

**PATRÓN METABÓLICO REGIONAL POR
ESPECTROSCOPIA PROTÓNICA
EN EL DETERIORO COGNITIVO LEVE.**

A mi esposo José Luis, por su paciencia y constante apoyo, con todo mi cariño.

A mis hijos, Andreu y Pepe que me transmiten ilusión y fuerza y a los que este trabajo les ha robado parte de su tiempo.

A mis padres, por su constante amor, por su fe en mí y por la ilusión que han puesto en este proyecto.



***UNIVERSITAT CENTRAL DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA***

**Departament d'Obstetricia i Ginecologia,
Pediatría, Radiología i Medicina Física.**

**PATRÓN METABÓLICO REGIONAL
POR ESPECTROSCOPIA PROTÓNICA
EN EL DETERIORO COGNITIVO
LEVE**

Tesis para aspirar al grado de Doctor de :

M. CATERINA MONTULL FERRER.

Directores de Tesis:

Dr. Rafael BLESA

Dr. José M^a MERCADER SOBREQUÉS.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Blesa por su incansable apoyo y estímulo, por haberme ayudado a ver el lado positivo, y por haber creído en este final desde el inicio.

Al Dr. José M^a Mercader que me animó a empezar este proyecto, por haber creído en mi capacidad de trabajo, por haberme ayudado siempre, y por haber soportado junto al Dr. Blesa los momentos de desánimo y fatiga a lo largo de los años de este proyecto sin dejar de animarme.

A Magda Castellví por su ayuda desinteresada y su entusiasmo en el trabajo.

A la Dra. Beatriz Gómez-Ansón sin cuya ayuda no habría podido terminar este proyecto.

A Joan Subirana , un gran compañero siempre dispuesto a echar una mano y cuya colaboración ha sido inestimable para terminar esta tesis.

A Emili que colaboró en todo momento y de forma desinteresada.

A Sergi Sanz, que me ayudó en la parte estadística soportando todos los cambios.

Y en general a todas las personas del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Clínic y del Servicio de Neurología por haberme prestado su ayuda en todos los momentos que se la solicité así como a todos aquellos compañeros a los que requerí en algún momento para llevar a cabo este trabajo.

3- 4-1.Espectroscopia protónica por Resonancia Magnética	41
3- 4-1-1. Espectroscopia de protón único	45
3- 4-2. Metodología	47
3-4-2-1.Bases biofísicas y bioquímicas	48
3-4-2-2. Selección del área de interés	50
3- 4-2-3. Homogeneidad del área a evaluar	50
3-4-2-4. Supresión de la señal de agua	51
3- 4-2-5. Adquisición de datos	51
3-4-2-6. Influencia del tiempo de eco sobre el espectro	53
3-4-2-7.Cuantificación de metabolitos cerebrales	54
3-4-3. Procesado de datos	56
3-4-3-1.Otros tipos de procesamiento de los espectros: por LC	
Model	57
3- 4-3-2. Requerimientos para los datos	58
3-5- Tests Neuropsicológicos	
3- 5-1.MMSE	59
3-5-2.ADAS	61
4-Hipótesis de trabajo y objetivos	
4-1.Hipótesis	62
4-2.Objetivos del estudio	64
5-Material y métodos	
5-1. Diseño del estudio	66
5-2.Criterios de inclusión	66
5-3. Criterios de exclusión	70
5-4.RM y espectroscopia de protón único de hidrógeno	71

5-5. Análisis estadístico-----76

5-5-1.Recopilación de los datos -----76

5-5-2.Preparación de los datos para el análisis-----76

5-5-3.Análisis estadístico de los datos-----76

6- Resultados**6-1.Resultados del estudio transversal -----77****6-2. Análisis estadístico de los resultados-----83**

6-2-1.Descriptiva de los resultados-----83

6-2-2.Estudio de los DCL vs control-----85

6-2-3.Estudio de los DCL vs EA-----87

6-2-3-1.Estudio de los DCL vs EA leves-----87

6-2-3-2.Estudio de los DCL vs EA avanzados-----87

6-2-4.Estudio de los EA vs control-----91

6-2-5. Estudio comparativo de los EA, DCL y controles sanos-----95

6-3.Resultados del estudio longitudinal6-3-1.Análisis de la evolución de los parámetros DCL en las diferentes visitas-
-----99

6-3-2. Estudio de los pacientes DCL con seguimiento completo-----103

6-3-3.Estudio de los DCL con seguimiento completo vs pacientes EA-----104

6-3-4.Estudio de los DCL con seguimiento completo vs controles sanos----107

6-4.Comparación de los EA leves-moderados con los EA avanzados -----110**6-5.Ejemplo de paciente DCL que evoluciona a EA-----111****7-Discusión****7-1.Asesoramiento de la progresión de la enfermedad y de la continuidad**

cognitiva -----	114
7-2.Ratios de Mi/Cr -----	118
7-3.Ratios de NAA/Cr -----	121
7-4.Ratios de Cho/Cr -----	125
7-5 Índice mI/NAA -----	126
7-6.Lesiones hiperintensas en sustancia blanca -----	127
8-Resumen de los hallazgos -----	130
9-Conclusiones -----	133
10- Bibliografía -----	134
11- Índice deFiguras	
Fig.1-Localización del voxel y ejemplo de espectro-----	74
Fig.2-Ejemplos de lesiones hiperintensas en sustancia blanca-----	75
Fig.3-Evolución de la espectroscopia de una DCL que convierte-----	81
Fig.4-Estudio longitudinal de una paciente que no convierte-----	82
Fig.5-Espectroscopia comparativa de un control, DCL y EA-----	94
12- Índice de Tablas	
Tabla I- Tabla de valores de los DCL en visita basal-----	78
Tabla II -Tabla de valores de los controles en visita basal-----	79
Tabla III -Tabla de valores de los EA en visita basal-----	80
Tabla VI- Tabla de valores de los DCL en visita 1-----	96
Tabla V- Tabla de valores de los DCL en visita 2-----	97

Tabla VI -Tabla de valores de los DCL en visita 3-----	97
Tabla A- Tabla para las variables edad y educación grupo-----	83
Tabla B- Tabla para las variables edad y educación grupo 2-----	84
Tabla C-Tablas de frecuencia de los grupos por sexo-----	84
Tabla 1 –Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL-control-----	86
Tabla 2- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL-EA leves-----	88
Tabla 3-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL-EA avanzado--	89
Tabla 4-Distribución y comparación de los parámetros entre EA-control-----	91
Tabla 5- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos de los 3 grupos-----	94
Tabla 6- Evolución de los parámetros de los DCL distintas visitas(ANOVA)-----	99
Tabla 7- Evolución de los parámetros de los 7 DCL distintas visitas-----	103
Tabla 8-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL basal-EA-----	105
Tabla 9- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL v.3-EA-----	106
Tabla 10-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL basal-control -----	108
Tabla 11-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL 3-control----	109
Tabla 12- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos entre EA leve- EA avanzado-----	111
Tabla 13-Datos evolutivos en ejemplo de paciente que convierte a EA-----	112

13-Gráficos

Gráfico 1-Comparación ERM entre DCL-Control sano-----	86
Gráfico 2-Comparación ERM (mI/NAA)entre DCL-Control sano-----	87
Gráfico 3- Comparación ERM entre DCL-EA L-M-----	88
Gráfico 4-Comparación Test-RM entre DCL-EA L-M-----	89
Gráfico 5-Comparación ERM entre DCL- EA avanzado -----	90

Gráfico 6- Comparación Test-RM entre DCL-EA avanzado-----	91
Gráfico 8- Comparación ERM entre Control sano –EA-----	92
Gráfico 9- Comparación Test-RM entre Control sano-EA-----	93
Gráfico10-Comparación de los valores medios de ADAS,Mi,Mi/NAA y NAA entre EA,DCL y controles sanos-----	95
Gráfico 11-Dispersión de los resultados del ADAS-MMSE en los tres grupos-----	99
Gráfico 12 – Evolución en los DCL del ADAS y MMSE-----	100
Gráfico 13- Evolución en el tiempo del porcentaje y número de DCL que convierten En EA-----	101
Gráfico 14 –Relación entre conversión a EA y cifras de mI en los DCL-----	101
Gráfico 15-Progresión de los valores NAA en el estudio longitudinal de DCL-----	102
Gráfico 16-Evolución de las cifras de mI en el estudio longitudinal de DCL-----	102
Gráfico 17-Evolución de mI/NAA en el estudio longitudinal de DCL-----	103
Gráfico 18 -Comparación de los valores medios de ADAS en las distintas visitas---	107
Gráfico 19- Evolución de los parámetros espectroscópicos de los DCL vs control---	110
Gráfico20-Evolución de los test y ERM en ejemplo de paciente que convierte-----	112

2-ABREVIATURAS

ADAS-Alzheimer's disease assessment scale

Ach-Acetilcolina

ANOVA-Analysis of variance

APOE e 4-Alipoproteína E epsilon 4

CADASIL- Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía.

CDR- Clinical Dementia Rating score

Cho- Colina

Chat- Acetiltransferasa

Cr- Creatinina / PCr- fosfato Creatina

DCL- Deterioro cognitivo leve

DE – Desviación Estandart

DP- Densidad Protónica

DSM-III-R-Diagnóstico del Manual estadístico de Alteraciones Mentales, 3ª edición revisada.

EA - Enfermedad de Alzheimer

EM-Esclerosis Múltiple

Eco T- tiempo de eco

ERM- Espectroscopia por Resonancia Magnética

FID- Free Induction Decay

Flip Angle- Angulo de inclinación

FOV-Field of View

GDS- Global Deterioration Scale

Glu- Glutamato

IQ- Intelligence Questionary

IR- Inversión-recuperación

Lact- Lactosa

LC Model- Linear of Model Spectra

LCR-Líquido cefaloraquídeo

Lip- Lípidos

Mi- Mioinositol

MMSE-Mini- Mental State Examination

NAA- N- acetilaspártato

NEX- Numero de excitaciones

NINDS-ADRDA- National Institute of Neurological Disorders and Stroke and AD
Related Disorders Association.

NINDS-AIREN-National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the
Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

OMS- Organización Mundial de la Salud

PDE- Fosfomonoésteres

PET-Tomografía por emisión de positrones

PHF- Filamentos helicoidales pareados

PME-Fosfodiésteres

Ppm- partes por millón

prep. Time-

PRESS- Point Resolved Spectroscopy Sequence

PROBE/SV- Single voxel Proton Brain Exam

RM-Resonancia Magnética

SLI- grosor de corte

SPECT- Tomografía por emisión de fotón único

SSRIs-Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

STEAM- Stimulation Echo Acquisition Method

TAC- Tomografía axial computerizada.

TE- Tiempo de Eco

TE min FULL-

TR-Tiempo de repetición

VOI- volumen de interés.

¹H-ERM- Espectroscopia por Resonancia Magnética de protón de hidrógeno

3D- 3 dimensiones

^{99m}Tc- HMPAO-Tecnecio 99

σ - Constante de apantallamiento

δ - Chemical Shift o posición de la señal de un metabolito

3-INTRODUCCIÓN

3-1 Introducción general

La causa más común y conocida de demencia en las personas mayores es la enfermedad de Alzheimer (EA)[1]. El deterioro cognitivo es normalmente la primera manifestación, siendo difícil diferenciar la pérdida gradual de memoria asociada a la edad de las primeras fases de la EA[2]. El hecho que no exista un marcador biológico para el diagnóstico de la enfermedad, provoca una motivación en el desarrollo de marcadores metabólicos en neuroimagen que ayuden en la detección precoz de EA.

3-1-1. Deterioro Cognitivo Leve

El síndrome del deterioro cognitivo leve (DCL) es un término utilizado para referirse a una población de sujetos envejecidos, que define un grupo de alto riesgo de desarrollar demencias, y especialmente la enfermedad de Alzheimer y ha sido reconocido recientemente como un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, caracterizado por déficits cognitivos adquiridos aunque sin un deterioro funcional significativo en las actividades cotidianas[3]. Los pacientes con DCL tiene un porcentaje mayor de conversión en EA (12 a 15% anual) que las personas con envejecimiento normal (1 a 2%)[4]. Por esta causa se han convertido en un grupo diana para la prevención de demencias. Se han desarrollado criterios clínicos para el diagnóstico de DCL recientemente y estos pacientes son actualmente el grupo de estudio principal en distintos ensayos. Clínicamente el DCL se define como una

alteración en uno o más dominios cognitivos (especialmente de memoria), o como un moderado deterioro en las habilidades cognitivas mayor al que cabría esperar en un individuo de su edad o educación pero que es insuficiente para interferir en su funcionamiento social u ocupacional, tal y como se requeriría para un síndrome demencial. Los pacientes con DCL tienen fallos de memoria aislados y no concuerdan con los criterios de demencia del Diagnóstico del Manual Estadístico de Alteraciones Mentales, 3ª ed. Revisada (DSM-III-R)[5-7].

Los criterios originales para la definición de la alteración cognitiva leve propuestos por Petersen et al en 1995 y modificados por Smith et al en 1996[5,6] son los siguientes:

1. Quejas de memoria comunicadas por el propio paciente o su familia al médico, o detectadas por entrevista o pruebas de estado mental básico por parte de éste.
2. Normalidad en las actividades de la vida diaria
3. Función cognitiva global normal.
4. Alteración objetiva de la memoria u otra área de función cognitiva evidenciadas por puntuaciones > 1.5 DE por debajo de la media de la edad
5. Puntuación en el *Clinical Dementia Rating Score* (CDR, Berg 1988) de 0.5
6. Sin criterios de demencia.

El deterioro cognitivo leve define un estadio transicional entre la población adulta normal y la demencia[4] y refleja una situación clínica en la que el sujeto se queja de fallos de memoria y evidencia objetiva de deterioro cognitivo pero sin evidencia de demencia. La importancia de este grupo de personas no es sólo el alto riesgo que

representan en el desarrollo de demencias, especialmente de EA sino que son un grupo diana para el desarrollo de estrategias en la prevención de las demencias.[8].

Diferentes factores influyen de forma independiente en el deterioro funcional del DCL entre ellos la edad, educación, la experiencia ocupacional, el estatus socioeconómico, la personalidad, las habilidades premórbidas y la coexistencia de alteraciones médicas, neurológicas y psiquiátricas.[3].

Si bien algunos pacientes con DCL pueden continuar no demenciados o incluso volver a un estado cognitivo normal, los estudios longitudinales muestran un porcentaje de conversión a la demencia de un 10 a un 30% anual[5,6], del 20 al 66% en 3-4 años y del 60,5 al 100% entre los 5 y los 10 años.

Las variables que pueden predecir una conversión a enfermedad de Alzheimer en el grupo de DCL son, según algunos estudios, una puntuación baja en los tests de memoria[9], la posesión del alelo epsilon 4 del gen del ApoE [10] que es el que mejor predice la conversión a demencia, lesiones en sustancia blanca en la resonancia magnética [11] y en general también para el desarrollo de demencia se incluye una presión sistólica elevada y un colesterol alto[12].

En los estudios de seguimiento se ha constatado que en los DCL con mayor afectación en el campo de pérdida de memoria [13] tienen mayor probabilidad de desarrollar EA del mismo modo que cuando se asocian a enfermedad vascular o a enfermedad de Parkinson (signos extrapiramidales). Incluso es posible definir grados de severidad

dentro del mismo diagnóstico de deterioro cognitivo leve siendo el grado más severo el representante de los individuos que desarrollarán EA en el futuro[8].

Se han publicado estudios anatómicos de neuroimagen en pacientes con DCL. Kantarci y sus colegas[14] intentan un diagnóstico preciso por resonancia mediante la volumetría hipocampal y la espectroscopia de pacientes con DCL, personas mayores normales y pacientes con EA. La volumetría de los hipocampos y la espectroscopia de N-acetil-aspartato /creatinina fueron los parámetros más sensibles en la discriminación entre los sujetos con deterioro cognitivo leve y pacientes con EA. Aunque, se han demostrado alteraciones bioquímicas cerebrales en pacientes con fallos de memoria asociados al envejecimiento[15], actualmente ya se están publicando datos específicos respecto a los hallazgos en 1H-ERM en pacientes con DCL, siendo el incremento de mioinositol en el cortex cingulado posterior el dato más específico[16,17] .

De acuerdo con los hallazgos cognitivos se ha clasificado a los DCL en subtipos, lo que constituye un intento de definir los mecanismos etiológicos, es decir DCL- EA, DCL-vascular, DCL- enfermedad de cuerpos de Lewy, DCL- demencia frontotemporal.

Se pueden subclasificar en base a diferentes criterios, como los cognitivos con amnésico vs no amnésico, alteración de la memoria vs alteraciones cognitivas en otros campos, en la forma de presentación neurológica o clínica (con Enfermedad de Parkinson o depresión) en base a los hallazgos genéticos (con o sin el alelo epsilon 4 del gen APOE), según los hallazgos en neuroimagen (con o sin atrofia de hipocampo) o incluso de acuerdo con la evolución (sufrirá conversión a demencia o no)[3].

3-1-1-1.Escalas de valoración:

Existen diferentes escalas de valoración para caracterizar a sujetos de forma continuada desde la normalidad hasta varios estadios de demencia[18]. Si bien estas escalas son útiles para describir los distintos niveles de afectación de los individuos, no coinciden necesariamente con las condiciones clínicas relevantes de los sujetos mayores normales, los DCL y la EA leve. Por ejemplo la CDR o Clinical Dementia Rating, es una escala de gran popularidad en la clasificación de los individuos desde la normalidad (CDR 0) a través de la demencia cuestionable (CDR 0,5), leve (CDR 1), moderada (CDR 2) o severa (CDR 3). Algunos investigadores opinan que el CDR 0,5 es equivalente al DCL, pero otros piensan que describe una población que engloba individuos con DCL así como sujetos con EA leve[19]. Otro instrumento de valoración es la GDS o Global Deterioration Scale que estadía los sujetos desde normal (GDS 1), normal con trastornos subjetivos de memoria (GDS 2) , demencia leve (GDS 3) hasta los estadio más severos de demencia (GDS 4 al 7). Dentro de esta escala de valoración los DCL podrían corresponder a un GDS 2 o 3. No obstante , la forma amnésica de DCL es una entidad identificable que no corresponde necesariamente a un estadio específico dentro de estas escalas de la valoración si bien es una entidad lo suficientemente importante para justificar una terminología distinta.

3-1-1-2.Envejecimiento normal:

La diferenciación entre normalidad y DCL es un tema de estudio importante. Mientras que los criterios de investigación y de diagnóstico de la demencia tienen actualmente un sistema de clasificación internacional de la enfermedad, la noción de envejecimiento

normal no lo es tanto. Debido a que los trastornos asociados a la edad son cada vez más tratables, debe considerarse una alteración patológica más que un hecho inevitable en el proceso fisiológico del envejecimiento.

Intentos previos de caracterizar los cambios cognitivos intrínsecos del envejecimiento normal han dado lugar a diferentes terminologías como olvidos seniles benignos, trastornos cognitivos asociados a la edad, y declive cognitivo asociado a la edad. Esta terminología se utiliza para reflejar más bien casos extremos del envejecimiento normal que para describir trastornos precursores de patología del envejecimiento. Mientras que algunas investigaciones de este concepto no hallan índices de conversión a la demencia que difieran del resto de individuos normales otros encuentran un índice de conversión aumentado. Los individuos con DCL difieren del resto de población de edad avanzada y los estudios longitudinales indican que la probabilidad de convertirse en EA es superior al resto poblacional[5].

3-1-1-3.Heterogeneidad

Todos los individuos con sintomatología clínica de trastorno cognitivo leve no acabarán compartiendo la misma afección al final. Algunos desarrollarán la EA, mientras que otros progresarán hacia otro tipo de demencia. Incluso algunos puede que no desarrollen ninguna patología. Este extenso grupo de individuos con quejas cognitivas leves puede ser considerado como DCL.

Dentro del grupo de individuos con DCL vamos a focalizar en aquellos con DCL amnésico. Son sujetos que se presentan con queja de memoria subjetiva,

preferentemente corroborada por un informador, con un trastorno objetivo de memoria comparado con individuos de edad y educación similar, pero que se manejan razonablemente bien dentro de los índices de función cognitiva generales y que en general tienen preservadas sus actividades cotidianas. Como ya sabemos no cumplen criterios de EA y si bien un gran número progresará hacia una EA otros no lo harán. Por otro lado algunos de los individuos con DCL amnésica tienen procesos patológicos diferentes que afectan el lóbulo temporal medial, como por ejemplo esclerosis hipocampal. Incluso la demencia con cuerpos de Lewy puede presentarse como un DCL amnésico aunque raramente ya que este tipo de demencia se sabe que tiene relativamente preservados los hipocampos.

Resumiendo, a parte de los DCL amnésicos que progresarían hacia una EA se pueden definir otras hipotéticas formas de DCL con trastornos leves en múltiples campos que darían lugar a EA, demencia vascular, e incluso envejecimiento normal. Un grupo de DCL con un trastorno en un único campo cognitivo diferente a la memoria como por ejemplo en el lenguaje, podría dar lugar a otros tipos de demencia como la frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy, demencia vascular, afasia primaria progresiva, Enfermedad de Parkinson o EA.

Aparentemente la heterogeneidad del DCL viene derivado de las diferentes causas, síntomas clínicos y métodos de investigación. Por ello y para mejor definición es preferible acompañar el término DCL con una calificación adecuada como puede ser amnésico de forma que se tenga la información pertinente del criterio utilizado y pueda predecirse el desenlace posterior más fácilmente.

3-1-2. Trastorno cognitivo vascular

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa más común de trastorno cognitivo adquirido y de demencia y contribuye al deterioro cognitivo en las demencias neurodegenerativas. La enfermedad cerebrovascular juega un papel importante en distintas alteraciones cognitivas, incluyendo las demencias vasculares hereditarias, demencia multiinfarto, demencia post-infarto, enfermedad isquémica vascular subcortical y demencia, deterioro cognitivo leve, y demencias degenerativas como son la EA, la demencia frontotemporal y la demencia por cuerpos de Lewy. El término trastorno cognitivo vascular se caracteriza por un perfil cognitivo específico con memoria conservada y alteraciones en la atención y en funciones de ejecución.

La demencia afecta aproximadamente al 7% de la población general mayor de 65 años y a un 30 % de la población mayor de 80 años. En los próximos 30 años se cree que el porcentaje esperado será el doble, con lo que los trastornos cognitivos se convertirán en prioritarios en la salud pública y servicios sociales. Más de la mitad de los casos se deben a EA , seguido por demencia vascular que corresponde a un 25-30 % de los casos. El accidente cerebrovascular es la segunda causa de muerte en el mundo y el mayor determinante de invalidez en el adulto[20].

Los avances en neurobiología y en el tratamiento sintomático de la EA contrastan con el poco progreso en el campo de la demencia vascular. Sin embargo se reconoce que el incremento de ciertas patologías vasculares así como de los infartos cerebrales corticales abocan hacia la demencia. Cada vez más se cree en la existencia de una estrecha relación entre la demencia vascular y la EA. Factores vasculares como la

hipertensión, la diabetes, el tabaco y la hipercolesterolemia son considerados factores de riesgo tanto en la EA como en la demencia vascular.

La terminología actual utiliza el trastorno cognitivo vascular para referirse a todas las formas desde leves a severas asociadas o presuntamente debidas a enfermedad cerebrovascular. Esta terminología abarca tanto el trastorno sin demencia como la demencia vascular.

El trastorno cognitivo vascular incluye individuos que tienen alteraciones cognitivas debidas a infarto (tanto infartos corticales múltiples como infartos subcorticales múltiples, o ambos), infartos silenciosos, infartos estratégicos, enfermedad de pequeño vaso con lesiones en sustancia blanca, y lacunares. También tienen un papel importante en pacientes con EA en la que coexisten lesiones vasculares.

3-1-2-1. Clasificación y causas del trastorno cognitivo vascular esporádico

A-Demencia post-accidente vascular cerebral

Suele desarrollarse en un tercio de los pacientes dentro del año siguiente al accidente vascular y está fuertemente asociada a edad avanzada. Hay una amplia heterogeneidad en la patología subyacente y muchos casos son el resultado de distintas causas vasculares y de cambios en el encéfalo, así como de patología degenerativa[21].

B-Demencia vascular

- Demencia multiinfarto (demencia vascular cortical). Representa sólo uno de los múltiples tipos que existen y además no es la más frecuente en las personas ancianas que suelen padecer una demencia mixta entre EA y vascular[22].

-Demencia vascular por isquemia subcortical. Incorpora la enfermedad de pequeño vaso como causa principal de la enfermedad, y las lesiones cerebrales primarias son el infarto lacunar y la isquemia de sustancia blanca. La primera manifestación clínica es el síndrome subcortical e incorpora entidades clínicas como la enfermedad de Biswanger y el estatus lacunar[23].

La identificación clínica principal de la demencia vascular se basa en una modificación de los criterios del National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN). Estos criterios requieren una relación entre el concepto de demencia y la enfermedad cerebrovascular. En la demencia vascular por isquemia subcortical el concepto es más insidioso y no están claras las relaciones temporales entre el síndrome cognitivo, los hallazgos por imagen, y la evidencia de enfermedad cerebrovascular. Los hallazgos por imagen incluyen tanto las lesiones de sustancia blanca (Enfermedad de Biswanger) como los infartos lacunares (tipo lacunar).

La clasificación de la demencia vascular por isquemia subcortical debe en el futuro identificar un grupo más homogéneo y representativo de pacientes y mostrar hallazgos clínicos más predecibles, historia natural, y respuestas en la evolución y tratamiento que las actuales. Deben efectuarse investigaciones para definir el síndrome y los estadios de esta demencia, validar los criterios de imagen de la enfermedad con

correlación clínico-patológica, y caracterizar la historia natural y la evolución del síndrome.

- Demencia por infarto estratégico
- Demencia por hipoperfusión
- Demencia hemorrágica
- Demencia por arteriopatía específica

C-Demencia mixta por EA y vascular.

En este caso interaccionan la patología vascular y degenerativa en términos que clínicamente se expresan como deterioro cognitivo, y ambas comparten mecanismos patogénicos comunes[22].

Los factores vasculares en la EA engloban la enfermedad de pequeño vaso y microinfartos lo que sugiere una superposición entre la EA y la demencia vascular. La angiopatía vascular amiloide es la patología vascular más frecuente descrita en la EA, se halla presente en la práctica totalidad de los casos de EA y la alipoproteína E_{e4} está estrechamente relacionada con el desarrollo de la misma[24]. Es capaz de ocasionar deterioro cognitivo independientemente de la aparición de placas de amiloide o de ovillos neurofibrilares, si bien el papel preciso que juega en el trastorno cognitivo o no-cognitivo debe ser aclarado. Los factores de riesgo vascular como la hipertensión, arteriosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, elevación de la homocisteína, el tabaco y la diabetes mellitus son asimismo factores de riesgo para la EA y los marcadores de la enfermedad vascular sistémica (p.e, la hipercolesterolemia) están asociados a la

etiopatogenia de la EA. Este tipo de patologías vasculares causan una hipoperfusión localizada o global (oligüemia) que dará lugar a la patología de la EA , a las lesiones de la sustancia blanca o a ambas. Factores genéticos como la alipoproteína E son capaces de modificar la progresión de la EA en presencia de enfermedad vascular. Por tanto la prevención y el tratamiento de la enfermedad vascular periférica reduce el riesgo de EA y de demencias mixtas.

D-Deterioro cognitivo leve vascular

Enfermedad vascular isquémica subcortical sin demencia.

Se manifiesta básicamente por lesiones en la sustancia blanca visibles por RM. Estas lesiones, si bien, pueden verse en edades tan tempranas como a los 30 años, su probabilidad aumenta con la edad de manera que a los 70 años el 70% de la población las tiene. En general se observan dentro del contexto de personas con factores de riesgo vascular conocidos pero han aparecido unos factores de riesgo nuevos y mal conocidos como son el stress oxidativo. Las lesiones en sustancia blanca tienen consecuencias cognitivas importantes aún en ausencia de demencia, tales como depresión, déficit motor menor y que pueden alterar la calidad de vida[11].

3-1-2-2.Criterios diagnósticos actuales de demencia vascular:

Son aquellos incluidos en Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition [25], International Classification of Diseases, tenth edition[26], demencia vascular isquémica[27], demencia vascular probable y posible [28] y demencia vascular isquémica subcortical[29].

3-1-2-3.Trastornos hereditarios asociados al deterioro cognitivo vascular

Existe una contribución genética en el infarto y la demencia vascular y se han identificado los defectos genéticos subyacentes en distintas alteraciones monogénicas.

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una causa monogénica de enfermedad de pequeño vaso y de infarto en individuos de mediana edad. Dentro de las manifestaciones clínicas se incluye la isquemia transitoria y el infarto (80%) los déficit cognitivos (50%), la migraña con aura (40%), los trastornos psiquiátricos (30%) y la epilepsia (10%). La edad media de aparición es de 46 años y la RM muestra una combinación de pequeñas lesiones lacunares y de anomalías difusas de la sustancia blanca[31]. La patología causante subyacente es una angiopatía no-amiloidea que afecta arteriolas y capilares del encéfalo, pero también de otros órganos. El diagnóstico puede establecerse mediante biopsia cutánea. El examen estructural revela depósitos granulares osmofílicos dentro de la membrana basal vascular, generalmente en contacto con células de músculo liso degeneradas.

Es una enfermedad causada por mutación en el gen NOTCH3, con residuos de cisteína conservados en el campo de los factores de crecimiento epidérmico. Sólo se afectan las células de músculo liso vasculares con una mutación de los receptores dentro de los vasos sanguíneos [31].

La angiopatía amiloidea cerebral engloba un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por depósitos de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales, leptomenígeos y corticales. Clínicamente se caracteriza por hemorragia

lobar múltiple o recurrente, deterioro cognitivo e infartos isquémicos. La RM revela anormalidad difusa de la sustancia blanca y lesiones focales que pueden ser isquémicas o hemorrágicas. Se aprecian depósitos de amiloide en los vasos, disrupción de las capas simples, formación de microaneurismas, y necrosis fibrinoide. La hemorragia cerebral se produce como consecuencia de la ruptura de estas estructuras arteriales debilitadas, característicamente en las zonas corticales (hemorragia lobar), más que en las regiones subcorticales (ganglios basales, tálamo) típico de las hemorragias por hipertensión. Se han identificado por genética, bioquímica o patología, diversas formas hereditarias autosómicas dominantes de angiopatía amiloidea cerebral [20].

3-1-2-4. Patofisiología del deterioro cognitivo vascular.

El deterioro cognitivo puede asociarse con varias lesiones vasculares[32]. Vascular no es sinónimo de isquémico y puede usarse en un amplio sentido como anomalía de los vasos. Del mismo modo, anomalías parenquimatosas como los cambios difusos en la sustancia blanca o la gliosis pueden tener un origen vascular o no tenerlo.

Cada vez más crece el consenso de que la enfermedad de pequeño vaso juega un papel muy importante en el deterioro cognitivo vascular, mayor del que se había reconocido hasta el momento. Los estudios realizados a pacientes demenciados han mostrado que la demencia multinfarto es rara, siendo la enfermedad isquémica vascular subcortical más frecuente y más probable. El mecanismo vascular primario es la enfermedad de pequeño vaso y puede asociarse a infartos completos o incompletos . Los infartos incompletos que se manifiestan en la RM como lesiones de la sustancia blanca, están relacionados con isquemia crónica, difusa y menos severa, dando lugar a una pérdida selectiva de los

elementos tisulares de acuerdo con su vulnerabilidad (neuronas, oligodendrocitos, axones mielínicos, astrocitos y células endoteliales). La enfermedad de pequeño vaso se asocia asimismo con pequeños infartos (lacunares) y con atrofia cerebral cortical[33]. Las típicas lesiones de la sustancia blanca en la isquemia vascular subcortical son extensas lesiones periventriculares y profundas que afectan la rodilla y brazo anterior de cápsula interna, la parte anterior de la corona radiata, y parte anterior de centros semiovais. Los lacunares se localizan en núcleo caudado, núcleo pálido, tálamo, cápsula interna, parte anterior de corona radiata y de centro semioval. Los circuitos subcorticales prefrontales son los particularmente afectados, lo que explicaría los trastornos cognitivos, de comportamiento y la clínica neurológica de esta entidad[68].

Más destacable es la clarificación de los cambios vasculares susceptibles de producir alteración cognitiva especialmente en el caso de alteración cognitiva vascular pero también en la determinación del papel que juegan las lesiones vasculares en alteraciones como la EA o la depresión. El tipo de enfermedad de pequeño vaso y la consecuencia a nivel de los tejidos puede definirse mejor por el estudio neuropatológico pero no determina la localización y correlación con la alteración cognitiva. La neuroimagen estructural y funcional (es decir, la RM, RM perfusión y difusión) tendrán un papel importante en la definición de la extensión y localización de la lesión[11].

3-1-2-5. Síntomas cognitivos y psiquiátricos.

Los infartos estratégicos dan lugar a déficit cognitivo o de otro tipo dependiendo exclusivamente de la localización. Sin embargo, el perfil neuropsicológico característico del deterioro cognitivo vascular, especialmente en la isquemia subcortical, da lugar

precozmente a alteración en la atención y en la ejecución de tareas, y a un enlentecimiento motor y en el procesado de la información. Se observa, no obstante, una conservación relativa de la memoria episódica respecto a la EA. La afectación de otras funciones cognitivas es variable dependiendo del sustrato patológico individual. Los síntomas psiquiátricos son igualmente comunes e importantes como en la EA. La depresión, la labilidad emocional y la apatía son especialmente frecuentes y persistentes en la demencia vascular comparado con la EA[35-36].

La ausencia de consenso, basado en la evidencia, de una definición o criterio de la alteración cognitiva leve vascular es un obstáculo en el progreso para entender los mecanismos en la progresión de la enfermedad y secundariamente en la prevención. El concepto de deterioro cognitivo amnésico es posiblemente demasiado limitado desde el punto de vista de las alteraciones motoras, de atención y ejecución precoces en pacientes con patología vascular incipiente. Tampoco se ha establecido el perfil psiquiátrico en la alteración cognitiva leve vascular aunque hay una relación estrecha entre enfermedad cerebrovascular, y especialmente lesiones en sustancia blanca, y depresión[37].

El sustrato neurobiológico de los síntomas psiquiátricos y cognitivos de la alteración cognitiva vascular no ha sido todavía establecido claramente. En algunos estudios poblacionales se han asociado los trastornos de atención, el enlentecimiento en el procesado, la disfunción ejecutiva y la depresión a la disrupción de los circuitos frontosubcorticales.

De forma sorprendente, en muchos estudios, la evolución natural de la demencia vascular es semejante a la de la EA. Estos hallazgos contrastan con otros estudios de seguimiento de pacientes con demencia vascular que progresa de forma lenta ya que en estos, los factores de riesgo vascular están mejor controlados. No se ha correlacionado todavía la progresión de las lesiones en sustancia blanca con la evolución cognitiva. En un estudio de EA con largo seguimiento, el desarrollo de enfermedad cerebrovascular se asoció con una progresión más rápida de la enfermedad[38].

En vistas de los resultados de los numerosos estudios realizados con los DCL se pueden establecer unas directrices para las investigaciones futuras.

1-El diagnóstico actual de DCL recae básicamente en los tests neuropsicológicos que pueden clasificar erróneamente a estos pacientes debido a fallos en la consideración de estados premórbidos, errores en las mediciones, falta de inclusión de dominios cognitivos importantes, tamaño de las baterías de tests, ausencia de datos normativos apropiados. Es necesario conseguir una selección de instrumentos neuropsicológicos válidos con suficiente sensibilidad y especificidad para separar los subtipos de DCL.

2-Deben desarrollarse medidas más objetivas de la actividad funcional diaria y consensuar el grado de declive permisible dentro del síndrome de DCL.

3-La diferenciación entre DCL y demencia que es conveniente en clínica no capta la evolución heterogénea que muestran los DCL. La atrofia de los hipocampos medida por RM y la existencia del alelo APOE e4 , en individuos jóvenes con DCL son dos marcadores efectivos para la predicción del deterioro cognitivo y funcional.

4-Es necesario tener un mejor conocimiento de los estadios preclínicos de otros síndromes demenciales y de otros subtipos patológicos de DCL.

5-Estudios epidemiológicos con métodos estandarizados y comparativos y criterios diagnósticos uniformes deben establecerse en base a una estimación poblacional de la prevalencia , incidencia y evolución de los DCL y sus subtipos.

6- Del mismo modo que existe el NINCDS-ADRDA para el diagnóstico clínico de los EA que facilita la investigación clínica y permite que se efectúen estudios comparativos entre grupos poblacionales con distintas lenguas y culturas, deben establecerse unos criterios semejantes para consensuar los resultados clínicos obtenidos en los DCL[3].

3-2. Demencias

En el campo de la neuroepidemiología de las demencias el riesgo aumenta con la edad, de modo que se duplica cada 5-5,1 años, sin que se hayan observado diferencias significativas entre los sexos, si bien los estudios europeos muestran una mayor proporción de mujeres de edades superiores a los 75 años, lo que también fue observado en nuestro país, donde la incidencia es más elevada para las mujeres de todas las edades.

Las demencias se distribuyen en los siguientes subtipos: *demencias degenerativas primarias* tipo Alzheimer: 48%; *demencias vasculares*: 21,8%; *demencias mixta*: 25,7% y *demencias secundarias*: 4,5%.

En España desde 1990 los casos de demencia han aumentado progresivamente en la población de mayores de 64 años. En cuanto a la incidencia, se ha visto que esta aumenta con la edad y que se incrementa de forma exponencial. Se ha observado que la incidencia es más elevada en las mujeres a partir de los 80 años de edad.

En lo que se refiere a la mortalidad, la cifra de defunciones en España se sitúa en 1,4 por cien mil habitantes y esta cifra tiende a permanecer estable[39].

3-2-1. Enfermedad de Alzheimer

Según la Clasificación Internacional de las Enfermedades 10ª Edición de la OMS (1994-25) se define como “ un síndrome debido a una enfermedad del cerebro, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficits de múltiples funciones corticales superiores que repercuten en la actividad cotidiana del enfermo”. Es decir, clínicamente se define como una demencia. El periodo evolutivo de la enfermedad puede ser corto o largo, y en España, actualmente puede considerarse una duración media de la enfermedad de 12 años a partir del diagnóstico definitivo[40]

Alois Alzheimer, en Abril de 1906, realizó la necropsia de una mujer de 55 años que falleció tras 4 años de enfermedad caracterizada por una demencia progresiva y en la

que halló un cerebro atrófico describiendo por primera vez la existencia de ovillos neurofibrilares y placas de amiloide[41].

Existe gran número de estudios que relacionan la demencia tipo Alzheimer con factores genéticos, no sólo las formas de inicio precoz (antes de los 65 años) sino también en las formas tardías (después de los 65 años). Hasta el momento se han implicado cinco cromosomas como responsables de demencia tipo Alzheimer: el 1, el 12, el 14, el 19 y el 21. Algunas formas familiares autosómicas de inicio muy precoz están provocadas por una lesión del gen S128 del cromosoma 14. Otras formas también autosómicas dominantes de inicio precoz son debidas a una alteración del gen STM2 del cromosoma 1 o del gen de la proteína precursora del amiloide situado en el brazo largo del cromosoma 21. Por el contrario formas de inicio tardío parecen ligadas a los cromosomas 12[42] y 19[43]. En cualquier caso, no todos los casos de demencia tipo Alzheimer pueden ser explicados genéticamente y existe otro tipo de factores que pueden provocar esta demencia cuyo riesgo de padecerla durante la vida es muy elevado, calculándose que para los hombres es del 25,5% y del 31,9% para las mujeres.

Al igual que los estudios de demencia globales, la demencia tipo Alzheimer presenta cifras de prevalencia dispares que oscilan entre el 0,5% y el 24,6%. En cuanto a la incidencia, se considera que ésta aumenta de forma exponencial a partir de los 65 años se multiplica por tres cada 10 años. Actualmente tiene una incidencia de 0,5%-1% por debajo de los 65 años y del 30%-45% a partir de los 80 años[44].

La esperanza de vida de los pacientes con EA es cada vez mayor, incluyendo los que tienen un inicio precoz, y oscila entre 3 y 20 años, siendo el promedio de vida esperado de 10 años.

En cuanto a los factores de riesgo, en todos los estudios se constata que la *edad* es el factor de riesgo más importante para desarrollar una demencia tipo Alzheimer y que el riesgo se duplica cada 5,1 años hasta los 85 años, a partir de los cuales disminuye. El *sexo* influye también en la enfermedad y el hecho de ser mujer confiere un riesgo 1,6 veces mayor que el ser hombre. Otro factor de riesgo de 3,5% para el desarrollo de una demencia, son los *antecedentes familiares* de demencia en familiares de primer grado, al igual que tener un familiar con síndrome de Down que supone un riesgo del 2,7% (probablemente en relación con la afectación del cromosoma 21). La *raza* negra tiene un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. En cambio al *hábito de fumar*, se le atribuye un efecto protector contra la misma, supuestamente relacionado a la inhalación de la nicotina aunque no todos los estudios lo han confirmado. El antecedente de un *traumatismo craneal* supone un riesgo del 1,8%, sobre todo si éste se acompañó de una pérdida de conciencia. Los cuadros *depresivos*, fundamentalmente cuando aparecen en edades tardías, parecen aumentar el riesgo de desarrollar demencias, sobre todo en las mujeres[45]. Por último, uno de los aspectos más discutidos es el nivel cultural, ya que para la mayoría de los autores el tener un *nivel cultural* alto es un factor de protección para la demencia[39,44,46].

Los hallazgos histopatológicos se caracterizan en las fases iniciales por acúmulos de ovillos neurofibrilares así como de placas seniles a nivel de la formación hipocampal con posterior extensión de la patología a otras áreas corticales, principalmente a nivel

temporal posterior, región parietal inferior y a otras estructuras límbicas y así como en diversos núcleos grises internos como la sustancia innominada o región del núcleo de Meynert y el locus coeruleus. La destrucción neuronal y sobre todo, la disminución de la densidad sináptica se han correlacionado con la pérdida progresiva de la memoria, cambios de personalidad y otras alteraciones cognitivas que caracterizan el deterioro progresivo y gradual de esta enfermedad[47,48].

La afectación en las fases precoces de la enfermedad del lóbulo temporal anteromedial ha servido de estímulo para la realización de medidas volumétricas basadas en la RM que pudieran identificar una disminución significativa del volumen de los hipocampos incluso en los estadios leves de la enfermedad[49-51]. Los estudios por PET demuestran una reducción del metabolismo de la glucosa en el cíngulo posterior y en el cortex pericingular en los pacientes con EA en fases precoces y en los portadores asintomáticos del alelo APOE- E4, indicando la existencia de alteraciones metabólicas preclínicas[52-54]. Estudios recientes de SPECT, muestran una reducción de la perfusión sanguínea en el complejo hipocampo –amigdalino, en el tálamo anterior, y en el surco cingular, tanto en las fases preclínicas como en las fases precoces de la EA[55-57].

En cuanto a los hallazgos bioquímicos de la enfermedad, las alteraciones en los sistemas neurotransmisores han sido confirmados por numerosos trabajos. Las neuronas que mayoritariamente se afectan son las neuronas colinérgicas, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina(ACh). Esto dio paso a la primera teoría etiopatogénica de la EA, la “*teoría colinérgica*”[58,59]. La acetilcolina es sintetizada por la enzima colina acetiltransferasa (ChAT) y la mayor fuente de ChAT es el núcleo de Meynert, una de las primeras zonas

que se altera. Existe una correlación entre la disminución del nivel de ChAT con los trastornos de memoria y otras funciones cognitivas de la EA. Con respecto a los receptores colinérgicos se han observado variaciones dependientes del tipo receptor, así mientras que el M1 no parece presentar alteraciones, el M2 está disminuido. Los receptores nicotínicos están disminuidos también[40,43].

Otros sistemas neurotransmisores disminuidos son el serotoninérgico, noradrenérgico y dopaminérgico. Todos ellos tienen un papel regulador de las células corticales. La serotonina está disminuida en la corteza cerebral y selectivamente en otras áreas. Su alteración parece estar relacionada con presencia de depresión y agresividad. Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) se utilizan con éxito contra la depresión en la EA[40,44].

Las células piramidales de la corteza cerebral y del hipocampo utilizan el glutamato como neurotransmisor y poseen un gran número de receptores para glutamato en sus membranas. Las alteraciones de estos receptores pueden causar la muerte neuronal por toxicidad a través de la cascada de cambios metabólicos que termina con la entrada masiva de calcio en la célula, lo que lleva a pensar que la utilización de bloqueantes glutamatérgicos (MEMANTINE) puede retardar la muerte neuronal en la EA[40] y esta teoría sería propuesta como auxiliar de la teoría colinérgica[60].

Un estudio reciente combina la utilización de dos fármacos en el tratamiento de la EA que son el donepezilo y la memantina, comprobando que la combinación de ambos resulta más efectiva que el tratamiento por separado. Todos los pacientes participantes ya tomaban donepezilo que previene la degradación de la acetilcolina. Al añadir la

memantina que actúa bloqueando la superproducción de glutamato en el cerebro da lugar a mejores puntuaciones en los tests que evalúan las facultades cognitivas así como algunas medidas de la calidad de vida.

Estudios mediante espectroscopia por RM de protón de hidrógeno revelan un descenso del N-acetilaspártato (NAA) y un aumento del mioinositol (mI) en los picos del cerebro de estos pacientes[60-68]. El NAA es un marcador neuronal y un descenso en sus concentraciones sugiere una pérdida o disfunción neuronal[69-70]. El pico de mI se compone principalmente de mioinositol pero también, en menor proporción de fosfato inositol -1 y de glicina[71]. No obstante el proceso mediante el cual en la EA se produce un incremento en las concentraciones de mI no está aclarado aunque hay hipótesis que lo atribuyen a un aumento de la población glial. También se ha observado un incremento de las concentraciones de colina (Ch) en el cíngulo posterior en los pacientes con EA[16].

3-3.Hiperintensidad de la sustancia blanca

Según algunos estudios de Scheltens[72] y de Starkstein et al.[73], existe una correlación histopatológica entre las alteraciones en la sustancia blanca en RM y la EA comparado con sujetos mayores normales. Los cambios en la sustancia blanca consisten en focos de hiperintensidad en las secuencias potenciadas en T2 en la sustancia blanca profunda o periventricular. Estas alteraciones se pueden encontrar tanto en pacientes con EA como en sujetos mayores normales. Estudios previos indican que diferentes procesos histológicos se asocian con cambios en sustancia blanca incluyendo dilatación de

espacios perivasculares, arterioesclerosis, pérdida parcial de mielina y axones, gliosis e infartos lacunares[74]. No obstante en pacientes con EA se observa un exceso de cambios en la sustancia blanca y se ha supuesto hipotéticamente que estos cambios en pacientes con EA y sin factores de riesgo vascular, podrían componer un subgrupo con recaídas posteriores de la enfermedad y que desplieguen más hallazgos clínicos subcorticales. La causa de estas lesiones permanece todavía oscura pero parece probable que se atribuya a una angiopatía amiloide. Lo que sí se ha visto es que la existencia de cambios en la sustancia blanca de enfermos de Alzheimer tiene implicaciones en la evolución de la enfermedad y puede correlacionarse con un declive en la función cognitiva, variable pero significativa en los adultos mayores sanos y en los individuos con demencias[72]

La hipertensión y la hipercolesterolemia pueden incrementar el riesgo de demencia por ser inductoras de arteriosclerosis y alteraciones de la circulación sanguínea pero también pueden directamente inducir la neurodegeneración de la EA [12]

Según los estudios de Starkstein[73] se vió que los EA con leucoaraiosis mostraban signos de extrapiramidismo significativamente superiores a los que no presentaban leucoaraiosis, del mismo modo que mostraban mayor puntuación en los tests de apatía y en el SPECT se observaba una menor perfusión cerebral entre el lóbulo frontal y los ganglios basales.

Estudios recientes han mostrado que las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca de los EA se deben a una pérdida de la mielina de los axones y representa una cierta forma de envejecimiento cerebral acelerado. Stuss y Benson[73] describen el síndrome

“pseudodepresivo” (apatía, falta de concentración, ausencia de conducta y escasa reacción emotiva) como secuela frecuente en pacientes con lesiones frontales dorsolaterales. La apatía se presenta también de manera frecuente en paciente con lesiones isquémicas en el núcleo lenticular y en brazo posterior de cápsula interna. De ahí que la apatía que muestran los pacientes con EA pueda deberse a una mayor disfunción frontal (como lo demuestra el SPECT) o a una mayor leucoaraiosis en el brazo posterior de la cápsula interna, que puede lesionar las proyecciones palidomesencefálicas y palidonigrales[73].

Últimamente, utilizando técnicas de tensor de difusión por RM, se ha visto una fuerte correlación entre la puntuación en el MMSE y el promedio de lesiones en sustancia blanca que parece ser secundarias a una degeneración walleriana de los tractos fibrosos por pérdida neuronal en las áreas asociativas corticales [75].

3-4. Técnicas de Imagen

La SPECT o tomografía por emisión de fotón único obtenida tras la inyección de ^{99m}Tc -HMPAO es una técnica sencilla y relativamente económica cuyos hallazgos en la EA consisten en poner de manifiesto la hipoperfusión temporoparietal bilateral en los estadios precoces e intermedios así como la extensión del patrón de hipoperfusión a los lóbulos frontales en las fases más avanzadas[57].

El PET es una técnica de imagen que valora la reducción del metabolismo de la glucosa en los lóbulos temporal y parietal que se produce en la EA. No obstante su alto coste y

el pequeño número de instalaciones disponibles limitan la utilización de esta técnica diagnóstica.

La TC permite valorar las alteraciones estructurales que se producen a nivel del parénquima cerebral, proporcionándonos imágenes en los planos axial y coronal que nos permiten observar la atrofia cerebral. En la EA, la atrofia es de predominio cortical y localizada a nivel temporoparietal. Este método es útil para excluir otros procesos tales como el hematoma subdural, un tumor cerebral, hidrocefalia o demencia asociada a enfermedad vascular.

La RM, del mismo modo que la TC, nos permite hacer una valoración de las alteraciones morfológicas pero que son un tanto inespecíficas y además solo observables en fases intermedias y avanzadas de la enfermedad. Sin embargo, dichas pruebas son preceptivas en vías de descartar la existencia de alguna patología causante de la demencia (tumoraciones, alteraciones vasculares, etc...).

La volumetría de los hipocampos por RM permite delinear y asesorar el volumen de estructuras específicas del encéfalo, en este caso de los hipocampos, así como de las amígdalas y región parahipocampal. Se sabe que en la EA se producen numerosas alteraciones morfométricas con un 13 a 18% de reducción del volumen hemisférico, una reducción del 45 al 58% del lóbulo parietal inferior, una disminución de volumen del 50% del hipocampo y de un 10 al 15 % de adelgazamiento del cortex cerebral. Es por ello que las técnicas de volumetría son útiles en cuanto se ha demostrado que existe una correlación

entre el volumen del hipocampo (el área más estudiada) y la severidad de la enfermedad[51]

3-4-1.Espectroscopia protónica por Resonancia Magnética

La espectroscopia protónica por RM es un método de estudio neuroradiológico no invasivo que obtiene información de la función cerebral, identificando distintos metabolitos en relación con su contenido proteico[76] y proporciona información química de los metabolitos tisulares[76].

La primera espectroscopia de tejido intacto se realizó en 1974 con fósforo 31 de un músculo de rata (Hoult et al,1974) y en 1981 se hizo de un músculo humano con bobina de superficie y con fósforo 31 (Ross et al, 1981). A partir de 1983 se iniciaron los estudios de metabolismo cerebral, primero en recién nacidos (Cady et al.) y luego en cerebro humano adulto con imanes superconductivos y de 31P descrito por Bottomley et al.[52].

El contraste en la imagen puede ser manipulado en múltiples sentidos, todos ellos mediante la excitación de protones del agua para diferenciar sustancia blanca y sustancia gris, LCR, sangre y flujo sanguíneo. Pero aquellos núcleos de hidrógeno (protones) que no se hallan en el agua, están distribuidos por cientos de moléculas biológicamente significativas que se encuentran en el cerebro “vivo”[77]

Una proporción relativamente pequeña de estas moléculas “invisibles por imagen” se encuentra en concentración suficiente para producir una señal de resonancia “medible”. Debido a que cada uno de ellos tiene una radiofrecuencia específica por su propia química y totalmente distinta de la frecuencia de los protones del agua, se puede realizar un espectro de la química cerebral en la que el perfil de dicha química se construye con picos mayores según la concentración de metabolitos sea mayor y picos menores según ésta sea menor. Esto es la **espectroscopia** por resonancia magnética.

La espectroscopia por RM se ha llamado también *biopsia cerebral no invasiva* puesto que permite obtener información neuroquímica en relación al volumen seleccionado y detecta alteraciones incluso cuando la anatomía es normal. Proporciona información de la energía celular, de los cambios en la membrana, de la función neuronal, de la actividad neurotransmisora selectiva, de la actividad de los agentes anestésicos y de otras drogas [78].

La espectroscopia protónica tiene dos propiedades importantes:

a) La naturaleza y concentración de los componentes químicos cerebrales identificados es marcadamente constante.

b) Algunos marcadores neuroquímicos particulares son especialmente relevantes en cerebros sanos y enfermos.

La concentración normal de metabolitos es diferente en la sustancia blanca y sustancia gris[79] y varía de acuerdo con la edad del paciente, especialmente en los primeros años de vida [80,81].Esto refleja la maduración neuronal y el incremento del número de axones, dendritas y sinapsis.

Mediante la ERM se han investigado las disfunciones metabólicas de diversas alteraciones neurológicas y psiquiátricas (tumores, infartos, epilepsia, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, encefalopatía hipóxico-isquémica[78] estados comatosos[82] así como el estudio de valores normativos en los sujetos sanos[83]. Además de en la enfermedad cerebral, la ERM se usa en el estudio de los procesos neoplásicos, metabolismo cardíaco, procesos hepáticos y renales y del sistema músculo-esquelético[84]

En contraste con los datos generados por la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), técnicas que lo que realmente miden es la recaptación de glucosa o el flujo sanguíneo para realizar inferencias sobre el metabolismo energético, la ERM mide directamente los niveles cerebrales de ciertos metabolitos y proporciona una medida cerebral del pH intracelular[78]. La ERM es una técnica segura, no invasiva, no destructiva y, en consecuencia, pueden repetirse varias medidas en el mismo individuo de forma longitudinal pudiéndose de este modo valorar la evolución de ciertas patologías o estados a lo largo del tiempo y viendo las variaciones metabólicas que se producen tal como vamos a efectuar en este estudio con los DCL.

Existen diversos núcleos identificables a través de la espectroscopia tales como H1, P31, Li7, F19, C13, aunque en la investigación cerebral los más utilizados son el fósforo y el hidrógeno.

La ERM de fósforo(ERM P-31) fue la primera en utilizarse y permite la medida directa de los fosfolípidos de la membrana y del metabolismo energético del fosfato de las células cerebrales. El espectro muestra clásicamente los siguientes picos: tres picos de adenosina trifosfato (ATP, alfa, beta y gamma), fosfocreatinina (PCr) ,fosfodiesteres (PDE), fosfato inorgánico (Pi). Los picos de PME y de PDE son indicadores de síntesis de la membrana. PME es un precursor de los fosfolípidos de la membrana, mientras que los PDE proceden principalmente de los productos de rotura de la membrana. Petegrew et al.[85-86] encuentran un incremento de PME y PDE de tejido cerebral de EA, y en un estudio se observa una fuerte asociación entre PDE y número de placas seniles. En un estudio postmortem reciente con alto campo se ha visto que esta anomalía es mayor en los cerebros de EA positivos para el alelo APOEε4 .

Los estudios clínicos dan resultados contradictorios, algunos sin diferencias en los niveles de PME y PDE entre sujetos control y EA y en cambio en los estudios de Petegrew con una relación compleja. La concentración de PME se elevaría en los estadios intermedios de la EA y luego caen a niveles normales a medida que la enfermedad avanza[78,82].

3-4-1-1.Espectroscopia de protón único

La ERM de hidrógeno o espectroscopia de protones (ERM-H1) es la modalidad más utilizada debido a que muchas moléculas del cuerpo contienen hidrógeno. Es además mucho más sensitiva para los protones que la ERM de fósforo permitiendo de este modo cuantificar la pérdida neuronal y demostrar la reversibilidad del daño neuronal[76].

Los picos que de metabolitos más relevantes en el cerebro humano son:

.N- acetil aspartato (NAA) 2.02ppm es un aminoácido. Es un marcador neuronal distribuido en todo el cortex cerebral. Se ha comprobado por inmunohistoquímica que está presente en el interior del cuerpo de las neuronas. También es un marcador axonal que llega por transporte lento a través del axón desde el lugar de síntesis de la mitocondria neuronal. Tiene un papel bioquímico como osmorregulador y/o donador de grupos acetilo. La desaparición de NAA es un signo de muerte neuronal (en principio irreversible) o de daño axonal (a menudo recuperable)[75,78].

.Creatina (Cr) o fosfocreatina (PCr) 3.03ppm es una amina. Representa un marcador fiable y estable en el tiempo del metabolismo energético cerebral. Por ello se utiliza de referencia para los cocientes metabólicos. La creatina se relaciona con la homeostasis de la bioenergética celular como elemento de reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de los músculos y neuronas, aumenta en los estados de hipometabolismo y disminuye en el hipermetabolismo[78]. Los abscesos, tumores e infartos pueden alterar

su concentración. La concentración de creatina en sustancia gris es un 20% superior que en sustancia blanca.

.Colina (Cho) 3,20ppm es una amina. Refleja el estado de síntesis y degradación de la membrana y/o el contenido glial. Su incremento probablemente refleja la proliferación celular[78]. Los niveles de colina se incrementan en las lesiones desmielinizantes agudas[76], en casos de gliosis como los que acompañan la astrocitosis reactiva por pérdida neuronal en regiones epileptógenas y en los procesos proliferativos por incremento de la tasa de síntesis de membrana (tumores cerebrales).

.Mioinositol (mI) 3,55ppm es una molécula simple, parecida a un azúcar, que aparece localizada casi exclusivamente en los astrocitos, donde se le reconoce ahora como el osmolito más importante o regulador del volumen celular. Su elevación se asocia a gliosis y a astrocitosis reactiva. El mioinositol está ausente en los espectros de TE largos (144ms). Se altera su intensidad espectral en situaciones de metabolismo membranar alterado. Es precursor/ producto en la síntesis / degradación de fosfolípidos de inositol. También refleja las alteraciones bioquímicas importantes en el sistema de los segundos mensajeros, implicados en la neurotransmisión vía receptores metabotrópicos.

.Glutamato/Glutamina (Glx) 2,1-2,4ppm. La glutamina, como el mioinositol, es un marcador astrocitario. El glutamato está más concentrado en las neuronas y es una neurotoxina importante cuando sobrepasa las concentraciones necesarias para la neurotransmisión, y forma también parte del ciclo oxidativo- reductivo que controla el acúmulo de lactato. Es de utilidad en el diagnóstico de la encefalopatía hepática.

.Lactato (lac) 1,35ppm es el producto final del fallo en el metabolismo oxidativo del cerebro y por tanto aparece en la espectroscopia como evidencia de isquemia, por ejemplo en el infarto, aumentando por tanto en los estados hipóxicos o anóxicos que alteran el metabolismo aeróbico. En condiciones normales no se detecta en el parénquima cerebral.

.Lípidos (lip) 0,9 -1,3ppm más del 20% del peso en seco del cerebro corresponde a lípidos, en forma de membrana asociada a mielina, fosfomielina, esfingomielina, y lecitina. Estas macromoléculas sólo aparecen en el caso de procesos patológicos severos que condicionen la liberación de triglicéridos visibles por RM y de sus cadenas pesadas de ácidos grasos. Por lo tanto la aparición de lípidos en la espectroscopia es un indicador de lesión cerebral (trauma, hipoxia o infección viral) ,especialmente en niños muy pequeños.

En cuanto a las aplicaciones clínicas de la espectroscopia en las enfermedades neurodegenerativas, la espectroscopia ofrece la oportunidad de mejorar el diagnóstico, monitorizar la evolución y valorar la eficacia de las nuevas terapias farmacológicas. Esto es especialmente interesante en la EA, principal causa de demencias en la actualidad[83-92].

3-4-2. Metodología de la espectroscopia

Es una técnica cuantitativa porque la señal obtenida es directamente proporcional al número de moléculas y la cuantificación se hace calculando el área del

pico espectral . El resultado de cuantificar un metabolito ha de ser un número expresado en milimoles por mililitro (mmol/ml) o milimoles por miligramo (mmol/mg). Esta cuantificación absoluta es la mejor pero presenta inconvenientes prácticos por lo que actualmente es más común utilizar como pico espectral de referencia el de la Cr total.

La espectroscopia se procesa mediante computadora y se le asignan unos picos . La *ratio* o índice de los diferentes picos se expresa en relación a la creatina o Cr .

Los picos de ratio representan una concentración metabólica en un tejido de forma simplificada[88].

La *ratio* (índice) de metabolitos, aunque numérico, es en realidad semicuantitativo, porque la señal obtenida es directamente proporcional al número de moléculas. Para obviar los problemas asociados a esta cuantificación se han considerado métodos para estandarizar los datos y los análisis. Una manera práctica para la asignación de los picos es establecer una correlación con el análisis espectroscópico in vitro de los tejidos seccionados o de los fluidos corporales[81,93]

3-4-2-1. Bases biofísicas y bioquímicas de la ERM de protón de hidrógeno

Existe un gran número de núcleos atómicos que presentan el fenómeno de resonancia magnética nuclear y la información obtenida de cada uno de ellos es diferente. El núcleo más utilizado en el estudio del cerebro humano es el hidrógeno, como he referido anteriormente.

Tanto la obtención de imágenes por RM como la ERM se basan en la propiedad que presentan ciertos núcleos atómicos para absorber selectivamente la energía de radiofrecuencia cuando se someten a un campo magnético (fenómeno de resonancia). El exceso energético que se deriva de este fenómeno se libera por los núcleos mediante un proceso de relajación nuclear. La frecuencia a la que se produce este proceso, frecuencia de precesión, es directamente proporcional al valor del campo magnético efectivo (B) que percibe el núcleo, tal como viene definido por la ley de Lamor.

Por otro lado, el campo magnético efectivo viene determinado por un campo magnético externo (B^{ext}), constituido a su vez por el campo magnético producido por el imán y los gradientes, y un campo magnético interno o campo magnético local (B^{local}) que está inducido por cargas en movimiento que forman parte de las diferentes moléculas.

El campo magnético local siempre se opone al externo, es decir ejerce un efecto de pantalla. Su efecto es que el núcleo perciba un campo magnético inferior al campo magnético externo. El B^{local} es proporcional al campo magnético externo a través de una constante que recibe el nombre de constante de apantallamiento (σ)

Por lo tanto, cada átomo devuelve la energía con la que ha sido excitado a una frecuencia determinada (frecuencia de precesión) que no depende únicamente del átomo estudiado sino del compuesto en el que se encuentra. En base a este fenómeno la ERM 1-H identifica los diferentes compuestos químicos según a la frecuencia que precesan [94]

3-4-2-2. Selección del área de interés

Para efectuar un examen de espectroscopia tendremos que identificar en primer lugar el área que queremos estudiar y colocar un “voxel” en ella. Para ello se realizará primero unas secuencias de RM que nos proporcionen imágenes de referencia.

El protocolo de mediciones se basa en la elección de las dimensiones y posición de un/os volumen/es en la zona de interés que deben tener como mínimo 1 cm³ debido a la baja concentración de los metabolitos estudiados. En este volumen, se combinan tres cortes selectivos de radiofrecuencia en vías a detectar la señal por RM originada de la intersección de los tres planos ortogonales. Una buena espectroscopia por RM cerebral depende mucho de la elección del tamaño y de la localización del volumen de interés.

3-4-2-3. Homogeneizar el área a evaluar

Se realiza modificando los gradientes de manera que el campo magnético externo a que están sometidos los diferentes compuestos sea lo más similar posible de forma que consigamos que las diferencias de precesión entre ellas sean sólo consecuencia del apantallamiento, es decir, del entorno eléctrico. Si el campo magnético no es homogéneo, el campo externo en una localización “a” será diferente al campo externo en una localización “b” y entonces parte de las diferencias de precesión entre “a” y “b” serán debidas al campo externo y no sólo al apantallamiento. Con esto se impediría o

dificultaría la identificación del compuesto dado que se podría producir un solapamiento de las resonancias en el espectro.

Un conjunto de bobinas se usa para el *shimming* que consiste en hacer el campo magnético lo más homogéneo posible para el volumen de interés[94]

3-4-2-4. Supresión de la señal de agua

Es necesaria ya que el agua es el compuesto más abundante del parénquima cerebral con una concentración de aproximadamente el 10^4 y 10^5 veces la del resto de compuestos. Existen diferentes métodos para suprimir la señal de agua, que en el caso del PROBE que es el método utilizado en este trabajo se hace de forma automática, enviando pulsos de radiofrecuencia a la frecuencia del agua de manera que la satura y reduce su señal.

3-4-2-5. Adquisición de datos.

En cuanto a las secuencias utilizadas en la espectroscopia de voxel único PROBE /SV [95] existen dos fundamentalmente: STEAM (Stimulated Echo Acquisition Method) o PRESS (Point Resolved Spectroscopy Sequence). Se trata de frecuencias de pulso para un único volumen de ERM. La característica básica son tres cortes selectivos de pulso de radiofrecuencia para seleccionar el volumen. La señal de adquisición en STEAM es un eco de estimulación a partir del pulso, 90° -TE/2 - 90° -TM- 90° - TE/2 – “ECHO”.

En el caso de PRESS es un doble espín-eco a partir de la secuencia de pulso, 90° - TE $1/2 - 180^\circ$ - TE $1/2 - 180^\circ$ - TE $2/2 - 180^\circ$ - TE $2/2$ - "ECHO". La elección de STEAM o PRESS afecta la magnitud de la señal: dando el mismo tiempo de eco, la señal de PRESS es teóricamente el doble de la de STEAM. La elección de uno u otro también afecta la apariencia de los diferentes picos, en particular de los spins aparejados [94].

La diferencia entre ambas secuencias se debe a los diferentes pulsos de excitación que dan lugar a distinta sensibilidad a la relajación en T2. La secuencia STEAM es menos sensible a los efectos de relajación T2 y la secuencia PRESS es sensible a la misma a través de la excitación.

Si STEAM utiliza un tiempo de eco corto entre 18 y 45ms (de 30ms) que permite la visualización de mayor número de metabolitos, algunos de ellos clínicamente importantes, como por ejemplo lípidos, mioinositol glutamina o glutamato. El TE largo, entre 120 y 188 ms permite observar un número reducido de metabolitos pero con una línea de base menos distorsionada. El espectro obtenido es más sencillo de procesar, analizar e interpretar.

No obstante, con los nuevos equipos de Resonancia con hardwares mejorados y la calidad de las espectroscopias medidas con un TE suficientemente corto son comparables tanto en STEAM como en PRESS, y el factor de magnitud 2 hace que PRESS sea actualmente el sistema de elección.

3-4-2-6. Influencia del tiempo de eco sobre el espectro

Los metabolitos cerebrales tienen diferentes tiempos de relajación T2. Por ello no es raro que las espectroscopias cerebrales obtenidas con TE cortos (20ms) tengan más picos que aquellas obtenidas con TE más largos (135ms). Sólo los metabolitos con tiempos de relajación largos como el N-acetilaspártato (NAA), los compuestos creatina/fosfocreatina (Cr) y la colina (Cho) son claramente evidentes en las adquisiciones con TE largo. De ahí que comparando la similitud de los espectros de STEAM y PRESS en TE largos, con PRESS se obtiene una mejor relación señal-ruido. En conclusión, cuando el interés se centre en metabolitos con tiempos de relajación T2 cortos se usarán secuencias STEAM y PRESS para T2 largos (GE Medical Systems.Vol-5-Probe/SV)

En conclusión, antes de procederse a la adquisición del scan deben realizarse una serie de ajustes, que pueden efectuarse de forma manual o automática.

1. Ajuste de la frecuencia, del transmisor y del receptor. Deben realizarse porque cada paciente tiene unas propiedades físicas distintas.

2. Optimización de la homogeneidad del campo magnético: "*Shimming*". Su objetivo es hacer el pico del espectro más alto y estrecho.

3. Ajuste de la supresión de agua. Cuando se realiza un espectro por RM de cerebro es conveniente hacer una supresión de la señal de agua.

3-4-2-7. Cuantificación de metabolitos cerebrales

Tras la asignación de los diferentes picos de un espectro a metabolitos concretos el siguiente paso es la cuantificación de los mismos. Esta cuantificación puede ser absoluta y es simple. Se hace calculando el área del pico espectral, ya que es esta la que se encuentra directamente relacionada con la concentración del metabolito en el VOI. Todo ello se suele realizar de forma automática, por las propias rutinas informáticas que incorporan los programas de procesamiento espectral convencionales. El resultado de la cuantificación es un número que se expresa en milimoles por mililitro. Este tipo de cuantificación absoluta es el preferido en vistas a establecer comparaciones entre individuos pero presenta inconvenientes que derivan de que la proporcionalidad directa entre el pico y número de protones que lo originan sólo se mantiene si la señal de los mismos, es decir el área, no se ve sometida a ninguna disminución como consecuencia de procesos de relajación transversal (T2) o longitudinal (T1). En la práctica esto es muy difícil primero porque no se pueden bajar tanto los tiempos de TE por problemas del equipamiento y segundo porque tampoco se pueden alargar tanto los TR ya que tendríamos unas adquisiciones muy prolongadas.

Es por ello que actualmente es común utilizar como pico espectral de referencia el de Cr total, por la mencionada estabilidad en las concentraciones intraparenquimatosas de este metabolito. La Cr , junto con el resto de metabolitos del VOI, presenta un pico espectral más o menos ensanchado por la particular homogeneidad magnética alcanzada, y su intensidad será mayor o menor en dependencia del tamaño del VOI y de las particulares condiciones de adquisición (sensibilidad de la antena de transmisión, ganancia del transmisor y del receptor, digitalización de la señal,...) Todos estos factores también

influirán al resto de picos espectrales , por lo que las intensidades de estos, referidas a la Cr, proporcionarán unos números que será independientes de las peculiaridades de cada adquisición.

Bajo estas condiciones, comparar los cocientes espectroscópicos de diferentes individuos, bien entendido que tales comparaciones se han de establecer entre los espectros de una misma localización anatómica, obtenidos bajo la misma secuencia de adquisición (PRESS o STEAM) y con los mismos valores de intervalo TR y TE. Existen valores promedio de normalidad de los citados cocientes referidos a la Cr, que tiene una seria limitación: la alteración de uno de los cocientes, especialmente la concentración alterada de Cr.

A pesar de todo ello, la vertiente semicuantitativa, es en la actualidad, la única que se encuentra disponible en la mayor parte de centros de radiodiagnóstico y por tanto es la que he utilizado en este estudio[94].

Existen también diferencias de los valores normales según la localización en sustancia blanca o sustancia gris y variaciones con respecto a la edad. En este sentido, Ross [96] propone una regla de interpretación simplificadora pero útil, que consiste en tomar como válidos los índices de población adulta y aceptar como normales variaciones en el cociente NAA/Cr entre el 10 y 20% al alza para los niños y a la baja para los ancianos. Adicionalmente, hay que esperar para el grupo de ancianos cocientes Cho/Cr un 10% más altos que los encontrados en los adultos.

Valores normales en sustancia gris de adulto joven:

NAA/Cr 1,54+/- 0,11 Cho/Cr 0,55+/- 0,05 ml/Cr 0,64+/-0,07 [88]

3-4-3. Procesado de datos

Cuando se introducen núcleos dentro de un campo magnético y se excitan con radiofrecuencia se recoge una señal enviada por los mismos al relajarse, que se recoge por medio de una antena receptora. Con el promedio de todos los pulsos, se obtiene una gráfica que muestra la evolución de la señal a través del tiempo (corriente eléctrica), el *Free Induction Decay* (FID), que se transforma en un espectro de frecuencia mediante la función matemática de la transformación de Fourier.

La frecuencia relativa de la posición de la señal de un metabolito (*chemical shift*) se influye por el magnetismo local alrededor del núcleo. El *chemical shift* se mide en ppm (partes por millón) y la intensidad de señal del metabolito es directamente proporcional a la concentración.

Gracias a los avances tecnológicos recientes se ha podido simplificar el uso de la ERM en la clínica. Se ha automatizado la supresión de agua y se han introducido métodos robustos de *shimming* más desarrollados y automáticos para corregir la inhomogeneidad local del campo magnético. El “single-voxel proton Brain Exam” o PROBE/SV (Milwaukee, General Electric) es un proceso automático de adquisición de un espectro de protón o hidrógeno (^1H) a partir de un único volumen rectangular dentro del cerebro. El PROBE/SV utiliza dos tipos de secuencias de pulso espectroscópico: el STEAM y el PRESS[97].

3-4-3-1.Otros tipos de procesamiento de los espectros: LC MODEL:

El análisis de los espectros “in vivo” se hace mediante el LC Model de Provencher que es un método que analiza los espectros como una combinación lineal tomando como base un grupo de modelos completos de espectroscopias de metabolitos en solución “in vitro”.

Los problemas principales que se encuentran para la cuantificación de los espectros in vivo son:

- 1- parametrizar modelos para la distorsión de los picos y para la línea de base .
- 2- la subjetividad y la tendencia del manipulador.

La distorsión de los picos está influenciada por la inhomogeneidad del campo y por los remansos de corriente residual (se corrigen por el método de Klose).

Otra de las condiciones que pueden variar en los espectros “in vivo” es el volumen de interés seleccionado.

Cada espectro tiene una individualidad propia en la que existe un rango o región de confianza en la que los metabolitos y otros parámetros cumplen los datos para el error experimental.

Las dos fuentes principales de individualidad son la línea de base y la baja resolución espectral. La línea de base es un problema serio cuando la resolución espacial es baja.

Gracias a que LC Model utiliza un modelo completo de espectroscopias, la información de las posiciones de las estructuras y de las áreas relativas de cada una de las curvas (jorbas) se impone de forma automática y con ello contribuye a preservar la individualidad (Así las concentraciones de NAA y NAAG y Cr y pCr).

3-4-3-2.Requerimientos para los datos

Este sistema soporta bien los ruidos pero el nivel crítico depende mucho de la resolución.

Se pierde mucha información cuando el espectro no abarca más de 4.0 ppm(preferible 4.1 ppm para obtener el pico de mioinositol) o 4.2 para tener una línea de base en solitario. LC Model se maneja bien en las subidas y bajadas graduales de la línea de base debidas a la supresión incompleta de agua y la manera de prevenir la existencia de otros artefactos es utilizando datos por encima o más allá de 4.0 ppm.

El tiempo requerido en la computadora por el LC Model es de 30 minutos.

La mayor limitación en la espectroscopia de protón único in vivo se debe a los problemas en la línea de base con TE cortos. Con TE largos la línea de base se aplana pero también se pierde información.

En conclusión diremos que el LC Model permite valorar concentraciones incluso de los metabolitos más escasos Por ello es de utilidad en estudios clínicos y fisiológicos, especialmente porque los resultados ya no son manipulador-dependientes y no hay interacciones subjetivas .

LC Model es sólido frente al ruido, la baja resolución y las distorsiones de la línea de base (incluyendo la supresión incompleta de agua). No obstante, en cuanto al valor del método en el análisis de datos, el mayor problema se presenta cuando el espectro no cumple los requisitos mínimos de señal/ ruido y resolución [93]

3-5-Tests Neuropsicológicos

El diagnóstico inicial se efectúa a partir de una buena historia clínica a cargo del neurólogo y posteriormente se procede a efectuar una batería de test neuropsicológicos. Estos tests incluyen mediciones de la inteligencia corriente, de la memoria verbal y visual, vocabulario, percepción, aritmética, deletrear, rapidez psicomotriz y atención. Siguiendo los protocolos normalmente utilizados en el Hospital Clínic las mediciones de la función cognitiva se han realizado con dos tipos de tests básicamente, el minimal (MMSE) y el ADAS.

3-5-1.MMSE

El Mini-Mental test está ampliamente reconocido como eficaz en la valoración de los diferentes estadios de demencia si bien su eficacia en discernir estadios precoces de pérdida de memoria es más cuestionable[98]. Se le critica también el nivel de

sensibilidad y especificidad y la influencia que ejerce el nivel educacional en su realización. Por ello debe ajustarse a las características demográficas de los individuos y población a estudiar.

No obstante es un test rápido de realizar, que incluye once preguntas y que se concentra sólo en los aspectos cognitivos de las funciones mentales. Discierne correctamente los pacientes con alteraciones cognitivas de los que no las tienen. Proporciona una cuantificación fácil, se puede repetir en el transcurso de una enfermedad y no requiere mucha práctica para su utilización. El MMSE de Folstein es por lo tanto ideal para la medición inicial y seriada de la función mental y puede demostrar el empeoramiento o mejoría del proceso cognitivo en el tiempo y con el tratamiento [99].

Blesa et al [100] hicieron una validación del MMSE para las comunidades de habla hispana haciendo unas correcciones en base a las variables demográficas que incluían edad, educación y sexo, viendo que este último factor no ejerce influencias. La edad sí influía debiéndose incrementar los resultados un punto para sujetos de 76 o más años y disminuirlo en un punto para aquellos de 50 años o menos. En cuanto a la escolarización se demuestra que una educación entre 9 y 17 años no influencia mientras que en los que tienen una educación superior a 17 años debe restarse un punto y añadirlo a los que tiene 8 años o menos de escolarización. De este modo se procede a una adaptación del MMS respetando el diseño original de Folstein, ya que la población española mayor de 65 años tiene ausencia de escolarización y bajos recursos sociales secundarios a la Guerra Civil. Este método permite asimismo contrastar la influencia de los ajustes en la edad y educación en cuanto a sensibilidad y especificidad del punto de corte de la población general.

3-5-2.ADAS

El ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), fue diseñado para la evaluación de las alteraciones cognitivas y no cognitivas. El ADAS –cog consta de 11 partes que evalúan la memoria, orientación, lenguaje y praxis. Su puntuación máxima es de 70 puntos y cuanto más elevada es la puntuación mayor es el deterioro cognitivo. También está influenciado por la edad y la escolaridad y consta de factores de corrección[101].

4-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

Los criterios diagnósticos de las alteraciones cognitivas se han modificado en los últimos años y el deterioro cognitivo leve (DCL) constituye actualmente un colectivo con alto riesgo de desarrollar la EA. Se ha visto además que existen una serie de factores que la hacen proclive al desarrollo de la misma.

En la última década destacan dos aspectos que potencian el interés por el conocimiento del DCL. Por un lado las implicaciones terapéuticas de la EA con la aparición de fármacos específicos[102-108], que actúan en fases precoces o leves y de ahí el interés por llegar a un diagnóstico cada vez más precoz. Por otro lado la neuroimagen y la genética [109] impulsan la búsqueda de marcadores biológicos que permitan identificar las personas con riesgo elevado de sufrir la enfermedad y más aún, de detectar a las mismas cuando gozan de un periodo asintomático.

En los estudios longitudinales realizados se ha constatado que alrededor del 15-20% de los DCL desarrolla la EA durante el primer año y un 45% al cabo de 36 meses. En este sentido se han encontrado como variables predictivas la posesión del alelo epsilon 4 del gen ApoE [6] así como el rendimiento en el recuerdo de la palabra (Free and Cued Selective Reminding Test) que lo predice en el plazo de 5 años así como la atrofia de los hipocampos en la RM [4,110-111].

Numerosos estudios demuestran la existencia de unas alteraciones típicas en la espectroscopia por RM de los pacientes con EA [112] siendo el descenso de N-acetilaspártato (NAA) y el incremento del mioinositol (mI) característicos.

En base a estos datos, la información proporcionada por la ERM -1H debería poder detectar unos cambios bioquímicos cerebrales en los sujetos con DCL.

Para ello debemos:

1-Conocer el patrón metabólico de los tres grupos de sujetos. Es decir, de los controles sanos, de los DCL y de los EA.

2-Ver las variables espectroscópicas que diferencian mejor cada grupo

3-En base a los resultados obtenidos, saber si la ERM-1H es un método útil en la práctica clínica para evaluación de los DCL.

Los trabajos que han sido publicados hasta el momento muestran unas características precisas en la ERM -1H de los pacientes con EA y claras diferencias respecto a los sujetos control sanos.

En los individuos con DCL , si bien los trabajos publicados coinciden en algunos datos como son la elevación del MI y del MI/NAA, existen controversias en cuanto al NAA y a la Ch. Por otro lado hasta el momento no se han publicado trabajos que sigan en el

tiempo la evolución de un grupo de DCL , de ahí y que en base a ello se plantea la siguiente hipótesis:

Si la ERM es capaz de detectar cambios celulares degenerativos en la EA también debe poder hacerlo en los DCL puesto que son los sujetos con deterioro en los cuales la demencia aún no se ha manifestado.

Por todo ello se voy a seguir los siguientes objetivos de trabajo

4-2.OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1-Comprobar el valor de la ERM 1H como método de utilidad en el diagnóstico precoz de los EA.

2-Valorar la sensibilidad, especificidad y valor positivo predictivo de la ERM 1H en los sujetos con DCL.

3-Characterizar qué variables espectroscópicas diferencian mejor los DCL de los sujetos ancianos normales.

4- Ver, si es posible, qué variable espectroscópica es más específica en el diagnóstico de los EA y de los DCL.

5-Comprobar si existe un patrón espectroscópico regional diferencial entre los DCL y los EA en distintas fases de evolución.

6-Comprobar la relación entre las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca y el grado de deterioro cognitivo.

5-MATERIAL Y MÉTODOS.

5-1.DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional, transversal y longitudinal en el que los sujetos a estudio van a ser sometidos a distintas pruebas que incluyen una valoración psicológica mediante tests neuropsicológicos y la realización de una exploración radiológica no invasiva que es la RM y la ERM para determinar el patrón metabólico regional en los sujetos explorados.

5-2.CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En el estudio han participado un total de 47 pacientes que se han dividido en tres grupos:

-Grupo 1: 21 pacientes con DCL con edades comprendidas entre los 58 y 84 años y una media de $73,2 \pm 6$ años. El grupo está formado por un total de 17 mujeres y 4 hombres. A pesar de la mayoría de mujeres en el grupo esta variable no va a influir en los datos metabólicos puesto que en la amplia bibliografía recogida no hay ningún trabajo que considere la variable género influyente en los resultados obtenidos. En cuanto a los años de educación de estos sujetos se hallan comprendidos entre 4 y 20 años con un valor promedio de $10,1 \pm 6$.

-Grupo 2: 11 sujetos controles normales de edades comprendidas entre 51 y 87 años y una media de 68 años +/- 12. Este grupo lo integran un total de 4 mujeres y 7 hombres y los años de educación de estos individuos están comprendidos entre 6 y 20 años con un valor promedio de 12,7 +/- 4,7 años. Se trata de sujetos reclutados entre los familiares de pacientes y del personal del hospital con el fin de conseguir un grupo control.

-Grupo 3 : 15 pacientes con EA de edades comprendidas entre los 61 y 81 años y un promedio de 73+/- 5,8 años y está compuesto por 10 mujeres y 5 hombres. Los años de educación están entre 4 y 16 con una media de 8 años.

Este grupo lo podemos subdividir a su vez en 2 :

a)10 pacientes con EA moderada –leve de edades comprendidas entre 66 y 81 años y un promedio de 74 +/- 5 años. El grupo lo componen 7 mujeres y 3 hombres y han estudiado entre 4 y 14 años con un valor medio de 9,4 +/- 3,9 años.

b)5 pacientes con EA avanzada y edades comprendidas entre los 61 y 80 años y una media de 73 +/- 7,5 años. Hay 3 mujeres y 2 hombres . Los años de educación oscilan entre 8 y 16 con una media de 10,6 +/- 4,6 años.

El hecho de subdividir el grupo es a efecto de realizar estudios comparativos diferentes, ya sea del grupo EA en conjunto o de alguno de los subgrupos.

Todos los individuos han sido reclutados en el servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona. Se ha obtenido el consentimiento informado en todos los casos, ya sea del propio paciente o de la persona responsable del mismo en el caso de pacientes con demencia. Los controles se seleccionaron entre voluntarios parientes o conocidos de los DCL

A continuación se adjuntan dos tablas en las que la frecuencia y el porcentaje de los grupos en la tabla A y con el grupo 3 subdividido en la tabla de resultados B.

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
Control	11	23.4%
EA	15	31.9%
DCL	21	44.7%

TABLA A -Tabla de frecuencias para la variable Grupo

Grupo	Frecuencia	Porcentaje
Control	11	23.4%
EA Avanzado	5	10.6%
EALeVe/Moderado	10	21.3%
DCL	21	44.7%

TABLA B-Tabla de frecuencias para la variable Grupo

A los pacientes se les practicó un examen neurológico y unos tests neuropsicológicos que incluían el MMSE(Mini-Mental State Examination) y el ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale).

Al iniciar el estudio en noviembre de 1999 el grupo de pacientes con DCL estaba formado por 21 personas. En el transcurso de los 4 años siguientes y con una frecuencia anual se han ido repitiendo las técnicas de imagen y los test neuropsicológicos, (estos últimos cada 3 meses junto con las visitas al neurólogo aunque en el estudio sólo incluimos el efectuado anualmente junto a las técnicas de imagen) con el fin de determinar la evolución cognitiva. De este grupo inicial con 21 participantes sólo pudieron incluirse 11 en el segundo año. Las causas de ello son en primer lugar que no quisieron someterse de nuevo a las pruebas de imagen si bien siguieron acudiendo a la visita al neurólogo y con los tests neuropsicológicos pero ya no se han incluido en el estudio . 5 abandonaron el estudio por presentar un súbito empeoramiento de su estado general y 1 fue exitus . Al segundo año perdimos dos pacientes más , uno por exitus y otro por deterioro. Finalmente en el último año restaban 7 pacientes puesto que los dos que no prosiguieron tenían la EA y sus familiares se negaron a continuar con las pruebas. No obstante y a pesar de quedar sólo 7 pacientes al final hasta el momento es uno de los únicos estudios de seguimiento durante 4 años de pacientes con DCL.

Los criterios para definir los DCL son básicamente clínicos y se apoyaron en las características siguientes:

1. Quejas de memoria comunicada por el propio paciente o su familia.
2. Normalidad en las actividades cotidianas.
3. Función cognitiva global normal determinada por los tests de función intelectual general (MMSE, ADAS, IQ)
4. Alteración objetiva de la memoria u otra área de función cognitiva evidenciada por puntuaciones $>1,5$ DE por debajo de la media de la edad.

5.CDR (Clinical Demential Rating, de Berg 1988) score de 0,5.

6. No existe evidencia de demencia.[4].

El diagnóstico de EA se hizo de acuerdo con los criterios de DSM-III-R para demencia y los criterios del NINCS-ADRDA (National Institute of Neurologic and Comunicative Disorders And Stroke –AD and Related Disorders Association) de 1994 para la EA [114,115]. La severidad de la demencia según la escala del CDR .

Los 11 controles sanos se definieron como individuos:

1. Que funcionaban independientemente dentro de la comunidad
2. sin alteraciones neurológicas o psiquiátricas activas
3. sin quejas de memoria
4. con examen neurológico normal
5. que no toman medicación psicoactiva a dosis que puedan afectar los niveles cognitivos.

5-3.CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Además y de forma general para todos los grupos, se excluyeron los sujetos con anomalías estructurales que pudiesen producir demencia, es decir con infartos cerebrales, tumores, hematomas subdurales o con enfermedades asociadas o tratamientos farmacológicos que pudiesen interferir en la función cognitiva del individuo.

Se excluyeron asimismo todos aquellos individuos con las contraindicaciones generales para la resonancia magnética, es decir, portadores de marcapasos, neuroestimuladores, implantes metálicos ferromagnéticos, metales en órbita, clips de aneurismas o claustrofobia..

5-4. RM Y ESPECTROSCOPIA DE PROTON ÚNICO POR RM

La resonancia magnética y la espectroscopia por RM se practicaron en un aparato de 1,5 Teslas SIGNA de General Electric Systems, Milwaukee con velocidad de gradientes de 40 mT/m con bobina de cráneo.

Se efectuaron cortes axiales potenciados en T1, DP –T2 y 3D IR para la localización del volumen de interés para la espectroscopia.

En el estudio nos centramos en las secuencias potenciadas en DP-T2 para la valoración de lesiones en sustancia blanca y en la espectroscopia que nos proporcionará el patrón metabólico.

Los parámetros usados en el axial DP-T2 son los siguientes:

TE-20-100; TR 10000; Eco T 8; matriz:256 x 256; FOV 24; SLI 3 y 1 NEX

En las secciones 3D- potenciadas en T1, en inversión –recuperación y en spoiled gradient de todo el cráneo los parámetros son los siguientes:

TE Min FULL; PREP. TIME 300; flip angle 20; matriz 256 x 256; FOV 24; SLI 1.5; NEX 1; LOCS 124.

La espectroscopia por RM se efectúa con el sistema LX automático del pack SV MRS PROBE /SV de General Electric [58] que viene dentro del software del aparato. El sistema PROBE ajusta automáticamente la frecuencia del transmisor y del receptor .

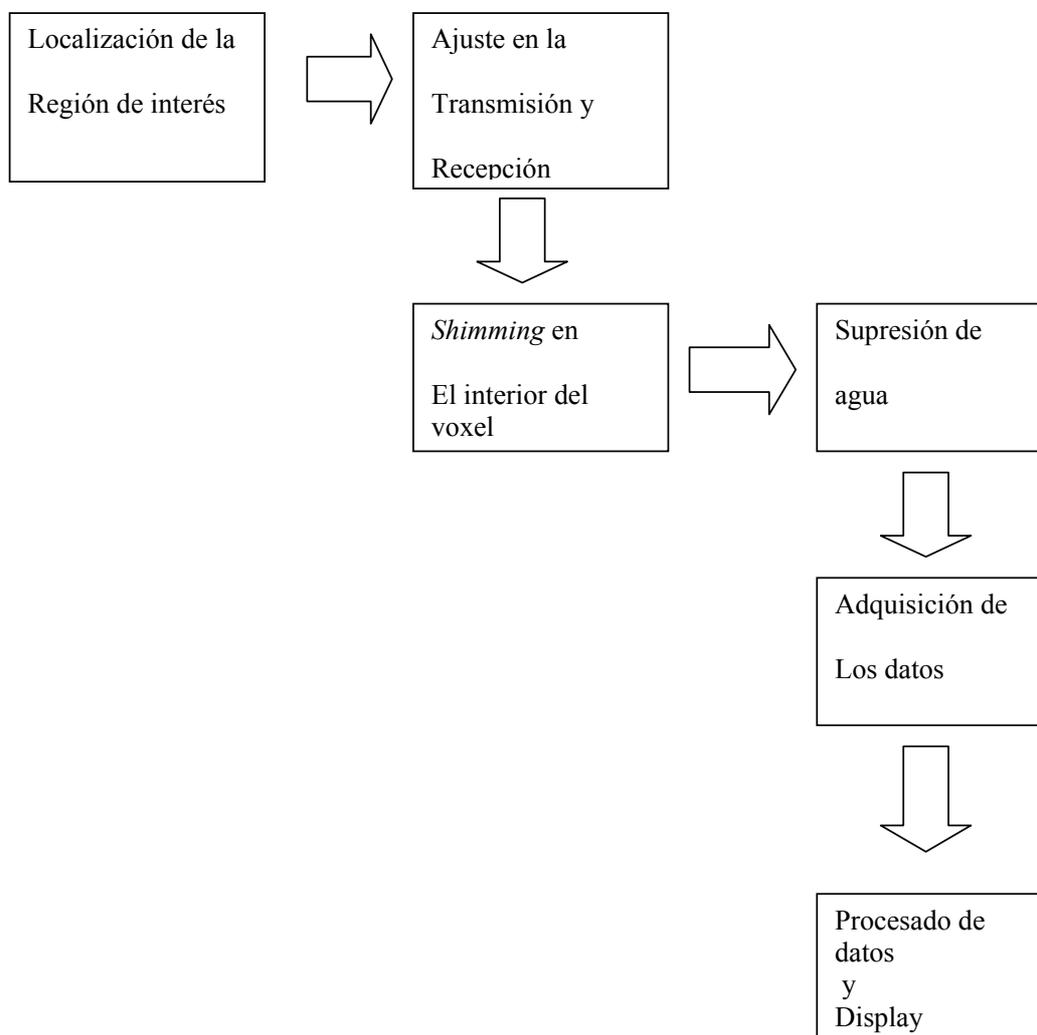
La homogeneidad del campo magnético local se optimiza con el proceso de *auto-shim* en los tres planos del espacio mediante un gradiente de *shimming* lineal y se ajusta la supresión de agua (CHES) antes de proceder a la adquisición PRESS

La secuencia utilizada tiene los siguientes parámetros: TE de 25 msec, TR de 1500, FOV 24; NEX 8 .

El volumen de interés a estudiar tiene forma de paralelepípedo alargado en sentido antero posterior para abarcar la mayor cantidad posible de sustancia gris. Las dimensiones son de 3 cm en sentido antero posterior, 1.5 cm de diámetro transversal y 2 cm de diámetro craneocaudal. Se coloca en la sustancia gris parietal, en el techo de los ventrículos laterales y corresponde aproximadamente al cíngulo posterior donde se producen los primeros trastornos neurofuncionales por déficit de colina [16,116-117]. Se escogió como área de posicionamiento del voxel el cíngulo posterior por dos razones principalmente. En primer lugar porque junto con el hipocampo es una de las zonas primariamente afectadas por la patología neurofibrilar en la EA y en el DCL [112] y la atrofia aparece de forma progresiva en el curso de la enfermedad, mientras que los cambios patológicos del lóbulo temporal se aprecian en etapas muy precoces y ya están avanzados en el momento de hacer el diagnóstico. Por otro, los cambios metabólicos a nivel del córtex mesial parieto-occipital se han demostrado como relativamente específicos para la EA a diferencia de otras demencias primarias degenerativas [87-47].

Además y a diferencia del hipocampo es el área donde más fácilmente se puede colocar un voxel de tamaño considerable, predominantemente cortical, con mínimos problemas de susceptibilidad magnética, de volumen parcial por abarcar zonas de LCR, con la mejor relación señal ruido y reproducibilidad respecto al reto que representan las condiciones técnicas de las estructuras del lóbulo temporal mesial [116,118]

El esquema de los principales pasos en la adquisición del PROBE/SV que es el método utilizado en este estudio es el siguiente:



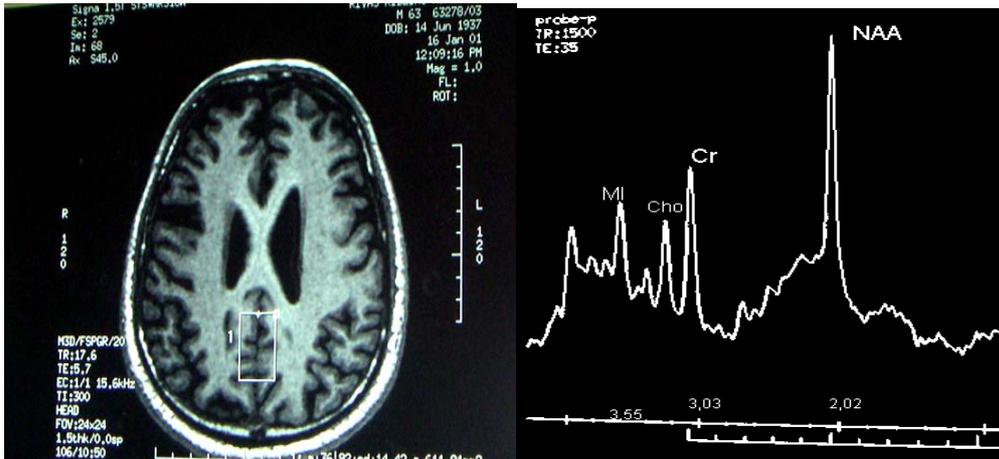


Figura 1-Localización del volumen de interés en el cíngulo posterior, en sustancia gris y ejemplo de espectro obtenido mediante esta metodología

Se realizó un control de calidad para los espectros valorando el ruido de fondo, la línea basal, la supresión de agua y la posibilidad de identificación de los cuatro picos metabólicos más importantes.

El post-procesado de los espectros se hizo mediante el software incorporado en la resonancia (Probe Quantool 2000;General Electric) con normalización de la altura y anchura de las curvas de forma a proceder a la identificación de los 4 picos de interés:

NAA centrado en 2,02 ppm

Cr centrado en 3,03 ppm

Cho centrado en 3,20 ppm.

mI centrado en 3,55ppm.

Las lesiones en sustancia blanca se han valorado siguiendo la escala de puntuación de Fazekas [119] que puntúa en dos rangos de 0 a 3 siguiendo los siguientes criterios (Fazekas et al.1987) :

Hiperintensidades periventriculares 0- ausentes

- 1- finas líneas periventriculares
- 2- halo periventricular
- 3- bandas irregulares periventriculares que se extienden hacia sustancia blanca profunda.

Hiperintensidades en sustancia blanca 0- ausentes

- 1- focos puntuales
- 2- inicio de confluencia de los focos
- 3- amplias áreas de confluencia.

La escala de Fazekas se adaptaba mejor a mi estudio que la escala de Scheltens-Barkhof, que incluye un gran número de parámetros, que en este caso no aportan más datos y en cualquier caso sólo añaden dificultades al análisis de resultados.



Figura 3-Ejemplo de tres casos diferentes de lesiones a nivel de sustancia blanca de menor a mayor intensidad. El primero corresponde a una puntuación 0, el segundo a una puntuación de 4 y el último se le adjudica una puntuación de 6, con bandas periventriculares que extienden a sustancia blanca profunda y áreas de confluencia en la sustancia blanca.

5-5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5-5-1. Recopilación de los datos.

Para la recopilación de los datos del trabajo, se ha realizado un formulario en Access 2000 que nos ha permitido una correcta recopilación de los mismos.

5-5-2. Preparación de los datos para el análisis.

Los datos recogidos por el formulario de entrada de datos en formato mdb de Access 2000, son leídos por la herramienta de transformación de datos Stat Transfer (versión 6) y transformados en formato dat de Stata v7 para su posterior análisis.

5-5-3. Análisis estadístico de los datos.

Para el análisis estadístico se han utilizado el análisis de la varianza o ANOVA .

Cuando no era posible utilizar el test de ANOVA por tratarse de variables no paramétricas entonces se han sustituido por el test de Kruskal-Wallis o el test de Wilcoxon, que es la técnica no paramétrica paralela a la de t de Student.

Se consideran estadísticamente significativos los valores inferiores $p < 0,05$.

6.RESULTADOS

6-2.RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL.

A continuación detallamos los resultados obtenidos en las diferentes áreas estudiadas en los 21 pacientes con DCL en la primera visita realizada .

En la tabla I figuran todos los parámetros que se han tenido en cuenta para el estudio de los pacientes, es decir, la edad, género y educación para hacer los grupos lo más homogéneos posible, el grupo al que pertenecen, el resultado de los tests neuropsicológicos (MMSE y ADAS), la puntuación de las lesiones en sustancia blanca (RM convencional) y por último el valor semicuantitativo obtenido en el espectro de los siguientes metabolitos: NAA, Mi, Ch y el cociente Mi/NAA.

Los valores obtenidos en las espectroscopia se presentan en relación a la Creatina y no como valores absolutos.

TABLA 1-Tabla de valores de los DCL en la visita basal

Identificador	Edad	Sexo	Educación	Grupo	MMSE	ADAS	RM-Conv	RM-Espec-NAA/Cr	RM-Espec-Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Visita
1001	71	MUJER	20	DCL	26	10	2	1,4	0,74	0,66	0,52	0
1010	66	MUJER	20	DCL	18	20	2	1,42	0,7	0,53	0,49	0
1011	71	MUJER	20	DCL	16	19	4	1,46	0,86	0,88	0,59	0
1013	78	MUJER	6	DCL	14	26	2	1,25	0,71	0,51	0,57	0
1016	69	MUJER	6	DCL	19	ND	0	1,33	0,75	0,68	0,51	0
1017	84	MUJER	8	DCL	25	15	5	1,3	0,62	0,58	0,47	0
1019	73	MUJER	4	DCL	18	31	0	1,34	0,53	0,58	0,43	0
1020	62	VARON	14	DCL	28	11	2	1,61	0,72	0,74	0,44	0
1021	84	MUJER	6	DCL	21	18	3	1,2	0,66	0,74	0,61	0
1023	79	MUJER	8	DCL	20	21	3	1,25	0,73	0,62	0,58	0
1024	83	MUJER	4	DCL	ND	22	3	1,44	0,65	0,68	0,47	0
1025	58	MUJER	16	DCL	26	16	0	1,47	0,78	0,89	0,53	0
1026	74	VARÓN	6	DCL	ND	36	4	1,30	0,66	0,61	0,47	0
1027	71	MUJER	4	DCL	14	21	2	1,26	0,8	0,72	0,63	0
1028	78	MUJER	6	DCL	19	19	3	1,39	0,57	0,60	0,41	0
1029	76	MUJER	14	DCL	22	21	2	1,48	0,68	0,77	0,46	0
1030	71	MUJER	6	DCL	18	21	3	1,43	0,66	0,57	0,46	0
1032	69	VARÓN	6	DCL	27	6	2	1,27	0,68	0,66	0,53	0
1033	71	VARON	14	DCL	26	13	2	1,33	0,79	0,70	0,59	0
1036	79	MUJER	20	DCL	28	7	0	1,49	0,57	0,52	0,38	0
1038	72	MUJER	6	DCL	19	24	2	1,39	0,65	0,69	0,46	0

ND- Significa “not done”. En algunos de los parámetros de esta tabla y de las siguientes se verá aparecer este dato y es debido a que los resultados obtenidos en esta prueba tienen algún tipo de error que hace preferible no incluirlo como dato para evitar errores en los resultados finales.

Rm conv en la tabla hace referencia a la puntuación de las lesiones hiperintensas observadas en la sustancia blanca.

Por otra parte un grupo de 11 personas control se sometió a las mismas exploraciones y pruebas a fin de determinar los valores obtenidos en sujetos sin alteraciones cognitivas, cuyos resultados se resumen en la tabla II siguiente

TABLA II- Tabla de valores de los controles en la visita basal

Identificador	Edad	Sexo	Educación	Grupo	MMSE	ADAS	RM-Conv	RM-Espec NAA/ Cr	RM-Espec Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Visita
1	79	MUJER	6	CONTROL	ND	ND	ND	1,7	0,65	0,80	0,38	0
2	61	VARÓN	14	CONTROL	28	5	1	1,47	0,58	0,67	0,39	0
3	59	MUJER	8	CONTROL	30	4	0	1,54	0,55	0,49	0,35	0
4	68	VARON	12	CONTROL	30	4	1	1,50	0,70	0,71	0,46	0
5	87	VARON	14	CONTROL	29	9	5	1,51	0,57	0,54	0,37	0
6	77	MUJER	6	CONTROL	22	13	2	1,41	0,63	0,60	0,44	0
7	51	VARON	14	CONTROL	28	4	2	1,50	0,58	0,56	0,38	0
9	53	VARON	20	CONTROL	29	2	0	1,51	0,60	0,56	0,39	0
10	74	VARON	14	CONTROL	28	4	3	1,60	0,56	0,53	0,35	0
11	51	MUJER	12	CONTROL	28	7	1	1,67	0,66	0,87	0,39	0
12	79	VARON	20	CONTROL	27	9	2	ND	0,64	0,49	ND	0

Al observar la tabla se aprecia claramente unos valores muy diferentes de los apreciados en los pacientes con DCL.

Los resultados obtenidos difieren, especialmente en los tests neuropsicológicos así como en el valor espectroscópico de mioinositol y en el cociente mI/NAA cuyos valores son claramente inferiores .

El espectro de NAA tiene un valor superior que en los DCL.

Finalmente se realizó la batería de pruebas a un grupo de 15 pacientes con EA algunos de los cuales estaban en fases iniciales de la enfermedad (n=6), otros en fase moderada (n=4) y finalmente 5 de ellos en fase avanzada. Los resultados obtenidos se detallan en la tabla III siguiente

TABLA III- Tabla de valores de los EA en la visita basal

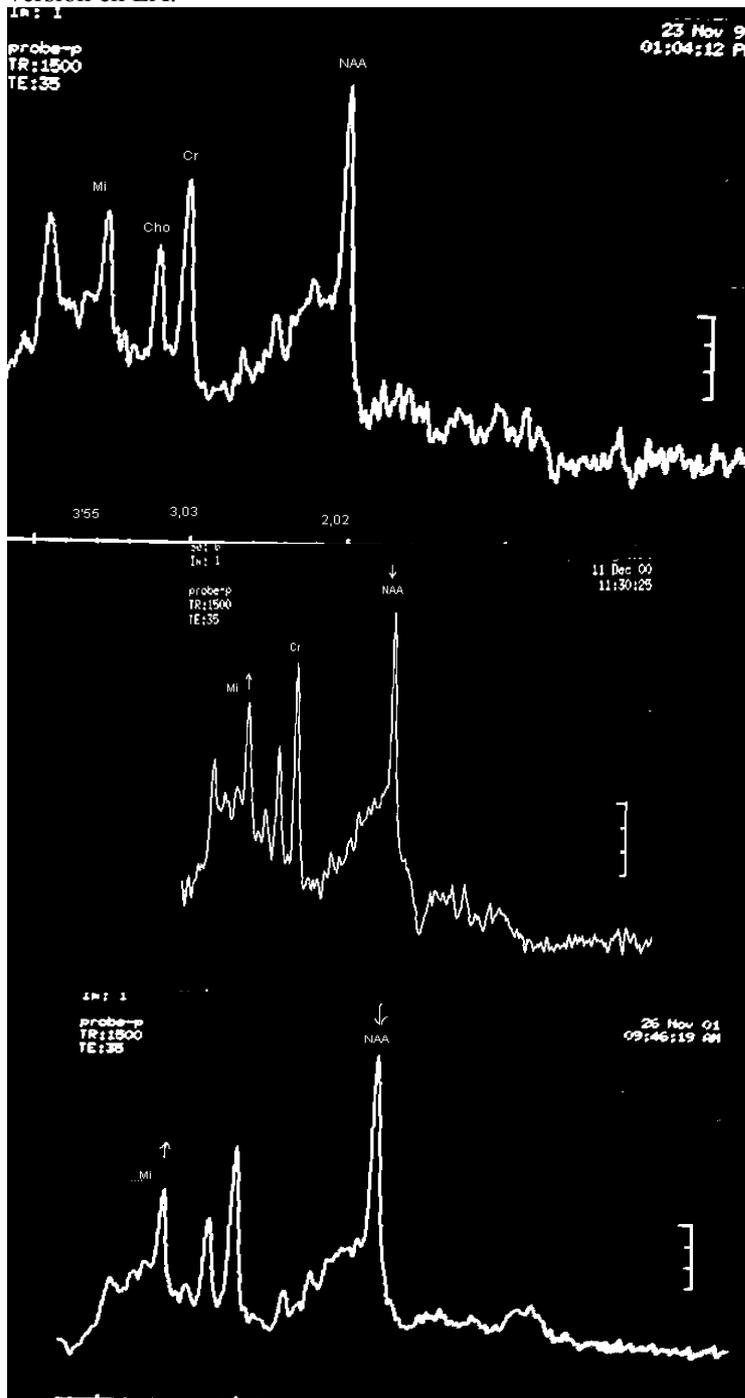
Identificador	Edad	Sexo	Educacion	Grupo	MMSE	ADAS	RM-Conv	RM-Espec-NAA/Cr	RM-Espec-Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Vísita
11576		MUJER	14	EA L-M	20	17	ND	1,25	0,77	0,8	0,61	0
116		MUJER	ND	EA-L-M	ND	ND	ND	1,5	0,6	0,56	0,40	0
11773		VARÓN	14	EA-L-M	22	13	4	1,42	0,82	0,61	0,57	0
11872		VARON	12	EA-L-M	24	12	3	1,65	0,72	0,84	0,43	0
11966		MUJER	ND	EA-L-M	ND	ND	3	1,47	0,63	0,58	0,43	0
12072		MUJER	6	EA-L-M	24	13	3	1,67	0,72	0,66	0,43	0
12171		MUJER	4	EA-L-M	18	20	1	1,53	0,66	0,68	0,43	0
12281		MUJER	8	EA-L-M	11	25	2	1,47	0,66	0,48	0,45	0
12381		MUJER	8	EA-L-M	19	16	4	1,42	0,64	0,75	0,45	0
12480		VARON	ND	EA-L-M	ND	ND	ND	1,27	0,63	0,64	0,49	0
13779		MUJER	ND	EA -A	ND	ND	5	1,27	0,78	0,7	0,61	0
13872		VARON	8	EA -A	10	29	6	1,49	0,52	0,58	0,35	0
13961		MUJER	8	EA -A	8	39	0	1,28	0,80	0,743	0,62	0
14073		MUJER	16	EA -A	8	46	2	1,29	0,76	0,55	0,59	0
14180		VARON	ND	EA -A	ND	ND	5	1,44	0,71	0,66	0,49	0

De la misma forma que en el resto de tablas, ND representa los valores nulos que no se han incluido .

EA-L-M, pacientes con EA leve-moderada .

EA-A, pacientes con EA avanzada.

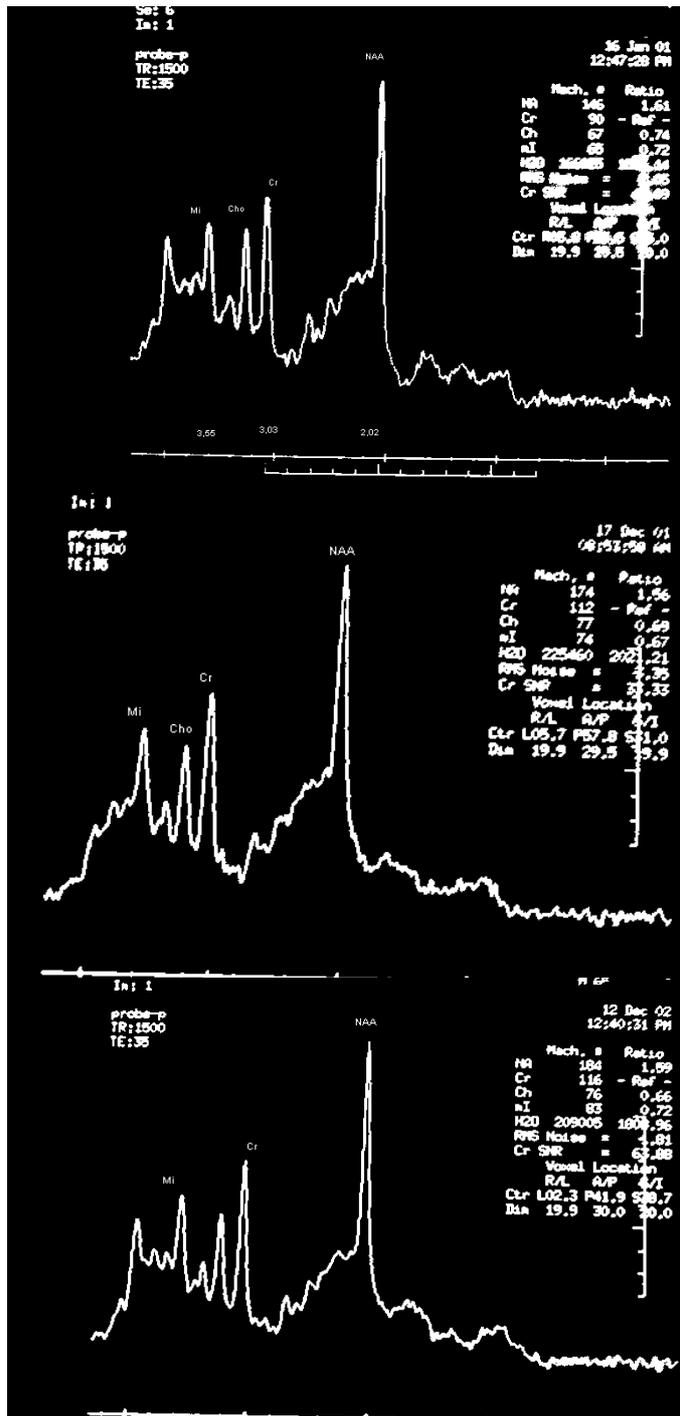
Figura 2- Evolución de la espectroscopia en una paciente DCL que se convirtió en EA, observándose un crecimiento del pico de MI, especialmente en la fase previa a la conversión en EA.



Si nos fijamos en los perfiles de la espectroscopia se aprecia un aumento del pico de MI, más marcado en el segundo espectro y un descenso del pico de NAA que se hace más notable en el tercer espectro. Las flechas señalan estos cambios.

Paciente que se convirtió en EA.

Figura 3. Estudio longitudinal de un paciente que no se transforma en EA



A diferencia del caso anterior este paciente mantuvo constantes los picos de ml/Cr y de NAA/Cr a lo largo del tiempo, no sufriendo la transformación a EA. La Cho tampoco sufre cambios en el estudio longitudinal.

6-2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.

6-2-1. Descriptiva de los Resultados.

Los datos analizados pertenecen a un grupo de pacientes que han sido clasificados según su patología. La variable grupo identifica a cada paciente según la enfermedad que padece, siendo esta variable fija durante todo el estudio..

Para todos los pacientes hay diferentes variables de tipo social como son el género, la edad y los años de educación que deben permanecer lo más constantes y semejantes posible entre los grupos para no interferir en el resto de parámetros.

Para las variables edad y años de educación se ha calculado la media global y su mediana como estadísticos de dispersión de los datos y la media por grupos para observar la existencia de diferencias significativas entre ellos mediante la técnica estadística Test de Kruskal-Wallis tal y como podemos observar en la Tabla de Resultados A y B. (Tabla para la edad y años de educación).

Variable	Control		EA		DCL		p-value
	11		15		21		
	Median	(Min; Max)	Median	(Min; Max)	Median	(Min; Max)	
Edad	68	(51; 87)	73	(61; 81)	72	(58; 84)	0.363 ¹
Educación	14	(6; 20)	8	(4; 16)	6	(4; 20)	0.339 ¹

TABLA A-Tabla para las variables edad y educación (Kruskal-Wallis test)

Variable	Control		EA Avanzado		EA Leve-Moderado		DCL		
	11		5		10		21		
Edad	Median	(Min - Max)	Median	(Min - Max)	Median	(Min - Max)	Median	(Min - Max)	p-value
Educación	68	(51; 87)	73	(61; 80)	72.5	(66; 81)	72	(58; 84)	0.567 ¹
	14	(6; 20)	8	(8; 16)	8	(4; 14)	6	(4; 20)	0.463 ¹

TABLA B- Tabla para las variables edad y educación grupo subdividido (Kruskal-Wallis test)

Para la variable sexo se ha estudiado la distribución de global de la variable, así como la distribución de ésta según la patología para observar si alguna de ellas tienen asociado algún tipo de relación mediante el test estadístico de Chi-cuadrado o Fisher dependiendo del número de observaciones que tenemos. Tabla de Resultados C (Tabla de frecuencias de los grupos por sexo)

TABLA C- Tablas de frecuencia de los grupos por sexo

Variable		Sexo						p-value
		Mujer		Hombre		Total		
		31	16	47				
	n	%	n	%	n	%		
Grupo con 3	Control	4	13%	7	44%	11	23%	0.041 ¹
	EA	10	32%	5	31%	15	32%	
	DCL	17	55%	4	25%	21	45%	

Variable		Sexo						p-value
		Mujer		Hombre		Total		
		31	16	47				
	n	%	n	%	n	%		
Grupo	Control	4	13%	7	44%	11	23%	0.088 ¹
	EA Avanzado	3	10%	2	13%	5	11%	
	EA Leve-Moderado	7	23%	3	19%	10	21%	
	DCL	17	55%	4	25%	21	45%	

El análisis estadístico no muestra diferencias en los grupos en cuanto a edad, sexo educación. Sí que existe una diferencia de sexo significativa cuando se realiza el estudio longitudinal en el grupo de los DCL , puesto que hay una mayoría de pacientes del sexo femenino, lo cual es lógico dada la distribución por sexos de esta patología que tiene preferencia por el sexo femenino. No obstante, revisando la amplia bibliografía sobre le tema no existe ningún estudio que halle diferencias en los resultados de la espectroscopia por RM en cuanto al sexo, por lo que podemos considerar que es una variable que no afectará en las conclusiones obtenidas.

6-2-2.Estudio del DCL vs Control.

En el estudio comparativo de los pacientes del grupo DCL y el grupo Control se han analizado estadísticamente los parámetros de controles normales-DCL de forma separada del resto en la primera visita viendo que en este caso se aprecian diferencias significativas tanto en los tests neuropsicológicos ($p < 0,001$) como en los resultados de la espectroscopia de NAA ($p = 0,002$) , de mI ($p = 0,005$) y en el cociente mI/NAA ($p < 0,001$) (Tabla 13). Para buscar estas relaciones se ha utilizado el test de Wilcoxon Rank Sum.

Variable	Grupo				p-value
	Control 10		DCL 19		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	27,90	2,28	21,26	4,64	0.000 ¹
ADAS	6,09	3,34	18,85	7,44	0.000 ¹
RM Conv	1,70	1,49	2,19	1,36	0.227 ¹
RM Espec NAA	1,49	0,18	1,37	0,10	0.002 ¹
RM Espec MI	0,61	0,05	0,69	0,08	0.005 ¹
RM Espec CHo	0,62	0,13	0,66	0,10	0.183 ¹
RM Espec MI NAA	0,39	0,04	0,50	0,07	0.000 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

TABLA 1- Comparación de controles con sujetos DCL

Teniendo en cuenta que los DCL son un grupo intermedio entre los sujetos normales y los EA tal vez no debería existir una diferencia tan marcada en la ERM de estos pacientes.

Esto hace pensar que los cambios metabólicos pre-clínicos de los pacientes con DCL son detectados por la espectroscopia por RM antes de que los pacientes empiecen a deteriorarse como luego veremos que lo demuestra el estudio longitudinal, ya que si en un principio los tests demuestran un deterioro leve a medida que transcurren los años se observa un declive que los acerca a la EA .

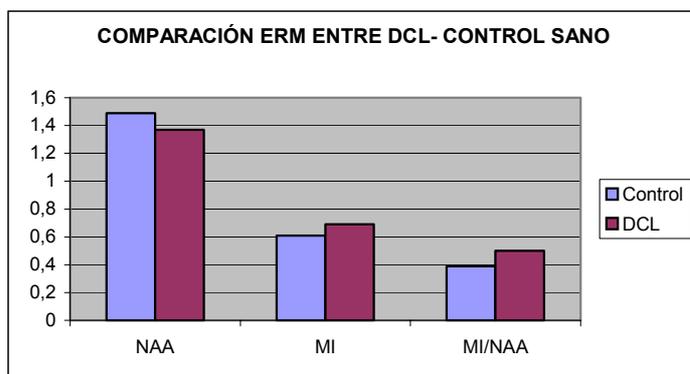


Gráfico 1-El gráfico muestra las variables diferentes estadísticamente significativas entre los dos grupos, con NAA y MI <0,01 y MI/NAA < 0,001.

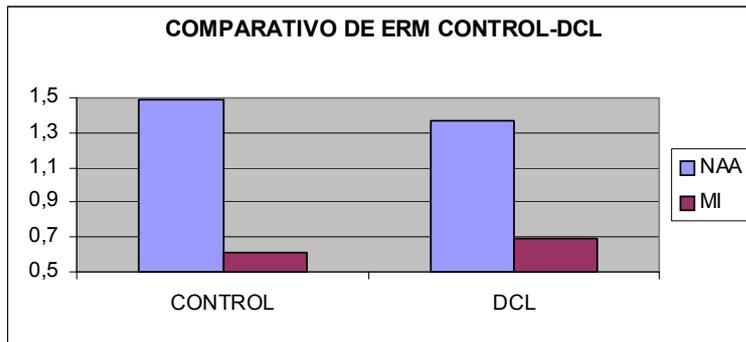


Gráfico 2. En este gráfico se observan con más claridad las diferencias espectroscópicas entre controles sanos y DCL con disminución del NAA en los DCL ($p < 0,002$), marcador de la función neuronal e incremento del mI que es el marcador glial ($p < 0,005$).

6-2-3. Estudio DCL vs EA

En el estudio de enfermos de DCL y EA se ha subdividido el grupo EA en dos (leves/moderados- avanzados) para intentar hallar el máximo de diferencias posibles entre los grupos.

6-2-3-1. DCL vs EA leves

Las relaciones estudiadas entre los parámetros clínicos de los dos grupos no nos arrojan ninguna relación estadística de ellos según el grupo al que se pertenece.

Aún así se observa una tendencia o leve relación estadística en la variable test MMSE ($p = 0.080$).

En cambio ninguno de los valores metabólicos se diferencia estadísticamente de un grupo al otro.

Las lesiones de la sustancia blanca expresadas en la tabla como Rm Conv muestran también una cierta tendencia estadística($p = 0.094$).

Los datos los vemos reflejados en la tabla 2.

Variable	Grupo				p-value
	EA		DCL		
	10		19		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	16,40	6,50	21,26	4,64	0.080 ¹
ADAS	23,00	11,74	18,85	7,44	0.597 ¹
RM Conv	3,16	1,74	2,19	1,36	0.094 ¹
RM Espec NAA	1,43	0,13	1,37	0,10	0.172 ¹
RM Espec MI	0,69	0,08	0,69	0,08	0.923 ¹
RM Espec CHo	0,66	0,10	0,66	0,10	0.860 ¹
RM Espec MI NAA	0,49	0,09	0,50	0,07	0.421 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

TABLA 2-Comparación DCL con EA leves

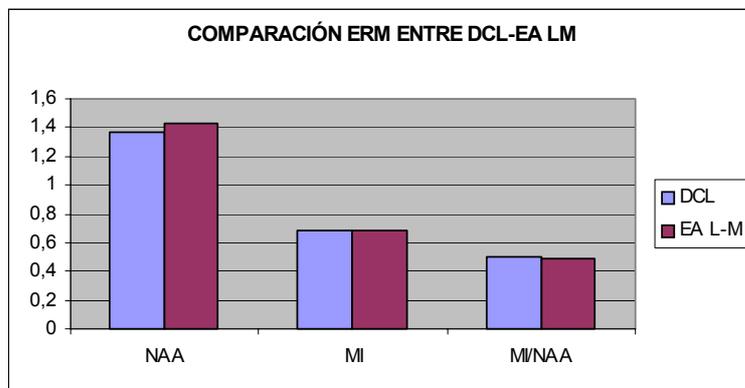


Gráfico 3-Los valores de la ERM ilustrados en este gráfico demuestran que no hay cambios estadísticamente significativos entre los DCL y los EA leve-moderados, aunque sí hay un ligero incremento en los valores medios del NAA en los pacientes con EA.

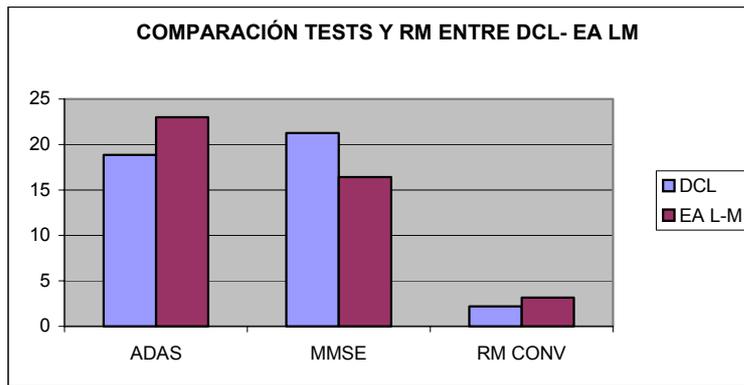


Gráfico 4- Los valores de los tests neuropsicológicos muestran diferencias entre los DCL y EA leve-moderados como se comprueba en el gráfico aunque no tengan valor de significación estadística, siendo más sutiles las diferencias en las lesiones de sustancia blanca.

6-2-3-2. Estudio DCL vs EA Avanzados

Otro análisis llevado a cabo en el estudio ha sido comparar los pacientes con EA avanzado y los DCL. Esta comparación tiene un poder estadístico bajo ya que el grupo de EA Avanzados está compuesto únicamente por 5 pacientes, no obstante este análisis nos permite observar diversas tendencias de los parámetros clínicos estudiados según el grupo.

Variable	Grupo				p-value
	EA Avanzado 5		DCL 21		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	8,67	11,55	21,26	4,64	0.006 ¹
ADAS	38,00	8,54	18,85	7,44	0.010 ¹
RM Conv	3,60	2,51	2,19	1,36	0.177 ¹
RM Espec NAA	1,35	0,10	1,37	0,10	0.845 ¹
RM Espec MI	0,71	0,11	0,69	0,08	0.362 ¹
RM Espec Cho	0,65	0,08	0,66	0,10	0.845 ¹
RM Espec MI NAA	0,53	0,11	0,50	0,07	0.312 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

Tabla 3- Comparación de parámetros clínicos

El MMSE y el ADAS son los dos parámetros clínicos que resultan estadísticamente significativos cuando aplicamos la prueba estadística de Wilcoxon Rank Sum Test.

Para el resto de parámetros no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Por lo tanto según se deduce del análisis estadístico de nuestros grupos DCL y EA , solo existen diferencias significativas en cuanto a los tests neuropsicologicos y especialmente con el MMSE , mas acentuado entre los DCL y EA avanzados, y con las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca.

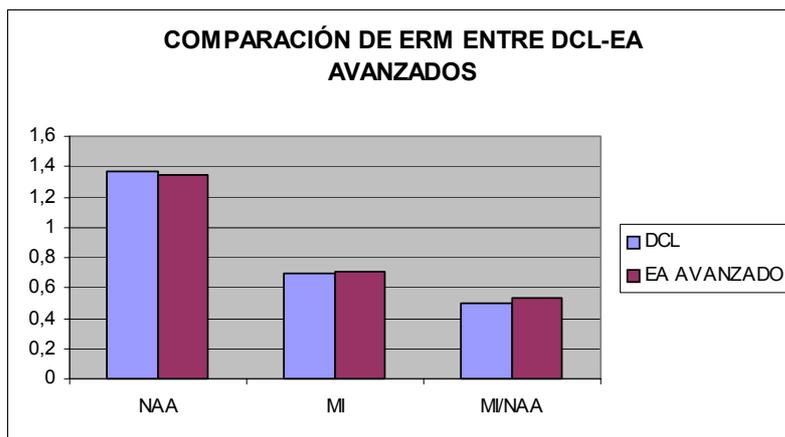


Gráfico 5-Los valores de la ERM entre los DCL y los EA avanzados, si bien no son significativos estadísticamente , si que muestran una cierta diferencia en el gráfico, con elevación del mI y mI/NAA en los EA

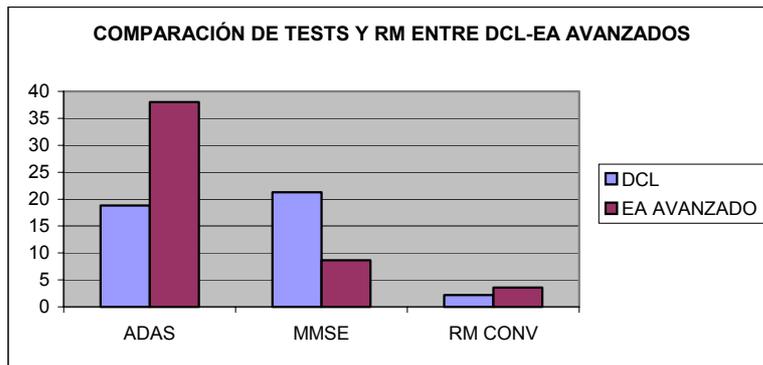


Gráfico 6-En este gráfico ya se reflejan los valores estadísticamente significativos cuyas diferencias son claramente expresadas por el gráfico, con MMSE $p < 0,01$ y ADAS $p < 0,05$.

6-2-4. Estudio EA vs Control

Al comparar los enfermos con EA y los sujetos que realizan la función de control sano, encontramos que casi todos los parámetros que he incluido en el estudio muestran diferencias significativas o al menos con tendencia significativa a excepción de la Cho que hasta el momento no tiene cambios valorables. En la tabla 8 podemos observar el resultado obtenido:

Variable	Grupo				p-value
	Control		EA		
	10		10		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	27,90	2,283	16,4	6,501	0.000 ¹
ADAS	6,1	3,34	23,00	11,74	0.000 ¹
RM Conv	1,70	1,49	3,16	1,749	0.045 ¹
RM Espec NAA	1,49	0,18	1,43	0,13	0.077 ¹
RM Espec MI	0,61	0,05	0,69	0,08	0.009 ¹
RM Espec Cho	0,62	0,13	0,66	0,10	0.299 ¹
RM Espec MI NAA	0,39	0,04	0,49	0,09	0.003 ¹

Tabla 4-Comparación de los parámetros clínicos entre controles sanos y EA

Las diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo control con los pacientes con EA se aprecian fundamentalmente en los tests neuropsicológicos MMSE y ADAS ($p < 0,001$) con un valor de significación muy alto.

En los resultados de la espectroscopia del mI ($p=0,009$) y en el cociente mI/NAA ($p=0,003$), se aprecia también un nivel de significación alto.

Vemos que existe una tendencia significativa respecto a la lesiones en sustancia blanca (Tabla 8) así como en el espectro del NAA.

Estos datos, si bien no son nuevos ya que han sido corroborados por diferentes publicaciones [61,62,63,129], los he incluido dentro de este proyecto para afirmar que los grupos poblacionales siguen las tendencias requeridas, especialmente los dos grupos control (EA y controles sanos). Los gráficos siguientes expresan los hallazgos

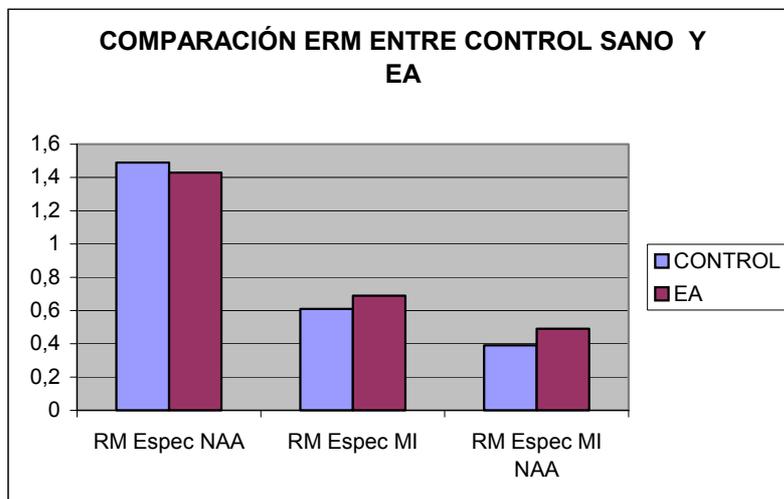


Gráfico 8- Los valores de la espectroscopia son significativamente diferentes entre los dos grupos excepto, con la Cho, con un valor de significación superior al 0,01 con el mI y mI/NAA

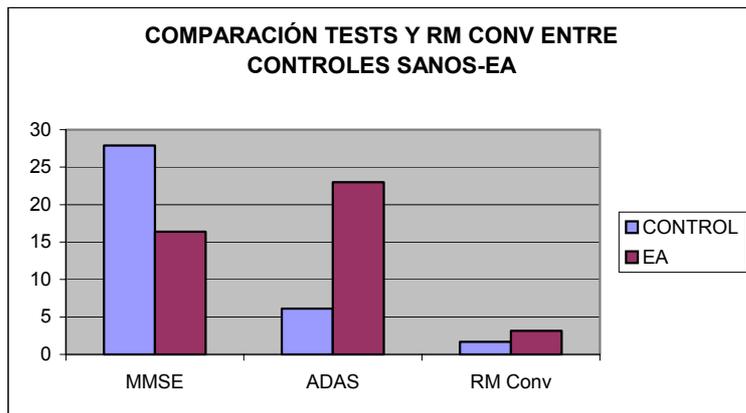


Gráfico 9-En el caso de los tests las diferencias son más significativas, especialmente en el caso de del ADAS ($p < 0,001$).

6-2-5. Estudio comparativo de EA, DCL y controles sanos

Por último, en el estudio llevado a cabo en la visita basal se ha comparado los parámetros clínicos de los pacientes EA y DCL versus los sujetos Control normales .

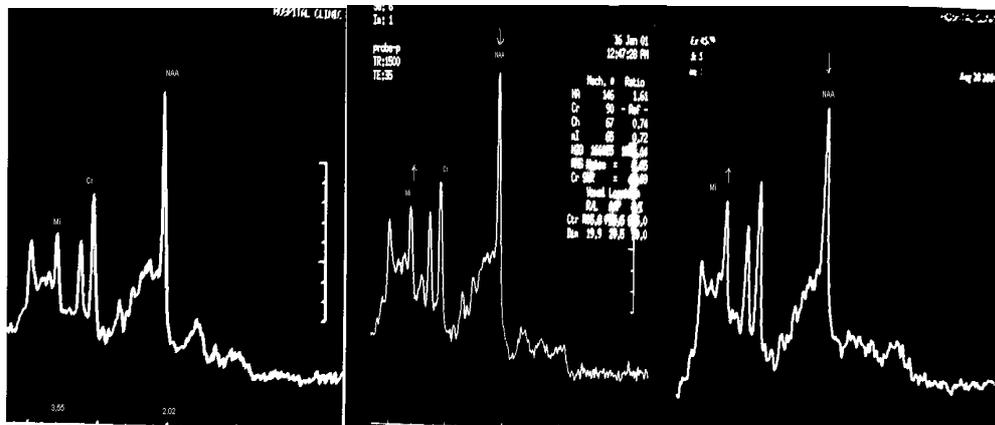
En cuanto a las variables estudiadas en los tres grupos en la visita basal hallamos diferencias estadísticamente significativas que se encuentran reflejadas en la tabla 5, especialmente en los tests neuropsicológicos ($p < 0,001$) y en cuanto al mI ($p = 0,013$) y al ratio de mI/NAA ($p < 0,001$), con una tendencia significativa en la espectroscopia de NAA ($p = 0,065$) y en las lesiones en sustancia blanca ($p = 0,072$). La espectroscopia de la Cho no muestra ninguna asociación estadística entre los grupos estudiados.

Variable	Grupo con 3						p-value
	Control (10)		EA (10)		DCL (19)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	27.9	2.28	16.4	6.5	21.26	4.64	0.000 ¹
ADAS	6.10	3.35	23	11.74	18.85	7.44	0.000 ¹
RM Conv	1.7	1.49	3.16	1.75	2.19	1.36	0.072 ¹
RM Espec NAA	1.49	.18	1.42	.134	1.37	.10	0.065 ¹
RM Espec MI	.61	.048	.69	.08	.69	.08	0.013 ¹
RM Espec Cho	.62	.12	.65	.09	.66	.10	0.557 ¹
RM Espec MI NAA	.39	.035	.49	.08	.50	.07	0.000 ¹

1: ANOVA

Tabla 5- Comparación de los tres grupos.

Todos estos datos son ya conocidos puesto que anteriormente se ha visto las diferencias entre cada grupo pero el interés de agruparlos esta básicamente en los gráficos donde pueden observarse las diferencias de los datos ERM y del test neuropsicológico ADAS que es el más significativo estadísticamente en este estudio.



control

DCL

EA

Figura 5- Las imágenes son un ejemplo de un individuo de cada grupo y nos muestran un aumento progresivo del mi y un descenso del NAA más marcado en el paciente con EA, como indican las flechas y que en estos tres casos es notable.

Los gráficos siguientes reflejan la relación de los datos estadísticamente significativos entre los EA , DCL y controles sanos.

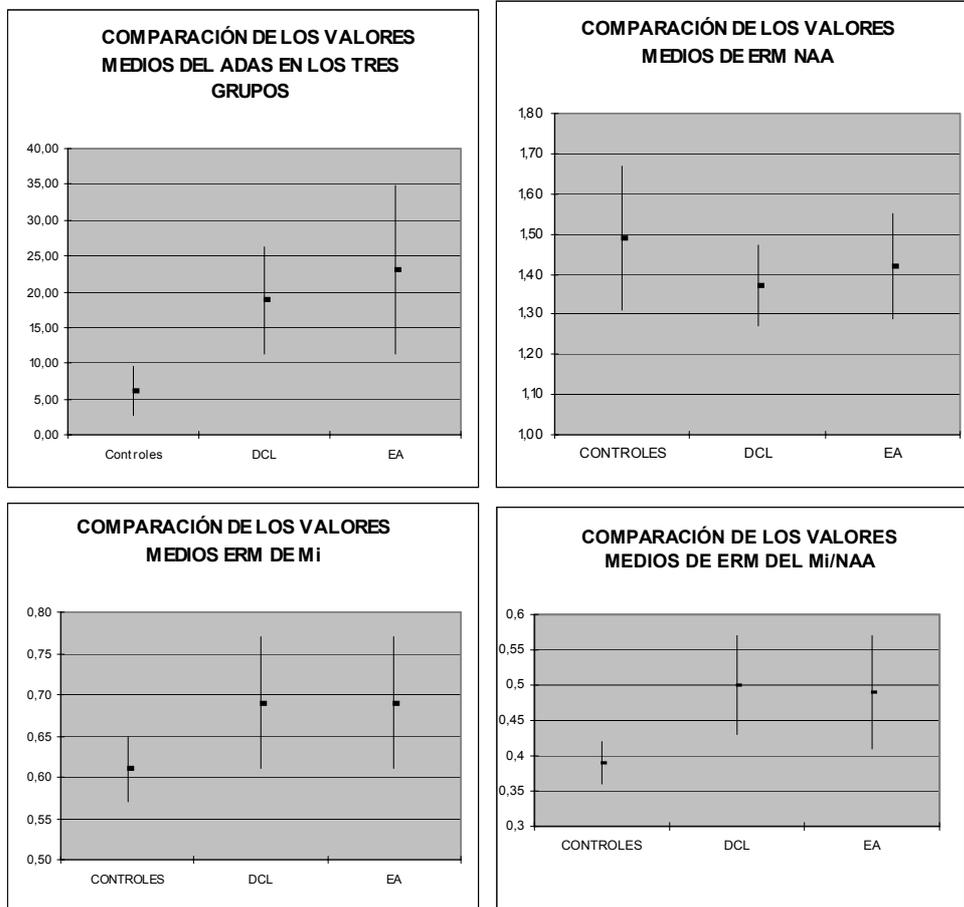


Gráfico 10-Comparación de los valores medios de ADAS, mI, mI/NAA y NAA entre EA, DCL y controles sanos, en los que puede verse que las diferencias mayores son entre controles sanos y DCL y en cambio tenues variaciones entre DCL y EA.

6-3. RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL.

Al cabo de un año se repiten las pruebas a los DCL, que son ahora 12 aunque sólo 11 tienen valores de ERM Y cuyos resultados aparecen resumidos en la tabla IV.

TABLA IV-Tabla de valores de los DCL en la visita 1

Identificador	Edad	Sexo	Educación	Grupo	MMSE	ADAS	RM-Conv	RM-Espec-NAA/Cr	RM-Espec-Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Visita
1001	72	MUJER	20	DCL	26	10	2	1,4	0,66	0,58	0,47	1
1010	67	MUJER	20	DCL*	15	32	2	1,39	0,66	0,52	0,47	1
1011	72	MUJER	20	DCL**	15	26	4	1,33	0,78	0,75	0,59	1
1013	79	MUJER	6	DCL*	15	32	2	1,13	0,77	0,62	0,68	1
1016	69	MUJER	6	DCL**	19	ND	0	1,33	0,75	0,68	0,51	1
1017	85	MUJER	8	DCL	20	32	5	1,33	0,64	0,64	0,48	1
1020	63	VARON	14	DCL	28	11	2	1,61	0,72	0,74	0,44	1
1023	80	MUJER	8	DCL**	14	20	4	1,29	0,74	0,62	0,57	1
1025	59	MUJER	16	DCL**	20	14	0	1,19	0,79	0,59	0,66	1
1032	70	VARON	6	DCL	28	7	2	1,38	0,67	0,67	0,49	1
1033	72	VARÓN	14	DCL	19	29	2	ND	ND	ND	ND	1
1038	73	MUJER	6	DCL	18	22	2	1,48	0,68	0,66	0,46	1

De nuevo ND representa los valores que se desecharon por algún error o incorrección.

* Pacientes que ya han convertido a EA

** Pacientes que sufrirán conversión a EA

Entre el primer estudio y el segundo 6 pacientes sufren transformación a demencia , 2 a demencia vascular y 4 a EA.

Los resultados obtenidos en la tercera visita, se resumen en la siguiente tabla V donde puede verse que en el grupo de DCL aparecen ahora 3 nuevos pacientes en los cuales los criterios diagnósticos ya los han clasificado como EA y uno de ellos incluso ha iniciado tratamiento selectivo para la EA. Otro paciente ha fallecido sin haber sufrido transformación a demencia.

TABLA V- Tabla de valores de los DCL en la visita 2

Identificador	Edad	Sexo	Educación	Grupo	MMS E	ADAS	RM-Conv	RM-Espec-NAA/Cr	RM-Espec-Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Visita
1001	73	MUJER	20	DCL	28	15	2	1,42	0,68	0,58	0,47	2
1010	68	MUJER	20	DCL*	8	38	3	1,04	0,72	0,63	0,69	2
1011	73	MUJER	20	DCL*	12	39	4	ND	ND	ND	ND	2
1013	80	MUJER	6	DCL*TRAT	16	38	2	1,13	0,75	0,61	0,66	2
1020	64	VARON	14	DCL	27	5	2	1,55	0,66	0,68	0,42	2
1023	81	MUJER	8	DCL**	18	27	4	1,28	0,73	0,67	0,57	2
1025	60	MUJER	16	DCL	20	13	0	1,21	0,8	0,6	0,66	2
1032	71	VARON	6	DCL	28	7	2	1,32	0,69	0,75	0,52	2
1033	73	VARON	14	DCL**	15	35	2	1,34	0,75	0,7	0,56	2

ND-Valores desechados

*-Pacientes convertidos en EA

** Pacientes que van a convertirse en EA

Por último la tabla VI resume los hallazgos de los 7 pacientes con DCL en el último año, con uno de ellos con EA en tratamiento. El resto de individuos excepto 2 tienen ya una EA.

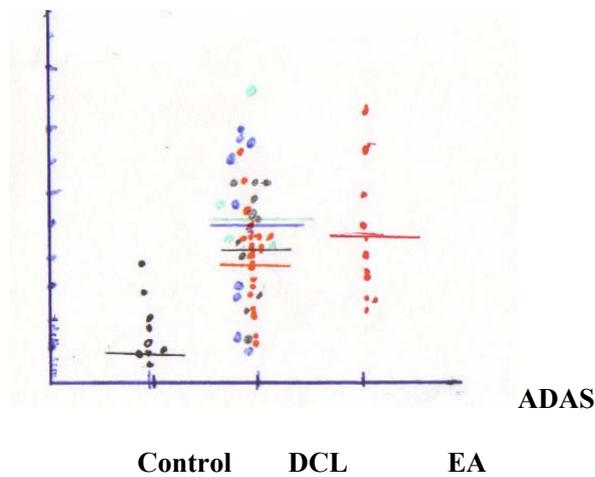
TABLA VI- Tabla de valores de los DCL en la visita 3

Identificador	Edad	Sexo	Educación	Grupo	MMSE	ADAS	RM-Conv	RM-Espec-NAA/Cr	RM-Espec-Mi/Cr	RM-Espec-Cho/Cr	RM-Espec-Mi-NAA	Visita
1001	74	MUJER	20	DCL**	22	23	2	1,36	0,65	0,59	0,47	3
1010	69	MUJER	20	DCL*TRAT	7	46	3	1,25	0,74	0,72	0,59	3
1020	65	VARON	14	DCL	28	7	2	1,58	0,71	0,65	0,45	3
1023	82	MUJER	8	DCL*	17	23	4	1,29	0,72	0,67	0,56	3
1025	61	MUJER	16	DCL**	17	22	0	1,2	0,89	0,65	0,74	3
1032	71	VARON	6	DCL	28	7	2	1,32	0,69	0,75	0,52	3
1033	73	VARON	14	DCL*	15	35	2	1,34	0,75	0,7	0,56	3

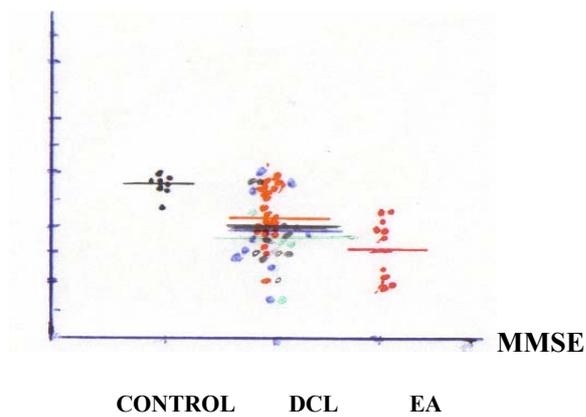
Los gráficos siguientes resumen todos los resultados de los tests neuropsicológicos tanto del ADAS como del MMSE y puede apreciarse que los grupos control sano, DCL y EA siguen una correcta diferenciación y que los hallazgos de los DCL van cambiando en las distintas visitas tendiendo a acercarse a los EA y a alejarse de los controles sanos.

En negro aparecen los puntos de los controles sanos, en rojo los EA, y para los DCL tenemos naranja en la visita basal, gris el segundo año, azul el tercero y verde para la última visita

ADAS



—	control sano
—	DCL visita basal
—	DCL visita 1
—	DCL visita 2
—	DCL visita 3



Gráficos 11- Dispersión de los resultados del ADAS y del MMSE en los tres grupos explorados.

6- 3-1. Análisis de la evolución de los parámetros de los DCL en las distintas visitas

Como ya hemos apreciado al inicio y en las tablas 1 y 2 de distribución y descriptivos de los DCL no existe ninguna relación estadística entre las diferentes medias de cada uno de los parámetros, que se mantienen constantes a través del tiempo.

El seguimiento en el tiempo de los DCL no muestra ninguna significación estadística evolutiva en los valores de la ERM, ni de los tests neuropsicológicos ni en las lesiones de la sustancia blanca, como podemos observar en la tabla 6 que aparece a continuación.

Tabla 6 – Evolución de los parámetros de los DCL en las distintas visitas(ANOVA)

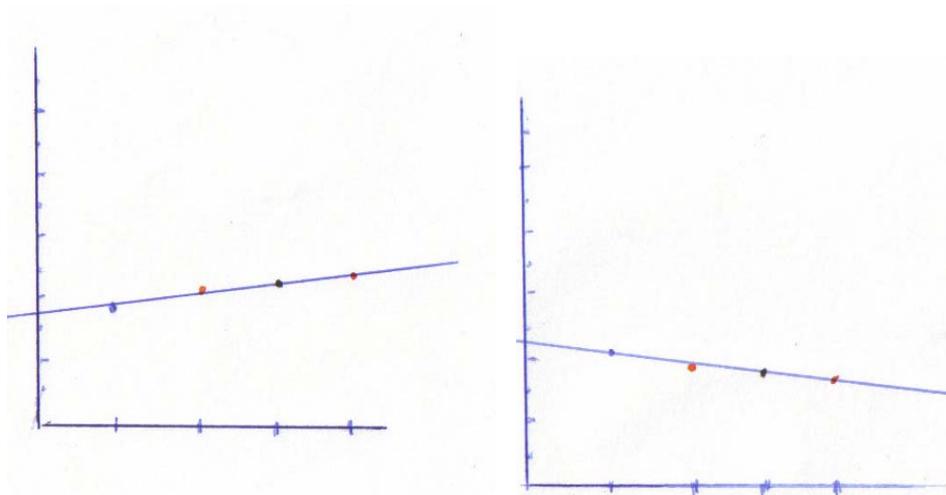
Variable	Visita								p-value
	0 (19)		1 (11)		2 (9)		3 (7)		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	21.26	4.64	19.81	5.28	19.11	7.27	18	7.66	0.594 ¹
ADAS	18.85	7.44	21.36	9.58	24.11	14.13	24.85	14.89	0.491 ¹
RM Conv	2.19	1.36	2.45	1.36	2.33	1.22	2.14	1.21	0.945 ¹
RM Espec NAA	1.37	0.10	1.32	0.16	1.25	0.17	1.37	0.14	0.186 ¹
RM Espec MI	0.69	0.08	0.71	0.05	0.72	0.04	0.73	0.07	0.516 ¹
RM Espec CHO	0.66	0.10	0.63	0.07	0.65	0.05	0.70	0.09	0.528 ¹
RM Espec MI NAA	0.50	0.07	0.53	0.08	0.56	0.09	0.54	0.10	0.316 ¹

1: ANOVA

No obstante, al hacer los gráficos de seguimiento valorando por separado los tests (MMSE, ADAS) y los resultados de la ERM (Mi, NAA, Mi/NAA) sí que se observa una evolución. La explicación de este hecho se debe a que los valores de la

espectroscopia son muy pequeños, la mayoría inferiores a la unidad, con unas variaciones de centésimas o milésimas y con un grupo poblacional que ha ido disminuyendo en el transcurso de los años y que hace que el muestreo no sea estadísticamente significativo.

En los gráficos siguientes, a lo largo de los 4 años se observa que los valores del ADAS se van haciendo progresivamente mayores y los del MMSE progresivamente menores.



ADAS

MMSE

Gráfico 12-Evolución del ADAS y MMSE en los DCL

Esto explica la transformación progresiva de estos pacientes a EA, ya que desde el inicio hasta terminar el estudio el 76% de los sujetos pasa a convertirse en EA.

El primer año se convierte un 28, 57% de los individuos, el segundo año lo hacen un 20% , el tercer año un 16, 6% y el último año es cuando se observa el mayor porcentaje de transformación con un 40 %.

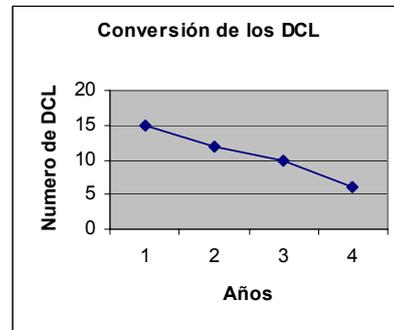
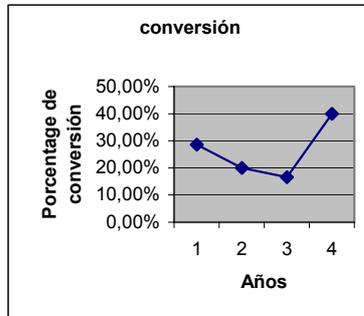


Gráfico 13- Evolución en el tiempo del porcentaje y número de sujetos DCL que convierten a EA

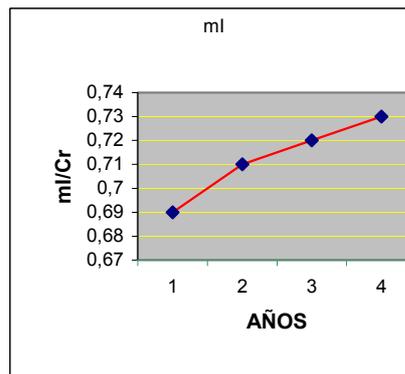
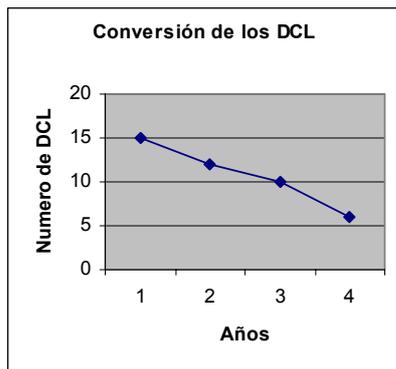


Gráfico 14- Se aprecia la disminución en el tiempo del número de DCL que van transformándose a EA y se aprecia simultáneamente en el gráfico siguiente como los valores de mI aumentan , es decir la relación inversa de ambos o lo que es lo mismo, aumento de número de EA y de los valores de mI.

Al mirar la progresión de los valores de la ERM de NAA hay un progresivo descenso de los mismos a lo largo de los tres primeros años, pero en el último año el valor medio aumenta. El porque de este dato lo atribuyo en primer lugar a que dos de los pacientes

con DCL que ya se habían convertido en EA no se practican la espectroscopia (tenían los valores de NAA más bajos, como es lógico) y en segundo lugar otro de los pacientes que persiste como EA diagnosticado en el grupo ha iniciado tratamiento específico para la enfermedad que está descrito que incrementa los valores de NAA, con lo cual es razonable que el valor medio suba .

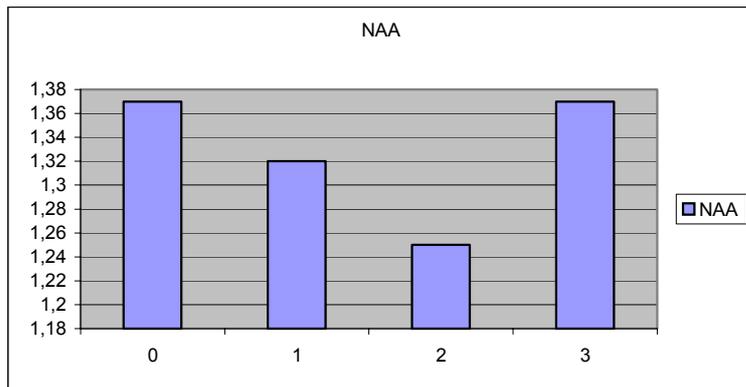


Gráfico 15-Progresión de los valores de NAA en el estudio longitudinal de los DCL.

Los valores de mI van aumentando ligeramente pero de forma progresiva en el transcurso de los 4 años como puede verse en el gráfico 16.

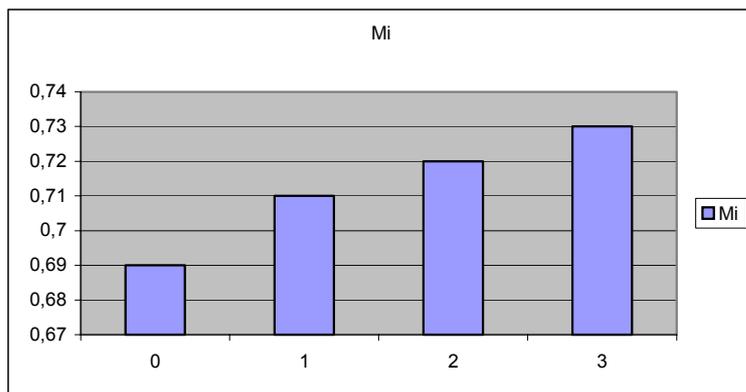
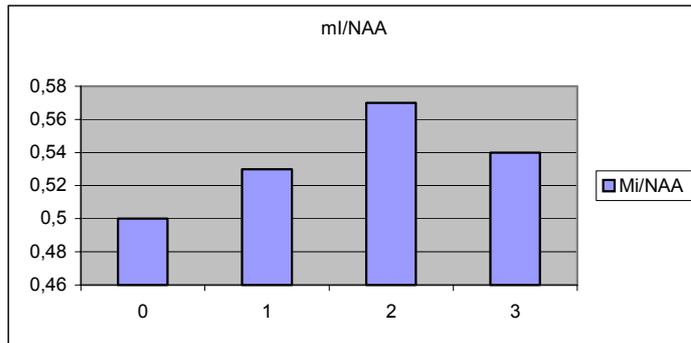


Gráfico 16-Evolución creciente de los valores de mI en el estudio longitudinal de los pacientes con DCL.

Por último, y centrado en los valores del cociente mI/NAA , se aprecia una evolución paralela a lo que ocurría con el NAA, y es un resultado lógico, ya que al aumentar en el último año el valor promedio de NAA, el cociente mI/NAA tendrá que incrementarse también. El gráfico 17 ilustra los hallazgos.



Gráficos 17- Evolución de los valores mI/NAA dentro del estudio longitudinal de los DCL

6-3-2. Estudio de los pacientes DCL con seguimiento completo.

A continuación se analizan los datos de los pacientes con DCL que de forma constante iniciaron y finalizaron el estudio evolutivo y que fueron en total 7.

¿Qué ocurre con estos pacientes?

Dos se convierten en enfermos de Alzheimer entre la visita basal y la siguiente, uno lo hará entre la última y penúltima visita y otros dos lo harán después de la última exploración de ERM, de forma que nos encontramos ante un grupo relativamente homogéneo, que a pesar de mostrar un deterioro progresivo en los tests

neuropsicológicos , este no llega a ser patológico en cuanto al MMSE puesto que no es inferior a 18 incluso en el último año. Esto es lógico puesto que los pacientes que han preservado mejor sus funciones cognitivas y su calidad de vida es el que mejor tolera el seguimiento en el tiempo.

Tabla 7-Evolución de los parámetros de los 7 DCL en las visitas (ANOVA)

	Visita 0 (7)		Visita 1 (7)		Visita 2 (7)		Visita 3 (7)		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	24.42	3.82	21.42	5.94	20.57	7.61	18	7.64	0.338 ¹
ADAS	13.85	5.45	17.57	9.74	20	13.32	24.85	14.89	0.355 ¹
RM Conv	1.85	0.89	2	1.15	2.14	1.21	2.14	1.21	0.958 ¹
RM Espec NAA	1.39	0.12	1.32	0.19	1.30	0.16	1.37	0.14	0.712 ¹
RM Espec MI	0.73	0.03	0.70	0.05	0.71	0.04	0.73	0.07	0.802 ¹
RM Espec CHo	0.68	0.11	0.62	0.07	0.65	0.05	0.70	0.09	0.377 ¹
RM Espec MI NAA	0.52	0.05	0.51	0.08	0.55	0.09	0.53	0.10	0.853 ¹

6-3-3.Estudio Pacientes DCL con seguimiento completo vs pacientes EA

La distribución de pacientes en este estudio son: en la visita 0 ó basal, 12 pacientes de los cuales 7 pertenecen al grupo DCL, y que son aquellos que tienen un seguimiento completo a lo largo de los 4 años y 5 para el grupo EA avanzado.

Para la comparación de los datos clínicos, se han comparado los resultados de los pacientes EA Avanzado de la visita 0 con los resultados de los pacientes DCL en cada una de sus visitas. Para cada comparación se ha realizado una Tabla de datos.

Observando todas las tablas , las únicas variables que presentan cambios significativos desde el punto de vista estadístico son los test neuropsicológicos ADAS y MMSE con valores de $p = 0,017$ el primero y $p = 0,015$ el segundo en la visita inicial como se aprecia en la tabla 8.

Tabla 8-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL-basal-EA

Variable	Grupo				p-value
	EA Avanzado		DCL		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	8,67	1,15	24,43	3,82	0.015 ¹
ADAS	38,00	8,54	13,86	5,46	0.017 ¹
RM Conv	3,60	2,51	1,86	0,90	0.192 ¹
RM Espec NAA	1,35	0,10	1,39	0,12	0.871 ¹
RM Espec MI	0,71	0,11	0,73	0,04	0.745 ¹
RM Espec CHo	0,65	0,08	0,69	0,11	0.682 ¹
RM Espec MI NAA	0,53	0,11	0,53	0,05	0.463 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

En la visita 1 para los pacientes de DCL, observamos las mismas relaciones estadística que se daban en la visita 0 con la mayoría de variables pero la diferencia más importante la observamos en la significación del parámetro ADAS que ha crecido considerablemente y ahora no es tan significativa como en el caso anterior. Aún así la relación obtenida es significativa (ADAS $p = 0,04$). El MMSE sigue conservando un valor $p = 0,016$.

Cuando la comparación se lleva a cabo con los parámetros de la visita 2 en los pacientes DCL, la variable ADAS deja de ser significativo aunque por un margen muy pequeño (ADAS $p = 0.053$). Esta tendencia a dejar de ser significativo o a perder esta significación ya se observaba en la tabla de la visita 1. En esta tercera visita el MMSE es significativo con un margen mínimo ya que su significación es de $p = 0.049$. Teniendo en cuenta el comportamiento de estos dos parámetros podríamos esperar que en la visita 3 estas dos variables dejaran de ser significativas.

Tabla 9- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL visita 3-EA

Variable	Grupo				p-value
	EA Avanzado		DCL		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	8,67	1,15	18,00	7,66	0.107 ¹
ADAS	38,00	8,54	24,86	14,89	0.169 ¹
RM Conv	3,60	2,51	2,14	1,21	0.237 ¹
RM Espec NAA	1,35	0,10	1,37	0,14	0.871 ¹
RM Espec MI	0,71	0,11	0,73	0,08	0.626 ¹
RM Espec Cho	0,65	0,08	0,70	0,10	0.371 ¹
RM Espec MI NAA	0,53	0,11	0,54	0,10	0.625 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

Los resultados de la tabla nos confirman la hipótesis que nos planteábamos en el punto anterior. Los parámetros MMSE y ADAS dejan de ser significativos en la última visita de los pacientes DCL. Así mismo el comportamiento del resto de parámetros es constante en todo momento siendo siempre no significativos y estando cada vez más lejos del punto de significación.

En el siguiente gráfico se puede observar un gráfico de promedios con los valores máximos y mínimos del ADAS desde los sujetos control sanos hasta los pacientes con EA, siguiendo todas las fase evolutivas de los DCL y puede verse como los cambios más grandes son entre los sujetos control sano y los pacientes con DCL y entre éstos en la visita inicial y los pacientes con EA. A partir de la visita 2 de los pacientes con DCL ya hay poca diferencia con los EA.

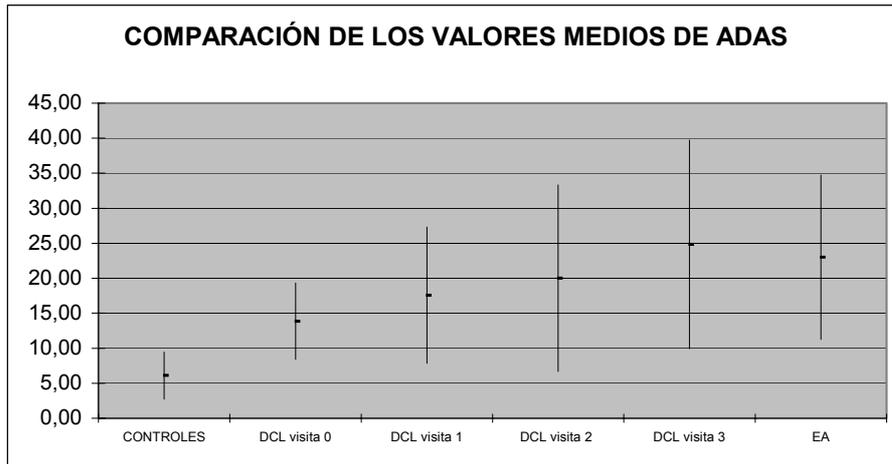


Gráfico 18-Comparación de los valores medios del ADAS en las distintas visitas con los sujetos control sano y los pacientes con EA

6-3-4. Estudio Pacientes DCL con seguimiento completo vs controles sanos

La distribución de pacientes en este estudio son: en la visita 0 ó basal, 18 pacientes de los cuales 7 pertenecen al grupo DCL, y que son aquellos que tienen un seguimiento completo a lo largo de los 4 años y 11 para el grupo controles sanos.

Como en los casos anteriores el primer paso llevado a cabo ha sido buscar si existe algún tipo de asociación entre los pacientes de ambos grupos y las variables sociales:

edad, sexo y años de educación. Esta búsqueda sólo se ha realizado para la visita 0, ya que el valor de estas es fijo no cambia a través del tiempo, excepto para la edad de los DCL que como es lógico aumenta en cada una de las visitas de forma progresiva.

Para la comparación de los datos clínicos, se ha realizado con los resultados de los pacientes control de la visita basal con los resultados de los pacientes DCL en cada una de sus visitas. Para cada comparación se ha realizado una Tabla de datos.

Observamos que únicamente los parámetros espectroscopia de Cho y la RM conv (lesiones hiperintensas de la sustancia blanca) no presentan una relación estadísticamente significativa (Espec Cho $p = 0,238$ y RM conv $p = 0.468$). La espectroscopia de NAA tiene una relación estadística menor ($p = 0,057$). El resto de parámetros tienen relación estadísticamente significativa con la variable Grupo como puede apreciarse en la tabla 10.(Wilcoxon Rank Sum test)

Tabla 10-Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL basal-control

Variable	Grupo				p-value
	Control		DCL		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	27.9	2.28	24.42	3.82	0.009 ¹
ADAS	6.09	3.34	13.85	5.45	0.005 ¹
RM Conv	1.7	1.49	1.85	0.89	0.468 ¹
RM Espec NAA	1.49	0.18	1.39	0.12	0.057 ¹
RM Espec MI	0.61	0.04	0.73	0.03	0.001 ¹
RM Espec Cho	0.62	0.12	0.68	0.11	0.238 ¹
RM Espec MI NAA	0.39	0.03	0.52	0.05	0.001 ¹

En la visita 1 y en relación a la visita basal, no se aprecian cambios significativos lo cual es previsible dado que en el estudio longitudinal los pacientes DCL no presentan cambios evolutivos significativos, excepto en los tests neuropsicológicos por lo cual no tienen que esperarse mayores variaciones.

En la última visita destaca un aumento de la significación estadística en relación a los tests permaneciendo los hallazgos de la ERM sin cambios en el transcurso del tiempo como se ve en la siguiente tabla 11.

Tabla 11- Comparación de los parámetros clínico-radiológicos DCL visita 3-control

Variable	Grupo				p-value
	Control		DCL		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	27.9	2.28	18	7.65	0.003 ¹
ADAS	6.09	3.34	24.85	14.89	0.003 ¹
RM Conv	1.7	1.49	2.14	1.21	0.334 ¹
RM Espec NAA	1.49	0.18	1.37	0.14	0.103 ¹
RM Espec MI	0.61	0.04	0.73	0.07	0.002 ¹
RM Espec Cho	0.62	0.12	0.70	0.09	0.102 ¹
RM Espec MI NAA	0.38	0.03	0.53	0.10	0.001 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

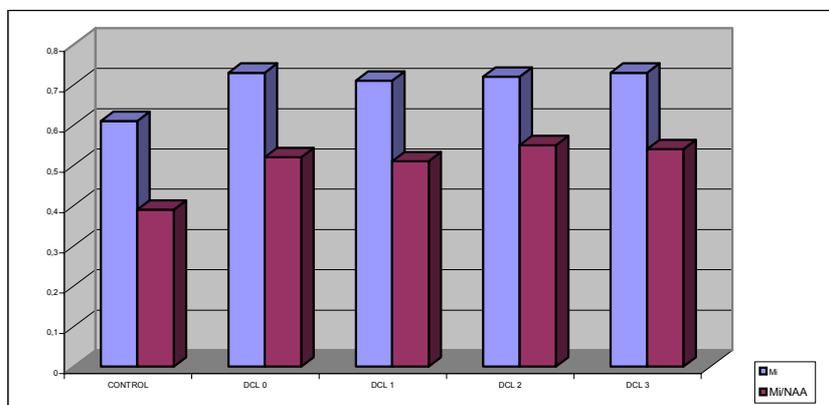


Gráfico 19-Evolución de los parámetros espectroscópicos de los DCL vs control . Solo se observa diferencias en el estudio basal siendo el estudio longitudinal invariable previsiblemente en vistas de los resultados obtenidos en el seguimiento de los DCL

6-4.Comparación de los EA leves –moderados con los EA avanzados

Por último voy a valorar las diferencias que existen entre los pacientes con EA en fases iniciales de la enfermedad y por tanto próxima a los pacientes con deterioro y en la fase más avanzada.

Como en el resto de estudios se hace la distribución de pacientes que es 5 pacientes con EA avanzada y 10 con EA leve-moderada y se ha comprobado si hay algún tipo de asociación entre los pacientes de ambos grupos y las variables sociales: edad, sexo y años de educación y se observa que no existe ninguna asociación estadística

La comparación de los parámetros clínicos muestra únicamente relación estadísticamente significativa entre los tests MMSE y ADAS de $p= 0,016$ con unos valores semejantes a los observados entre los DCL y los EA avanzados, siendo el comportamiento de los DCL y de los EA leves estadísticamente semejante en el estudio.

La tabla siguiente nos muestra los resultados recogidos.

Tabla 12- Comparación de los parámetros ERM- tests entre EA leves-avanzados

Variable	Grupo				p-value
	EA Avanzado (3)		EA Leve-Moderado (7)		
	Mean	SD	Mean	SD	
MMSE	8.66	1.15	19.71	4.49	0.016 ¹
ADAS	38	8.54	16.57	4.64	0.016 ¹
RM Conv	3.59	2.50	2.85	1.06	0.411 ¹
RM Espec NAA	1.35	0.10	1.46	0.13	0.243 ¹
RM Espec MI	0.71	0.11	0.68	0.07	0.390 ¹
RM Espec CHO	0.64	0.07	0.66	0.11	0.806 ¹
RM Espec MI NAA	0.53	0.11	0.46	0.06	0.173 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

6-5.Ejemplo de paciente DCL que evoluciona hacia EA.

Creo que es interesante incorporar el ejemplo de una paciente con seguimiento completo que inicia como DCL , observándose un empeoramiento progresivo del nivel cognoscitivo y que en el tercer año de seguimiento se aprecia que sufre la transformación a EA. En el último control la paciente ha iniciado tratamiento específico con donepecilo y tal como muestran los datos de la ERM y de los tests es muy ilustrativo para seguir el comportamiento de estos sujetos en la evolución hacia la demencia.

Se trata de una mujer de 66 años con deterioro cognitivo. Los hallazgos en el primer control son de unos resultados en los tests psicológicos dentro de los límites de la normalidad y la ERM sólo indica una alteración en el valor del mI que está elevado (mI/Cr =0,70) . En el siguiente control se aprecian ya unas alteraciones significativas en los resultados de los tests y un discreto descenso del valor del ratio de NAA/Cr ,

siendo el resto de valores de la ERM normales. Al efectuarse el control del tercer año ya tenemos una paciente con el diagnóstico clínico de EA que se halla corroborado por los resultados de los tests neuropsicológicos así como los hallazgos de la ERM con disminución de los valores del NAA, elevación del mI y elevación del ratio mI/NAA. La paciente inicia tratamiento y en el último control se observa que clínicamente no hay mejoría con persistencia de una alteración importante en el MMSE y ADAS siendo no obstante favorable la recuperación de los hallazgos espectroscópicos con elevación del NAA y reducción del mI/NAA. A continuación se detalla la tabla de resultados y los gráficos de los tests y de la ERM.

	EDAD	SEXO	EDUCACIÓN	MMSE	ADAS	NAA	mI	mI/NAA
VISITA 0	66	MUJER	20	18	20	1,42	0,7	0,49
VISITA 1	67	MUJER	20	15	32	1,39	0,66	0,47
VISITA 2	68	MUJER	20	8	38	1,04	0,72	0,69
VISITA 3	69	MUJER	20	7	46	1,25	0,74	0,59

Tabla 13-Datos evolutivos de una paciente DCL que se convierte en EA.

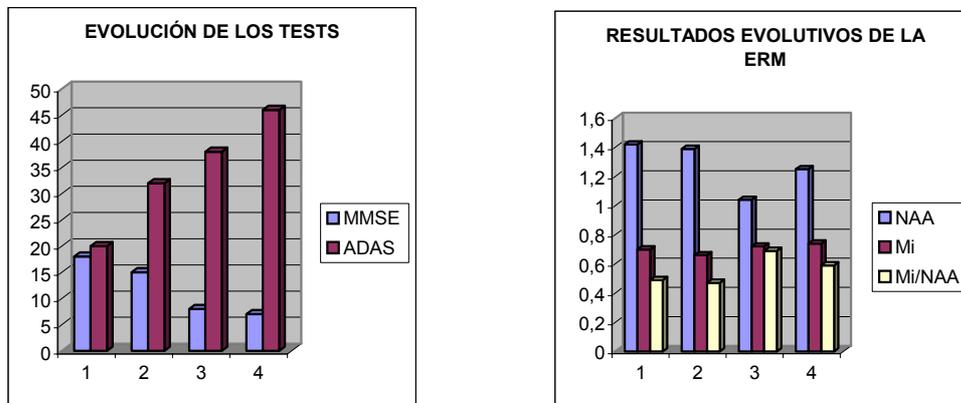


Gráfico 20- Los gráficos muestran la elevación rápida de los valores de ADAS y la disminución de MMSE. Los valores de la ERM 1H son de disminución progresiva del NAA durante los tres primeros años y elevación del mI y mI/NAA. El último año con el inicio del tratamiento se observa el descenso del NAA y del mI/NAA.

7-DISCUSIÓN

7-1Asesoramiento de la progresión de la enfermedad y de la continuidad cognitiva

En las variaciones cognitivas con respecto a la edad, los DCL representan a menudo un estadio clínico entre los adultos mayores normales y aquellos con demencia[4-6]. La patología neurofibrilar, que se correlaciona intensamente con la pérdida neuronal y sináptica así como con la disfunción cognitiva en los pacientes con Alzheimer , afecta en primer lugar al cortex transentorrinal y entorrinal, luego al hipocampo para extenderse a través del cortex límbico al cortex cingulado posterior y finalmente a las áreas isocorticales. En las fases finales de la enfermedad se observa una afectación de los surcos pre- y postcentral y áreas de la corteza occipital [117-119].

Basándonos en el comportamiento de los tres grupos estudiados, en el estudio longitudinal de los DCL podemos asumir que casi ninguno de los pacientes añosos control tendrá patología de EA pero que una gran proporción de los pacientes DCL tienen EA en fases precoces al iniciar el estudio y evidentemente todos los pacientes con EA tienen la enfermedad en fases más avanzadas, con lo cual los hallazgos por ERM en el grupo de los DCL representarán los cambios asociados a las primeras fases de la EA mientras que los cambios en los pacientes con EA representarán los cambios asociados a fases mucho más avanzadas de la enfermedad. De este modo, si bien el estudio se trata de un muestreo, podemos ser capaces de correlacionar de forma aproximada los hallazgos de la espectroscopia por protón único de hidrógeno con los hallazgos clínicos que se observan en las diferentes fases que van desde la normalidad hasta la EA (es decir, los controles, los DCL y los EA).

¿Cuales son los motivos por los que escogí la región anatómica específica y los TE en este estudio? Fue para evaluar áreas afectadas en el encéfalo en diferentes estados de patología neurofibrilar de la EA, siendo el lóbulo temporal superior y el cortex cingulado posterior los implicados más precozmente y el lóbulo occipital medio el que se afecta en fases más tardías de la enfermedad. El cortex cingulado posterior forma parte del sistema de memoria básicamente por la interconexión con el hipocampo y el cortex entorrinal, por lo que se afecta en fases bastantes precoces de la EA. La calidad de los estudios obtenidos con espectros en esta localización son superiores a los que se obtenían con los volúmenes en el lóbulo temporal superior izquierdo por los artefactos y la dificultad técnica. Además, se deben medir los ratios mI/Cr con un tiempo de adquisición TE corto, debido a que el tiempo de relajación T2 del mI es relativamente corto. Por todo ello el cortex cingulado posterior era el que ofrecía una mejor correlación entre la afectación patológica relativamente precoz y la alta calidad espectroscópica. Además, otro de los motivos para escoger el cíngulo posterior estaba en que los hallazgos del PET lo identificaban como la región afectada más significativamente tanto en los pacientes con EA en fase precoz como en los portadores asintomáticos del alelo APOE €4 que tienen un riesgo elevado de contraer la EA.[52-53,120]. Del mismo modo que en la espectro 1-H, en el PET se hallaron dificultades técnicas para adquirir las mediciones del metabolismo de la glucosa en el lóbulo temporal anteromedial [52].

Estudios recientes centrados en el sustrato morfológico y funcional de los déficits mnésicos de los DCL muestran que la memoria de recuperación está íntimamente relacionada con la atrofia del hipocampo y la disfunción del cíngulo posterior que tiene hipometabolismo en los DCL. La alteración estructural precoz del hipocampo, induce

por medio de una disminución de la conectividad, a la disrupción funcional del cíngulo posterior. Generalizando, la base neurológica de la alteración de la memoria en los DCL, se explicaría por la afectación de las estructuras límbicas[108]

Las placas seniles consisten en depósitos extracelulares proteicos en los que el contenido mayoritario es una proteína denominada b-amiloide (Ab) cuya secuencia del genoma es un fragmento de la proteína precursora amiloidea (APP) una de las proteínas cuya alteración del gen da lugar a la EA de tipo familiar. La APP es una proteína transmembranosa que puede seguir dos procesamientos alternativos que rompen la proteína, uno denominado “no amiloidogénico” que es que prevalece en condiciones normales de la neurona y otro “amiloidogénico” que conduce a los depósitos en la degeneración neuronal. Según la composición de los depósitos se clasifican en formaciones estructurales denominadas “placas”, pudiendo considerarse tres tipos básicos según la existencia de neuritas o mayor o menor cantidad de amiloide: placas clásicas, placas neuríticas primitivas y placas amiloideas [40]. El exceso de placas amiloideas se atribuye a anomalías de la membrana celular, exceso de síntesis de la proteína precursora de amiloide, a la neurotoxicidad de los aminoácidos excitadores incluyendo el glutamato(Glu) y cambios en la cascada de segundos mensajeros. Estos mecanismos se han descrito como causas de la EA, independientemente del efecto directo de la proteína precursora de amiloide. Otras teorías atribuyen los cambios en la composición de la membrana celular a la depleción de Cho debido especialmente a que las neuronas colinérgicas son sensibles a los efectos de la EA [60,62].

Los ovillos neurofibrilares son acumulaciones neurofibrilares intracelulares formando unos filamentos helicoidales pareados (PHF) cuya unidad básica es la proteína tau que

en condiciones normales funciona ensamblando y estabilizando los microtúbulos. Aunque la proteína tau es el constituyente básico de los PHF hay otras proteínas que también intervienen en su formación como la ubiquitina, la antiqumiotripsina y la aloproteína E [40].

Mientras que la distribución de b-amiloide es aleatoria, los ovillos neurofibrilares o “tangles” siguen un patrón de afectación reglado totalmente predecible, cuya determinación fue realizada por Braak y Braak[121] y que se ha dividido en 6 estadios en el curso de la EA :

Estadios I y II o preclínicos o también transentorrinos. Escasa o moderada presencia de ovillos neurofibrilares en la región transentorrinal, región entorrinal e hipocampo respectivamente . Ambos estadios no están asociados a ninguna sintomatología clínica.

Estadios III y IV afectación de la capa superficial entorrinal (III) y capa profunda entorrinal (IV),la cual recibe información desde el hipocampo y transfiere los datos al isocortex. Las alteraciones de estas dos capas de la región entorrinal destruyen la transmisión de la información desde el isocortex hasta el hipocampo y viceversa asi como una interrupción con las áreas límbicas. Estos dos estadios se asocian con sintomatología clínica moderada de EA conocida también como estadios límbicos.

Estadios V y VI o también llamados estadios isocorticales se caracterizan por un progresivo deterioro del hipocampo y de las áreas de asociación llevando a la alteración de la memoria y de las funciones cognoscitivas , de las funciones del lenguaje, motoras , visuales etc...Estos estadios actuan como neuropatológicos para confirmar la EA.

Además los ovillos neurofibrilares se relacionan fuertemente con el grado de demencia en la EA.[112-122].

De todo ello deducimos que los pacientes DCL se encontrarán en las fases I y II de Braak y como mucho en el estadio III mientras que los EA estarán desde un estadio III en adelante según se trate de pacientes con enfermedad leve o avanzada. Por lo tanto en algún momento quedarán superpuestos los pacientes DCL con los EA. Además aquellos pacientes DCL que van a convertirse en pacientes con EA, lógicamente irán pasando por todas las fases de Braak y Braak y el valor de la ERM radicarán en detectarlos en las fases preclínicas, es decir en fase II-III.

7-2.Ratios de mI/Cr($\delta=3,6$ v $4,0$ ppm)

El mioinositol (mI) es un alcohol-azúcar cuya estructura es similar a la de la glucosa. En este estudio una de las medidas que difiere significativamente ($p=0.005$) entre controles y DCL es el ratio de mI/Cr medido en el cíngulo posterior, el cual es más alto en los individuos con DCL que en los sujetos control. Al comparar los pacientes con EA con los DCL, los ratios de mI/Cr no mostraban diferencias valorables estadísticamente. La diferencia del ratio mI/Cr entre los sujetos control y los EA muestra una diferencia significativa ($p=0,009$). Se observa una correlación inversa entre el incremento progresivo del ratio mI/Cr y la pérdida cognitiva tanto en los controles y DCL y como entre éstos y los EA. No obstante, el solapamiento entre los DCL y los otros dos grupos se basa en el comportamiento longitudinal de los pacientes con DCL; como se comprueba en el estudio longitudinal, la mayoría tiene la EA en fase preclínica pero

algunos permanecerán relativamente estables mientras que otros progresarán hacia la EA. En un estudio se vió que los ratios mI/Cr en pacientes con pérdida de memoria asociada a la edad eran intermedios entre los obtenidos en los EA y en pacientes control ancianos[15]. Estos datos apoyarían la tesis que la elevación del ratio mI/Cr se hace evidente antes de la aparición clínica de la EA. Y esto es lo que he comprobado al realizar el estudio longitudinal de los pacientes DCL. El estudio global longitudinal aunque no estadísticamente, sí gráficamente detecta el aumento progresivo de la media de mI/Cr en los sujetos DCL. Pero es que además cuando se mira individualmente cada uno de ellos y su evolución, se comprueba que previa conversión a EA el cociente mI/Cr se incrementa.

La relación entre la patología de la EA y el incremento en el ratio de mI/Cr observada no está clara. El mI es el metabolito más numeroso que contribuye al pico en la espectroscopia, aunque un 15% proviene del MI fosfato y se localiza primariamente en las células gliales, tratándose probablemente de un marcador glial [97]. También actúa como osmorregulador, mensajero intracelular y agente detoxificante en el cerebro y el hígado [91]. Se han observado alteraciones del ratio mI/Cr en la encefalopatía hepática [123], la hiponatremia [123], en la diabetes mellitus [124] y en el síndrome de Down [125]. De todos ellos el síndrome de Down es el que tiene más similitudes con la EA. Ambas enfermedades se caracterizan por un acúmulo de beta proteína amiloide y por acusada atrofia cerebral [126]. Se ha especulado que el incremento de MI se produce antes del descenso de NAA y de la aparición de demencia en el síndrome de Down [88]. En los pacientes con EA los ratios de mI/Cr están también incrementados en comparación con los de los pacientes con demencia multiinfártica [127] aunque esto se debería probablemente a que hay una disminución de Cr en los pacientes con EA

mientras que ésta se incrementa en los sujetos con demencia vascular. Este es uno de los inconvenientes principales de la aproximación semicuantitativa de la ERM, que se produce cuando se altera la concentración intraparenquimatosa de la Cr, como ya he hecho referencia en la introducción. La disminución de la Cr se pone de manifiesto cuando la intensidad del pico a 3,03 ppm es anormal respecto al ruido basal o sospechosamente baja. Se desconoce si la elevación del pico de mI se debe a una activación microglial o astrocítica, puesto que ambas se asocian a placas neuríticas[88,128]. Si el proceso inflamatorio juega un papel importante en la EA, debemos especular que las mediciones por espectroscopia de protón único de H nos proporcionarían un interesante biomarcador no invasivo del proceso [128]

Otra causa del incremento mI sugiere que el mecanismo principal debe ser una inhibición enzimática responsable de la conversión del mI en fosfatidilinositol. El incremento de mI puede afectar la cascada de polifosfoinositol segundo mensajero, ligando de este modo el aumento de mI a la fosforilación de las proteínas celulares o a cambios en la estructura de la membrana causados por la alteración del metabolismo fosfolípido. También es posible que la formación de depósitos ABP y de ovillos neurofibrilares pueda relacionarse con el incremento de mI que produzcan la activación de la fosfolipasa C. En cualquier caso la implicación de la cascada de fosfoinositol segundo mensajero se halla implicada en la fase precoz de la historia natural de la EA[62].

Si nos fijamos en el gráfico 16 de la evolución del mI en los DCL vemos que este se incrementa de forma progresiva durante los 3 primeros años, siendo únicamente el

último año cuando se aprecia una ligera estabilización en el promedio del mismo, seguramente porque el grupo pierde sujetos.

En cuanto a la relación entre los DCL y EA no hallamos diferencias significativas con respecto al mI si bien hay una cierta diferencia entre el grupo de EA leves y el de EA avanzados donde se aprecia un incremento de los valores del azúcar. Lo que si queda claro es que el mI se halla claramente incrementado tanto en los DCL como en los EA respecto a los controles sanos.

El incremento de mI/Cr tiene un alta sensibilidad (78,2%) y especificidad (66,7%) en la discriminación de los DCL respecto a los sujetos control con un valor predictivo positivo del 85,7%

7-3.Ratios de NAA/Cr (chemical shift[δ]2,02 y 2,6 partes por millón ppm)

El NAA se encuentra en el cerebro a una concentración aproximada de 12mmol/l y se halla elevado en la enfermedad de Canavan y reducido en áreas de patología neurológica focal. Teniendo en cuenta que el NAA es predominantemente intraneuronal, se ha utilizado ampliamente como marcador de densidad neuronal [129], que se reduce en numerosos procesos en los que la pérdida neuronal es destacable. Incluso la disminución reversible de los niveles de NAA en el lóbulo temporal en la epilepsia contribuyen a argumentar que el NAA no es solo un marcador numérico

neuronal sino también un indicador de la función neuronal [130]. Aunque el papel fisiológico preciso permanece incierto, un trabajo reciente *in vitro* sugiere que el NAA puede reflejar el proceso de mielinización en el humano adulto [131]. El NAA ha mostrado cambios reversibles en pacientes con recaídas de EM, en los que se recuperan de traumatismos craneales y en algunos pacientes con demencia compleja por SIDA después de tratamiento farmacológico [132-134]. Se ha encontrado una correlación altamente significativa entre la fosforilación mitocondrial y los ratios de NAA *in vitro* [135]. Por lo tanto, el NAA puede ser un marcador del estado neurometabólico *in vivo*, reflejando un nivel de viabilidad neuronal que puede recuperarse tras un insulto.

He encontrado un descenso significativo de los niveles de NAA/Cr tanto en los pacientes con DCL como en los EA respecto a los controles normales que son muy significativos estadísticamente ($p= 0,002$ en los DCL vs control y $p= 0,07$ de los EA vs control). En este punto hallo diferencias respecto a la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha que observan un descenso del NAA en los EA pero en los que los valores eran parecidos entre los sujetos control y los DCL. De los trabajos publicados, Kantarci habla de un descenso del ratio NAA/Cr en los sujetos con DCL respecto a los individuos cognitivamente normales cuando compara los hallazgos de la espectroscopia en un aparato de 1,5 T respecto al de 3 T. La explicación a estos resultados puede ser debida por un lado a que la mayoría de los pacientes del grupo EA se hallan en una fase leve- moderada, lo que les asemeja en los cambios bioquímicos a los pacientes DCL. Por otro lado y centrado en los resultados del estudio longitudinal el grupo DCL escogido y que ha llegado hasta las fases finales del estudio era un grupo muy bien seleccionado por el equipo de neurología y que ha sufrido una transformación a demencia de Alzheimer en su gran mayoría, concretamente un 76% de ellos por lo que

estos sujetos tienen desde el inicio una EA en fase pre-clínica. Teniendo en cuenta que el NAA es un marcador de la función neuronal y que el grupo DCL tiene un trastorno cognitivo es lógico pensar que este se halle alterado respecto a los sujetos control ancianos sanos. Centrándonos en el gráfico 15 de evolución del NAA se observa un descenso progresivo en el estudio longitudinal de los DCL que al igual que ocurría con el mI se ve alterado en el último año con un incremento del promedio secundario probablemente al descenso del número de pacientes de los cuales algunos eran ya EA y al inicio del tratamiento con donepecilo de una de las pacientes convertidas.

El hecho de que se encuentre una reducción del ratio de NAA/Cr en el voxel del cíngulo posterior en pacientes con EA comparativamente con los pacientes control o los DCL pero que este ratio no se reduzca en los pacientes con DCL en muchos de los estudios podía aventurarse basándose en los criterios de estadiage de Braak [121] de la patología neurofibrilar. De este modo, se hipotetizaba que los pacientes con DCL corresponden posiblemente a un estadio III de Braak, donde la patología neurofibrilar se extendería desde el cortex transentorrinal al hipocampo pero sin que se hallen todavía involucradas otras áreas del lóbulo temporal o cortex límbico [136] donde se halla localizado en la sustancia gris de la gran circunvolución límbica, el cíngulo posterior. Por ello se decía que una de las limitaciones obvias del estudio es que no se efectuase en el cortex entorrinal y el hipocampo, no siendo posible su estudio por dos motivos técnicos:

- 1) dificultad para obtener una espectroscopia a partir de un voxel tan pequeño como sería el colocado en estas zonas del lóbulo temporal medio sin volumen parcial significativo y

2) dificultad para conseguir una homogenización adecuada del campo magnético (fallo en el algoritmo automático del “shimming”) debido a los efectos de susceptibilidad magnética en la interfase aire-agua por la proximidad del apex petroso.

Actualmente estas limitaciones han sido subsanadas con la aparición de la técnica multi-voxel que permiten la colocación de varios volúmenes de pequeño tamaño repartidos por el encéfalo y gracias a ello se puede obtener unas espectroscopias de los hipocampos. Pero en el momento en que iniciamos el estudio esta técnica no podía utilizarse en nuestro equipo y para tener un trabajo comparativo no lo he introducido a posteriori.

Por lo tanto siguiendo la progresión patológica de la EA, parecía razonable sugerir que si fuésemos capaces de estudiar el lóbulo temporal anteromedial donde se producen los cambios neurofibrilares precoces, encontraríamos en los pacientes con DCL unos ratios de NAA/Cr bajos como en los pacientes con EA.

No obstante esta hipótesis se debe posiblemente a que los grupos de DCL estudiados hasta la fecha estaban en fases poco avanzadas y a que no se ha hecho un seguimiento de los mismos. Por otro lado algunos de los EA del grupo que he explorado se medicaban con donepezil HCl que como sabemos aumenta el ratio de NAA/Cr en los pacientes que las toman[10]. Si este efecto estaba presente en nuestros datos, podría haber reducido la magnitud en que diferían los ratios de NAA/Cr de los pacientes con EA de los de los sujetos control o DCL y podría haber abocado a falsos negativos. Por lo tanto podría ser la causa de que encontrásemos resultados semejantes de NAA/Cr en

los sujetos con EA, comparados tanto con los DCL como con los controles en este estudio.

Se ha descrito una relación entre la medida de demencia global y los niveles de NAA en el lóbulo frontal [87] así como una relación significativa entre un descenso de los niveles de NAA y un deterioro de la función cognitiva y reducción en la ejecución de las actividades sociales.

Valenzuela et al. describen una relación entre los niveles de NAA en región frontal subcortical y las habilidades cognoscitivas pero sin relación con las lesiones hiperintensas en sustancia blanca. Estas últimas parecen más relacionadas con la edad y con el deterioro cognitivo (las ubicadas a nivel de sustancia blanca frontal) que con el bienestar neurocelular que es lo que mide el NAA, aunque la función neurobiológica del mismo no se conoce todavía. La investigación se centra en una relación entre la disfunción mitocondrial y los trastornos neurodegenerativos[137].

En el estudio postmortem de cerebros de sujetos con EA se ha descrito la asociación entre el descenso del ratio NAA/Cr y la presencia del genotipo APOEε4 [11]. No obstante no se mencionaba en el estudio la duración y severidad de la enfermedad en el momento del fallecimiento, que podrían tener efectos sobre la concentración de los metabolitos. En los estudios in vitro de cerebros de pacientes fallecidos con EA se ha observado también una correlación entre los niveles de NAA y el número de placas seniles y de ovillos neurofibrilares, ambos marcadores del grado de enfermedad.

7-4.Ratios de Cho/Cr($\delta=3,2$ ppm)

La Cho es un precursor con índice limitante en la síntesis de acetilcolina y un precursor de la fosfatidilcolina de la membrana celular. Los picos de colina de la ERM miden los niveles totales de colina móviles, incluyendo la colina libre, la acetilcolina (presente en cantidades relativamente pequeñas), la glicerofosforilcolina (un doble producto de la degradación de la fosfatidilcolina), y la fosfocolina (precursor de la fosfatidilcolina). La fosfatidilcolina membranosa es invisible en la ERM. Se ha mostrado una asociación significativa que relaciona los niveles de colina regional de los tumores cerebrales y el análisis de la biopsia [123].

A parte de la Cho libre, los metabolitos glicerofosforil-colina, fosfolilcolina y fosfatidilcolina también contribuyen en el pico de Cho de la espectroscopia por protón único de hidrógeno. El incremento en los niveles de colina se cree que es debido al incremento de intercambio de fosfolípidos de la membrana celular [138]. Tanto en los TE de 30msec como en los TE de 135 msec se observaron ratios de Cho/Cr más elevados en los pacientes con EA que en los pacientes control en el cíngulo posterior en la mayoría de los estudios, mientras que en los VOI a nivel occipital medial o temporal superior no lo estaban. En este trabajo los pacientes con EA tienen un ratio de Cho/Cr semejante al de los DCL y algo más elevado al de los sujetos control si bien no se observan diferencias estadísticamente significativas. Algunos estudios refieren cifras elevadas, iguales o incluso inferiores de Cho/Cr en pacientes con EA frente a sujetos control de edad avanzada [62-68]. El desacuerdo sobre este punto depende no solo de la heterogeneidad clínica de los pacientes y de los diferentes muestreos sino también del TE empleado.

No he encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de Cho/Cr en ninguno de los tres grupos. No obstante si nos fijamos en los valores absolutos si vemos que son más elevados los valores en los DCL y EA respecto a los pacientes control sanos y que no existen diferencias entre los DCL y los EA. Incluso si nos fijamos en la evolución de los DCL vemos que hay una cierta tendencia a la elevación de la Cho a lo largo del tiempo.

La reducción de la Cho/Cr en la sustancia blanca está de acuerdo con cambios bioquímicos que muestran reducción en los componentes de mielina y disminución de cerebrósidos pero no en el cortex así como incremento de los productos lípidos de peroxidación como indicadores de alteraciones mielínicas en los cerebros de EA. Los picos de Cho reflejan los precursores de la membrana (fosfocolina) así como los productos de degradación (glicerofosfocolina) y otros productos contribuyentes, posiblemente desde la fosfocolina móvil. La naturaleza exacta de estos cambios puede ser diferentes en distintas regiones cerebrales y en diferentes fases de la enfermedad, y es posible que los cambios en el ratio de Cho/Cr, tanto en sentido de incremento como de descenso indiquen alteraciones en el metabolismo fosfolípido. Constans et al. hallaron que el incremento de Cho en la sustancia blanca de pacientes con EA se correspondía con la presencia de focos de hiperintensidad en la sustancia blanca [68]. Debido a ello es por lo que probablemente no encuentro un incremento estadísticamente significativo del cociente Cho/Cr ya que la medición se efectúa en cíngulo posterior y por tanto en sustancia gris.

7-5.Cociente mI/NAA

Se utiliza para la discriminación de los pacientes con EA frente a sujetos normales puesto que combina en un solo parámetro espectroscópico dos de los ratios que se afectan en la EA como son la elevación del mioinositol y el descenso del NAA. En la literatura el umbral de discriminación de este cociente es de 0,52 con especificidad del 95% y un valor predictivo positivo del 98% para la diferenciación entre EA y controles sanos según García –Segura [62,90,139].

En este estudio comprobamos que este cociente mantiene un alto valor de significación discriminando los sujetos control sanos de aquellos con DCL o EA ($p < 0,001$), con escasa o nula discriminación entre los DCL y EA y que en el caso de los DCL este incremento del cociente es fundamentalmente a expensas del incremento de mI.

En este trabajo la especificidad del cociente de mI/NAA entre los DCL y sujetos controles normales da un resultado del 88,9% con un valor predictivo positivo del 95,2%. La sensibilidad de la prueba es del 66,7%. Del mismo modo al calcular la especificidad de esta prueba para la diferenciación entre EA avanzados y los sujetos control normales se obtiene un valor del 88,89% y un valor predictivo positivo del 80% y una sensibilidad del 90,9%.

7-6. Lesiones hiperintensas en sustancia blanca

En cuanto a la valoración de las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca, algunos autores como Hirono et al. señalan que dichas lesiones se deben a microangiopatía hipertensiva y que son independientes de la atrofia cerebral, que si se puede correlacionar con el proceso degenerativo. Es indudable que las lesiones en sustancia blanca contribuyen al desarrollo de signos neurológicos y de comportamiento relacionados con el lóbulo frontal, pero el deterioro cognitivo global está estrechamente asociado a la atrofia cerebral y no a la hiperseñal de la sustancia blanca [140].

Brooks et al. en un estudio espectroscópico de lesiones hiperintensas de sustancia blanca en individuos con encefalopatía arteriosclerótica subcortical y sujetos control puso de manifiesto que las extensos focos de hiperseñal, incluso los confluentes, en sujetos asintomáticos eran indistinguibles metabólicamente de los sujetos control sin afectación de sustancia blanca. Y en los pacientes con encefalopatía arteriosclerótica subcortical el comportamiento espectroscópico era semejante al de daño neuronal, es decir, descenso del NAA e incremento de la Cho y por tanto compatible con desmielinización crónica o isquemia [141].

En este estudio se ha visto que existe una tendencia significativa al incremento de dichas lesiones tanto en los pacientes DCL como en los EA respecto a los sujetos control y que dicho incremento se hace más notable en los EA que muestran más lesiones que los DCL y especialmente más que el grupo control. Por lo tanto existe una relación entre el grupo control y el grupo EA con significación en cuanto a lesiones en sustancia blanca ($p < 0,05$). Si bien las lesiones hiperintensas en sustancia blanca eran

atribuidas esencialmente a la edad más que a la patología en sí por algunos autores, por los datos recogidos en este estudio se aprecia que sí existe una relación entre el grado de deterioro cognitivo y el aumento de lesiones hiperintensas de la sustancia blanca cerebral.

8-RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

El DCL constituye un colectivo de alto riesgo para desarrollar la EA. De ahí el interés por caracterizar estos sujetos y efectuar un diagnóstico de los mismos de forma precoz, en vistas de poder detectar su conversión a EA en fases muy precoces e iniciar tratamiento específico que retrase e impida el avance de la enfermedad.

La EA es una demencia degenerativa primaria que constituye el 48% de todas las demencias con mayor incidencia en las mujeres y el riesgo de padecerlo aumenta con la edad. Se caracteriza por acúmulos de ovillos neurofibrilares y placas seniles en la formación hipocampal y que se extiende a cíngulo posterior y otras áreas corticales.

La información que nos proporciona la ERM sobre la función cerebral y química de los metabolitos tisulares es muy útil ya que es un método no invasivo que detecta alteraciones neuroquímicas incluso en ausencia de cambios estructurales.

La ERM 1H en la EA se caracteriza por elevación del mI que se ve implicado en la neurotransmisión vía el segundo mensajero y se trata de un marcador astrocitario. Su elevación se asocia a la gliosis y astrocitosis reactiva. Por otro lado en la EA se produce un descenso del NAA, aminoácido marcador neuronal y su disminución se asocia a muerte o disfunción neuronal. Es particularmente específico en la EA la elevación del cociente mI/NAA que combina en un solo parámetro los dos más afectados en la EA.

En base a todo ello la hipótesis principal era si la ERM 1H puede detectar cambios bioquímicos cerebrales específicos en los DCL y si alguno de ellos puede orientar hacia

una próxima conversión a EA. Los objetivos se dividen entre caracterizar la ERM de un grupo de pacientes DCL para valorar qué diferencias se observaban respecto a los pacientes EA y a los sujetos control ancianos normales y más importante, siguiendo este grupo durante un periodo de 4 años si alguno de los metabolitos de la ERM puede sugerir una variación en el deterioro cognitivo hacia la demencia.

Para ello se somete un total de 47 individuos divididos en tres grupos según criterios de DCL, EA o sujetos normales a una ERM 1H y a unos tests neuropsicológicos. La ERM se realiza a todos los sujetos localizando el volumen de interés a nivel del cíngulo posterior, una de las áreas primariamente afectadas por la EA, y que es la zona que permite obtener unos espectros con una buena calidad. Todas la ERM se realizan con los mismos parámetros, en un aparato de 1,5 T Signa de GE, con una adquisición en PRESS y siguiendo un control de calidad valorando el ruido de fondo, la línea basal y la supresión de agua. El post-procesado se hace con el software incorporado al aparato, con normalización de la altura y la anchura de las curvas que nos permita identificar los 4 picos de interés: NAA, Cr, mI, y Ch. La cuantificación de los metabolitos no se efectúa de forma absoluta sino semicuantitativa, respecto a la Cr. Se valoran también las lesiones hiperintensas en la sustancia blanca en los cortes RM DP y T2.

En el transcurso de 4 años se irá siguiendo únicamente a los DCL con todas las pruebas para probar la hipótesis de los cambios metabólicos en relación a los cognitivos.

Siguiendo los resultados del estudio transversal y longitudinal observo que los DCL tiene un patrón espectroscópico muy semejante al de los EA y que ambos son claramente diferentes de los sujetos ancianos control y que en la valoración global del

seguimiento de los DCL no se aprecian cambios significativos. En el grupo DCL cerca del 80% de los individuos van a convertirse en EA.

Los resultados que he obtenido nos indican que el incremento de mI/Cr y en cierto grado el descenso de NAA/Cr preceden el deterioro cognitivo en la progresión del DCL hacia la patología de la EA. Sin embargo, la ERM de $1H$ no puede proporcionar información valiosa acerca de la progresión fisiopatológica de la enfermedad pero puede ayudar a detectar precozmente los pacientes DCL que van a sufrir una transformación a EA a lo largo del seguimiento, consistente en la elevación del ratio de mI/Cr en aquellos sujetos que aún no muestran signos de demencia ni por clínica ni por los tests neuropsicológicos. Este dato es importante y novedoso respecto a los trabajos anteriormente publicados ya que en ninguno se ha hecho un seguimiento longitudinal de los pacientes con DCL en 4 años.

Las lesiones hiperintensas de la sustancia blanca siguen una evolución paralela con el grado de deterioro cognitivo, de forma que a mayor número de lesiones más grado de demencia. Probablemente se halla correlacionado con el grado de desmielinización axonal y con el descenso del NAA , marcador de la función neuronal. Es un dato añadido que aparece en estudios aislados o relacionados con la ERM que no se había valorado en el seguimiento de los pacientes con DCL .

En base a todo ello he llegado a las conclusiones mencionadas a continuación.

9-CONCLUSIONES

1- La espectroscopia de protón único constituye una prueba fiable para el diagnóstico precoz de los EA con aparición de cambios bioquímicos característicos del DCL que preceden en el tiempo a los cambios degenerativos cognitivos.

2--El estudio espectroscópico de los DCL muestra unas alteraciones características desde el estudio basal con elevación del mI y del ratio mI/NAA δ y descenso del NAA.

3-La ERM 1H permite diferenciar los DCL de los sujetos ancianos control normales y las diferencias espectroscópicas se observan en cuanto a un incremento de los valores de los ratios mI/Cr y mI/NAA y un descenso del NAA/Cr en los DCL .

4-El valor de mI/NAA es el que mejor discrimina los DCL de los controles y tiene una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de los EA.

5- La ERM 1H no permite diferenciar los DCL de los EA ya que los valores espectroscópicos son semejantes, apreciándose solamente una mínima diferencia en el ratio NAA/Cr, no significativa estadísticamente.

6- Existe una relación entre el número de lesiones hiperintensas de la sustancia blancas y el grado de deterioro cognitivo, observándose un incremento proporcional de las primeras respecto al mismo.

10-BIBLIOGRAFÍA

1-Kokmen E,Beard CM,O'Brien PC,Offord K,Kurland LT.Is the incidence of dementing illness changing? A 25-year timetrend study in Rochester, MN(1960-1984) Neurology 1993;43:1887-1892.

2-Petersen RC,Smith GE,Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG,. Memory function in very early Alzheimer's disease .Neurology 1994;44:867-872.

3-Luis C.A., Loewenstein D.A., Acevedo A., Baker W.W., Duara R. Mild cognitive impairment : Directions for future research. Neurology 2003;64: 438-444.

4-Petersen R, Doody R, Kurz A, Mohs RC ,Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal L, Winblad B. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 2001;58: 1985-1992.

5-Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56:303-308.

6- Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory impairment individuals. JAMA 1995;273:1274-1278.

7- Smith GE, Petersen RC, Parisi GE, Ivnik RJ. Definition, course and outcome of mild cognitive impairment. *Aging Neuropsychol Cogn* 1996;3:141-147.

8-Burns A, Zaudig M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; 360:1963-1965.

9-Chen P, Ratcliff G, Belle SH et al. Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 2000;58: 853-858.

10-Bookheimer S, Stojwas M, Cohen M , et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343: 450-456.

11- de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and subjective cognitive dysfunction : the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2001;56: 1539-1545

12-Kivepelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's in later life : longitudinal population based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.

13-Bozoki A, Giordani B, Heidebrink MD, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairment predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol* 2000;58:411-16.

14- Kantarci K, Xu Y, Shiung MM, et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:198-207.

15-Parnetti L, Lowenthal D, Presciutti O, et al. 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and 99m-HMPAO-SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probably Alzheimer's disease from normal aging. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:133-138.

16-Kantarci K, Jack CR, Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Kokmen E, Tangalos EG, Petersen RC. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 ;55:210-217.

17- Catani M, Cherubini A, Howard R. 1H MR spectroscopy differentiates mild cognitive impairment from normal brain aging. *Neuroreport* 2001 ;12:2315-7.

18-Morris J. The clinical Dementia Rating (CDR) : current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.

19-Petersen RC. Mild cognitive impairment or questionable dementia[editorial]? *Arch Neurol* 2000; 57:643-644.

20-O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurology* 2003 ; 2: 89-98.

21-Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354:919-20.

22-MCR/CFAS Pathological correlates of late-onset of dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357:169-75.

23- Roman G C. Senile dementia of the Biswanger type : a vascular form of dementia in the elderly. *JAMA* 1987;258:1782-88.

24-Premkumar DRD, Cohen DL, Hedera P, Friedland RF, Kalaria RN. Apolipoprotein E ε4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996, 148 . 2083/95.

25- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders .Fourth Edition . Washington D: American Psychiatry Association.1994.

26-ICD.10 International classification of diseases,10a edn. Geneva : WHO,1992.

27-Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992; 42:473-80.

28-Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43:250-60.

29- Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J.Neurol Transm Suppl* 2000; 59 :23-30.

30-Aurer DP, Putz B, Gossel C, Elbel GK, Gasser T, Dichgans M. Differential lesions pattern in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy : MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443-51.

31-Thijs V, Robberecht W, De Vos R, Sciot R. Coexistence of CADASIL and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74 :790-792.

32-Olson Y , Brun A, Englund E. Fundamental pathological lesions in vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996 ; 168 :31-38.

33- Chui HC. Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury. *Neurol Clin* 2001 ; 18: 951-77.

34-Cummings JL. Fronto- subcortical circuits and human behavior . *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.

35-Ross GW, Petrovitch H, White LR. Characterization of risk factors for vascular dementia : the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 1999; 53: 337-43.

36-Masaki KH, Losonczy KC, Izmirlian G. Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology* 2000; 45:1248-52.

37-Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T et al. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993; 50: 818-24.

38-Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. The effects of age on rate of progression of Alzheimer's disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1243-47.

39- Alberca E.,Lopez-Pousa S. Epidemiología de las demencias. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias* .1998.SmithKline Beecham.

40- Enfermedad de Alzheimer- Fundación Alzheimer España .

41-Alzheimer A . Alzheimer's disease: presenile dementia. Preliminary note in *Neurologie Zentralblatt* 1906;25 :1134. Traducido en *Arch Neurol* 1969;21:109-10.

42- Rogaeva E, Premkumar S, Song Y ,et al. Evidence for an Alzheimer disease susceptibility locus on chromosome 12 and for further locus heterogeneity. *JAMA* 1998;280:614-618.

- 43- Wisniewski T, Dowjat WK, Permann B. et al. Presenilin-1 is associated with Alzheimer's disease amyloid. *Am J Pathol* 1997;151:601-610.
- 44- Fox NC, Warrington EK, Sieffer AL, Agnew SK, Rosor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer disease: a longitudinal prospective study. *Brain* 1998;121: 1631-39.
- 45- Reinhard Heun, Martin Kockler, Ursula Ptok. Depresión en la enfermedad de Alzheimer: ¿hay una relación temporal entre el comienzo de la depresión y el inicio de la demencia? *Eur Psychiatry Ed. Esp.* 2003 ; 10 :20-25.
- 46- Greene JD, Baddeley AD, Hodges Jr. Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease : evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia* 1996; 34:537-551.
- 47- Blesa R, Mohr E, Miletich R, Chase TN. Limbic system dysfunction in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995;59(4) :450.
- 48- Brun A. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease : neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* 1981; 5:549-564.
- 49-Jack CR, Petersen RC, Xu Y et al. Medial temporal early atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:786-794.

50-Mu Q,Xie J,Wen Z,Weng Y Shuyun Z. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. AJNR Feb 1999;20: 207-211.

Comentario:

Comentario:

Comentario:

51- Xu Y, Jack CR, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. Neurology 2000;54:1760-1767

52-Minoshima S,Giordani B, Berent S., Frey KA, Fuster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 1997; 42:85-94.

53- Reiman EM,Caselli RJ,Yun LS, et al.Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the € 4 allele for alipoprotein E. N Engl J Med 1996;334:752-758.

54-Lleó A, Blesa R, Queralt R, Ezquerro M, Molinuevo J, Peña-Casanova J, Rojo A, Oliva R. Frequency of mutations in the presenilin and amyloid precursor protein genes in early -onset Alzheimer's disease in Spain. Arch Neurol 2002; 59:1759-1763.

55-Johnson KA,Jones K,Holman BL, et al. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. Neurology 1998;50:1563-1571.

56-Blesa R, Mohr E, Miletich R, Randolph C, Hildebrand K, Sampson M, Chase TN. Changes in cerebral glucose metabolism with normal aging. *European Journal of Neurology*. 1997;4:8-14.

57-O'Mahony D, Coffey J, Murphy J et al. The discriminant value of semi-quantitative SPECT data in mild Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1994;135 : 1450-1455.

58-Coyle JT, Price DT, De Long MR. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 1983;219:1184-1190.

59-Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl D, Lantz M, Austin G, Haroutunian V. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999;281:1401-1406

60- Francis P, Palmer A, Snape M, Wilcock G. Cholinergic hypothesis of AD: a review in progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:137-147.

61- Klunk WE, Panchalingam K, Moosy J, McClure RJ, Petegrew JW. N-acetyl – aspartate and other amino acid metabolites in Alzheimer's disease brain: a preliminary proton nuclear magnetic resonance study. *Neurology* 1992;42: 1572-1585.

62- Miller BL, Moats RA, Shonk T, Earnst T, Wooley S, Ross BD. Alzheimer's disease : depiction of increased cerebral myoinositol with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;187: 443-447.

63-Shonk TK, Moats RA, Gifford PG, et al. Probable Alzheimer's disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195: 65-72.

64- Schuff N, Amend D, Meyerhoff D, Tanebe J, Norman D, Fein G, Weiner M. Alzheimer disease: Quantitative H-1 MR spectroscopic imaging of frontoparietal brain. *Radiology* 1998; 207: 91-102.

65-Schuff N, Amend D, Ezekiel F, Steinman SK, Tanebe J, Norman D, Jagust W, Kramer JH, Mastrinni JA, Fein G, Weiner M. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*, 1997; 49:1513-15.

66-MacKay S, Ezekiel F, Di Sclafani V, et al. Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia : evaluation by combining MR imaging segmentation and H-1 MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1996;198:537-545.

67-Meyerhoff DJ, MacKay S, Norman D, Van Dyke C, Fein G, Weiner MW. Axonal injury and membrane alterations in Alzheimer's disease suggested by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994; 36:40-47.

68-Tedeschi G, Bertolino A, Lundbom N, et al. Cortical and subcortical chemical pathology in Alzheimer's disease as assessed by multislice proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology* 1996; 47:696-704.

69-Behar KL, den Hollander JA, Stromski ME et al. High resolution 1H-MRS study of cerebral hypoxia in vivo . Proc Natl Acad Sci USA 1983;80: 4945-4948.

70-Tsai G ,Coyle JT,. N-acetyl-aspartate in neuropsychiatry disorders.Progr Neurobiol 1995;46:531-540.

71-Kreis R, Ernst T, Ross BD. Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain:part II. Metabolite concentrations. J Magn Reson Imaging 1993;102: 9-19.

72-Scheltens Ph, Barkhof F, Leys D, Wolters Ch, Ravid R, Kamphorst W. Histologic correlate sof white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. Neurology 1995;45:883-888.

73-Starkstein S E, Sabe L, Vazquez S, Di Lorenzo G, Martinez A, et al. Neuropsychological, psychiatric , and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease.J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:66-73.

74- Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. Neurology 1993; 43:1683-1689.

75-Bozzali M, A, Franceschi M, Cercignani M, et al. White matter damage in Alzheimer'sdisease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 2002;72:742-746.

76-Rudkin T, Arnold D. Proton magnetic resonance spectroscopy for diagnosis and management of cerebral disorders. Arch of Neurol ,1999;56(88):919-26

77-Perez-Gómez, M, Junqué C, Mercader J M, Berenguer J. Aplicaciones de la espectroscopia por resonancia magnética en el estudio de la patología cerebral. Rev Neurol 2000 ;30(2):155-160.

78- Cox J. Development and application of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy. Prog Biophys Mol Biol. 1996;65:45-81.

79-Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A, Gonnaud P, Mallet JJ, Sappey-Marinier D. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain :Proton MR spectroscopic imaging study. AJNR 2001;22:119-127.

80-Katota T, Horinoudri T,Kuroda Ch. Development and aging of the cerebrum :assessment with proton MR spectroscopy. AJNR 2001;22:128-135.

81-Castillo M, Kwock L, Mukherji S. Clinical application of proton MR spectroscopy. AJNR 1996;17:1-15.

82-Ricci R,Barbarella G, Musi P Boldrini P, Trevisan P, Basaglia N. Localized proton MR spectroscopy of brain metabolim changes in vegetative patients. Neuroradiology 1997; 39: 313-9.

83-Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hönicke W, Frahm J .Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra .Radiology 1993; 187: 219-27.

84-Aisen AM ,Chenevert TL. MR spectroscopy :clinical perspective. Radiology 1989;173: 593-99.

85-Pettegrew J, Minsshews N,Cohen M, Kopp S ,Glonek T. P-31 NMR changes in Alzheimer's and Huntington's brain disease. Neurology ;1984;34 :281.

86- Pettegrew J, Panchalingam K, Mossy J, Martinez J, Rao G, Boller F. Correlation of phosphoreus -31 magnetic resonance spectroscopy and morphologic findings in Alzheimer's disease. Arch Neurol 1988; 45:1093-96.

87- Rex A, Moats and Truka Shonk. Evaluation of automated MR spectroscopy :Application in Alzheimer's disease AJNR 16:1779-1782 , Oct 1995.

88-Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehringer M Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease :Differentiation with frontal lobe H-1 spectroscopy .Radiology 1997;203: 829-836.

89-Ross BD, Blumi S., Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Tan J. In vivo MR spectroscopy of human dementia (review) .Neuroimaging clinics of North America 8(4) :809-22,1998 Nov.

- 90- Pettegrew J, Panchalingam K,, Klunk W, Mc Clure J, Muenz L. Alterations of cerebral metabolism in probable Alzheimer's disease: a preliminary study. *Neurobiol Aging* 1994;15:117-32.
- 91-Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the Human Brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn.Reson.Med.* 1993; 30:424-437.
- 92- Brown G ,Levine S ,Gorell J, et al. In vivo P-31 NMR profiles of Alzheimer's disease and multiple subcortical infarct dementia. *Neurology* 1989; 39:1423-27.
- 93- Provencher SW. Estimation of metabolite concentration from localized in vivo Proton NMR Spectra. *Magn Reson Med.*1993;30:672-679.
- 94- García Segura J M. Espectroscopia in vivo por resonancia magnética nuclear. EUDEMA S.A. Madrid 1991.
- 95- Kohler S. PROBE/SV. Single-voxel proton brain exam applications guide.Vol.5 General Electric Medical Systems.1993.
- 96- Danielsen ER, Ross BD. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York : Marcel Dekker,1999.
- 97- Stark D, Bradley WG. Resonancia Magnética. Volumen I.Capitulo 9 Espectroscopia. (.G.Matson y M Weiner) Págs 181-215. Ed. Mosby.

98-Petersen R C, Smith GE, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology* 1994;44:867-872.

99-Folstein M, Folstein S, Mc Hugh P. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*,1975; 12: 189-198.

100- Blesa R., Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol J, Peña-Casanova J, NORMACODEM Group. Clinical validity of the "mini-mental state" for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001;39:1150-1157.

101- Peña-Casanova J, Meza M, Bertra-Serra I, Manero R, Espel G, Martí A, Böhm P, Blesa R, Guardia J. Versión abreviada del test Barcelona (III): validez de criterio con el ADAS –Cog*. *Neurología* 1997;12:117-19.

102-Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Sneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer Disease. A Meta analysis of the Tacrine trials. *JAMA* 1998;280:1777-1782

103-Greenberg SM, Tennis MK, Brown L, Gómez-Isla T et al. Donepezil therapy in clinical practice. A randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000;57:94-99.

104-Poirier J, Delisle MC, Quirion R, Aubert et al. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci Usa* 1995;92:12260-12264.

105-Koepp R. Meta-analysis of Tacrine for Alzheimer Disease: The influence of Industry Sponsors. *JAMA* 1999;281:2287-2288

106- Larson EB. New drug treatments for Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 1998;158:941-942.

107- Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinergic inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1388-1393

108-Nordberg A, Lilja , Lundquist H et al. Tacrine restores cholinergic nicotinic receptors and glucose metabolism in Alzheimer patients as visualized by PET. *Neurobiol Aging* 1992;13:747-758.

109-Dik MG, Jonker C, Bouter LM, Geerlings MI, van Kamp GJ, Deeg DJH. APOEε4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology* 2000;54:1492-1497

110-Van Rensburg SJ, Potocnik FC, De Villiers JN, Kotze MJ, Taljaard JJ. Earlier age of onset of Alzheimer's disease in patients with both the transferrin C2 and apolipoprotein E-epsilon 4 alleles. *Ann NY Acad Sci* 2000;903:200-203

111-Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54:827-83.

112-Guillozet A, Weintraub S, Mash D, Mesulam M. Neurofibrillary tangles ,amyloid, and memory in aging and Mild Cognitive impairment. Arch.Neurol 2003;60:729-736.

113-MacKay S, Meyerhoff DJ, Constans JM, Norman D, Fein G, Weiner M. Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic dementia, and elderly controls with 1-H MR spectroscopic imaging. Arch Neurol ,Feb 1996; 53: 167-174.

114-American Psychiatric Association. DSM-III-R. Diagnostic and Statistical manual of mental disorders,3rd ed., revised. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987 .

115-Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NICDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:184-188.

116-Waldman AD, Rai GS. The relationship between cognitive impairment and in vivo metabolite ratios in patients with clinical Alzheimer's disease and vascular dementia :a proton magnetic resonance spectroscopy study. Neuroradiology 2003;45:507-512.

117-Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey K,Foster N, Kuhl D. Metabolic Reduction in the posterior cingulated cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 1997;42:85-94.

118-Kantarci K, Jack C . Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimag Clin N Am* 2003;13:197-209.

119-Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJP, Vermersch P, Steinling M, Valk J. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Journal of Neurological Sciences* 1993;114 : 7-12.

120- Johnson KA, Jones K, Holman BL, Becker JA, Spiers PA, Satlin A, Albert MS. Preclinical prediction of Alzheimer's disease using Spect. *Neurology* 1998;50:1563-1571.

121- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol(Berl)* 1991; 82:239-259.

122-Delacourte A, David JP, Sergeant N, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1158-1165.

123-Kreis R, Ernst T, Ross BD. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with 1H-MRS. *Radiology* 1992; 182:19-27.

124- Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and chronic diabetes mellitus: detection with RS spectroscopy. *Radiology* 1992; 184:123-130.

125-Shonk T, Ross BD. Role of increase cerebral myoinositol in the dementia of the Down syndrome. *Magn Reson Med* 1995;33: 858-861.

126-Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998;51 (suppl 1):S2-S 17.

127-Rai GS, Mc Connell JR, Waldman A, Grant D, Chaudhry M. Brain proton spectroscopy in dementia : an aid to clinical diagnosis. *Lancet* 1999;353:1063-1064.

128-Dickson W. The pathogenesis of senile plaques. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:321-329.

129-Valenzuela MJ, Sachdev P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 2001;56: 592-598.

130-Hajek M, Dezortová M, Komárek V. 1-H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. *MAGMA* 1998;7: 95-114.

131-Bhakko K, Pearce D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem* 2000;74:254-262.

132-De Stefano N, Francis J, Antel D ,Arnold D. Reversible decreases of N- acetyl aspartate in the brain of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Proceedings*

of the 12th annual meeting of the Society for Magnetic Resonance in Medicine, 1999 ;280. Abstract.

133-De Stefano N, Matthews D, Arnold D. Reversible decreases in N- acetyl aspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med* 1995; 34:721-727..

134-Vion-Dury J, Nicoli F, Salvan A, Confort-Gouny S, Dhiver C, Cozzone P. Reversal of brain metabolic alteration with zidovudine detected by proton localised magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1995;345:60-61.

135-Bates T, Strangward M, Keelan J, Davey G, Munro P, Clarke J. Inhibition of N-acetyl aspartate production: implications for 1-H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996;7:1397-1400.

136-Gerber E, Dickson D, Sliwinski MJ, et al. Memory and mental status correlates of Braak staging. *Neurobiol Aging* 1999; 20:573-579.

137-Valenzuela MJ, Sachdev PS, Wen W, Shnier R, Brodaty H, Gillies D. Dual voxel proton magnetic resonance spectroscopy in the healthy elderly: subcortical- frontal axonal N- Acetylaspartate levels are correlated with fluid cognitives abilities independent of structural brain changes. *Neuroimage* 2000; 12:747-756.

138-Castillo M, Kwock L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 1998;8:733-752.

139- Mercader J.M. , Viñuela. I . Neurorradiología diagnóstica. Capítulo 16 Espectroscopia por resonancia magnética del sistema nervioso central y sus enfermedades(J.M.García-Segura).Pág.425-487. Ed. Masson S.A.

140-Hirono N, Kitagaki H, Hashimoto M, Mori E. Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. A quantitative study. Stroke 2003;31: 2182-2188.

141-Brooks W ,Wesley M , Kodituwakku P, Garry P, Rosenberg G. 1H-MRS differentiates white matter hyperintensities in subcortical arteriosclerotic encephalopathy from those in normal elderly. Stroke 1997;28 : 1940-1943.

142-Chetelat,G, Desgranges B, Sayette V, Viader F.,Berkouk K. et al. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. Brain 2003;126:1955-1967

143-Welsh KA,Butters N,Hughes JP,Moshes RC,Heyman A.Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease .Arch Neurol 1992;49(5) :448-452.

144-Blesa R, Mohr E,MiletichR,Hildebrand K,Sampson M,Chase T.Cerebral metabolic changes in Alzheimer's disease neurobehavioral patterns.Dementia 1996;7:239-245.

145-Messa C,Perani D et al.High resolution Technecium-99m-HMPAO- SPECT in patients with probable Alzheimer's disease comparison with Fluorine -18-FDG-PET. J.Nucl Med 1994;35:210-216.

146-Harris GJ,Lewis RF,Satin A,English CD,Scott TM,Yurgelun-Todd DA,Renshaw PF.Dynamic susceptibility contrast MR imaging of regional blood volume in Alzheimer's disease :a promising alternative to nuclear medicine .AJNR Am.J. Neuroradiol 1998;19:1727-1732.

147-Toghi H,Yonezawa H,Takahashi S,Sato N,Kato E,Kudo M,Hatano K,Sasaki T.Cerebral blood flow and oxygen metabolism in senile dementia of Alzheimer's type and vascular dementia with deep white matter changes .Neuroradiology 1998; 40(3):131-7.

148-Sandson T,O'Connor M,Sperling RA,Edelman RR,Warach S.Noninvasive perfusion MRI in Alzheimer's disease :a preliminary report .Neurology 1996;47(5) 1339-42.

149-Gonzalez RG,Fischman AJ,Guimaraes AR,Carr CA,Stern CE,Halpern EF,Growdon JH,Roden BR.Functional MR in the evaluation of dementia : correlation of abnormal dynamic cerebral blood volume measurements with changes in cerebral metabolism on positron tomography fludeoxyglucose F-18.AJNR Am J Neuroradiol 1996; 16(9):1763-70.

150-Hagen T, Batylla K, Piedgras U. Correlation of regional blood flow values obtained by perfusion MRI and stable Xenon Computed Tomography. Symposium Neuroradiologicum XVI. Philadelphia 1998 ;1:176-8.

151-Juottonen K, Laakso M, Partanen K, Soininen H. Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease AJNR AM J Neuroradiol 1999 ; 20: 139-44.

152-Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura T. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease .American Journal of Psychiatry. 1999 ;156(2): 216-22.

153-Solomon P.R., Hirschhoff, A., Kelly B., Relin M., Brush M., DeVeaux R., Pendlebury W. 7 Minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer Disease. Arch. Neurology 1998; 55:349-355.

154-Davies P, Maloney AJF . Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease . Lancet 1976; 2: 1403.

155-Snowdon DA, Greiner LH, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Findings from the Nun Study. Ann NY Acad Sci 2000;903:34-38

156-Petersen RC, Jack CR, Xu Y-C, Waring DVM et al. Memory and MRI based hippocampal volumes in aging and AD. Neurology 2000;54:581-587

157-Daly E, Zaitchik D, Copeland M, Schmahmann J, Gunther J, Albert M. Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000;57:675-680

158-Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982;215:1237-1239

159-Summers WK, Viesselman JO, Marsh GM, Candelora K. Use of THA in treatment of Alzheimer-like dementia: pilot study in twelve patients. *Biological Psychiatry* 1981;16:145-153

160-Mohs RC, Davis KL, Tinklenberg JR, Hollister LE, et al. Choline chloride treatment of memory deficits in the elderly. *M J Psychiat* 1979;136:1275.

161-Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral THA in long term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986;315:1241-1245

162-Farlow MR, Brashear A, Hui S, Schneider L, Unverzagt F t al. The effects of Tacrine in patients with mild versus moderate stage Alzheimer's disease. En: Iqbal K, Mortimer JA, Winblad B, Wisniewski HM, eds. *Research advances in Alzheimer's disease and related disorders*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1995:283-292.

163-Mohs RC, Ferris SH. Measuring response to treatment in Alzheimer's disease: What constitutes meaningful change?. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1(suppl):S7-S14

164-Atiya M, Hyman B, Albert M, Killiany R. Structural Magnetic Resonance imaging in established and prodromal Alzheimer's disease : a review. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord* 2003 ;17 :177-195.

165-Frisoni G, Padovani A, Whalund L. The prodementia diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord* 2004 ;18 :51-53.

166-Martinez-Bisbal MC, Arana E, Martí-Bonmatí L, Mollá E, Celda B. Cognitive impairment : classification by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2004;11:187-193.

