



Correlatos estructurales y funcionales del lóbulo parietal en femeninas con demencia tipo Alzheimer por resonancia magnética y tomografía por emisión de fotón único

Parietal lobe structural and functional correlate's in female with Alzheimer disease with magnetic resonance and single photon emission tomography



Ganador del Premio "Horacio Alejandro Conesa 2015" al mejor trabajo de Neurociencias

Tornese, Elba B.; Mazzoglio y Nabar, Martín J.; Dogliotti, Claudia, G.

Laboratorio de Neuroanatomía aplicada a la Neurociencia, III Cátedra de Anatomía,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires - Argentina

E-mail de autor: Martín J. Mazzoglio y Nabar mazzoglioynabar@hotmail.com

Resumen

Introducción: Nuestros estudios morfométricos preliminares determinaron la implicancia temprana del lóbulo temporal en la Demencia tipo Alzheimer (DTA) con la utilización de la morfometría basada en vóxeles por resonancia magnética (Tornese y col. 2008, 2007). La mayoría de las estructuras cerebrales se comprometen en la DTA por su componente degenerativo, alternando con respecto al grado de deterioro cognitivo. El lóbulo parietal ha sido poco estudiado en la imagenología aplicada a la DTA y presenta controversias en cuanto a los resultados.

Objetivo: Estudiar la volumetría y funcionalidad del lóbulo parietal de pacientes con DTA en comparación con controles normales, y efectuar los correlatos con estructuras corticales cerebrales a fin de determinar su implicancia y relación con la severidad cognitiva.

Materiales y método: Estudiamos 52 encéfalos pertenecientes a pacientes femeninas con diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer según parámetros del DSM-IV, edades entre 53 y 70 años, de sexo femenino, con deterioro cognitivo leve, moderado y grave. Se utilizó RM con protocolo de epilepsia para cuantificación volumétrica y SPECT 99Tc-ECD para evaluar la perfusión cortical, en dementes y controles apareados por edad, aplicados a: corteza frontales, temporales, parietales e hipocampal. Se aplicaron pa-

rámetros estadísticos a los resultados y se cumplió con reparos ético-legales.

Resultados: Registramos reducción del volumen cortical total (26.6%, $p < 0.001$), con predominancia en cortezas parahipocámpales bilaterales, temporal total izquierda, frontal dorsal lateral izquierda, hipocámpal izquierda, frontal dorsal lateral derecha, parietal superior derecha, frontal total izquierda, corteza parietal superior derecha, de la precuña derecha, del cíngulo anterior izquierdo y de la precuña izquierda. La hipoperfusión de la corteza parietal derecha fue menor a diferencia de otros lóbulos y presentó correlación con el hipocampo ($r^2 = 0.94$) y cíngulo anterior ipsilaterales ($r^2 = 0.82$). Además, tuvo un flujo correlativo con el cíngulo anterior bilateral y corteza temporal posterior derecha ($r^2 = 0.88$). La precuña derecha correlacionó con los volúmenes del cíngulo anterior izquierdo ($r^2 = 0.731$), cortezas parahipocámpales (0.73) y frontal lateral izquierda ($r^2 = 0.718$).

Conclusiones: Nuestros hallazgos del compromiso parietal no revelaron implicancia temprana de la precuña ni de otras áreas en relación con la cognición, pero esta corteza fue determinante entre deterioro cognitivo moderado y severo.

Palabras clave: demencia tipo alzheimer, lóbulo parietal, volumetría, función cerebral, correlatos corticales

Abstract

Introduction: Our preliminary morphometric studies determined the early implication of the temporal lobe in Alzheimer (DTA) with dementia using voxel-based morphometry MRI (Tornese et al., 2007/08). Most brain structures are engaged in the DTA by its degenerative component, alternating with respect to the degree of cognitive impairment. The parietal lobe has been little studied in the imaging applied to the DTA and presents controversies regarding the results.

Objective: To study the volume and functionality of the parietal lobe of patients with DTA compared with normal controls, and

make the brain correlates to determine its implications and relationship with severity of cognitive cortical structures.

Materials and Methods:

We studied 52 brains belonging to female patients diagnosed with Alzheimer's dementia according to DSM-IV parameters, aged between 53 and 70 years old, female, with mild, moderate and severe cognitive impairment. RM protocol was used for volumetric quantification epilepsy and 99 Tc-ECD SPECT to assess cortical perfusion in dementia and age-matched controls applied to: frontal, temporal, parietal and hippocampal cortices. Results statistical parameters were applied and complied with ethical and legal objections.

Results: We recorded lower total cortical volume (26.6%, $p < 0.001$), predominantly in bilateral parahippocampal cortices, temporary full left, front left lateral dorsal hippocampal left, front right side column, top right parietal, frontal full left, bark top right parietal, the precuneus right, the left anterior cingulate and left precuneus. Hypoperfusion of the right parietal cortex was less unlike other lobes and hippocampus was correlated with ($r^2 = 0.94$) and anterior cingulate ipsilateral ($r^2 = 0.82$). He also had a corresponding flow with the bilateral anterior cingulate and right

posterior temporal cortex ($r^2 = 0.88$). Right precuneus correlated with the volume of the left anterior cingulate ($r^2 = 0.731$), parahippocampal cortices (0.73) and front left side ($r^2 = 0.718$).
Conclusions: Our findings revealed parietal compromise early implications of precuneus or other areas related to cognition, but this crust was decisive moderate to severe cognitive impairment.

Keywords: dementia alzheimer type, parietal lobe, volume, brain function, cortical correlates

Introducción

La Demencia tipo Alzheimer (DTA) es la forma más prevalente de demencia, con una edad típica de inicio más allá de 75 años de edad. En pacientes de edad avanzada, el sello clínico distintivo de la enfermedad es la progresiva alteración de la memoria, seguido por el deterioro cognitivo global. La atrofia de las estructuras neuroanatómicas del lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo, es uno de los marcadores más importantes en las imágenes de Resonancia Magnética (RM).¹⁻²⁻³ Sin embargo, la DTA también puede desarrollarse a una edad temprana (DTA de comienzo temprano) y con un cortejo signo-sintomatológico heterogéneo comórbido al deterioro mnésico, como las alteraciones visuoespaciales, atencionales, ejecutivas o práxicas, los cuales reflejan un patrón diferente de participación cortical.⁴⁻⁵

Las imágenes por RM estructural proporcionan un amplio detalle acerca de la estructura anatómica del cerebro; es necesario e importante poder caracterizar los cambios corticales asociadas con el proceso normal de envejecimiento (Raz, 2004) y su diferenciación con los cambios degenerativos asociados con síndromes demenciales, como el caso de la DTA.⁶⁻⁷⁻⁸

Además, la RM estructural se posicionó como una herramienta esencial para la atención clínica de los pacientes. Otra aplicación con uso creciente es en los ensayos clínicos para identificar y valorar la respuesta al tratamiento (la RM es un criterio de valoración secundario en ensayos clínicos de pacientes con esclerosis múltiple dado que permite cuantificar de forma rápida y fiable las lesiones de EM (Bakshi et al., 2005).

La investigación básica y las investigaciones clínicas de los pacientes con DTA están empezando a incorporar mediciones de RM, pero éstas se han limitado principalmente a las evaluaciones de la atrofia de todo el cerebro⁹⁻¹⁰ o las medidas manuales del hipocampo¹¹ dado fueron los targets neuroanatómicos que presentaron mayor significación. Un factor que incidió en el uso de estos targets es la eficiencia de dichas mediciones, según momento evolutivo de la enfer-

medad, y su descripción, validación y normatización basadas en protocolos internacionales, los cuales se desprenden no sólo de parámetros imagenológicos sino de correlatos con parámetros de microneuroanatomía, histología y patología cerebral.¹²

La aplicación de la RM a la investigación y a los estudios clínicos se vio limitada por la capacidad de cuantificar las dimensiones críticas de interés (tanto por cuestiones de parámetros neuroanatómicos como por cuestiones relativas a los instrumentos de medición).

Se han desarrollado métodos para cuantificar automáticamente regiones de interés (ROI), tanto en una sola ROI como el hipocampo,¹³⁻¹⁴ y la circunvolución del cíngulo,¹⁵⁻¹⁶ o conjuntos de ROIs subcorticales.¹⁷

El lóbulo parietal es un área cerebral poco estudiada en la imagenología aplicada a la DTA y presenta controversias en cuanto a sus resultados e interpretación de los mismos.

Por último, cabe destacar que el recurso de la neuroimagenología estructural y funcional recientemente ha sido incluido como criterio menor en el *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª edición)* de la Asociación Americana de Psiquiatría.

Esta clasificación categorial y con un enfoque más dimensional, incluye en la sección II los criterios y códigos diagnósticos de los distintos trastornos mentales, incorporando un apartado específico de trastornos neurocognitivos, en el que se especifican subtipos etiológicos entre los que se incluye la demencia tipo Alzheimer.¹⁸

El objetivo del presente trabajo de investigación fue estudiar la volumetría y funcionalidad del lóbulo parietal de pacientes con DTA en comparación con controles normales, y efectuar los correlatos con estructuras corticales cerebrales a fin de determinar su implicancia y relación con la severidad cognitiva.

Materiales y método

Estudiamos 52 encéfalos pertenecientes a pacientes con diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer según parámetros del DSM-IV, edades entre 53 y 70 años (promedio=61.4), de sexo femenino, con deterioro cognitivo leve, moderado y grave. Las pacientes fueron evaluadas neuropsiquiátricamente, con pruebas bioquímicas en sangre y técnicas de neuroimágenes volumétrica y funcional.

La evaluación neuropsiquiátrica incluyó el examen del Estado Mental Mínimo de Folstein y colaboradores,¹⁹ la Escala de Deterioro Global de Reisberg y colaboradores²⁰ y se aplicó el Test de Dominancia Manual (Tornese y Mascitti)²¹

Las pruebas bioquímicas en sangre se realizaron con el fin de descartar patología clínica comórbida que constituyese un sesgo para el diagnóstico como en los resultados. Se solicitó: hemograma y hepatograma completos, hemoglobina, glucemia, urea, creatinina, dosaje de hormonas tiroideas, de vitamina B12 y folatos, homocisteinemia y serología para sífilis y VIH.

Las neuroimágenes solicitadas incluyeron la Resonancia Magnética volumétrica y la Tomografía por Emisión de Fotón nico.

Para la adquisición de las neuroimágenes estructurales se utilizó un Resonador magnético de 1.5T, se exploraron las regiones solicitadas en secuencias que ponderan los tiempos de relajación titulares T1, T2 y FLAIR, con registro en planos axial, coronal y sagital. **(Fig. 1)**

Las imágenes en T1 fueron realizadas mediante cortes de 1.5 mm. en el plano axial y de 2 mm. en el plano coronal perpendiculares al eje del plano temporal, las que luego fueron obtenidas por gradiente de 3D con extracción de artefactos y reconstrucción de imágenes estáticas firmes.

Se solicitó la Resonancia Magnética con protocolo de epilepsia (cortes coronales finos a 3 mm perpendiculares al eje temporal) para la cuantificación volumétrica de áreas previamente seleccionadas con el método de ROI (region of interest en inglés, región de interés).

Se estudiaron volumétricamente las regiones según los protocolos internacionales²²⁻²³ y sus posteriores modificaciones basadas en estudios de neuroanatomía aplicada la cuantificación por imágenes.

Las áreas seleccionadas fueron: corteza frontal (con su parcelación en frontal orbital, frontal dorsal lateral y del

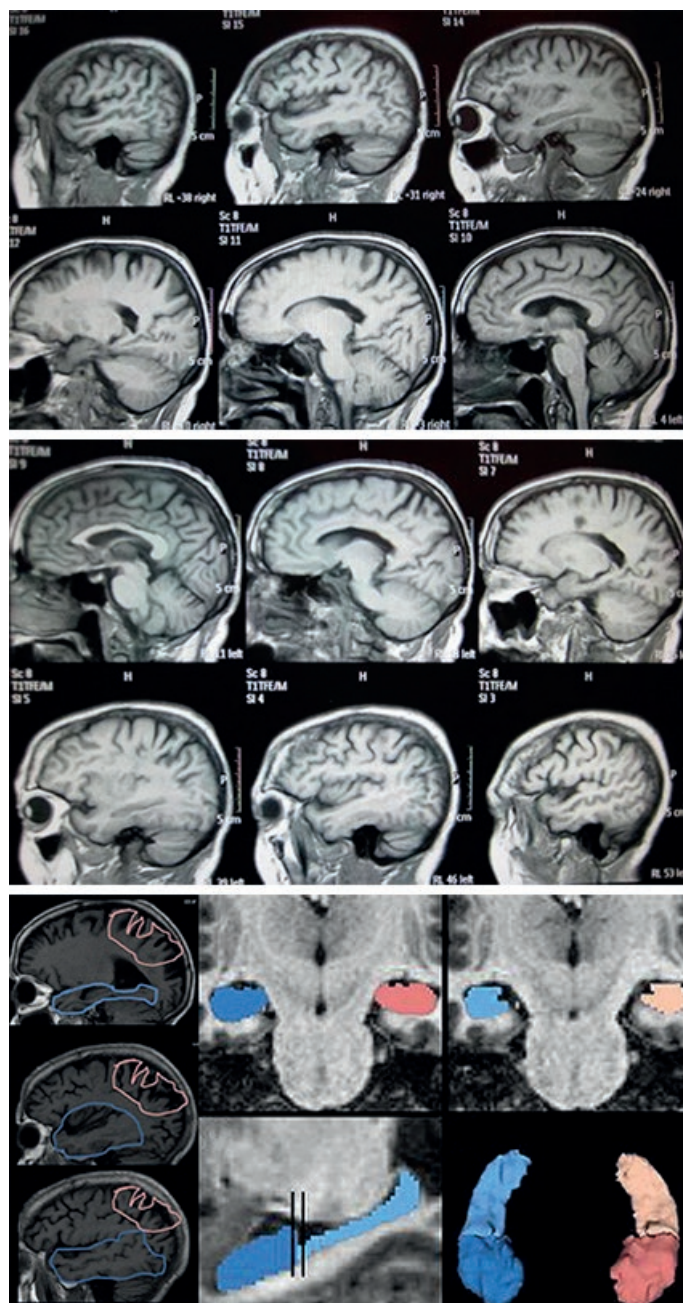


Fig. 1: Imágenes de RM de pacientes con DTA con volumetría

cíngulo anterior; protocolo de Wible et al.),²⁴ temporales (protocolo de Insausti et al.),²⁵ parietales (con su parcelación según mapa citoarquitectónico de Brodmann) e hipocampal y parahipocampales (incluyendo la entorrinal y perirrinal; protocolo de Insausti y cols).²⁵

En el caso del lóbulo parietal, se aplicó la siguiente parcelación en función de parámetros neuroanatómicos:

Giro postcentral (B3,1,2): Las extensiones rostral y caudal del surco central fueron los límites rostral y caudal del giro postcentral respectivamente. Los límites medial y lateral fueron el borde lateral de la circunvolución precentral y la cisura lateral y/o borde medial del giro parietal superior respectivamente.

Giro supramarginal (B40): La extensión caudal de la circunvolución temporal superior fue el límite rostral y la extensión rostral de la circunvolución parietal superior su límite caudal. Los límites mediales y laterales fueron los bordes laterales del surco intraparietal y los bordes mediales de la cisura lateral y/o el giro temporal superior respectivamente.

Corteza parietal superior (B5 y B7): Los límites rostral y caudal de la corteza parietal superior fueron la circunvolución postcentral y corteza occipital lateral respectivamente. Los límites medial y lateral fueron el precúneo y la corteza parietal inferior, respectivamente. Para la cuantificación se diferenció la volumetría de la corteza B5 y B7.

Corteza parietal inferior (B39 y B40): La región de la corteza parietal inferior incluye la circunvolución supramarginal y la angular; se encuentra inferior a la corteza parietal superior, sus límites rostral y caudal son el surco postcentral y la corteza occipital lateral respectivamente. La circunvolución supramarginal se arquea sobre el extremo superior de la cisura lateral y se continúa rostralmente del giro postcentral y caudalmente con la circunvolución temporal superior. La circunvolución angular se arquea sobre el extremo posterior del surco temporal superior y se continúa con el giro temporal medio.

Corteza del precúneo (B7): Ubicado en la cara medial del lóbulo parietal posterior, su límite rostral es la extensión posterior del lóbulo paracentral del cual está separado por la rama marginal del surco cingular anterior, el caudal es la circunvolución lingual, los límites medial y lateral son la surco parieto-occipital posterior y la circunvolución parietal superior respectivamente. Se encuentra inmediatamente anterior al cuneus y posterior a la corteza cingulada posterior (PCC) y la corteza retroesplenial, mientras que más superiormente se separa de la corteza sensitivomotora primaria por la rama marginal del surco cingular.

Para la evaluación neurofuncional se utilizó la Tomografía por Emisión de Fotón Único (TEFU o SPECT según siglas en inglés) con aplicación del radiotrazador ⁹⁹Tc-ECD para evaluar la perfusión cortical cerebral. (**Fig. 2**)

Los datos fueron reconstruidos mediante método OSEM, realizando corrección de atenuación (método de Chang) (26) y análisis semi-cuantitativo de la perfusión cortical (método de Tanaka et al)²⁷ aplicado a las cortezas parietal, frontal y temporal. (**Fig. 3**)

Los estudios de neuroimagen y bioquímicos fueron aplicados en las pacientes con demencia y en los controles apareados por edad para su comparación.

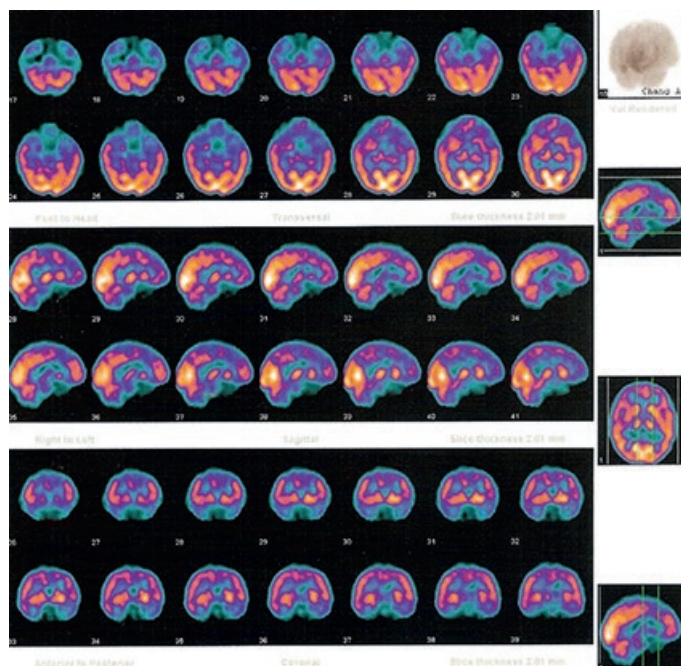


Fig. 2: Imágenes de SPECT de paciente con DTA

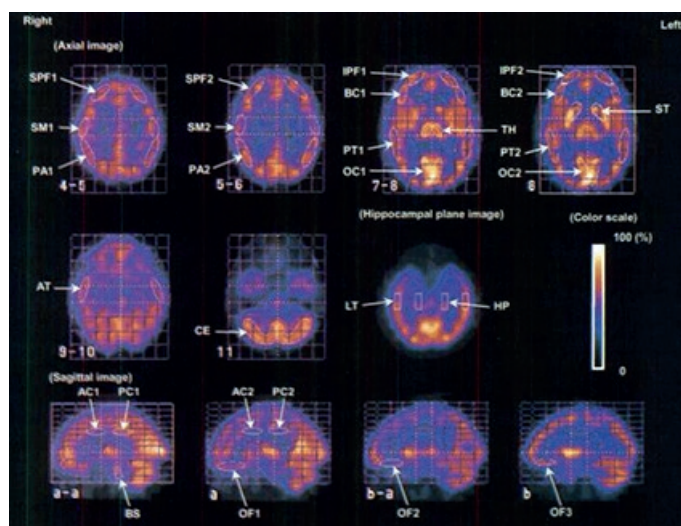


Fig. 3: Imágenes de patrones de perfusión normal en SPECT normalizado por Tanaka et al

Se establecieron como criterios de exclusión: el uso de medicación psicofarmacológica (excepto ansiolíticos), patologías neurológicas centrales, otros trastornos mentales y/o comportamentales, enfermedades autoinmunes, hematológicas o cardíacas, alteraciones significativas en las pruebas bioquímicas en sangre descriptas y antecedentes de traumatismo craneoencefálico o neurocirugías previas.

Los resultados de las neuroimágenes fueron sometidos a pruebas estadísticas y se cumplió con los reparos ético-legales (consentimiento informado de controles, pacientes y familiares acorde con el tipo y periodo evolutivo, disposición ANMAT 6677/10 y principios éticos de la Declaración de Helsinki).

Resultados

El volumen cerebral total de los pacientes fue volumétricamente menor de forma significativa. (21.61%, $p < 0.001$). Dicha afectación volumétrica fue correlativa con el estado evolutivo y gravedad de la enfermedad. **(Apéndice ver Fig. 4)**

Todos los volúmenes analizados en el lóbulo frontal y en el temporal de pacientes registraron disminuciones.

En el lóbulo parietal, de los 12 targets neuroanatómicos analizados, 10 registraron disminuciones; sólo la corteza parietal postcentral derecha y la corteza parietal inferior (B40) "supramarginal" ipsilateral registraron aumentos los cuales no fueron significativos. **(Apéndice ver Figs. 5, 6 y 7)**

Registramos disminuciones significativas respecto con controles en las siguientes estructuras neuroanatómicas, según severidad,: cortezas parahipocampales bilaterales (izquierda=38.62%; derecha=26.45%), corteza temporal total izquierda (25.75%), corteza frontal dorsal lateral izquierda (22.03%), hipocampo izquierdo (17.95%), corteza frontal dorsal lateral derecha (17.06%), corteza parietal superior B7 derecha (16.48%), corteza frontal total izquierda (15.86%), corteza parietal superior B5 derecha (12.88%), corteza parietal superior B7 izquierda (11.76%), corteza de la precuña B7 derecha (11.67%), corteza del cíngulo anterior izquierda (10.44%), corteza de la precuña B7 izquierda (7.82%) **(Apéndice ver Fig. 8)**

Objetivamos mayor disminución de las estructuras en el hemisferio izquierdo **(Apéndice ver Fig. 9)**, principalmente en los lóbulos temporal y parietal; en el caso del frontal se registró que la disminución total era mayor en el hemisferio derecho pero sin significancia estadística, y las estructuras volumétricamente más alteradas estructuralmente de forma significativa pertenecían al hemisferio izquierdo **(Apéndice ver Fig. 10)**

Al analizar los valores del lóbulo parietal verificamos que la disminución total promedio de los targets anatómicos seleccionados era mayor en su hemisferio izquierdo (a expensas de los registros de aumentos volumétricos en el hemisferio derecho sin significación estadística), pero se destaca que la mayor afectación volumétrica con significación estadística fue en el hemisferio derecho a diferencia de los otros lóbulos (cortezas parietales superiores B5, B7 y corteza de la precuña) **(Apéndice ver Fig. 11)**

Por gráfico de correlación aplicado a la morfometría pudimos objetivar que en pacientes con DTA:

- la edad presentaba un comportamiento inversamente proporcional con la volumetría de la corteza frontal orbital y dorsal lateral izquierdas ($r^2=0.863$; $r^2=0.918$) **(Apéndice ver Fig. 12)**
- el volumen cerebral total fue correlativo con la volumetría de la corteza frontal izquierda ($r^2=0.905$) **(Apéndice ver Fig. 13)**
- el hipocampo izquierdo presentó un comportamiento directamente proporcional con la volumetría de la corteza del cíngulo anterior ($r^2=0.867$) y del cíngulo posterior ipsilaterales ($r^2=0.894$) **(Apéndice ver Figs. 14 y 15)**
- la corteza B5 izquierda presentó correlación con las cortezas parahipocampales derechas ($r^2=0.89$), menor con las izquierdas ($r^2=0.77$) y el cíngulo anterior izquierdo ($r^2=0.74$) **(Apéndice ver Fig. 16)**
- la corteza parietal B5 derecha presentó correlación con las cortezas parahipocampales derechas ($r^2=0.773$) y la corteza del cíngulo anterior izquierda ($r^2=0.74$) **(Apéndice ver Fig. 17)**
- las cortezas B7, izquierda y derecha, no presentaron correlación volumétrica con ninguno de los targets neuroanatómicos estudiados
- el precúneo izquierdo presentó correlación con los volúmenes de las cortezas parahipocampales derechas ($r^2=0.746$) y leve correlación con las cortezas dorsal lateral y temporal izquierdas ($r^2=0.68$; $r^2=0.67$); cabe destacar que esta estructura no presentó correlación con el hipocampo izquierdo ($r^2=0.338$) **(Apéndice ver Fig. 18)**
- el precúneo derecho presentó correlación con los volúmenes de la corteza del cíngulo anterior izquierda ($r^2=0.731$), de las cortezas parahipocampales (izquierda $r^2=0.725$; derecha $r^2=0.721$) y de las cortezas frontal y lateral izquierda ($r^2=0.718$); destacando la falta de correlación con el hipocampo izquierdo **(Apéndice ver Fig. 19)**

La disminución de la volumetría cingular anterior permitió discriminar entre el deterioro cognitivo leve y moderado, detectándose su implicancia progresiva.

La gravedad evolutiva correlacionó con la reducción cortical total, cingular posterior y temporal derecha.

Se registraron hipoperfusiones en el flujo sanguíneo cortical (FSC) de las cortezas frontales, temporales y parietales estudiadas, con excepción de la corteza del cíngulo posterior (PC2) bilateral y la corteza prefrontal inferior (IPF1) derecha. **(Apéndice ver Fig. 20)**

En el promedio de FSC de las cortezas, sin discriminación del hemisferio correspondiente, objetivamos que sólo la corteza del cíngulo posterior presentaba una hipoperfusión. **(Apéndice ver Fig. 21)**

Al analizar el FSC por lóbulo cerebral determinamos que perfusión en los lóbulos frontal y temporal es menor en el hemisferio izquierdo, pero en el lóbulo parietal este comportamiento se invierte y se registró una menos perfusión en el hemisferio derecho. **(Apéndice ver Fig. 22)**

Por gráfico de correlación aplicado a los valores del FSC se determinó que:

- la perfusión de la corteza parietal PA2 derecha no correlacionó ni se implicó en los valores del FSC de la corteza de hipocampo **(Apéndice ver Fig. 23)**
- la corteza parietal PA2 derecha tuvo un FSC correlativo con el de la corteza del cíngulo anterior AC2 bilateral (izquierdo $r^2=0.89$; derecho $r^2=0.82$) y la corteza temporal posterior P1 derecha ($r^2=0.88$) **(Apéndice ver Figs. 24, 25 y 26)**
- la corteza parietal PA2 izquierda registró una alta correlación e implicancia con el FSC de la corteza prefrontal superior SPF1 ipsilateral ($r^2=0.95$) **(Apéndice ver Fig. 27)**
- la corteza parietal PA1 derecha presentó correlación con la perfusión del hipocampo derecho ($r^2=0.94$) y del cíngulo anterior AC2 ipsilateral ($r^2=0.82$) **(Apéndice ver Fig. 28)**
- la corteza parietal PA1 izquierda mantuvo correlación con el FSC del hipocampo derecho ($r^2=0.78$), registrándose una correlación más débil con la misma estructura en el hemisferio contralateral ($r^2=0.72$) **(Apéndice ver Fig. 29)**

Discusión

Los nuevos criterios del DSM han incorporado el uso de las neuroimágenes para el diagnóstico de la DTA. Esto se basa en su alto poder de sensibilidad y especificidad, así como implica una profunda responsabilidad de quienes interpretan

estos datos y quienes los informan.²⁸⁻²⁹

De las áreas del lóbulo parietal que se describen como posibles marcadores precoces, la precuña, las áreas B5 y los giros angular y supramarginal fueron los más estudiados.³⁰

Citoarquitectónicamente, la precuña corresponde al área de Brodmann 7, la cual presenta estrecha relación con las áreas de Brodmann 31 y 23. Su red de conectividad cortical y subcortical es extensa e incluye a: las cortezas parietal medial y lateral, frontales, temporales, al tálamo, cuerpo estriado, claustró y tronco del encéfalo.

Karas et al.³¹ hallaron que los pacientes con DTA de comienzo temprano presentaban una atrofia de la precuña la cual era desproporcionada e independiente de otras estructuras neuroanatómicas al compararlas con otros pacientes con DTA. La especificidad de la atrofia de la precuña se comprueba a partir de la ausencia relativa de atrofia hipocámpal y se acompaña de puntuaciones bajas en los test cognitivos.

Dicho grupo de investigación fue el primero en disociar la atrofia de la precuña de la atrofia del hipocampo. Destacaron que no encontraron diferencias en las pruebas de memoria episódica, semántica y ejecutivas al compararlo con otros pacientes con DTA, y objetivaron significativas diferencias a nivel del funcionamiento visuoespacial, de la velocidad de procesamiento y funciones atencionales.

En los estudios de Greicius et al.³² y Ishii et al.,³³ previos al de Karas et al, se publicó que las precuñas podrían tener un volumen más pequeño o con alteraciones neurofuncionales, como fuera descrito por Sakamoto et al.³⁴ y Scarneas et al.³⁵ en aquellos pacientes con edades de comienzo más temprano de la DTA o con formas atípicas.

Desde una perspectiva neuropatológica de la DTA, los estudios que sentaron las bases de la estadificación de Braak y Braak en 1991¹² y revisada en 1999³⁶ han descrito que el daño se inicia en la corteza entorrinal, extendiéndose en el lóbulo temporal medial y posteriormente al resto de la corteza de forma centripeta. De hecho, la pérdida de células neuronales del hipocampo es mayor en pacientes con DTA de edad avanzada.

La continuidad de las investigaciones llevó a sugerir que los pacientes con DTA de inicio temprano también pueden registrar una temprana pérdida sináptica en la corteza del cíngulo posterior y la precuña.³⁷ Bradley et al.³⁸ realizaron un estudio que combinó la TEFU con el estudio post-mortem de encéfalos clasificados según los estadios de Braak y Braak y hallaron que el hipometabolismo de la precuña se objetivaba

en los pacientes que habían sido clasificados en las etapas entorrinal o límbica de dicha clasificación Braak (es decir, cambios leves). La precuña y la corteza del cíngulo posterior desempeñan un papel importante en una red cortical ya que presentan el mayor nivel de actividad metabólica basal en controles según los estudios con RMf publicados por Wang et al.³⁹

Funcionalmente estas regiones están implicadas en procesos visuoespaciales tales como la recuperación del contexto espacial de eventos, detección de la velocidad de los objetivos espaciales y en el procesamiento de los aspectos egocéntricos de movimiento. La corteza del cíngulo posterior³⁷ y la corteza retrosplenial (parecen tener un papel secundario en funciones de la memoria episódica, ya sea espacial o no espacial)⁴⁰ y la región más anterior de las precuñas estarían involucradas en el modo de recuperación, mientras que la posterior en la consolidación de la recuperación.

En consecuencia, no es sorprendente la heterogeneidad del perfil clínico con un predominio de los trastornos visuoespaciales en la DTA, en especial en los estadios tempranos.

Correlativo con la clínica, dichos hallazgos sustentan las descripciones de los estudios neuropsicológicos⁴¹ que al comparar a los pacientes con DTA de inicio temprano y los de inicio tardío, los primeros obtienen peores resultados en las habilidades lingüísticas, habilidades visuoespaciales y fun-

ciones ejecutivas, mientras que el deterioro de la memoria inmediata y retardada se presenta igualmente en los dos grupos.⁴²⁻⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵

Por lo expuesto, la bibliografía internacional encuentra a la atrofia de la precuña como la más prevalente en el inicio temprano de la DTA y en ausencia de la atrofia del hipocampo. En nuestro estudio observamos mayor porcentaje de afectación volumétrica en cortezas parahipocampales bilaterales (38.62% en hemisferio izquierdo, 26.45% en hemisferio derecho) e hipocampo izquierdo (17.95%) en relación con la corteza de la precuña derecha (11.67%) y la corteza de la precuña B7 izquierda (7.82%).

Conclusiones

Nuestros hallazgos del compromiso parietal no revelan implicancia temprana de precuña ni de otras áreas en la determinación del deterioro cognitivo temprano.

La disminución volumétrica cingular anterior permitió discriminar entre deterioro cognitivo leve y moderado, detectándose su implicancia progresiva. La gravedad evolutiva correlacionó con la reducción cortical total, cingular posterior y temporal derecha, siendo la afectación de corteza parietal derecha determinante entre deterioro cognitivo moderado y severo.

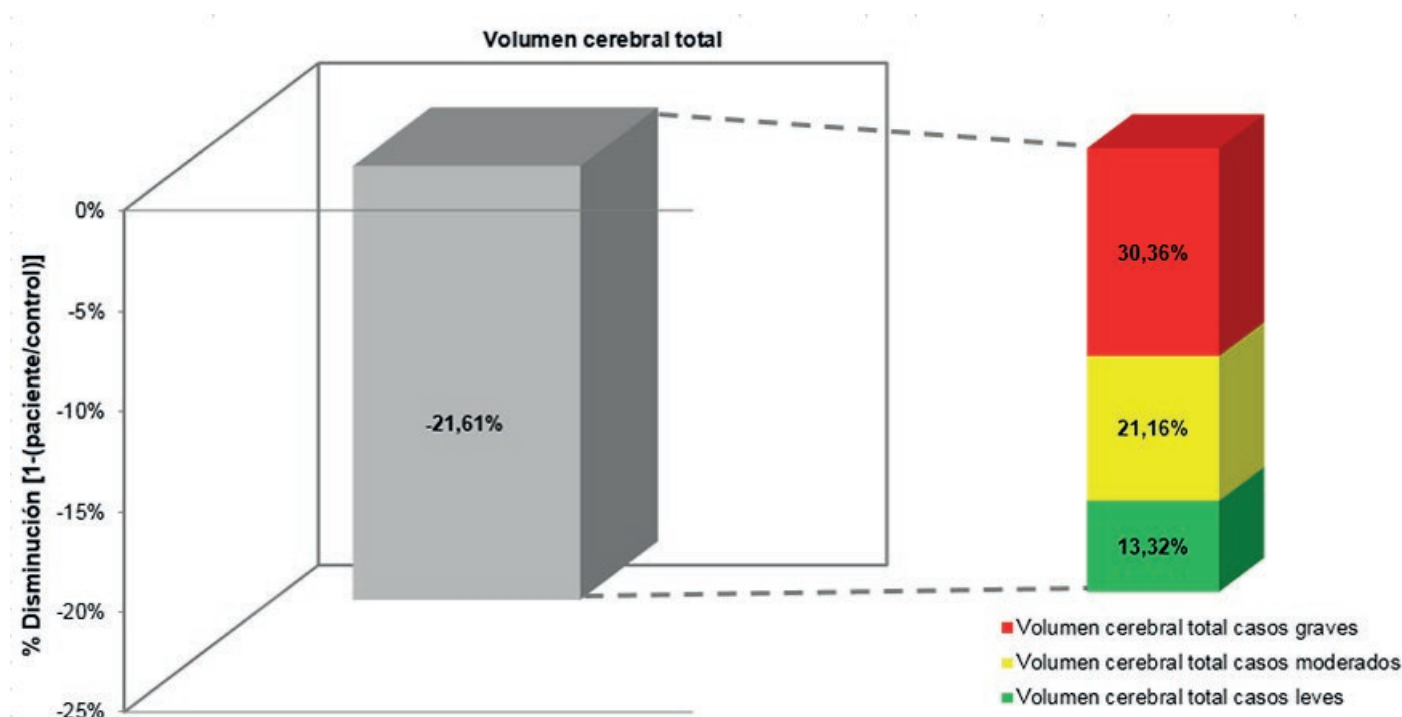


Fig. 4: Porcentaje de disminución volumétrica cortical total con especificación de la gravedad evolutiva de pacientes con DTA según RM

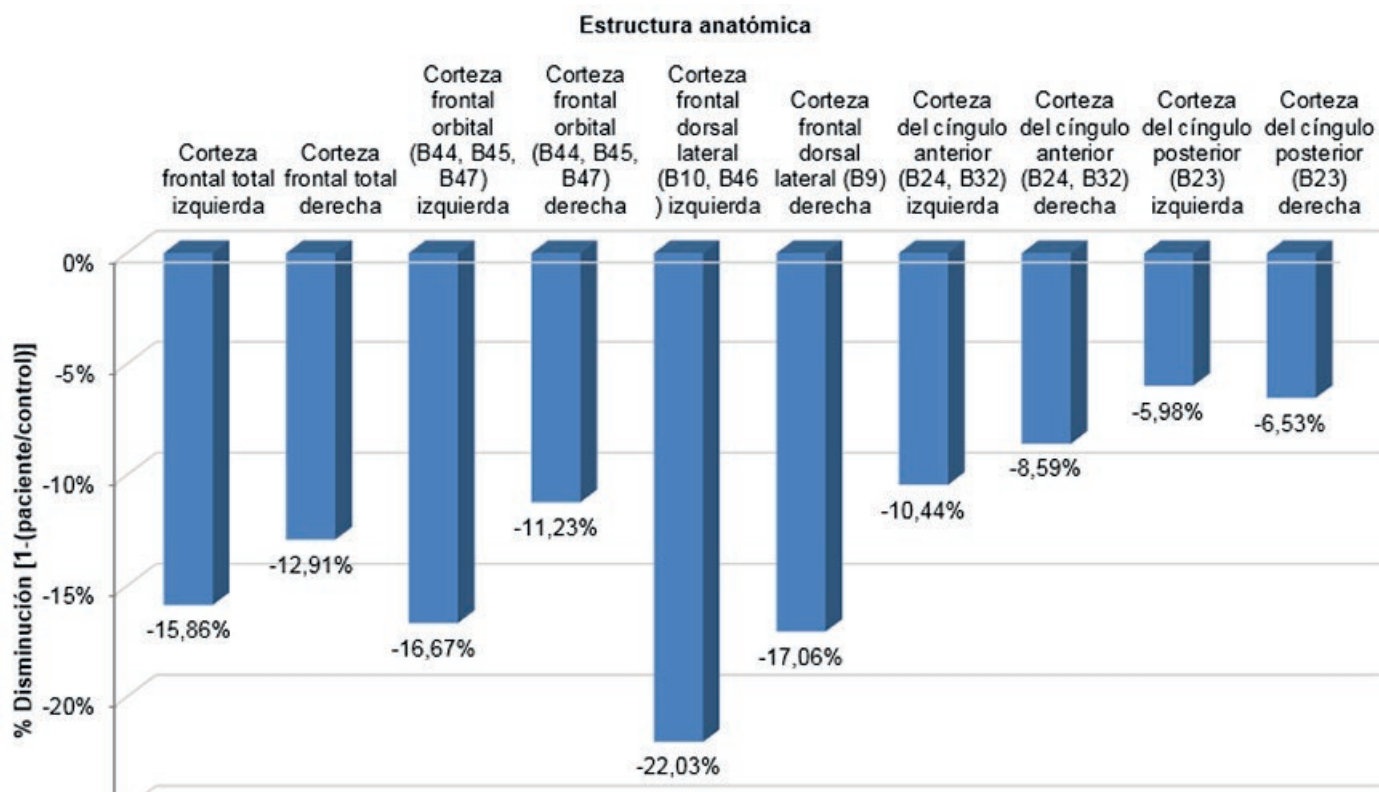


Fig. 5: Porcentaje de disminución volumétrica entre pacientes con DTA y controles en las cortezas frontales cuantificadas por RM

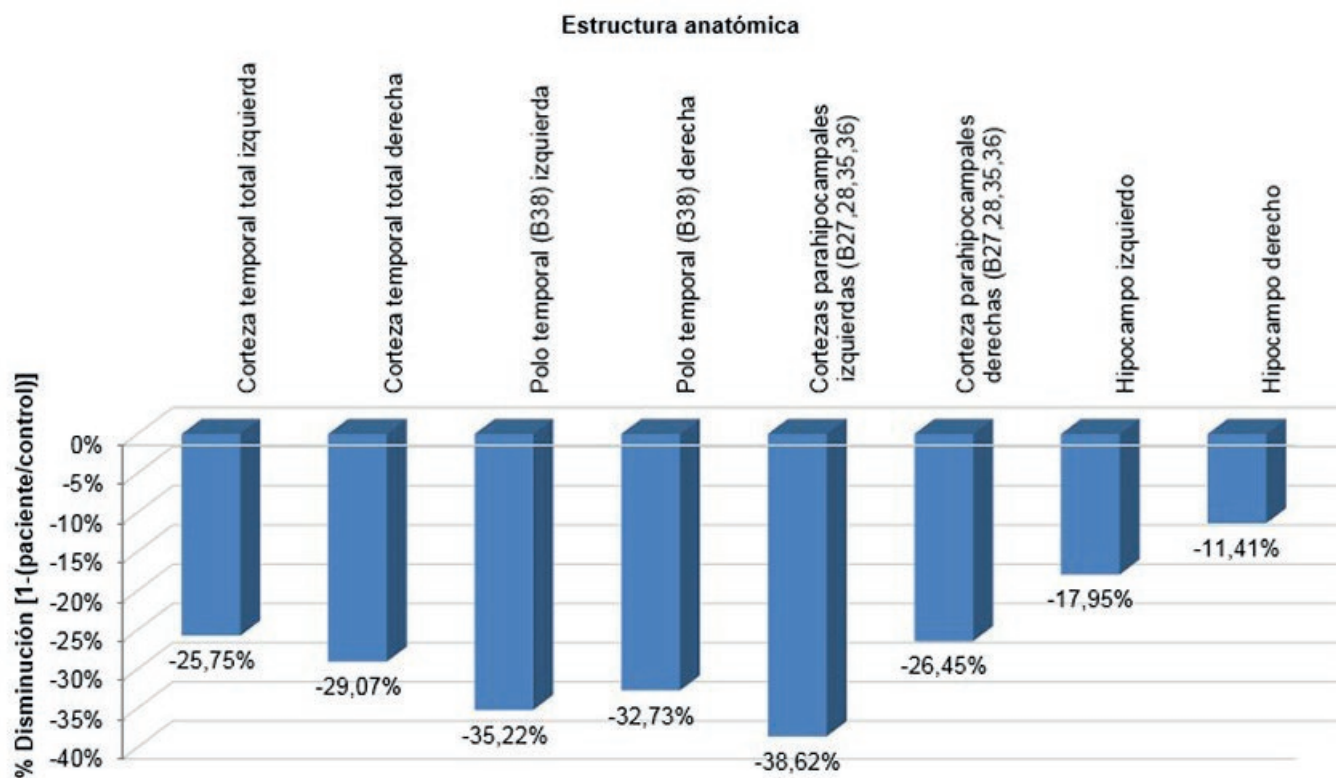


Fig. 6: Porcentaje de disminución volumétrica entre pacientes con DTA y controles en las cortezas temporales cuantificadas por RM

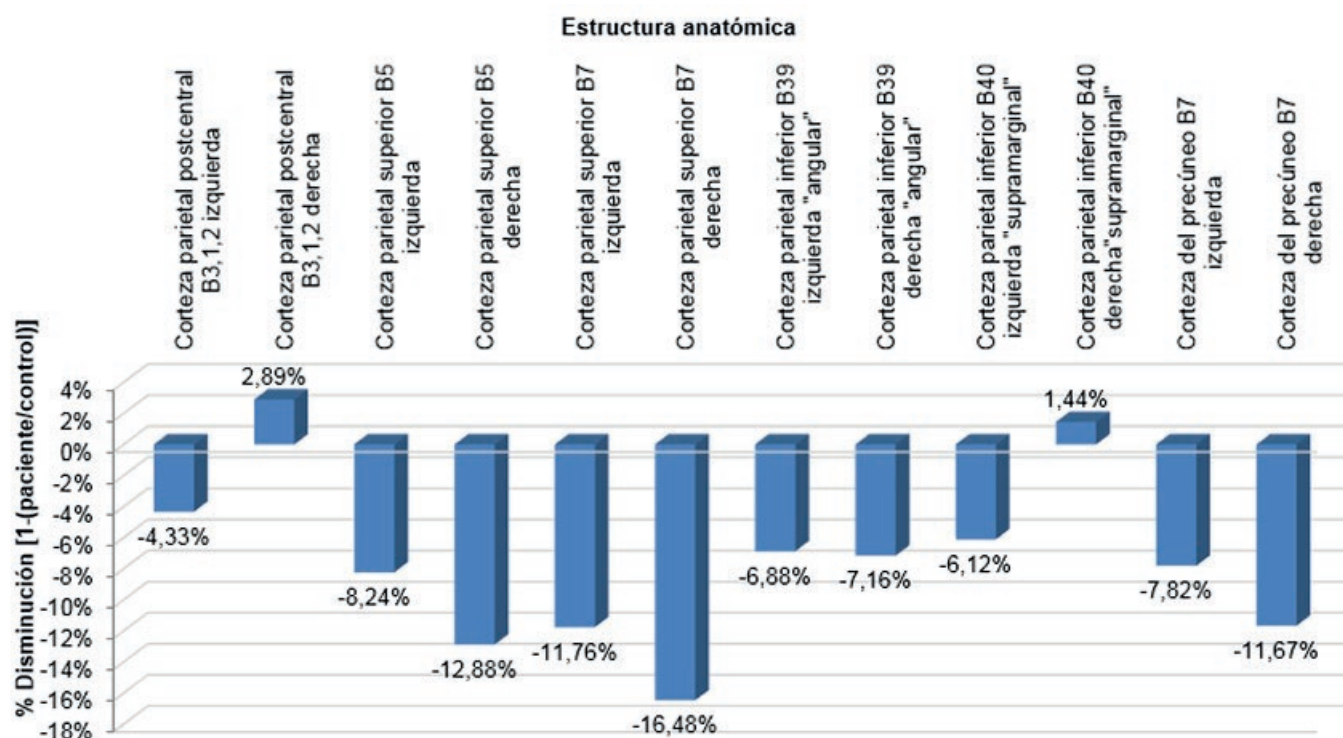


Fig. 7: Porcentaje de disminución volumétrica entre pacientes con DTA y controles en las cortezas parietales cuantificadas por RM

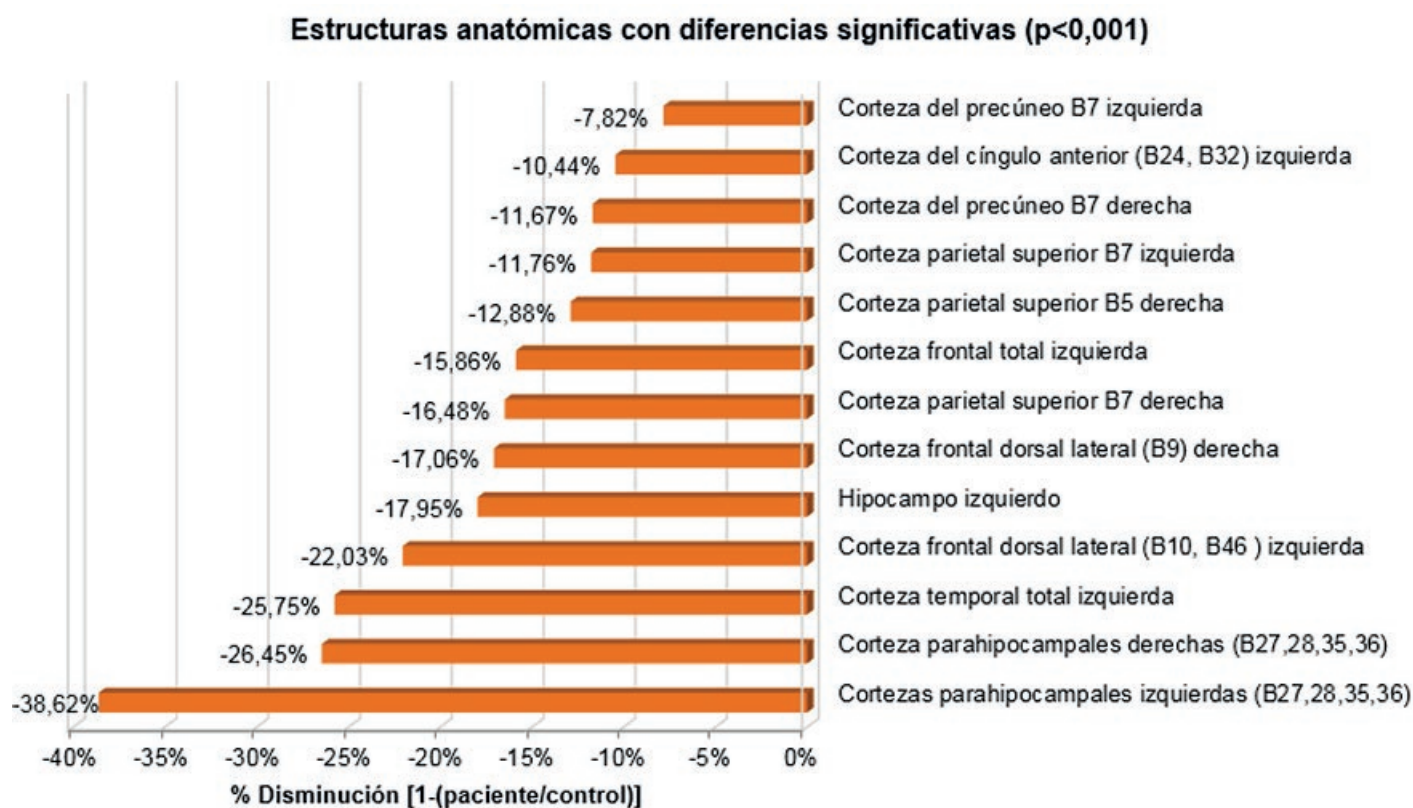


Fig. 8: Porcentaje de disminución volumétrica significativa ($p < 0,001$) entre pacientes con DTA y controles cuantificadas por RM

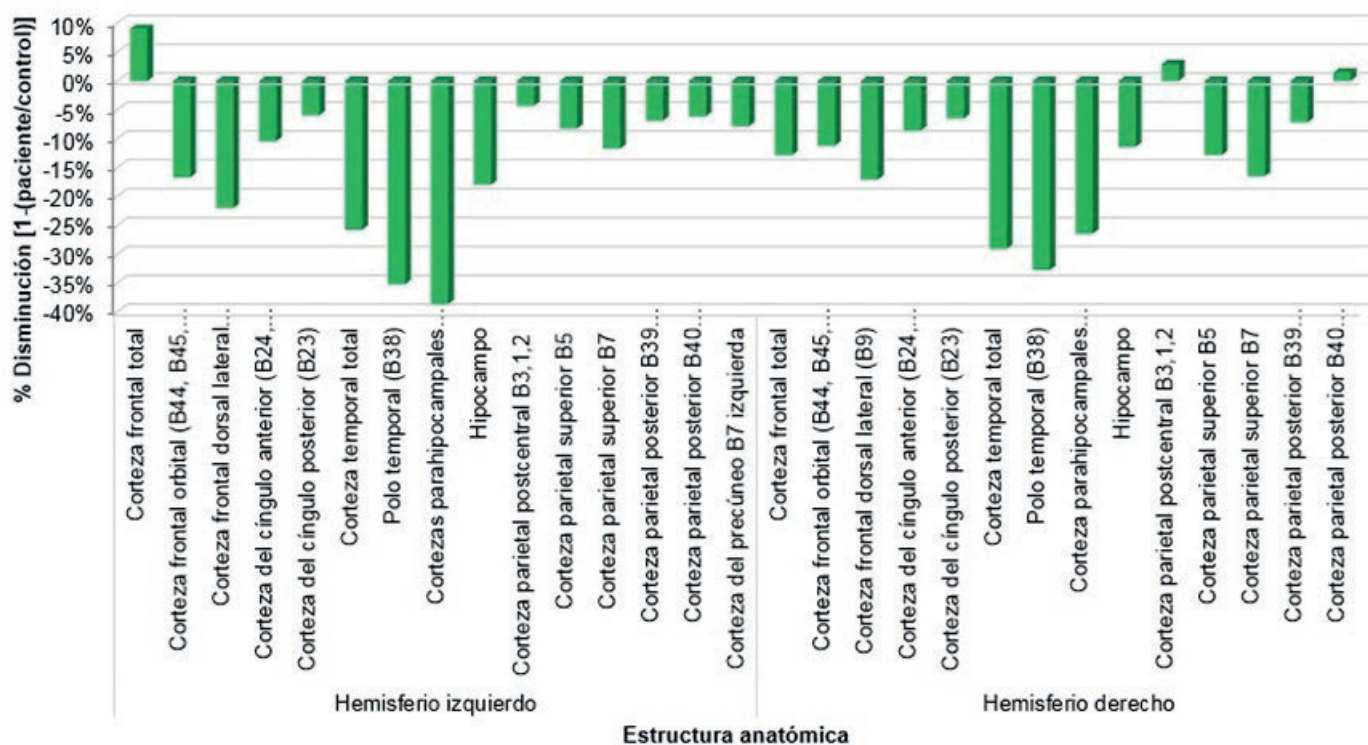


Fig. 9: Porcentaje de disminución volumétrica según hemisferio cerebral entre pacientes con DTA y controles cuantificadas por RM

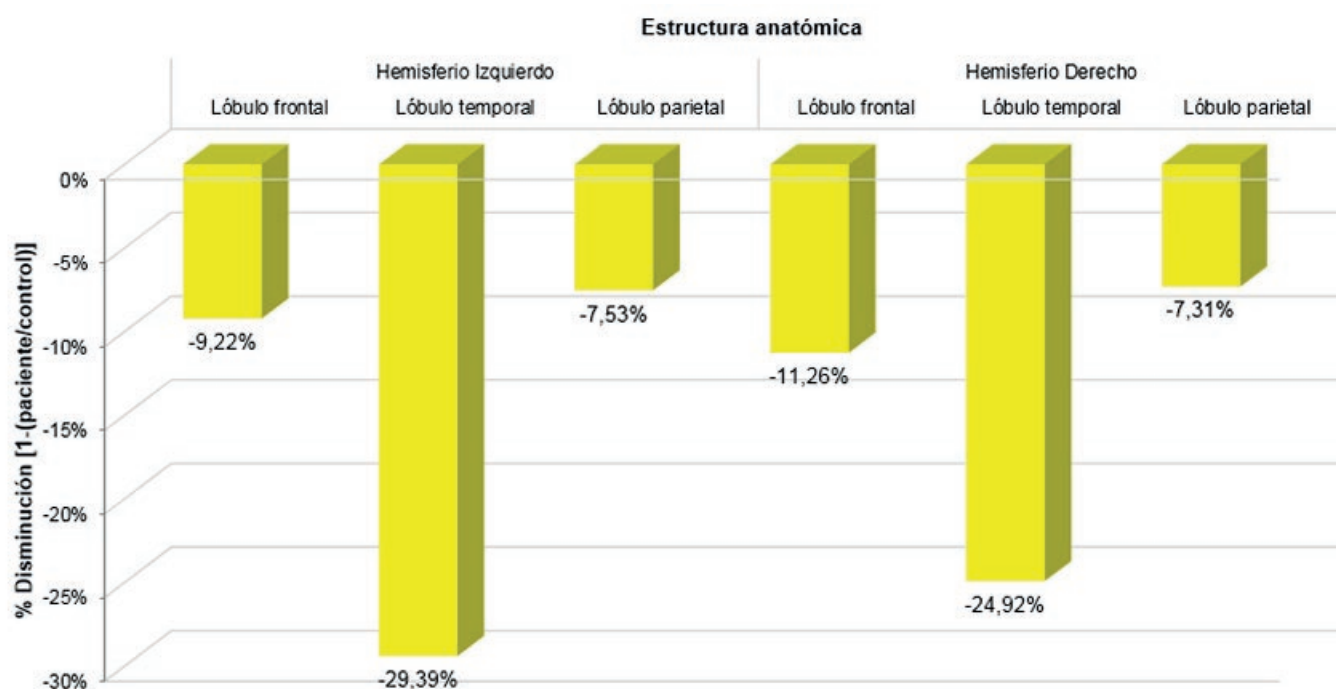


Fig. 10: Porcentaje de disminución volumétrica según hemisferio cerebral y con especificación del lóbulo cerebral entre pacientes con DTA y controles cuantificadas por RM

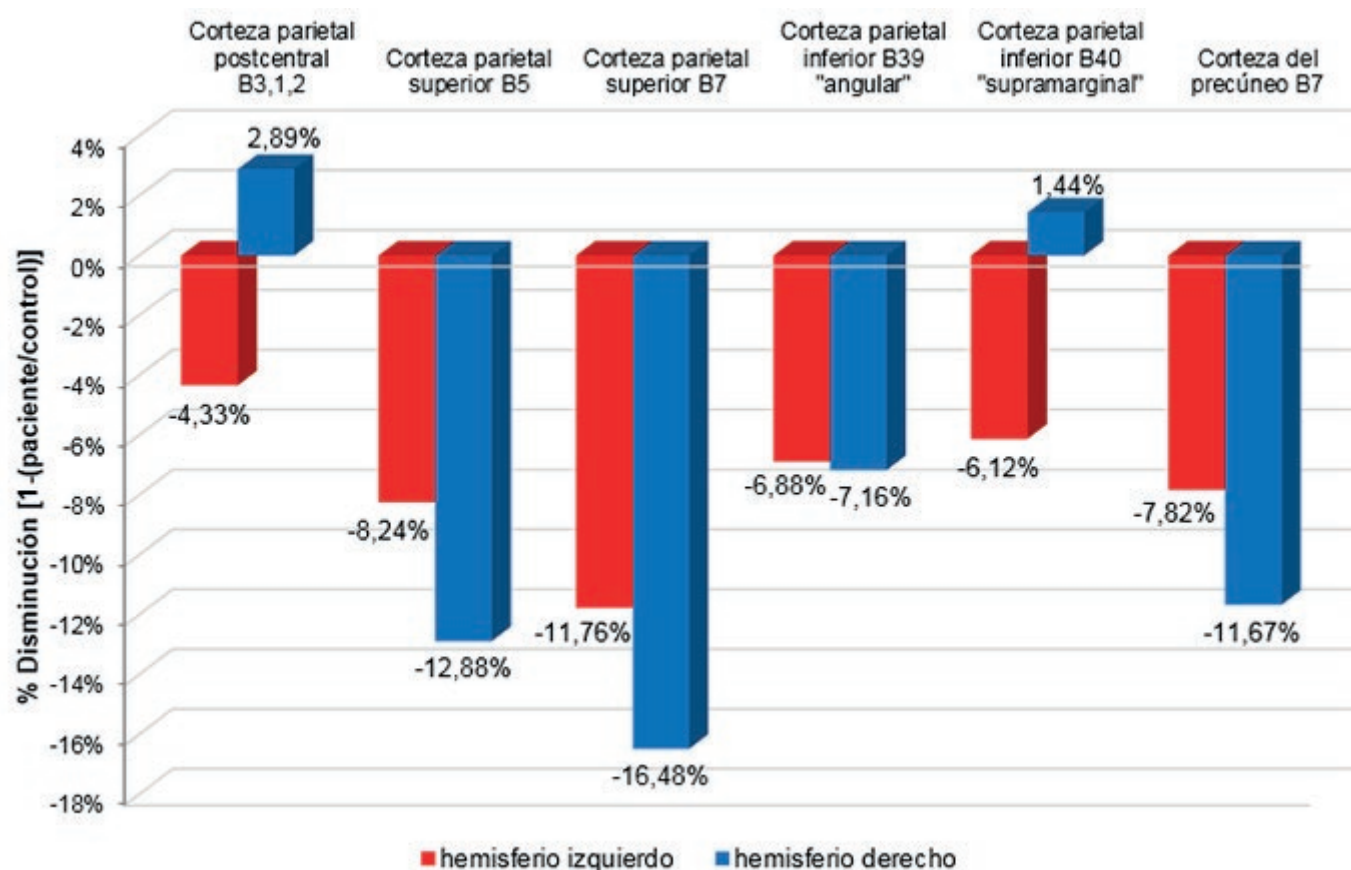


Fig. 11.: Porcentaje de disminución volumétrica en la corteza parietal según hemisferio entre pacientes con DTA y controles cuantificadas por RM

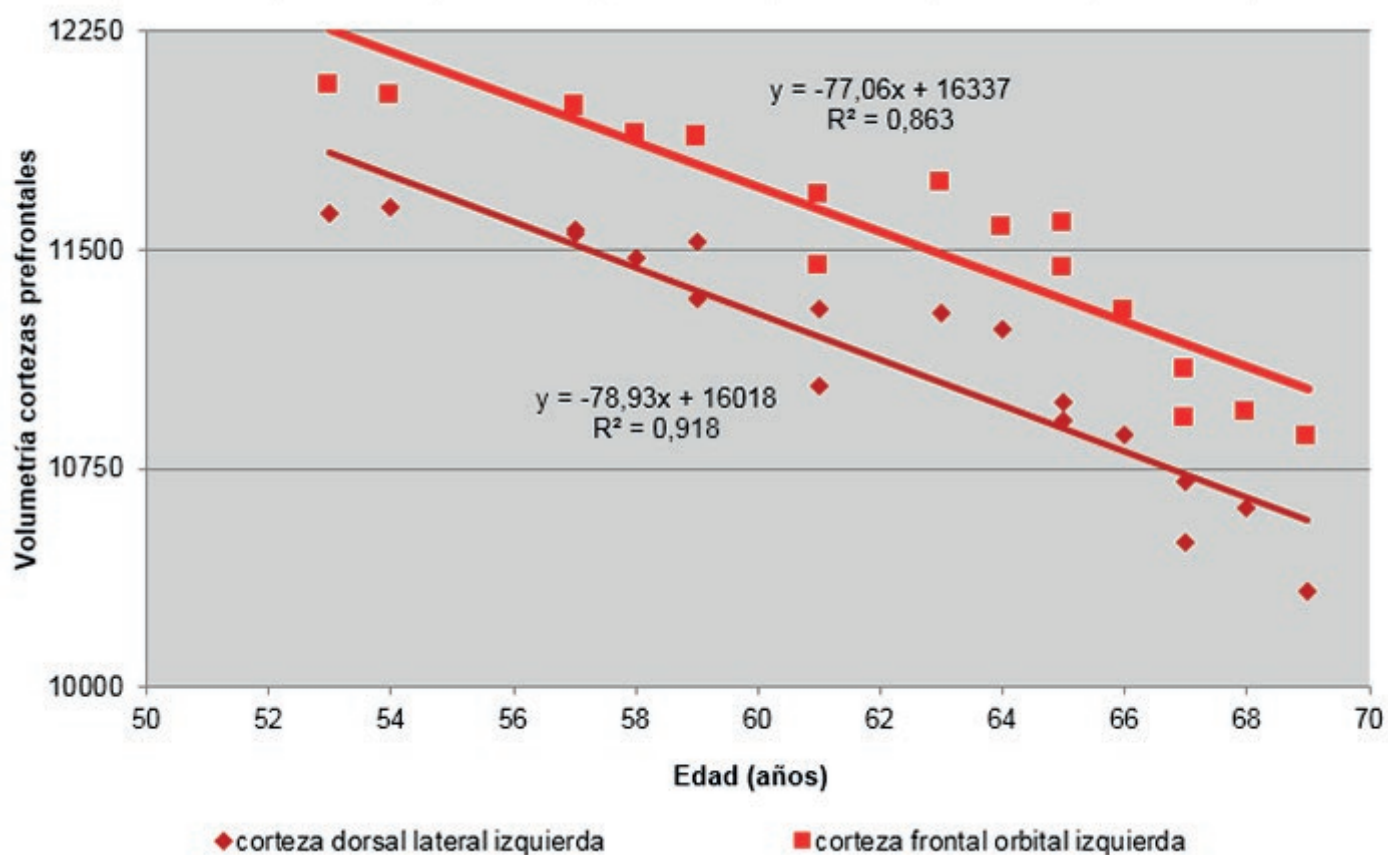


Fig. 12: Correlación entre la edad y la volumetría de cortezas prefrontales de pacientes con DTA por RM

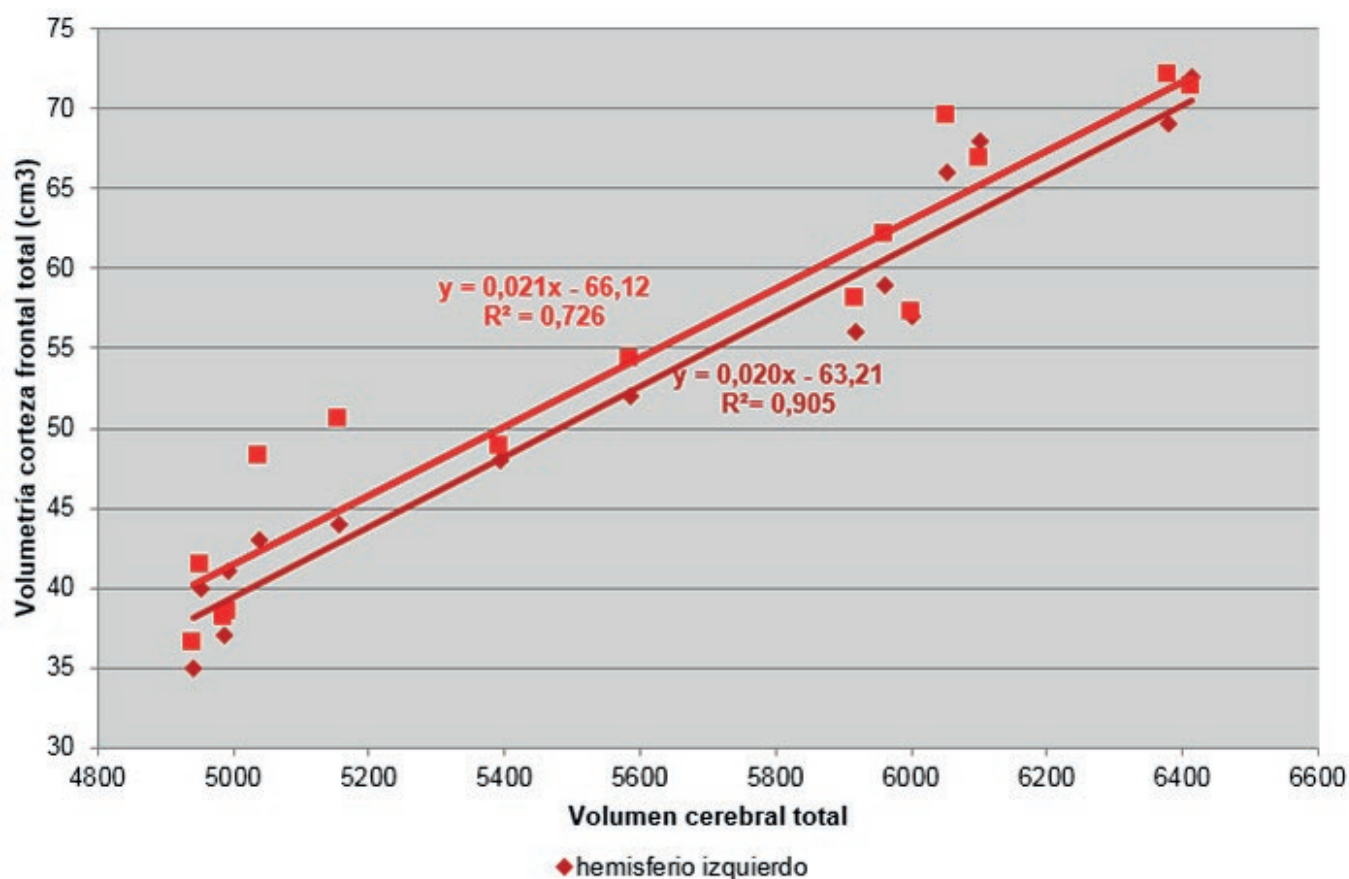


Fig. 13: Correlación entre el volumen cerebral total y el de la corteza frontal total de pacientes con DTA por RM

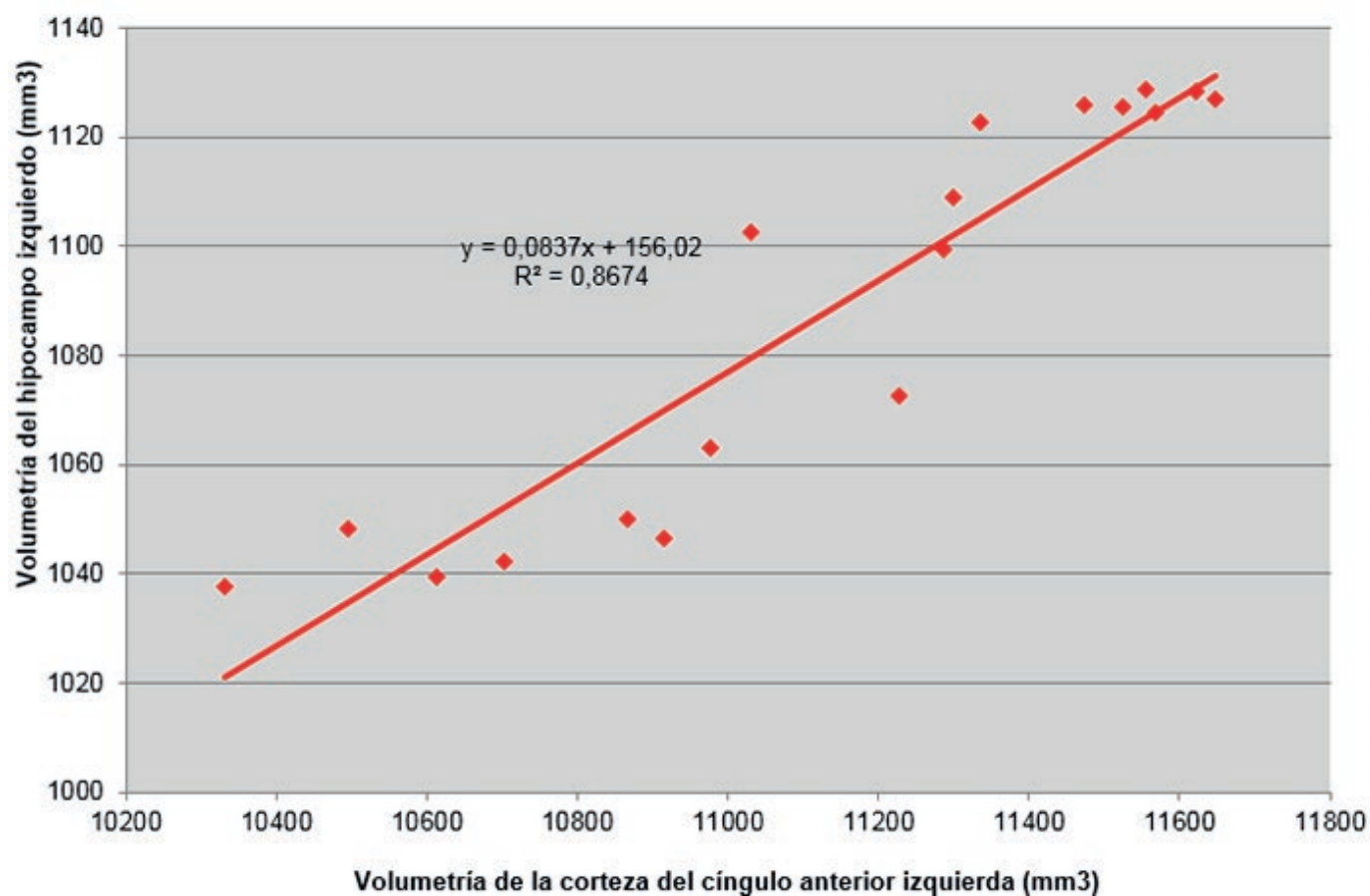


Fig. 14: Correlación entre la volumetría del cíngulo anterior izquierdo y la del hipocampo ipsilateral de pacientes con DTA por RM

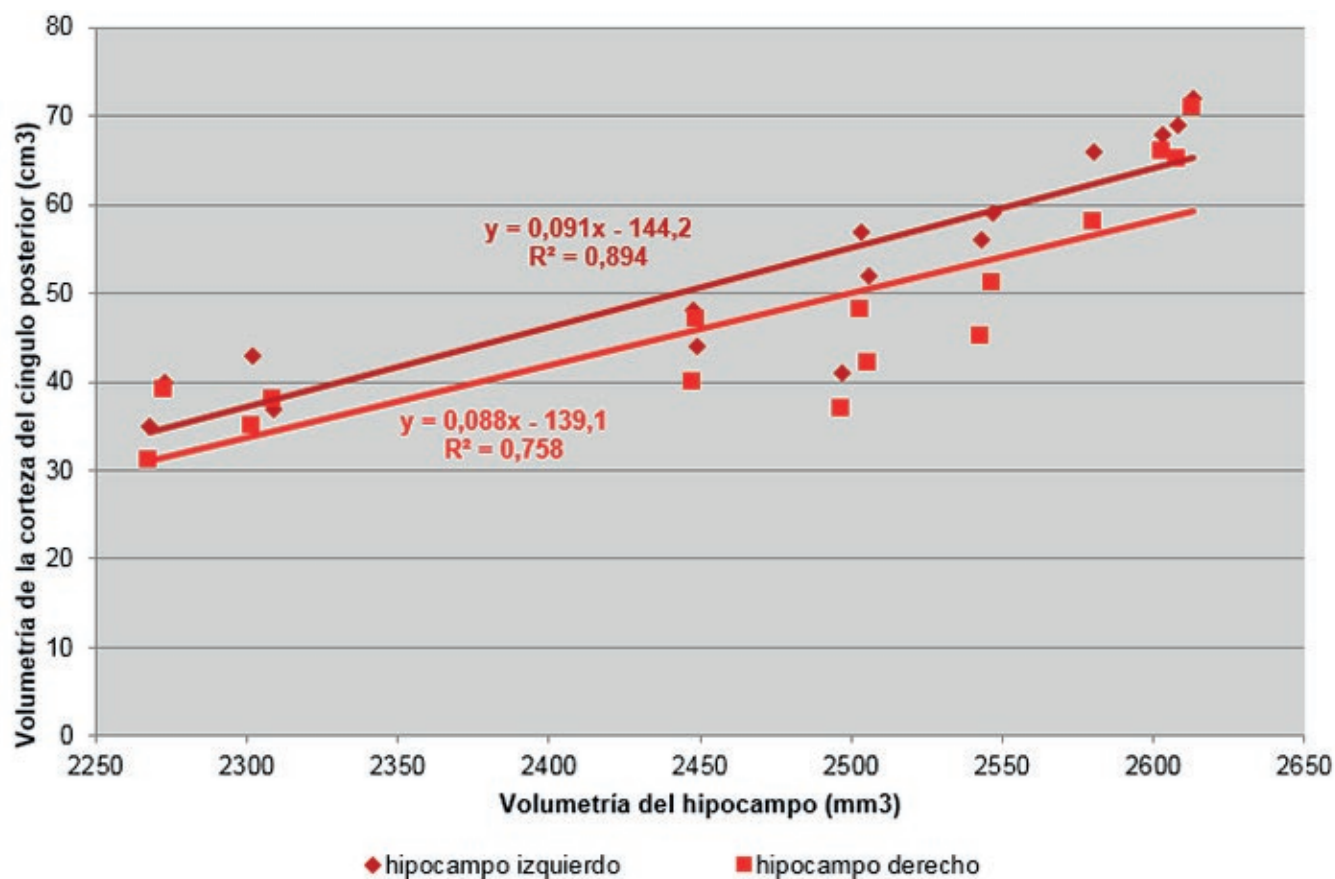


Fig. 15: Correlación entre la volumetría del hipocampo y de la corteza del cíngulo posterior de pacientes con DTA por RM.

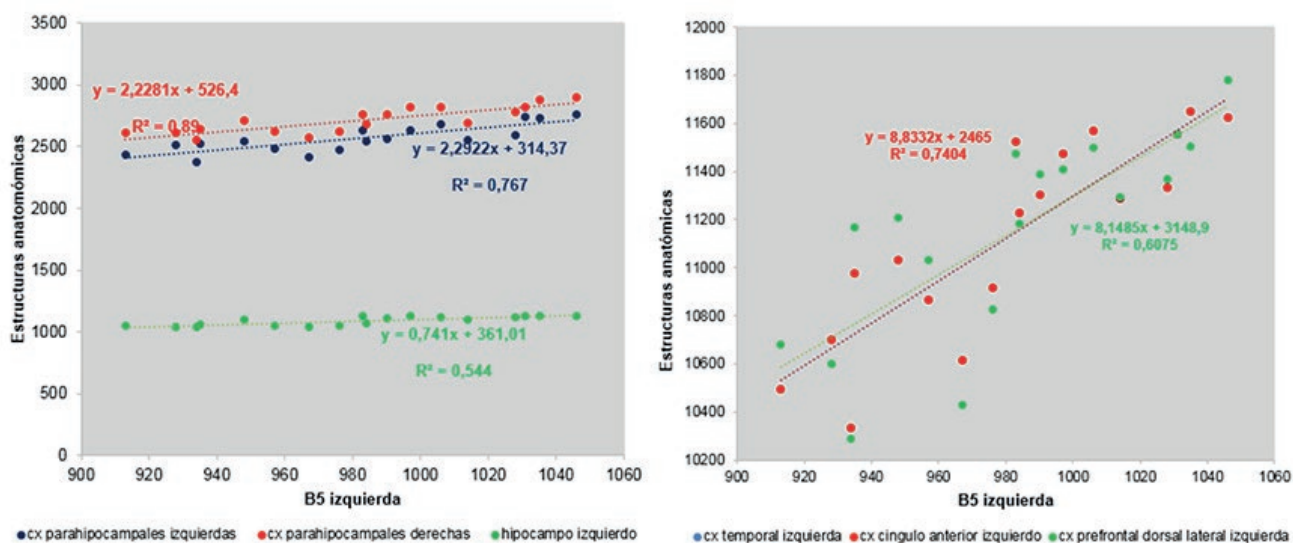
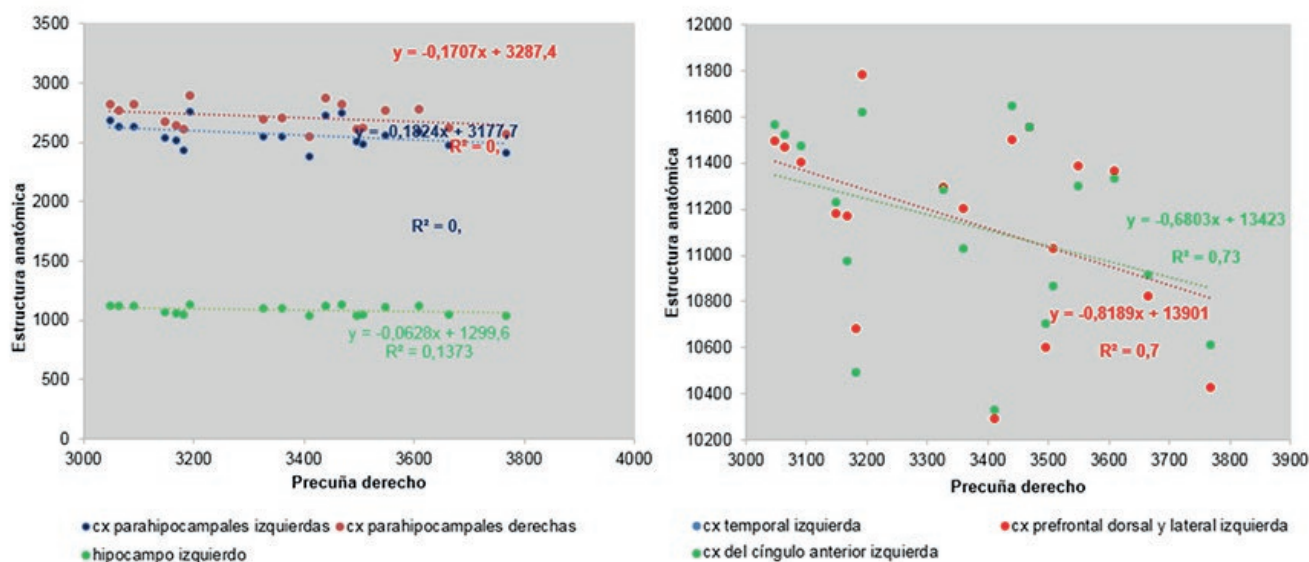
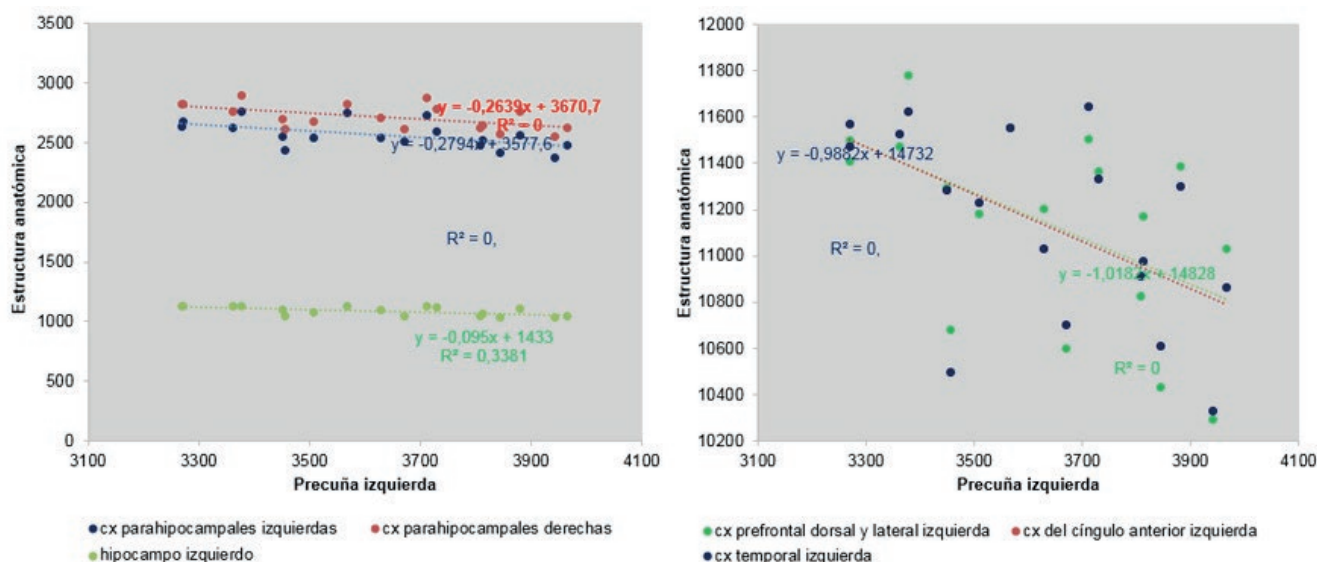
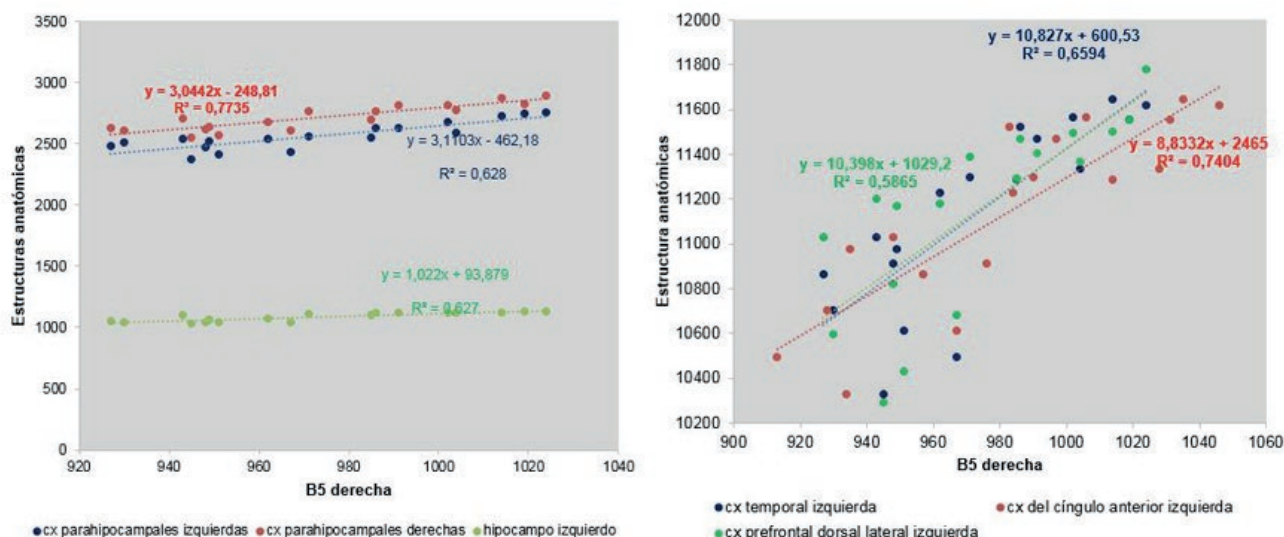


Fig. 16: Correlación entre la volumetría del área B5 izquierda y cortezas cerebrales en pacientes con DTA por RM



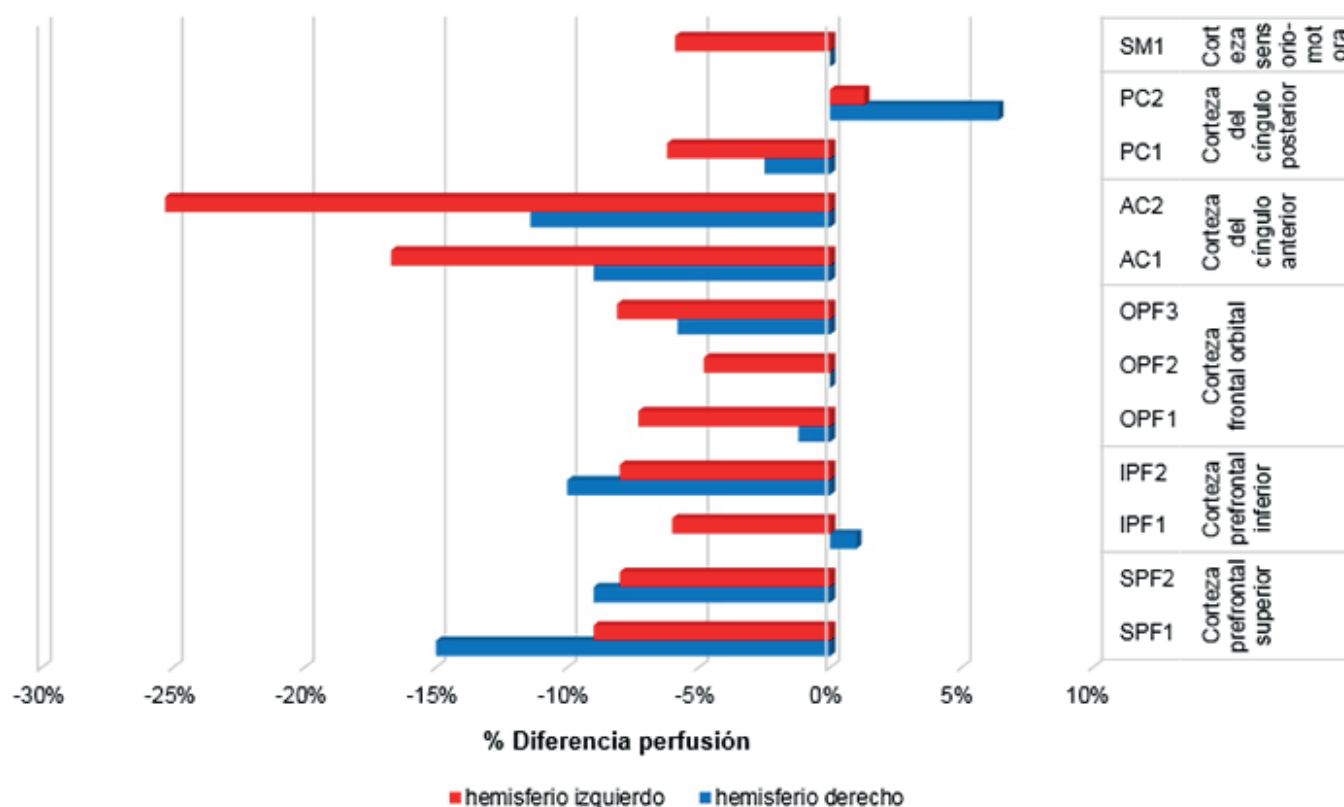


Fig. 20: Diferencias perfusionales registradas entre pacientes con DTA y controles en las áreas de los lóbulos frontal, temporal y parietal (Tanaka et al.)

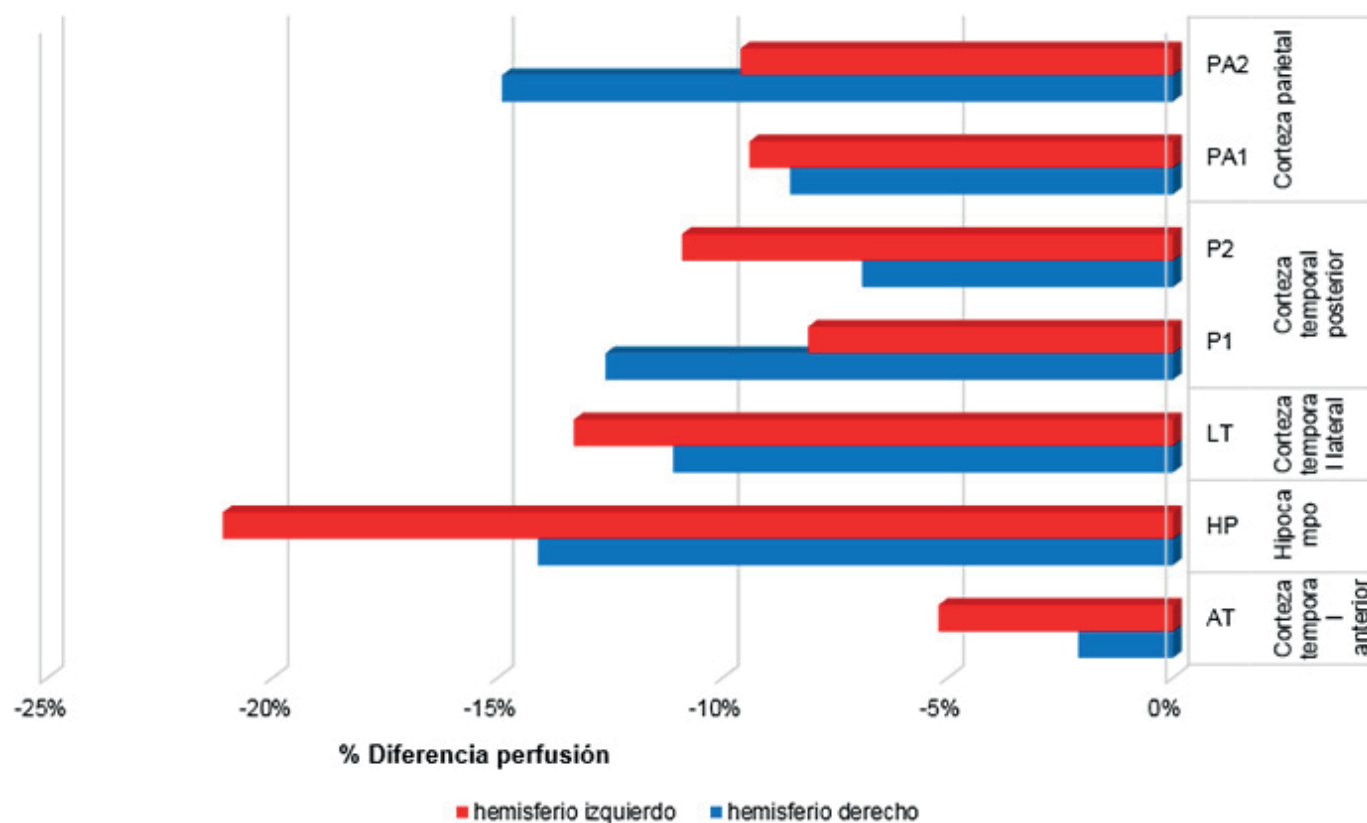


Fig. 21: Diferencias perfusionales según hemisferio registradas entre pacientes con DTA y controles en las áreas de los lóbulos temporales y parietales (Tanaka et al.)

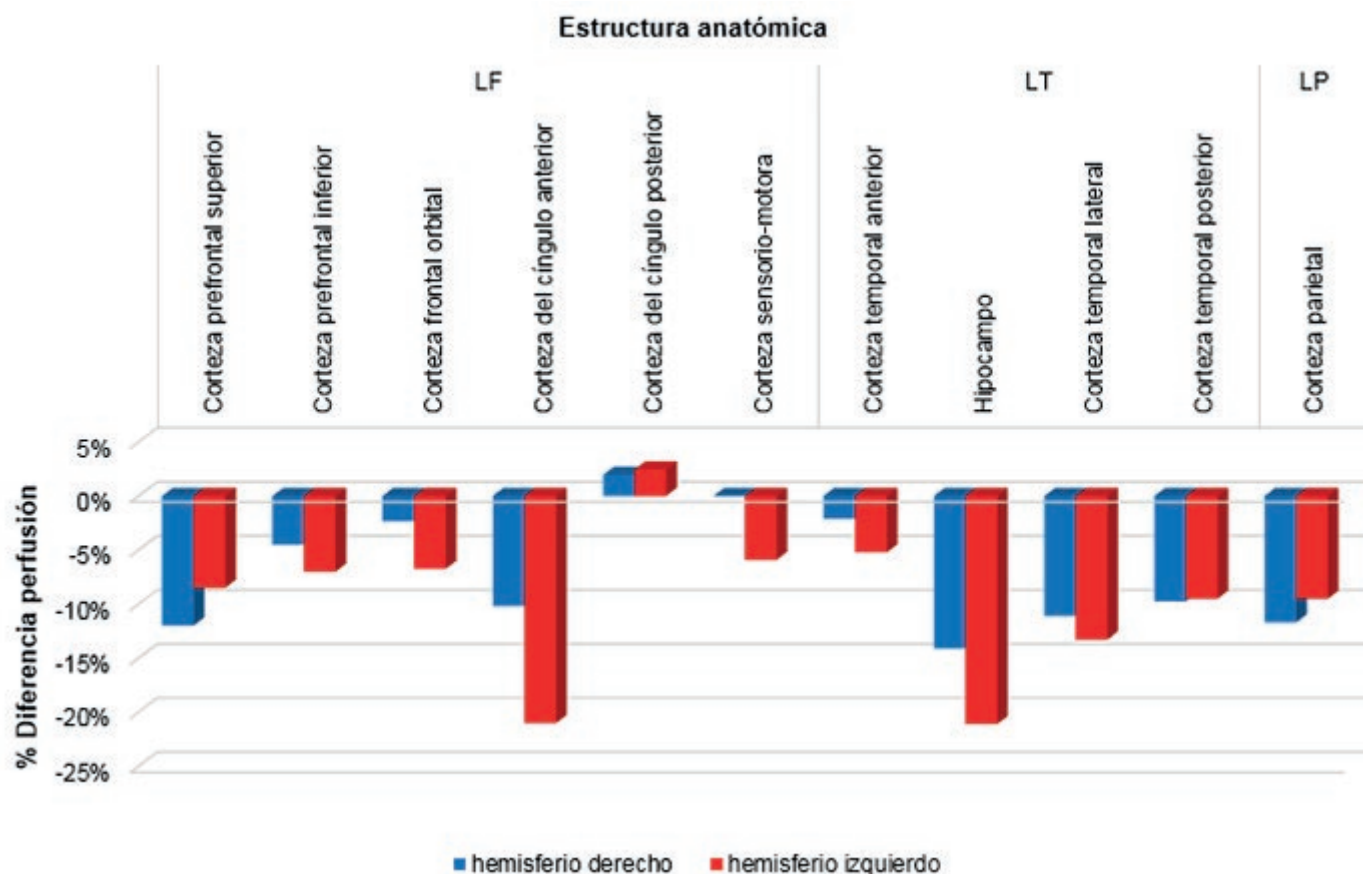


Fig. 22: Diferencias perfusionales según hemisferio registradas entre pacientes con DTA (Tanaka et al.)

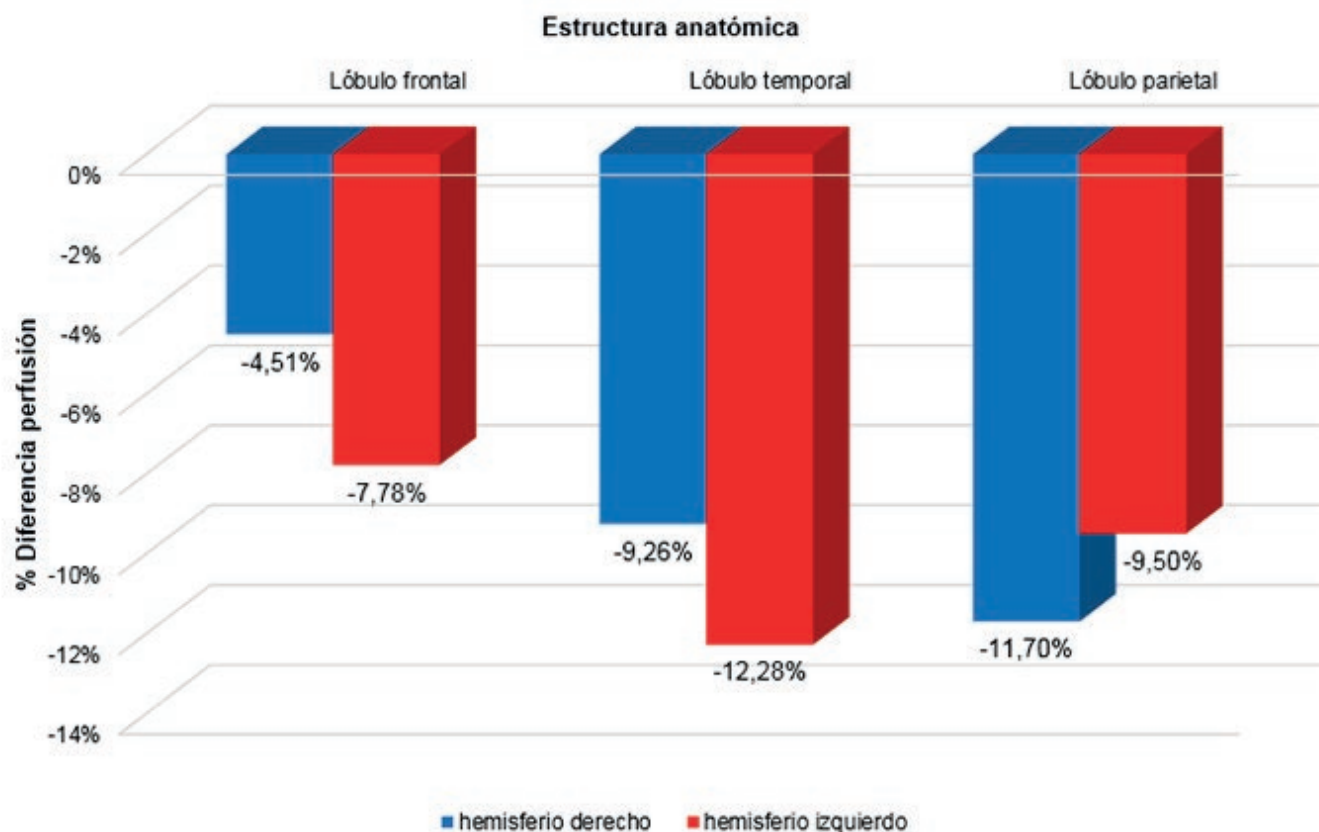
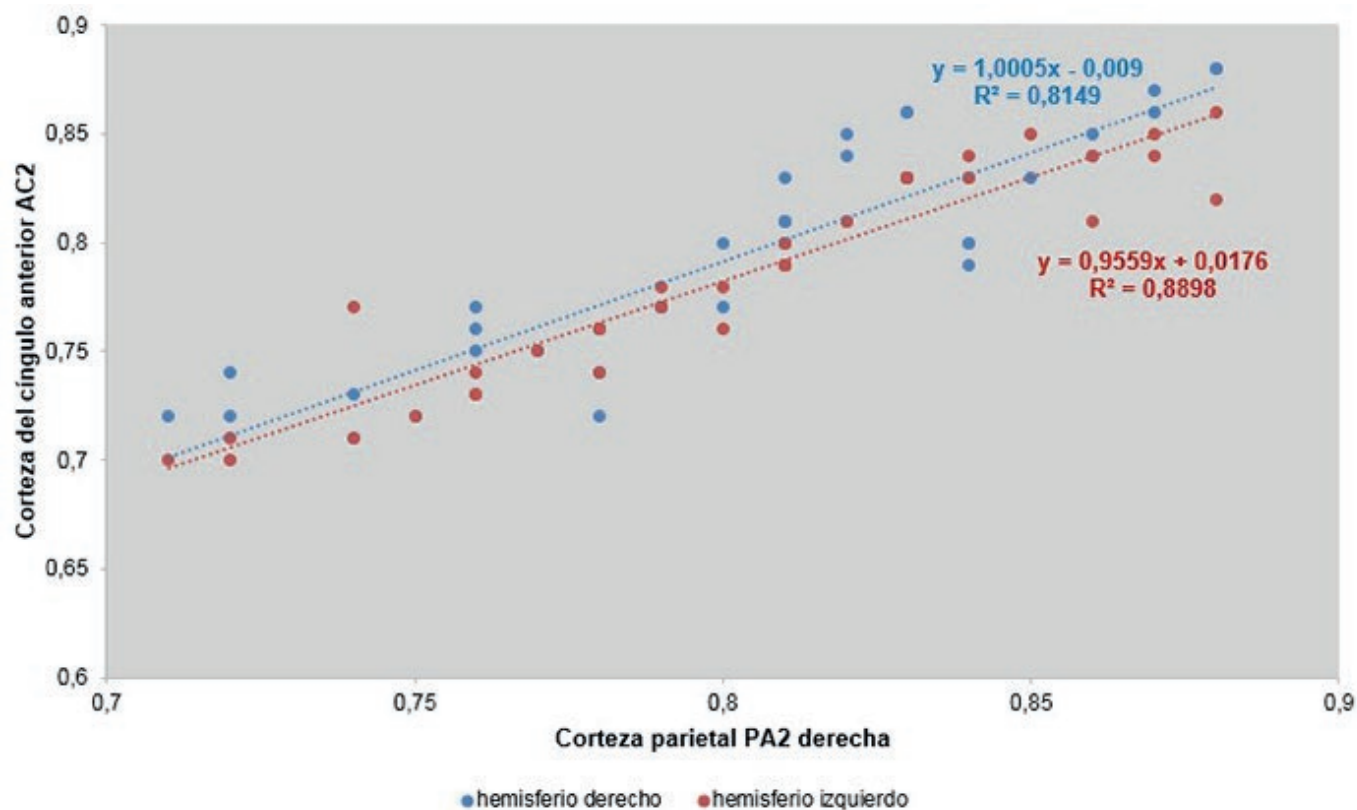
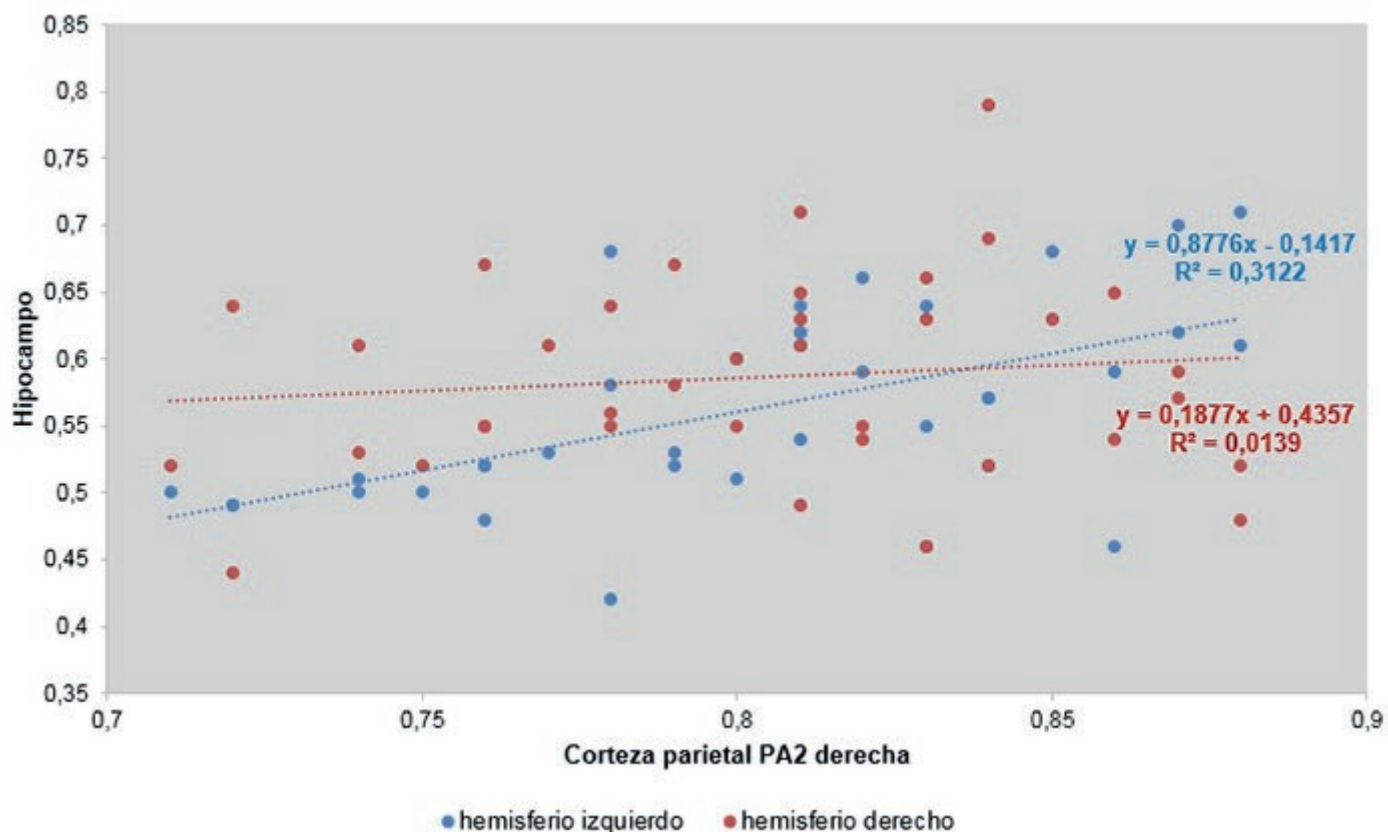


Fig. 23: Diferencias perfusionales registradas entre pacientes con DTA en los lóbulos estudiados (Tanaka et al.)



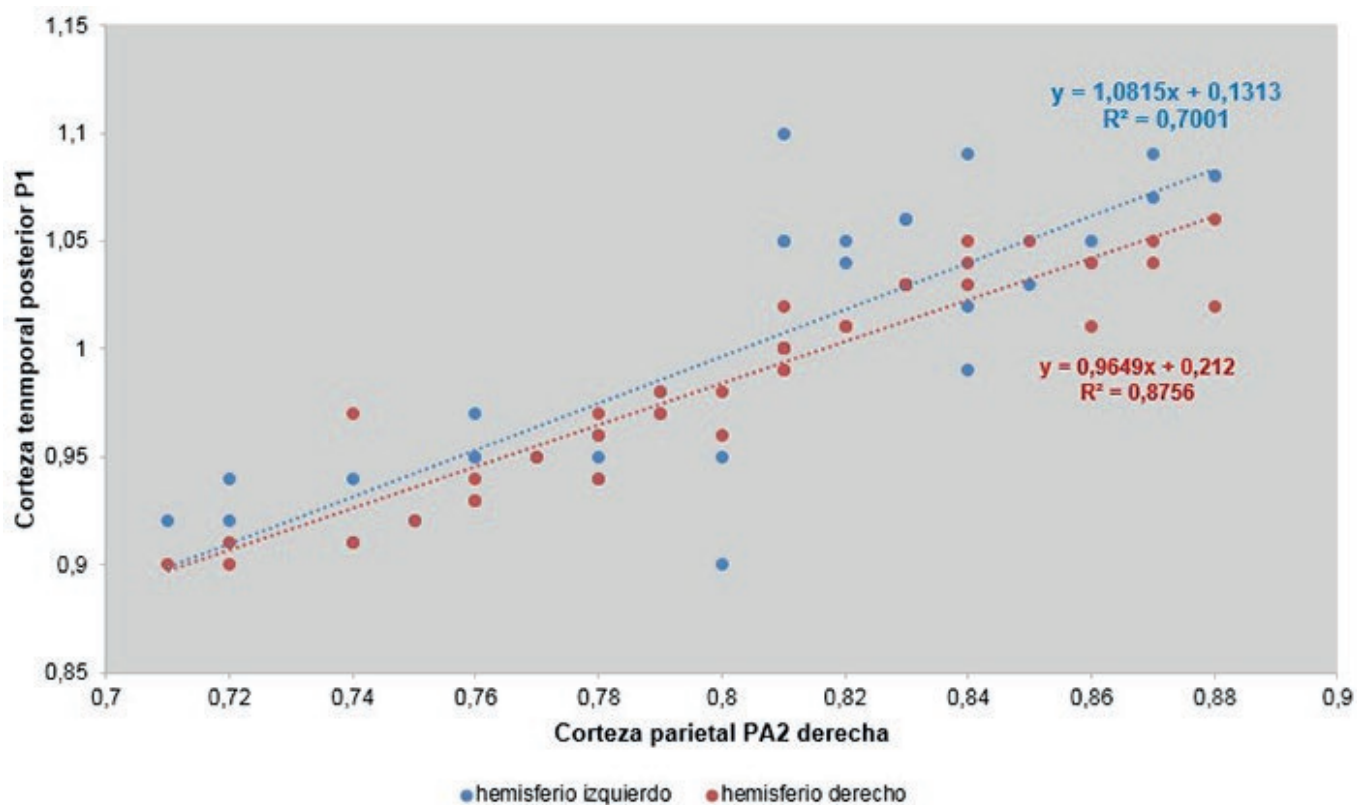


Fig. 26: Correlación entre la perfusión de la corteza parietal PA2 derecha y la corteza temporal posterior P1 en pacientes con DTA por SPECT

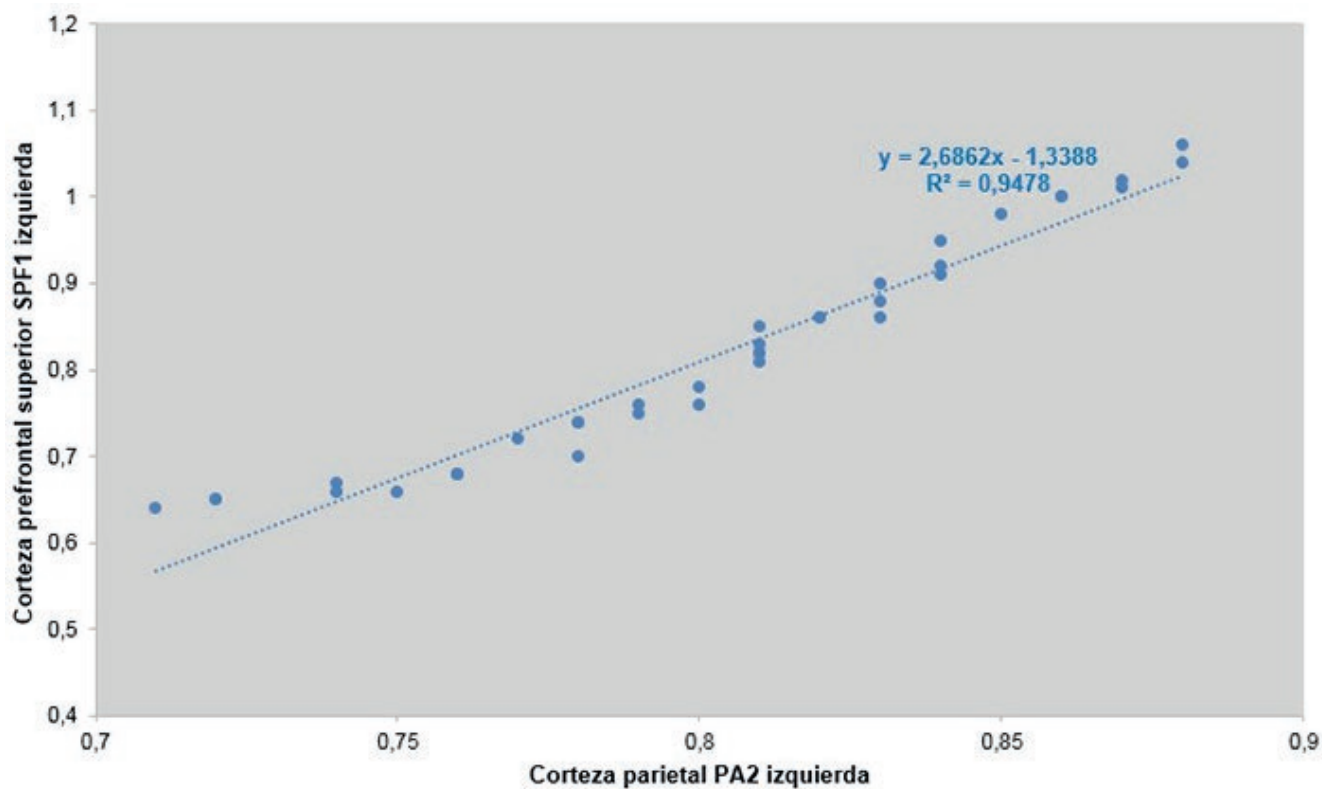
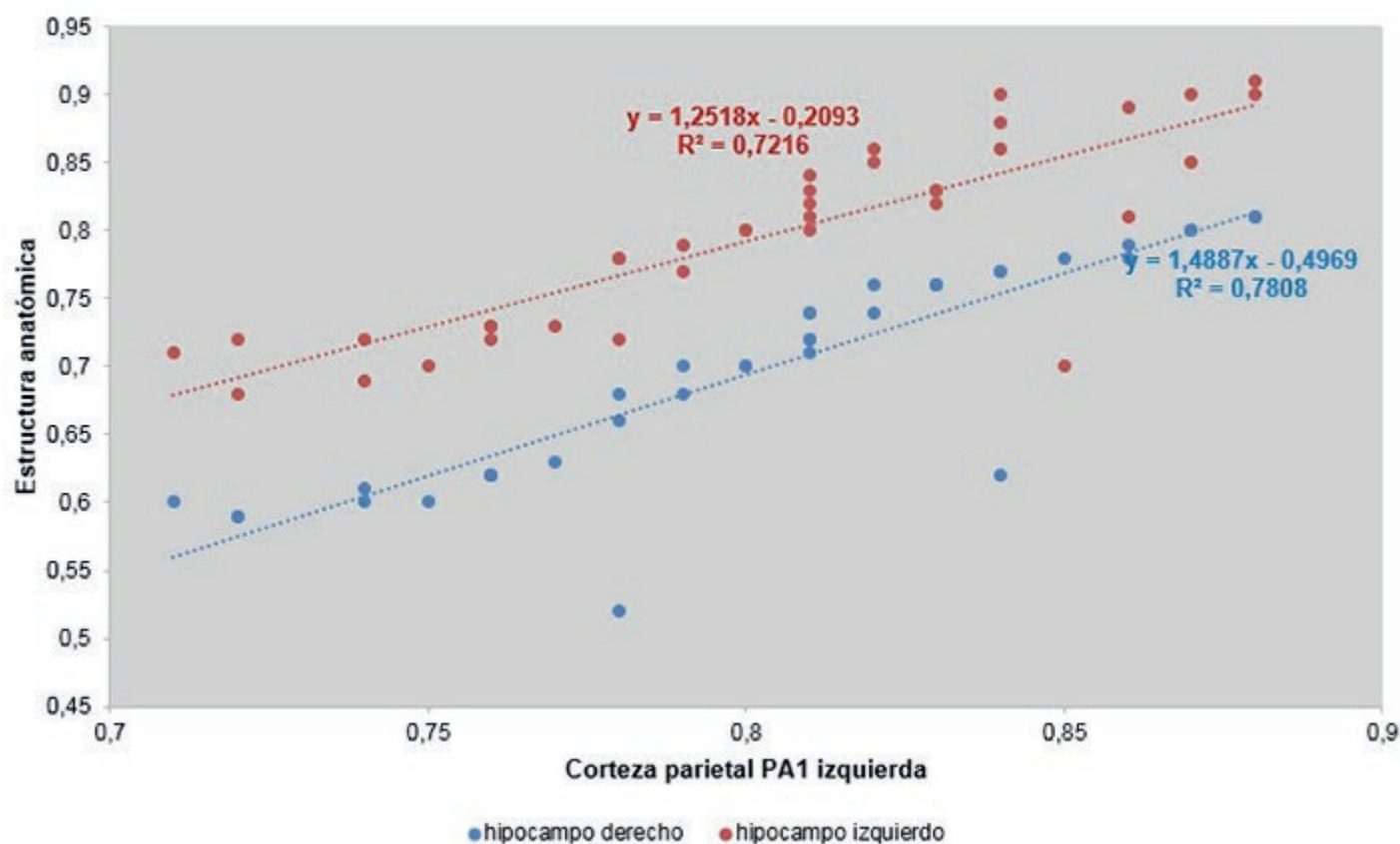
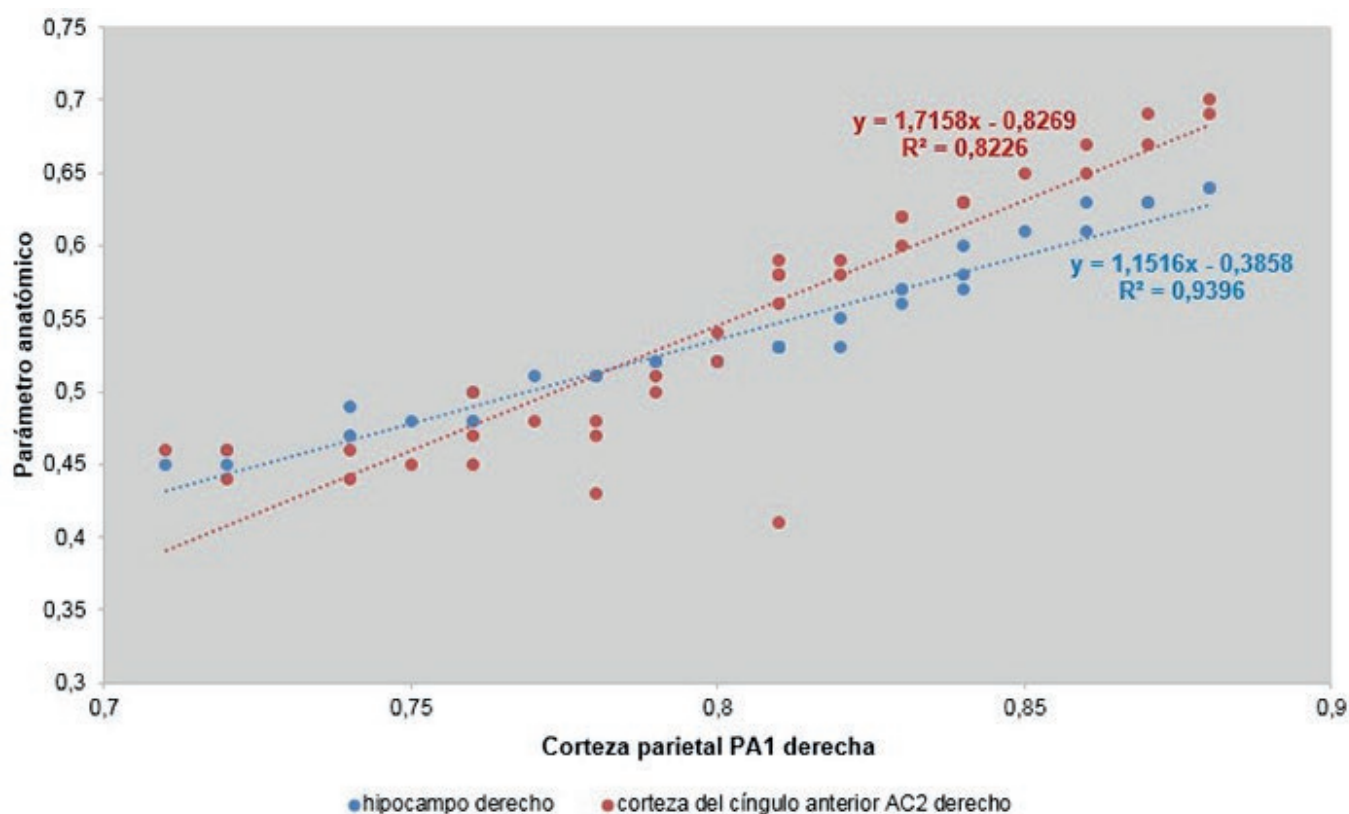


Fig. 27: Correlación entre la perfusión de la corteza parietal PA2 izquierda y la corteza prefrontal superior CPF1 ipsilateral en pacientes con DTA por SPECT



Referencias

- Pearlson, G.D.; Harris, G.J.; Powers, R.E. et al. *Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:402-408.
- Tornese, E.B.; Mazzoglio y Nabar, M. *Parcelación de la corteza temporal por resonancia magnética en femeninas con Demencia tipo Alzheimer*. 11° Congreso Argentino de Neurociencia y Salud Mental. Buenos Aires, Argentina. 2008.
- Tornese, E.B.; Mazzoglio y Nabar, M.J. *Correlatos anatomo-clínicos de la memoria declarativa en la Demencia tipo Alzheimer*. XXVI Congreso Argentino de Psiquiatría, Mar del Plata 21 al 24 de abril de 2010.
- Frisoni, G.B.; Testa, C.; Sabatoli, F. et al (2005) *Structural correlates of early and late onset Alzheimer's disease: voxel based morphometric study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76:112-114.
- Galton, C.J.; Patterson, K.; Xuereb, J.H. et al (2000) *Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases*. Brain 123:484-498.
- Fujimori, M.; Imamura, T.; Yamashita, H. et al (1998) *Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord 12:163-166.
- Galton, C.J.; Patterson, K.; Xuereb, J.H. et al (2000) *Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases*. Brain 123:484-498.
- Blessed, G.; Tomlinson, B.E.; Roth, M. *The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly*
- Freeborough, P.A.; Fox, N.C. (1998) *Modeling brain deformations in Alzheimer disease by fluid registration of serial 3D MR images*. J Comput Assist Tomogr 22:838-843.
- Najlerahim, A.; Bowen, D.M. (1988) *Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type*. Acta Neuropathol (Berl) 75:509-512.
- Jack, C.M. Jr.; Peterson, R.C.; O'Brien, P.C.; Tangalos, E.G. *MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease*. Neurology 1992, 42, 183-188.
- Braak, H.; Braak, E. (1991) *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl) 82:239-259.
- Juottonen, K.; Laakso, M.P. et al. *Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer's disease*. American Journal of Neuroradiology 1999, 20, 139-144.
- Chetelat, G.; Desgranges, B.; De La Sayette, V. et al (2002) *Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment*. Neuroreport 13:1939-1943.
- Maddock, R.J.; Garrett, A.S.; Buonocore, M.H. (2001) *Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval*. Neuroscience 104:667-676.
- Mesulam, M.M.; Nobre, A.C.; Kim, Y.H. et al (2001) *Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention*. Neuroimage 13:1065-1072
- Smith, S.M.; Jenkinson, M.; Woolrich, M.W.; Beckmann, C.F.; Behrens, T.E.J.; Johansen-Berg, H. et al. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. NeuroImage 2004; 23(S1): 208-219.
- American Psychiatric Organization. DSM 5, 2014.
- Folstein, M.F.; Folstein, S.E.; McHugh, P.R. *Mini mental state. A practical method of patients for the clinical*. J. Psychiatr Res 1975; 12: 189-198.
- Reisberg, B.; Ferris, S.H.; De León, M.J.; Crook, T. *The global deterioration scale assessment of primary degenerative dementia*. Am J Psychiatry 1982; 139: 1136-1139.
- Tornese, E. B.; Mascitti, T. *Parámetros del test Barcelona predictivos de esquizofrenia*. I Congreso Nacional de Neuropsicología. Buenos Aires. Argentina. 1994.
- Duvernoy, H.M. *The Human Brain: Structure, Three-Dimensional Sectional Anatomy and MRI*. New York: Springer-Verlag, 1991.
- Ono, M. *Atlas of cerebral sulci*. Alemania, 1990.
- Wible, C.G.; Shenton, M.E.; Hokama, H.; Kinikis R.; Josesz, F.A.; Metcalf, D.; McCarley, R.W. *Prefrontal cortex and schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study*. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 279-288.
- Insausti, R.; Juottonen, K.; Insausti, A.M. et al. *MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices*. American Journal of Neuroradiology 1998, 19, 659-671.
- Chang, L.T. *Attenuation correction and incomplete projection in SPECT*. Nuclear Science 1979, 2780:89.
- Tanaka, F.; Vines, D.; Tsuchida, T. et al. *Normal Patterns on 99mTc-ECDBrain SPECT Scans in Adults*. J Nucl Med 2000;41:1456-1464.
- Ashburner, J.; Friston, K.J. (2000) *Voxel-based morphometry – The methods*. Neuroimage 11:805-821.
- Baron, J.C.; Chetelat, G.; Desgranges, B. et al (2001) *In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease*. Neuroimage 14:298-309.
- Burgess, N.; Maguire, E.A.; Spiers, H.J. et al (2001) *A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events*. Neuroimage 14:439-453.
- Karas, G.B. et al. *Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease*. NeuroImage 23 (2004) 708-716
- Greicius, M.D.; Geschwind, M.D.; Miller, B.L. (2002) *Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 72:691-700.
- Ishii, K.; Kawachi, T.; Sasaki, H. et al (2005) *Voxel-based morphometric comparison between early – and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images*. AJNR Am J Neuroradiol 26:333-340.
- Sakamoto, S.; Ishii, K.; Sasaki, M. et al (2002) *Differences in cerebral metabolic impairment between early and late onset types of Alzheimer's disease*. J Neurol Sci 200:27-32.
- Scarmeas, N.; Habeck, C.; Anderson, K.E. et al (2004) *Altered PET functional brain responses in cognitively intact elderly persons at risk for Alzheimer disease (carriers of the epsilon4 allele)*. Am J Geriatr Psychiatry 12:596-605.
- Braak, E.; Griffing, K.; Arai, K. et al (1999) *Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 249 (Suppl 3):14-22.
- Scheff, S.W.; Price, D.A. (2001) *Alzheimer's disease-related synapse loss in the cingulate cortex*. J Alzheimers Dis 3:495-505.
- Bradley, K.M.; O'Sullivan, V.T.; Soper, N.D. et al (2002) *Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease*. Brain 125:1772-1781.
- Wang, L.; Zang, Y.; He, Y. et al (2006) *Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI*. Neuroimage 31:496-504.
- Maguire, E.A. (2001) *The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings*. Scand J Psychol 42:225-238
- Bondi, M.W.; Houston, W.S.; Salmon, D.P. et al (2003) *Neuropsychological deficits associated with Alzheimer's disease in the very-old: discrepancies in raw vs. standardized scores*. J Int Neuropsychol Soc 9:783-795
- Buktenica NA (1989) *Developmental test of visual-motor integration*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL
- Fujimori, M.; Imamura, T.; Yamashita, H. et al (1998) *Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease*. Alzheimer Dis Assoc Disord 12:163-166.
- Imamura, T.; Takatsuki, Y.; Fujimori, M. et al (1998) *Age at onset and language disturbances in Alzheimer's disease*. Neuropsychologia 36:945-949.
- Jacobs, D.; Sano, M.; Marder, K. et al (1994) *Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline*. Neurology 44:1215-1220.