



Jornades de Foment de la
Investigació

**HIPOACTIVACIÓN EN
EL ÁREA PARAHIPO-
CAMPAL DURANTE
UNA TAREA DE
“CODIFICACIÓN/
RECUPERACIÓN”:
ESTUDIO DIFERENCIAL
MEDIANTE RMF DE
PACIENTES CON EA Y
DCL**

Autors

FORN, C.
BARRÓS, A.
MALLOL, R.
GARCIA, C.
PARCET, M.A.
ÁVILA, C.

Introducción: Actualmente el Deterioro Cognitivo Leve (DCL) que sufre gran parte de la población anciana se considera una fase precoz de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Algunos ancianos diagnosticados de DCL evolucionan hacia una demencia tipo EA, mientras que otros permanecen estables en cuanto a su evolución. Por otro lado ambas categorías diagnósticas comparten como síntoma común e inicial la alteración de las funciones de memoria relacionadas con el lóbulo temporal medial (LTM). Estudios previos realizados mediante Resonancia Magnética Funcional (RMf) han observado una hipoactivación en áreas parahipocámpicas en pacientes diagnosticados de EA mientras realizaban una tarea de memoria episódica visual. Objetivo: En el presente trabajo se pretende observar si la hipoactivación observada en anteriores trabajos se trata de una característica de pacientes diagnosticados de EA o si por el contrario evidencia una alteración de la memoria mucho más general la cual también se puede observar en pacientes diagnosticados de DCL. Para tal objetivo se reclutaron cuatro sujetos diagnosticados de EA, cuatro sujetos diagnosticados de DCL y 5 ancianos sanos. Los tres grupos fueron instruidos para llevar a cabo una tarea visual de codificación/recuperación dentro de la RMf. Posteriormente fueron analizadas y comparadas las activaciones del LTM derivadas de los tres grupos. Resultados: en el grupo control, tal y como se ha descrito en anteriores estudios, se observó una activación bilateral del giro parahipocampal, giro fusiforme y giro lingual. Por otro lado, cuando se compararon los dos grupos de pacientes respecto al grupo control, en ambos grupos se observó una hipoactivación en el giro parahipocampo izquierdo, además de una hipoactivación a nivel bilateral del giro fusiforme y el giro lingual. Finalmente, entre el grupo de pacientes diagnosticados de EA y DCL las diferencias se encontraron a nivel del cortex temporo-occipital. Conclusiones: en primer lugar, la tarea elegida demuestra ser válida y fiable para activar distintas áreas del LTM, primero de los objetivos de nuestro estudio. Por otro lado, hasta el momento, se ha podido observar que las hipoactivaciones observadas anteriormente en pacientes diagnosticados de EA no son exclusivas de este tipo de demencia, sino que también pueden ser observadas en pacientes diagnosticados de DCL.

INTRODUCCIÓN

Actualmente las demencias se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública en los países occidentales, con importantes consecuencias médicas, sociales y económicas (Ernst y Hey, 1994; Whitehouse, 1997). Entre los distintos tipos de demencia, una de las más importantes debido al número de personas que se encuentran afectadas, es la Enfermedad de Alzheimer (EA).

En la actualidad, existe un notable interés por desarrollar procedimientos diagnósticos que posibiliten una detección temprana de estos pacientes que permita una intervención terapéutica precoz, que enlentezca la progresión de la enfermedad con la consiguiente mejora en la calidad de vida del paciente y sus familiares. En este sentido, uno de los síntomas precoces de la EA son los problemas de memoria identificados en la mayoría de los casos por los profesionales de la salud mediante pruebas neuropsicológicas. En concreto, estos pacientes muestran déficits en distintas pruebas neuropsicológicas que evalúan distintos tipos de aprendizaje explícito, tareas estas dependientes de las estructuras del lóbulo temporal medial (LTM). De hecho se objetiva que, desde fases muy tempranas de la enfermedad, los pacientes con EA presentan una atrofia de la corteza entorrinal (parahipocampal) y del hipocampo que posteriormente se extiende hacia la confluencia temporo-parieto-occipital.

Por otra parte, distintos datos parecen apoyar la hipótesis de que la entidad diagnóstica emergente en la literatura actual conocida como Deterioro Cognitivo Leve (DCL), podría guardar una estrecha relación con la EA. Las diversas definiciones existentes sobre DCL coinciden en que este trastorno consiste básicamente en una alteración aparente de la memoria (aunque otras capacidades intelectuales o de la personalidad pueden estar afectadas), con conservación de la capacidad funcional (Kluger y cols. 2002). Así pues, estas dos entidades diagnósticas comparten como síntoma precoz y principal alteraciones en el aprendizaje explícito. Esta característica común se ha podido observar en un estudio llevado a cabo por Almkvist y cols. (1998) en el que se compararon los rendimientos en distintas pruebas neuropsicológicas de un grupo de pacientes diagnosticado de DCL y otro grupo de pacientes en las primeras fases de EA. El rendimiento en distintas pruebas de memoria del grupo DCL no difería significativamente al del grupo de pacientes de EA, aunque el grupo DCL obtenía puntuaciones superiores en las pruebas que evaluaban otras funciones cognitivas. Finalmente, en este mismo estudio y comparando los rendimientos del grupo DCL respecto al grupo control, se pudo observar que, los sujetos diagnosticados de DCL diferían del grupo control en distintas pruebas de memoria, en cambio, no existían diferencias en los Coeficientes de Inteligencia (C.I), ni en las pruebas que evaluaban otras funciones cognitivas.

Además de observarse ciertas similitudes entre ambas categorías diagnósticas, también se ha observado que algunos pacientes diagnosticados de DCL evolucionaban con el paso del tiempo hacia una demencia, mientras que otros permanecen estables en sus síntomas, aunque por el momento se desconocen las causas que pueden afectar al desarrollo de un DCL hacia una EA (Crook y cols., 1986; Bartres-Faz y cols., 1999). En este sentido, en el mismo estudio anteriormente señalado llevado a cabo por Almkvist y cols. (1998) se pudo observar que la categoría diagnóstica de DCL desarrollada por la Clínica Mayo predecía en cierto grado la evolución hacia una EA. Así pues, un 24% de los pacientes diagnosticados de DCL desarrollaron una EA a los 18 meses, un 46% de los pacientes desarrollaron demencia a los 36 meses y finalmente en un 55 % de los casos la desarrollaron a los 54 meses. Además, en este estudio se observó que algunos de los pacientes que no desarrollaron demencia, no tuvieron apenas un deterioro cognitivo general.

Utilizando la Resonancia Magnética estructural (RM), también se han podido observar ciertas similitudes entre ambos grupos. En un estudio en que se comparaban pacientes diagnosticados de DCL y ancianos sanos se pudo observar en el primer grupo una atrofia en el hipocampo, aunque esta atrofia era menor que la observada en pacientes diagnosticados de EA (Jacks y cols., 1999). Además, hay por añadir que esta atrofia hipocampal correlacionaba con un peor rendimiento en pruebas neuropsicológicas de memoria.

Respecto a la Resonancia Magnética Funcional (RMf) existen un menor número de estudios realizados. Uno de los más recientes ha sido llevado a cabo por Rombouts y cols. (2000). En este trabajo se utilizaron dos tareas de codificación de información (una de imágenes y otra de dibujos), las cuales se hipotetizaba activaban distintas áreas del LTM y se compararon las activaciones obtenidas en pacientes de EA de las obtenidas con ancianos sanos. La tarea de codificación de imágenes fue la que en concreto activó el LTM, encontrando que los controles tenían una mayor activación en el hipocampo izquierdo y en la circunvolución parahipocampal. Además, los participantes controles activaron el giro fusiforme y el lóbulo occipital.

En este estudio preliminar, nuestro grupo de investigación está llevando a cabo un trabajo de investigación con el propósito, por un lado de replicar la tarea de codificación de imágenes que hipotetizamos activa distintas áreas del LTM, teniendo en cuenta un valor añadido, y es que las tareas a

realizar en la RMf por los pacientes de EA deben ser sencillas ya que, desde nuestro punto de vista, se pueden derivar diferencias relevantes en el procesamiento, si existen diferencias en la ejecución. Por otro lado, incluimos en nuestro estudio un tercer grupo de pacientes, diagnosticados de DCL hipotetizando que las activaciones derivadas de la tarea de codificación de imágenes en la RMf no se diferenciaran significativamente del grupo de pacientes diagnosticados de EA, cuestionando, por tanto, la sensibilidad y la validez discriminante de la prueba en este tipo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Para la realización del estudio se han seleccionado hasta el momento mediante distintas pruebas neuropsicológicas, 4 sujetos diagnosticados de EA según los criterios diagnósticos del Grupo de Trabajo del National Institute of Neurocommunicative Disorders and Stroke (NINCDS)-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA), 4 pacientes diagnosticados de DCL siguiendo los criterios de Petersen y cols. (1999) y finalmente 5 sujetos sanos que formaron el grupo control. Los tres grupos no diferían en edad ($p > 10$). Todos los sujetos fueron instruidos para completar una tarea de codificación de imágenes, presentadas utilizando las gafas MR Vision 2000 (Resonance Technologies, Inc), que conectadas a un ordenador permitían la visión de los estímulos con total nitidez y una resolución de 1024x 768 píxeles.

La tarea de codificación de imágenes consistió en tres bloques de 2 min. cada uno, en los que se alternaron seis fases de presentación de la tarea de control (A) y seis de activación (B) con una duración de 30 seg. cada una, comenzando por la tarea control (ABAB ABAB ABAB). En la tarea control se presentó de forma repetida una misma imagen distorsionada, y en la tarea de activación distintas fotografías de exteriores. Todas las imágenes se presentaron durante 2500 ms. cada una con un intervalo interestimular de 500 ms. de fondo negro. Las imágenes eran presentadas en bloques de 30 segundos en los que se alternaban fases en las que se repetía una misma imagen sin sentido cada 2500 ms. (con 500 ms entre imágenes con la pantalla en negro) con bloques en los que se presentaban imágenes de exteriores con la misma frecuencia que el participante debía memorizar. El total del registro funcional duraba 6 minutos, en los que se registraban 12 cortes coronales perpendiculares al hipocampo cada 3 segundos. El análisis de las imágenes se ha realizado mediante el programa Brain Voyager v4.9 especialmente diseñado para postprocesar imágenes de RMf y corregir registro en adquisiciones 3D de alta resolución. A continuación se reorientaba (estandarizó cada uno de los casos) el cerebro 3D en coordenadas de Talairach y Tournoux. Después el cerebro fue suavizado utilizando un filtro gaussiano de 8 mm y corregido en función del movimiento. Finalmente, cada participante fue modelado utilizando diseño box-car, alternando las condiciones de imágenes repetidas y nuevas. Se calculó en cada caso una imagen de contraste y se aplicó el modelo lineal general para comparar los grupos control, DCL y EA.

RESULTADOS

Las imágenes resultantes se muestran en la Figura 1, 2 y 3 y las zonas con diferencia significativa se muestran en la Tabla 1. Los resultados preliminares del estudio muestran que, la tarea de codificación

de imágenes activa, en el grupo control, distintas zonas del LTM a nivel bilateral, como son el córtex parahipocampal, el giro fusiforme y el giro lingual. Estos datos son coincidentes con los obtenidos previamente en la literatura. Por otro lado, la comparación entre grupos muestra que, el grupo de pacientes de DCL y el grupo de EA muestran una hipoactivación del córtex parahipocampal izquierdo comparado con el grupo control. Además, estos dos grupos también muestran una hipoactivación bilateral respecto al grupo control en otras áreas del LTM como son el giro fusiforme y el giro lingual. Finalmente, comparando ambos grupos de pacientes, (EA vs DCL), no se observan diferencias en activación en la zona del LTM, sino que las diferencias se observan a nivel de la zona temporo-occipital.

TABLA 1: Áreas cerebrales de activación diferencial entre grupos

	Tailarach		
	x	y	z
Comparación Grupo Control-Grupo DCL			
Giro fusiforme HD(BA37)	32	-54	-17
Giro lingual HD(BA18)	12	-69	-1
Giro lingual HI(BA18)	-11	-66	-8
Giro fusiforme HI(BA37)	32	-57	-17
Giro parahipocampal HI(BA 19)	-22	-33	-16
Giro parahipocampal HI(BA 36)	-22	-44	-10
Comparación Grupo Control-Grupo EA			
Giro lingual HD (BA18)	29	-61	3
Giro fusiforme HD (BA19/20)	44	-31	-13
Giro lingual HI(BA18)	-29	-66	3
Giro fusiforme HI (BA19)	-35	-66	-13
Giro parahipocámpico HI (BA35/36)	-22	-34	-16
Comparación Grupo DCL- Grupo EA			
Giro fusiforme HD (BA20)	44	-28	-13
Giro lingual HI (BA18)	-17	-79	-9
Giro fusiforme HI(BA19)	-55	-48	-18
Giro temporal inferior HI (BA37)	-55	-48	-18

FIGURA 1: sujetos control vs EA

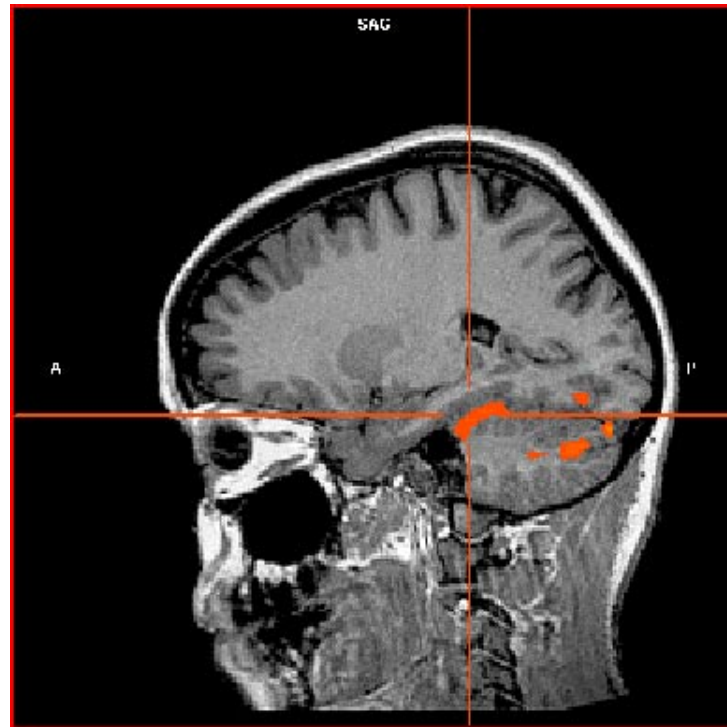


FIGURA 2: sujetos control vs DCL

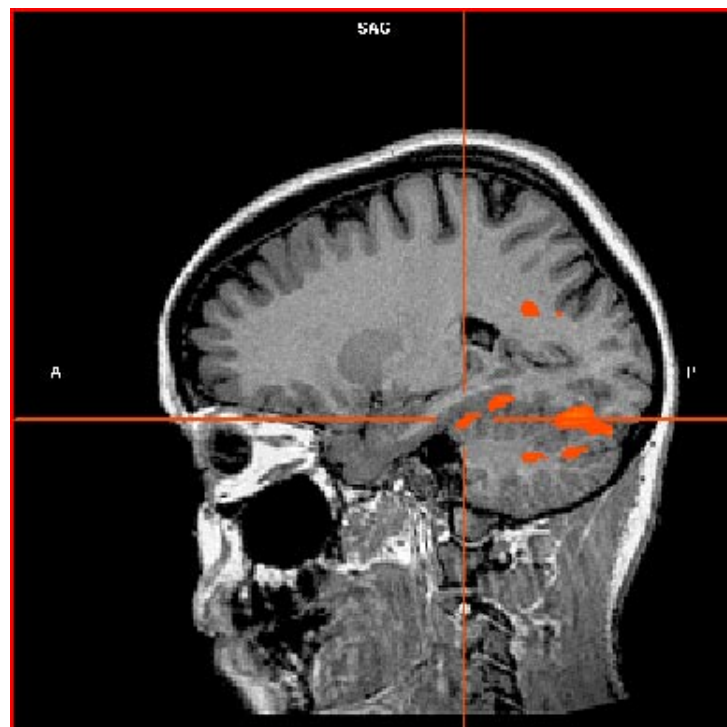
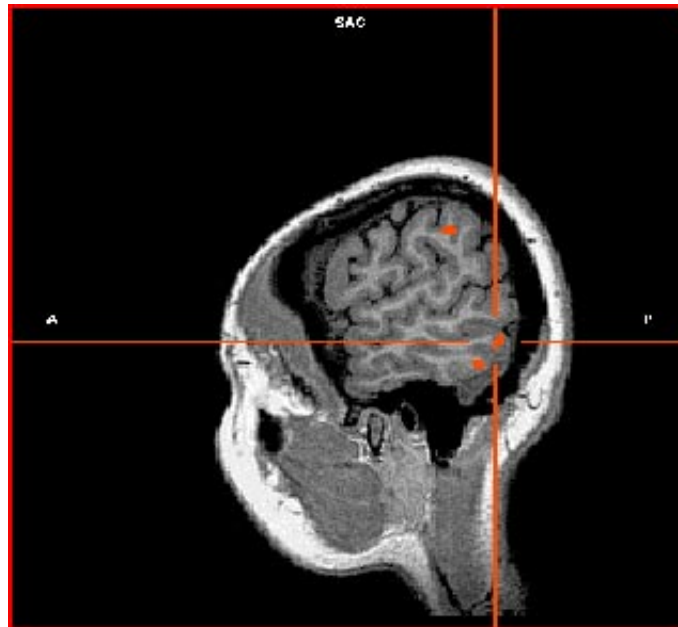


FIGURA 3: DCL vs EA



DISCUSIÓN

De acuerdo con estos resultados se puede concluir hasta el momento que, tal y como habíamos hipotetizado, la tarea de codificación de imágenes es sensible para detectar activaciones en la zona del LTM, zona esta implicada en el aprendizaje explícito y que como se observó anteriormente se encuentra alterada en pacientes en fases precoces de EA. Por otro lado, este estudio arroja otra conclusión importante a tener en cuenta, ya que como se ve, esta tarea no parece específica de pacientes diagnosticados de EA, sino que activaciones similares se observan en pacientes diagnosticados de DCL. Así pues, podemos concluir por el momento que esta tarea parece ser que diferencia entre sujetos sanos y pacientes, sean diagnosticados de EA o de DCL, y que por lo tanto, quizás no sea sensible para el diagnóstico precoz de la EA. Finalmente, las diferentes activaciones observadas en la zona temporo-occipital entre los dos grupos de pacientes, pueden aportar datos para futuras investigaciones, ya que como se ha observado en otros estudios, los pacientes diagnosticados de EA presentan al inicio de la enfermedad atrofia en el LTM que posteriormente se extiende hacia la confluencia temporo-parieto-occipital.

BIBLIOGRAFÍA

- ALMKVIST, O.; BASUN, H.; BACKMAN, L.; et al. Mild cognitive impairment an early stage of Alzheimer disease?. *J Neural Transm*, 1998; 54: 21-9.
- BARTRES-FAZ, D.; CLEMENTE, I.; JUNQUÉ, C. Alteración cognitiva en el envejecimiento normal: nosología y estado actual. *Rev Neurol*, 1999; 29: 64-70.

- CROOK, T.H.; BARTUS, R.T.; FERRIS, S.H.; et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical changes. Report of the NIHM group. *Dev Neuropsychol* 1986; 2: 261-276.
- ERNST, R.L. Y HEY, J.W. The US economic and social cost of Alzheimer’s disease revisited. *Ann J. Public Health*. 1994; 84: 1261-64.
- JACK, C.R. JR; PETERSEN, R.C.; XU, Y.C.; et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*. 1999 Apr. 22; 52 (7): 1397-403.
- KLUGER, A.; GOLOMB, J.; FERRIS, S.H. Mild cognitive impairment. En: *Evidence-based Dementia Practice*. Qizibash N.; Shneider, L.; Chui, H.; Tairot, P.; Brodaty, H.; Kaye, J.; Erkinjunttil, T. (Eds). Blackwell Publishing, Oxford 2002; 154-161.
- PETERSEN, R.C.; SMITH, G. E.; WARING, S.C.; et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 1999; 56: 303-8.
- ROMBOUST, S.; BARKHOF, F.; VELTMAN, D.J. et al. Functional MR imaging in Alzheimer’s disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000; 21 (3): 1869-75.
- WHITEHOUSE, P.J. Alzheimer’s disease: an international public health problem. Clinical goals strategies, and outcomes. En: Brioni J.D. y Decker, M.W. eds. *Pharmacological treatment of Alzheimer’s Disease*. NY. Wily-Liss. 1997; 331-344.