V, Battaglini M, Bartolozzi ML, et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007; 64: 1157-61.
 34. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-50.
 35. Roosendaal SD, Moraal B, Pouwels PJW, Vrenken H, Castelijns JA, Barkhof F, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009; 15: 708-14.
 36. Riccitelli G, Rocca MA, Pagani E, Rodegher ME, Rossi P, Falini A, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis is associated to different patterns of gray matter atrophy according to clinical phenotype. *Hum Brain Mapp* 2010; Aug 25 [Epub ahead of print].
 37. Sastre-Garriga J, Arévalo MJ, Renom M, Alonso J, González I, Galán I, et al. Brain volumetry counterparts of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 282: 120-4.
 38. Duque B, Sepulcre J, Bejarano B, Samaranch L, Pastor P, Villoslada P. Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Mult Scler* 2008; 14: 947-53.
 39. Sicotte NL, Kern KC, Giesser BS, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M, et al. Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 1134-41.
 40. Demaree HA, De Luca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 661-3.
 41. Rovira A, Alonso J, Cucurella G, Nos C, Tintoré M, Pedraza S, et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1939-45.
 42. Filippi M, Grossman RI, Comi G. Magnetization transfer imaging in multiple sclerosis: introduction. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 3): S1-2.
 43. Rovaris M, Filippi M, Minicucci L, Iannucci G, Santuccio G, Possa F, et al. Cortical/subcortical disease burden and cognitive

- impairment in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 402-8.
44. Van Buchem MA, Grossman RI, Armstrong C, Polansky M, Miki Y, Heyming FH, et al. Correlation of volumetric magnetization transfer imaging with clinical data in MS. *Neurology* 1998; 50: 1609-17.
 45. Summers M, Fisnuku L, Anderson V, Miler D, Cipolotti L, Ron M. Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler* 2008; 14: 197-204.
 46. Penny S, Khaleeli Z, Cipolotti L, Thompson A, Ron M. Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74: 545-52.
 47. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006; 51: 527-39.
 48. Lin X, Tech CR, Morgan PS, Niepel G, Constantinescu CS. 'Importance sampling' in MS: use of diffusion tensor tractography to quantify pathology related to specific impairment. *J Neurol Sci* 2005; 237: 13-9.
 49. Vrenken H, Pouwels PJ, Geurts JJ, Knol DL, Polman CH, Barkhof F, et al. Altered diffusion tensor in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: cortical diffusion changes seem related to clinical deterioration. *J Magn Reson Imaging* 2006; 23: 628-36.
 50. Rovaris M, Iannucci G, Falautano M, Possa F, Martinelli V, Como G, et al. Cognitive dysfunction in patients with mildly disabling relapsing-remitting multiple sclerosis: an exploratory study with diffusion tensor MR imaging. *J Neurol Sci* 2002; 195: 103-9.
 51. Roca M, Torralva T, Meli F, Fiol M, Calcagno ML, Carpintero S, et al. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler* 2008; 14: 364-9.
 52. Mesaros S, Rocca MA, Riccitelli G, Pagani E, Rovaris M, Caputo D, et al. Corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2656-66.
 53. Dineen RA, Vilisaar J, Hlinka J, Bradshaw CM, Morgan PS, Constantinescu CS, et al. Disconnection as a mechanism for cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 239-49.
 54. Christodoulou C, Krupp LB, Liang Z, Huang W, Melville P, Roque C, et al. Cognitive performance and MR markers of cerebral injury in cognitively impaired MS patients. *Neurology* 2003; 60: 1793-8.
 55. Mathiesen HK, Jonsson A, Tscherning T, Hanson LG, Andresen J, Blinkenberg M, et al. Correlation of global N-acetylaspartate with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 533-6.
 56. Pan JW, Krupp LB, Elkins LE, Coyle PK. Cognitive dysfunction lateralizes with NAA in multiple sclerosis. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 155-60.
 57. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P, Stangl H, et al. Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 357-63.
 58. Gadea M, Martínez-Bisbal MC, Martí-Bonmati L, Espert R, Casanova B, Coret F, et al. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89-98.
 59. Staffen W, Mair A, Zauner H, Unterrainer J, Niederhofer H, Kutzelnigg A, et al. Cognitive function and fMRI in patients with multiple sclerosis: evidence for compensatory cortical activation during an attention task. *Brain* 2002; 125: 1275-82.
 60. Audoin B, Ibarrola D, Ranjeva J, Confort-Gouny S, Malikova I, Ali-Chérif A, et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. *Hum Brain Mapp* 2003; 20: 51-8.
 61. Chiaravalloti ND, Hillary FG, Ricker JH, Christodoulou C, Kalnin AJ, Liu W, et al. Cerebral activation patterns during working memory performance in multiple sclerosis using fMRI. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27: 33-54.
 62. Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Belloch V, Campos S, Parcet MA, et al. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. *Neuroimage* 2006; 31: 686-91.
 63. Audoin B, Van Au Duong M, Ranjeva J, Ibarrola D, Malikova I, Confort-Gouny S, et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2005; 24: 216-28.
 64. Penner IK, Rausch M, Kappos L, Opwis K, Radü EW. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol* 2003; 250: 461-72.
 65. Forn C, Barros-Loscertales A, Escudero J, Benlloch V, Campos S, Parcet MA, et al. Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory n-back task. *Hum Brain Mapp* 2007; 28: 424-30.
 66. Wishart HA, Saykin AJ, McDonald BC, Mamourian AC, Flashman LA, Schuschu KR, et al. Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234-8.
 67. Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Mayer AR, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging of working memory among multiple sclerosis patients. *J Neuroimaging* 2004; 14: 150-7.
 68. Sweet LH, Rao SM, Primeau M, Durgerian S, Cohen RA. Functional magnetic resonance imaging response to increased verbal working memory demands among patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 28-36.
 69. Amann M, Dössegger LS, Penner IK, Hirsch JG, Raselli C, Calabrese P, et al. Altered functional adaptation to attention and working memory tasks with increasing complexity in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Hum Brain Mapp* 2010; Nov 12 [Epub ahead of print].
 70. Smith EE, Jonides J. Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol* 1997; 33: 5-42.
 71. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-Back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping* 2005; 25: 46-59.
 72. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676-82.
 73. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 685-94.
 74. Rocca MA, Valsasina P, Absinta M, Riccitelli G, Rodegher ME, Misci P, et al. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS. *Neurology* 2010; 74: 1252-9.
 75. Sumowski JE, Wylie GR, Gonnella A, Chiaravalloti N, Deluca J. Premorbid cognitive leisure independently contributes to cognitive reserve in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1428-31.
 76. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448-60.
 77. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex* 2005; 15: 394-402.
 78. Cader S, Cifelli A, Abu-Omar Y, Palace J, Matthews PM. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 527-37.
 79. Bonzano L, Pardini M, Mancardi GL, Pizzorno M, Roccatagliata L. Structural connectivity influences brain activation during PVSAT in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2009; 44: 9-15.
 80. Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 1153-7.
 81. Sastre-Garriga J, Alonso I, Remón M, Arévalo MJ, González I, Galán I, et al. A functional magnetic resonance proof of concept pilot trial of cognitive rehabilitation in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 457-67.
 82. Rao SM; Cognitive Function Study Group of the National

- Multiple Sclerosis Society. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin; 1990.
83. Benedict RHB. Standards for sample composition and impairment classification in neuropsychological studies of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15: 777-8.
84. Fernández O, Álvarez-Cermeño JC, Arbizu-Urdiain T, Arroyo-González R, Arnal-García C, Casanova-Estruch B, et al., Grupo Post-ECTRIMS. Revisión de novedades presentadas en el XXVI Congreso del Comité Europeo para el Tratamiento e Investigación en Esclerosis Múltiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol* 2011; 52: 227-38.

A critical analysis of neuroimaging studies in relation to cognitive performance in multiple sclerosis patients

Summary. Studying the cognitive impairment of multiple sclerosis (MS) patients is fundamental for a global understanding of this disease. Neuroimaging techniques might provide crucial data about the nature of this deficit and their progression. Accordingly to this idea, over the last years there has been a marked increase in the number of studies devoted to explore the possible relationship between the cognitive alterations of this clinical population and different sorts of neuropathological indexes provided by both, classical as well as by more recently developed techniques. The results of the studies using structural information provided by structural techniques, have revealed the important role of atrophic processes in the aetiology of cognitive decline in MS patients. However, this information needs to be complemented with newer indexes of neuropathological alterations in 'apparently normal' gray and white matter. On the other hand, functional magnetic resonance imaging studies have provided clear evidence of the existence and functional significance of neuroplastic processes that can mask the relationship between morphological markers of tissue damage and cognitive performance of MS patients. Those neuroplastic processes need to be taken into account as they might compensate the cognitive decline of this clinical population. In summary, the present review tries to provide a critic and integrative view of different studies assessing the relationship between cognitive impairment in MS patients and different kinds of information provided by neuroimaging techniques.

Key words. Cerebral pathology. Cognitive dysfunctions. fMRI. MRI. Multiple sclerosis. Neuroplasticity.