

Imagen de tensor de difusión (Tractografía) en demencia tipo Alzheimer

Diffusion tensor imaging (Tractography) in Alzheimer Disease

Paulina Elizabeth Bombón-Albán (1)

La tractografía (o imágenes con tensor de difusión ITD) representa un método de análisis de los datos de imágenes de resonancia magnética (IRM) cerebral simple, que se basa en la difusión del agua en los tejidos biológicos. La tractografía cerebral utiliza las ITD para reconstruir y representar en 3D las conexiones de sustancia blanca del cerebro, y es la única técnica que permite visualizar los tractos cerebrales in vivo y de forma no invasiva (1,2). La tractografía podría evaluar la integridad de la sustancia blanca y los cambios microestructurales dentro de regiones que comúnmente tienen un aspecto normal en la IRM. En el proceso de envejecimiento normal o patológico, se cree que la difusión de agua dentro de los tejidos cerebrales afectados se ve alterada por cambios en la microestructura y organización del tejido (1,3).

Los parámetros de ITD como la fracción de anisotropía (FA) y la difusividad media (DM) pueden caracterizar cambios tanto a nivel celular como microestructural. La FA representa orientación y direccionalidad de la difusión anisotrópica y la DM o coeficiente aparente de difusión indica la magnitud de difusión del agua (3,4). La tractografía puede graficar por medio de un mapa de color representado en los tres ejes del espacio: “x” derecha izquierda, “y” anteroposterior y “z” rostro caudal. Los tractos del eje “x” o comisurales aparecen en color rojo, como por ejemplo las fibras callosas, los tractos del eje “y” o asociación de tonalidad verde, por ejemplo las fibras del cíngulo y finalmente los tractos del eje “z” o de proyección son los azules, por ejemplo fibras de núcleos de la base (3).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, y se caracteriza por la pérdida de la memoria en sus primeras etapas, seguida típicamente por un deterioro progresivo en otros dominios cognitivos (2,5,6). Los cambios cerebrales asociados con la EA comienzan décadas antes del diagnóstico de la enfermedad. Si bien las placas de β -amiloide y los ovillos neurofibrilares son características definitorias de la EA, la pérdida neuronal y la patología sináptica están

estrechamente relacionadas con la disfunción cognitiva (7). Algunos estudios muestran cambios en la integridad de la sustancia blanca en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y EA (1-3,5,7,8), y han reportado una disminución de la FA y un aumento de la DM de estos pacientes en comparación con controles normales. Estos cambios han sido encontrados en el fascículo cingulado posterior (PCF), en el fascículo uncinado (UNC) o en ambos (2,3,5,9-11).

La reducción de la FA es el resultado de un cambio en la citoarquitectura del tejido debido a alteraciones sutiles de los vasos pequeños, desmielinización de las estructuras axonales y posiblemente gliosis, y el aumento de la DM se atribuye a la pérdida de neuronas, axones y dendritas. Esto da como resultado un aumento del espacio extracelular y una elevada difusividad del agua dentro de estas regiones. Los cambios en los axones y oligodendrocitos se han implicado en estudios neuropatológicos de la EA (2,12).

El UNC es uno de los más grandes haces de fibras que conectan los lóbulos frontal y temporal y transporta las fibras colinérgicas desde el núcleo basal de Meynert que inervan estas regiones corticales; está involucrado en algunas funciones cognitivas por ejemplo, memoria verbal, recuerdo inmediato de palabras. La obtención de la tractografía del UNC es más fácil que la tractografía de otros tractos por ejemplo el PCF, porque la tractografía del UNC no está contaminada por los otros tractos de fibras neuronales en diferentes direcciones (11).

Se ha estudiado la relación entre las métricas de tractografía y la función cognitiva en la EA y se han encontrado correlaciones entre la FA, la DM y la puntuación del Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE) en pacientes con EA. Un estudio informó una correlación significativa entre la DM y la puntuación del MMSE en el PCF, pero ninguna correlación significativa entre la FA y la puntuación del MMSE (13). Se han estudiado otras áreas de sustancia blanca en pacientes con EA, como el esplenio del cuerpo calloso y el lóbulo parietal,

(1) MSc. Departamento de Neurología, Neuromedicenter, Quito, Ecuador.

y se encontró una correlación significativa entre estas áreas y los valores de la FA, la DM y la puntuación del MMSE. Además, los valores de la FA para los lóbulos frontal y temporal se correlacionaron con la puntuación del MMSE (11).

El alelo ApoE $\epsilon 4$ se considera el factor de riesgo genético más importante conocido para el desarrollo de la EA de aparición tardía. Un estudio de tractografía mostró que los portadores no dementes del alelo ApoE $\epsilon 4$ tenían la FA más baja en el cuerpo caloso (particularmente en su porción posterior) y en el hipocampo posterior izquierdo en relación con las personas que no portaban este alelo (14,15).

En resumen valores de la FA y la DM podrían reflejar la gravedad de la función cognitiva en la EA. La evaluación de tractos específicos mediante el uso de tractografía será importante para la evaluación de la función cognitiva y podría proporcionar un estándar útil para el diagnóstico de la EA temprana en el futuro. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para determinar qué valor de parámetro o punto de corte será adecuado para distinguir los casos de EA de las personas cognitivamente intactas o los casos de DCL.

REFERENCIAS

1. Svård D, Nilsson M, Lampinen B, Lätt J, Sundgren PC, Stomrud E, et al. The effect of white matter hyperintensities on statistical analysis of diffusion tensor imaging in cognitively healthy elderly and prodromal Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2017;12(9):e0185239. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185239>
2. Larroza A, Moratal D, D'ocón V, Arana E, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Tractografía del fascículo uncinado y el fascículo uncinado posterior en pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2014;29(1):11-20. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.02.002>
3. Tu MC, Lo CP, Huang CF, Hsu YH, Huang WH, Deng JF, et al. Effectiveness of diffusion tensor imaging in differentiating early-stage subcortical ischemic vascular disease, Alzheimer's disease and normal ageing. *PLOS ONE* 2017;12(4): e0175143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175143>
4. Alves GS, Oertel Knöchel V, Knöchel C, Carvalho AF, Pantel J, Engelhardt E, et al. Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity. *Biomed Res Int* 2015;2015:291658. <https://doi.org/10.1155/2015/291658>
5. Zhan L, Zhou J, Wang Y, Jin Y, Jahanshad N, Prasad G, et al. Comparison of nine tractography algorithms for detecting abnormal structural brain networks in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2015;7(48):1-19. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00048>
6. Hua X, Hibar DP, Ching CR, Boyle CP, Rajagopalan P, Gutman BA, et al. Unbiased tensor-based morphometry: improved robustness and sample size estimates for Alzheimer's disease clinical trials. *Neuroimage* 2013;66:648-61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.086>
7. Hoy AR, Ly M, Carlsson CM, Okonkwo OC, Zetterberg H, Blennow K, et al. Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging. *PLoS ONE* 2017;12(3):e0173982. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173982>
8. Cherubini A, Péran P, Spoleitini I, Di Paola M, Di Iulio F, Hagberg GE, et al. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2010;19(4):1273-82. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091186>
9. Leritz EC, Shepel J, Williams VJ, Lipsitz LA, McGlinchey RE, Milberg WP, et al. Associations between T1 white matter lesion volume and regional white matter microstructure in aging. *Hum Brain Mapp* 2014;35(3):1085-100. <https://doi.org/10.1002/hbm.22236>
10. Acosta-Cabrero J, Nestor P. Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease: insights into the limbic-diencephalic network and methodological considerations. *Front Aging Neurosci* 2012;6(266):1-21. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00266>
11. Morikawa M, Kiuchi K, Taoka T, Nagauchi K, Kichikawa K, Kishimoto T. Uncinate fasciculus-correlated cognition in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study by tractography. *Psychogeriatrics*. 2010;10:15-20. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2010.00312.x>
12. Rose S, Janke A, Chalk J. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: A diffusion tensor imaging study. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:20-36. <https://doi.org/10.1002/jmri.21231>
13. Duan JH, Wang HQ, Xu J, Lin X, Chen SQ, Kang Z, et al. White matter damage of patients with Alzheimer's disease correlated with the decreased cognitive function. *Surg Radiol Anat* 2006;28:150-56. <https://doi.org/10.1007/s00276-006-0111-2>
14. Persson J, Lind J, Larsson A, Ingvar M, Cruts M, Van Broeckhoven C, et al. Altered brain white matter integrity in healthy carriers of the APOE epsilon4 allele: a risk for AD? *Neurology*. 2006;66(7):1029-33. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000204180.25361.48>
15. Ringman J, O'Neill J, Geschwind D, Medina L, Apostolova L, Rodriguez Y, et al. Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations. *Brain*. 2007;130(7):1767-76. <https://doi.org/10.1093/brain/awm102>