

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES DO HIPOCAMPO NA DOENÇA DE ALZHEIMER POR ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS

Study of hippocampus disorders in alzheimer's disease by spectroscopy of protons

ANDERSON DE QUEIROZ¹, MARCUS LINHARES¹.

RESUMEN

Atualmente el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa en un examen clínico y puede tener las técnicas de neuroimagen como un aliado, pero éstas sólo muestran la enfermedad en sus etapas posteriores, cuando hay una pérdida de la arquitectura del cerebro. La espectroscopia de protones ha demostrado ser un aliado importante para el estudio de la enfermedad, por lo tanto, proporciona la cuantificación de los metabolitos, de forma no invasiva. Este estudio tiene como objetivo llevar a cabo una revisión de la literatura de la aplicación de la espectroscopia de protones en el estudio de la enfermedad de Alzheimer, en el hipocampo. Con esta se observó que la aplicación de la espectroscopia en la región de hipocampo es complejo debido a las estructuras que no rodea y que ofrecen un campo no homogéneo. Es necesario el uso de campos magnéticos de más de o igual a 3 Tesla, que proporciona un campo más homogéneo. Otro punto relevante es que la relación (NAA / ml) N-acetil aspartato / Myo-inositol es la más aceptada en los estudios analizados. Por lo tanto, se considera espectroscopia de protones un gran aliado en el análisis hipocampo para el estudio de la enfermedad de Alzheimer, puede evaluarse por relación entre la disminución de los niveles de NAA y aumentó ml.

Palabras claves: Espectroscopía por resonancia magnética, enfermedad de Alzheimer, el hipocampo, la demencia.

ABSTRACT

Currently the diagnosis of Alzheimer's disease is based on a clinical examination and may have neuroimaging techniques as an ally, however these only show the disease in later phase when there is a loss of brain architecture. Proton spectroscopy has been shown to be an important ally for the study of that disease. Therefore, it provides quantification of the metabolites in a non-invasive way. The aim of this study was to undertake a literature review of the application of proton spectroscopy in Alzheimer's disease of the hippocampus. It was observed that the application of spectroscopy in the hippocampus region is complex due to the structures surround it and non homogeneous magnetic field. It is necessary to use magnetic fields more than or equal to 3 Tesla, which provides homogenous field. Another point is regarding to the ratio (NAA / ml) N-acetyl aspartate / Myo-inositol that is the most accepted in the analyzed studies. Therefore, proton spectroscopy is considered a great ally in the hippocampus analysis for study of Alzheimer's disease, it can be assessed by relation between the decrease in NAA levels and increased ml.

Key words: Magnetic resonance imaging (MRI), alzheimer's disease, hippocampus, dementia.

INTRODUÇÃO

A demência se caracteriza pela diminuição das funções intelectuais, seguida da dependência social. Ocorre a diminuição da memória e disfunção de pelo menos uma função cortical como: linguagem, capacidade de cálculos, orientação no espaço, entre outros, sendo a Doença de Alzheimer (DA) a responsável por mais de 50 % dos casos de demência ⁽¹⁾.

O grande fator de risco para o desenvolvimento da DA é a idade avançada ⁽²⁾, e segundo os dados, de 2012, da Organização Mundial da Saúde (OMS) a população que

possui 60 anos, tem uma expectativa de viver mais 20 anos, conseqüentemente aumenta-se a probabilidade do desenvolvimento da DA.

O caminho para o melhor tratamento desta doença é o diagnóstico precoce e a utilização da terapia adequada, para que ocorra o estadiamento, fornecendo ao idoso uma melhor qualidade de vida ⁽³⁾.

O diagnóstico clínico da DA ainda é presuntivo, apenas o exame histopatológico pode oferecer um diagnóstico

¹ Instituto Federal da Bahia, Departamento De Tecnologia em Saúde e Biologia, Salvador, Bahia, Brasil.

preciso ⁽⁴⁾. Exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada oferecem informações sobre a arquitetura cerebral, mas não conseguem realizar um diagnóstico nas fases iniciais da doença ⁽⁵⁾.

Na atualidade uma nova técnica tem sido empregada, a Espectroscopia por prótons (H-ERM), que representa um grande avanço, pois realiza a quantificação dos metabólitos da estrutura de forma não invasiva, oferecendo informações de grande valia no auxílio ao diagnóstico da DA ⁽⁶⁾.

As primeiras estruturas atingidas pelo DA fazem parte do sistema límbico, sendo que é o hipocampo é a primeira estrutura a ser atingida, e desta forma se justifica o aparecimento da perda de memória recente como um dos primeiros sinais da DA. Sendo de grande importância o estudo desta estrutura para que se possa chegar a um diagnóstico nas fases iniciais da Alzheimer ⁽⁷⁾. Portanto, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma revisão bibliográfica acerca da contribuição da Espectroscopia de Prótons no estudo da Doença de Alzheimer, na região do hipocampo.

METODOLOGIA

Para a realização desta pesquisa, em formato de revisão de literatura, foram utilizados materiais publicados no indexador nacional, BIREME. As palavras-chave utilizadas foram: Alzheimer Disease; Magnetic Resonance Spectroscopy; Hippocampus selecionadas com base no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). A região do hipocampo foi escolhida para ser explorada, visto à dificuldade em sua localização, devido a irregularidade da sua forma, e por ser uma das primeiras estruturas atingidas pela Doença de Alzheimer.

Os critérios de inclusão dos artigos pesquisados foram: (1)

publicações a partir de 2005; (2) idioma inglês e português; (3) que abordassem os aspectos de diagnóstico e o prognóstico; (4) estudos em humanos; e (5) estudos com o uso da Espectroscopia de Prótons e Doença de Alzheimer como assunto principal.

Os critérios de exclusão foram: (1) publicações anteriores a 2005; (2) idiomas que não fossem o inglês e o português; (3) estudos em animais; (4) comparação entre a Doença de Alzheimer e outra patologia; (5) estudos in vitro; (6) estudos realizados com Espectroscopia de Fósforo; e (6) estudos em que a Doença de Alzheimer e a Espectroscopia de Prótons não fossem o assunto principal.

Adotou-se, também, como fonte de pesquisa, livros que tratassem dos assuntos: Espectroscopia de Prótons, Doença de Alzheimer e Sistema Límbico, sendo estes utilizados como base para informações complementares as que não foram encontradas nos artigos.

RESULTADOS

Os metabólitos utilizados para estudo da DA são: N-acetilaspártato (NAA) – marcador de integridade neuronal, Mio-inositol (ml) – marcador de célula glial, Creatina (Cr) – metabolismo energético celular e Colina (Cho) – marcador de síntese da membrana cerebral ^(8, 9).

Para o estudo da DA nos estágios iniciais duas estruturas são grandes promissoras para cumprir esse papel, a região do hipocampo e do cíngulo posterior, pois estas são acometidas precocemente ⁽⁸⁾.

A localização do VOI na região do cíngulo posterior é de fácil e rápida localização, porém é acometido de maneira mais tardia em comparação com o hipocampo ⁽⁴⁾. Já a localização do VOI no hipocampo representa um desafio, pois este local é o primeiro a ser acometida e apresenta

atrofia, dificultando a localização do VOI, sendo o hipocampo esquerdo mais importante, pois este se refere a situações episódicas ^(10, 11). Sendo necessário restringir o máximo possível o VOI a área do hipocampo, para que não ocorra interferência de tecido extra hipocampal, e desta forma se preserve a sensibilidade da técnica nesta região ⁽³⁾.

A diminuição do NAA e aumento do ml foram observados como resultado nos estudos de Wang et al., 2013 ⁽⁶⁾; Shiino et al., 2012 ⁽¹²⁾; Kantarci et al., 2008 ⁽¹³⁾ e Lee, 2005 ⁽⁴⁾. Porém Kantarci et al., 2008 ⁽¹³⁾ diz que a redução de NAA não pode ser um fator de diferenciação entre um indivíduo com CCL e DA, o que representa um dificuldade em estabelecer a progressão da DA, mas Wang et al., 2012 ⁽⁶⁾ observou que a diminuição do NAA é anterior a perda da arquitetura do hipocampo em pacientes com CCL.

Já os estudos de Rupsing et al., 2011 ⁽¹⁴⁾; Ackl et al., 2005 ⁽¹⁵⁾; Watanabe; Shiino; Akiguchi, 2012 ⁽¹¹⁾; Glodzik et al., 2008 ⁽¹⁶⁾; Foy et al., 2011 ⁽¹⁰⁾ e Bittner; Heize; Kaufmann, 2013 ⁽¹⁷⁾ relatam a diminuição do NAA como o achado mais importante, que oferece uma melhor análise. Justificado por Ackl et al., 2005 ⁽¹⁵⁾ em seu estudo relatando que os pacientes com hipertensão e diabetes já possuem uma alteração inerente no metabólito ml e desta forma não pode servir como indicador para estes e além disto o estudo realizado por Glodzik et al., 2008 ⁽¹⁶⁾ verificou que ocorreu a diminuição do ml no hipocampo direito e aumento do ml no hipocampo esquerdo.

Já no estudo proposto por Lee, 2005 ⁽⁴⁾, excluindo os pacientes com diabetes e se observou que o ml tinha uma maior diferença de picos dos metabólitos dos pacientes com DA e dos pacientes cognitivamente normais, em relação ao NAA. O que seria um fator a ser levado em consideração para a análise do metabólito ml.

A Colina (Cho) é levantada como um terceiro metabólito para o estudo da DA, porém os seus achados são controversos, enquanto Shiino et al., 2012 ⁽¹²⁾ observou uma redução dos valores no hipocampo esquerdo, Bartha et al., 2008 ⁽¹⁸⁾ ainda relata diminuição do NAA e da Cho em ambos lados. Kantarci et al., 2008 ⁽¹³⁾ afirma que existe o aumento do valor deste metabólito no hipocampo.

O achado mais comum nas pesquisas foi o aumento do ml e diminuição do NAA, apenas um estudo de Menezes; Valença; Valença, 2012 ⁽¹⁹⁾ não verificou qualquer mudança nos espectros de em relação a identificação da DA.

HIPOCAMPO

No estudo realizado por Mondrego; Fayed; Pina, 2005 ⁽³⁾ realizou-se o acompanhamento de pacientes com CCL por 3 anos e trouxe como resultado que o hipocampo não oferece um diagnóstico de confiança quando se refere a identificar o indivíduo em fase inicial ou em desenvolvimento da DA, o que poderia ser justificado pela análise da área hipocampal que poderia envolver outros volumes, porém Wang et al., 2009 ⁽²⁾ relata que o hipocampo foi a primeira estrutura a mostrar as alterações metabólicas de NAA e ml, concordando com a evolução do acúmulo das placas amilóides, diferentemente do estudo anterior, este estudo foi realizado com um aparelho de 3 Tesla, que representa o dobro da sua intensidade de campo magnético.

No que diz respeito à localização do VOI em relação aos lados, o hipocampo direito representa o melhor local para o estudo, pois este se apresenta com maior afinidade em relação a memória recente ^(17, 11). Sendo que o tamanho do VOI deve ser variável de acordo com o tamanho do hipocampo a ser estudado ⁽⁴⁾.

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Wang et al., 2012⁽⁸⁾ relata a especificidade e sensibilidade, menor do que 75%, da espectroscopia de prótons para o estudo da Alzheimer, já Westman et al., 2010; 2011^(20, 21) verificou que esse valor é superior a 75%, com 76% de sensibilidade e 83% de especificidade, elevando a importância do hipocampo e da espectroscopia de prótons.

ESTUDOS COMBINADOS COM A IMAGEM DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A Espectroscopia de prótons é uma vertente da Ressonância Magnética que utiliza o princípio de medir a concentração de metabólitos de uma determinada estrutura, utilizando o princípio do desvio químico para identificar os diferentes metabólitos⁽⁶⁾.

O desvio químico está relacionado aos elétrons que rodeiam cada núcleo, os quais geram seus sinais magnéticos próprios, o que altera o campo magnético externo, desta forma a frequência de Larmor é modificada para cada núcleo⁽²²⁾.

A espectroscopia utiliza volume de interesse (VOI) para a geração de espectros, podendo ser único, que utiliza a interseção de três cortes para sua localização, ou multivoxel, que requerem mais tempo e utiliza múltiplas zonas de aquisição⁽²³⁾.

A técnica STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) para a geração do espectro é baseada em ecos estimulados, onde tempo de realização é curto e a supressão da água é mais efetiva⁽⁴⁾.

A espectroscopia de prótons é a mais utilizada, pois, o hidrogênio possui sinal forte, devido a sua alta presença em seres vivos. Outros núcleos também podem ser utilizados, como a Espectroscopia de Fósforo, mas seu uso quase

não ocorre, pois exige grandes volumes para análise, pois a concentração do elemento é pouca e apresenta baixa razão sinal-ruído^(22, 24).

Quando a espectroscopia de prótons foi combinada à análise volumétrica da imagem de ressonância magnética foi possível observar a especificidade e sensibilidade da técnica foi aumentada, chegando a quase 100%, 97% de sensibilidade e 94% de especificidade^(20, 21).

A combinação técnica multimodal revela-se como um importante para fornecer de dados complementares e desta forma tem se revelado com grande potencial para a identificação da DA em suas fases iniciais^(13, 25).

ESTUDOS COM ALTO CAMPO MAGNÉTICO

Em estudo realizado com aparelho com campo magnético de 3 Tesla foi possível constatar que foi possível obter o aumento da razão sinal-ruído e do sinal espectral, devido a melhor homogeneidade do campo, pois o hipocampo é uma estrutura muito pequena e o VOI pode abranger áreas adjacentes, assim a influência dessas outras estruturas é reduzida com um campo magnético mais uniforme ao longo da área a ser analisada⁽²⁾.

Quando a análise hipocampal foi analisada com um campo magnético de 4 Tesla, foi possível realizar a melhor localização do VOI, o que reduziu ainda mais a influência das estruturas ao redor. Um achado importante foi encontrado neste estudo foi quantificação do Glutamato (Glu), que ofereceu o parâmetro de sua diminuição para diferenciar o indivíduo com a Doença de Alzheimer do cognitivamente normal⁽¹⁴⁾.

Dois estudos foram verificados em aparelhos de alto campo magnético e estudaram a relação do Glu após o emprego de terapia, com uso de drogas, mostrando dados contrários.

Penner et al., 2009 ⁽²⁶⁾, realizou a quantificação em um aparelho de 4 Tesla e realizou testes cognitivos, tendo observado o aumento do Glu e das funções cognitivas, relacionando o metabólito com a neurotransmissão e com a função cognitiva. Já Glodzik et al., 2008 ⁽¹⁶⁾, constatou com a diminuição do Glu em um aparelho de 3 T, atribuindo esse dado a propriedade anti toxica da droga, porém relata a dificuldade em um VOI sem contaminação de áreas adjacentes, o que poderia ter influenciado nos seus resultados. No entanto, ambos estudos foram realizados com pequenas amostras, necessitando de um estudo em maior escala.

PROTOCOLO

Para que a representação do Espectro seja o mais fidedigno ao tecido cerebral analisado é necessário que se realize a monitoração da homogeneização do campo, principalmente em VOIs localizados no lobo temporal, que conduz a um campo não homogêneo, devido a as diferentes estruturas que cercam a da área ⁽²⁾.

Quanto a escolha do tempo de eco(TE), deve ser curto, pois só com esta configuração é possível a detecção do ml e do NAA, metabólitos mais avaliados na DA, o que não seria possível com um TE longo que só poderia detectar o NAA ⁽⁴⁾.

A supressão da água também é indispensável, pois o seu sinal é 10000 vezes mais forte do que os outros metabólitos, o que acarretaria em um espectro com sinal predominante da água e com pouca definição dos metabólitos ^(22, 4).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A espectroscopia de Prótons se demonstra como uma importante forma de estudo através dos metabólitos, no

estudo da Alzheimer. Sendo a relação diminuição NAA e aumento do ml, a mais aceita para se estabelecer um paciente portador da Alzheimer, porém a diminuição do ml deve ser ponderada em paciente com diabetes, neste caso a NAA se mostra mais eficaz.

Um outro ponto a ser levado em consideração para a análise do hipocampo é a potência do campo magnético, que deve preferencialmente ser maior ou igual a 3 Tesla, já que estes oferecem maior homogeneidade do campo magnético, em uma região muito heterogênea e que se apresenta com atrofia ao longo do desenvolvimento da DA, e desta forma um espectro mais fidedigno a estrutura.

REFERÊNCIAS

1. MCPHEE, S. J.; GANONG, W. F. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA: Uma Introdução á Medicina Clínica. 5ª edição. AMGH. 2007.
2. WANG, Z. et al. Regional Metabolic Changes in the Hippocampus and Posterior Cingulate Area Detected with 3-Tesla Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. Informa Healthcare. p. 312-319.2009.
3. MONDREGO, P. J.; FAYED, N.; PINA, M. A. Conversion From Mild Cognitive Impairment Predicted by Brain Magnetic Resonance Spectroscopy to Probable Alzheimer's Disease. The American Journal of Psychiatry. v.162, n. 4, p. 667 – 675. 2005.
4. LEE, H. W. Avaliação da doença de Alzheimer através da espectroscopia de prótons por ressonância magnética: comparação entre os achados no cíngulo posterior e nos hipocampos. 2005. 178 f. Tese(doutorado)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo -Departamento de Radiologia. 2005.
5. MARTINI, F.H.; TIMMONS, M. J.; TALLITSCH, R. B. Anatomia Humana. 6ª edição. Artmed. 2009.
6. WANG, D. et al. Application of Multimodal MR Imaging

- on Studying Alzheimer's Disease: A Survey. Bentham Science Publishers.v.10, n. 8, p. 1-16. 2013.
7. CAIXETA, L. et al. Doença de Alzheimer. Porto Alegre: Artmed, 2012.
 8. WANG, T. et al. Using proton magnetic resonance spectroscopy to identify mild cognitive impairment. International Psychogeriatric Association. v. 24, n. 1, p. 19-27. 2012.
 9. CHAVES, M. L. F. et al. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. Porto Alegre: Artmed,2008.
 10. FOY, C.M. L. et al. Hippocampal Proton MR Spectroscopy in Early Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. Brain Topogr, v. 24, p.316–322. 2011.
 11. WATANABE, T.; SHIINO, A.; AKIGUCHI, I. Hippocampal metabolites and memory performances in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.Neurobiology of Learning and Memory. v. 97, n.3, p. 289-293.2012.
 12. SHIINO, A.et al. The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.v. 32, p.805-815. 2012.
 13. KANTARCI, K. et al. Hippocampal Volumes, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Metabolites, and Cerebrovascular Disease in Mild Cognitive Impairment Subtypes.American Medical Association. v. 65, n.12, p.1621-1628. 2008
 14. RUPSINGH, R. et al. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease.Neurobiology of Aging, v.32, n.5, p. 802-810. 2011.
 15. ACKL, N. et al. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.Neuroscience Letters, v. 384, p. 23-28. 2005.
 16. GLODZIK, L. et al. Memantine decreases hippocampal glutamate levels: A magnetic resonance spectroscopy study. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. v. 32, p. 1005-1012. 2008.
 17. BITTNER, D. M.; HEINZE, H. J.; KAUFMANN, J.Association of 1H-MR Spectroscopy and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease: Diverging Behavior at Three Different Brain Regions. Journal of Alzheimer's Disease. p. 1-9. 2013.
 18. BARTHA, R. et al. High field H MRS of the hippocampus after donepezil treatment in Alzheimer disease. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.v. 32, n. 3, p. 786-793. 2008.
 19. MENEZES, T. L. et al. Magnetic resonance imaging study cannot individually distinguish individuals with mild cognitive impairment, mild Alzheimer's disease, and normal aging. Arquivo de neuropsiquiatria. v. 71, n. 4, p. 207-212. 2012.
 20. WESTMAN, E. et al. Combining MRI and MRS to Distinguish Between Alzheimer's Disease and Healthy Controls.JournalofAlzheimer'sDisease. v.22, p.171-181. 2010.
 21. WESTMAN, E. et al. Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Spectroscopy for Detection of Early Alzheimer's Disease. JournalofAlzheimer'sDisease, v.26, p. 307-319. 2011.
 22. BUSHONG, S.C. 3ª edição.Magnetic Resonance Imaging.Physical and Biological Pinciples.USA.2003.
 23. WESTBROOK C.; ROTH C. K.; TALBOT J. Ressonância Magnética: Aplicações Práticas. 4ª edição. Guanabara Koogan.2013.
 24. YOUSEM, D. M.; GROSSMAN, R. I. Requisitos em Neurorradiologia. 3ª edição, ELSELVIER.2011
 25. CHAO, L.L. et al. Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients. National Institutes of Health. V. 64, n. 2, p. 282- 289. 2005.
 26. PENNER, J. et al. Increased glutamate in the hippocampus after galantamine treatment for Alzheimer disease.Progress in Neuro-Psychopharmacology &

Biological Psychiatry. v. 34, p. 104-110. 2009.

ACEPTACIÓN Y CORRESPONDENCIA

Correo Autor:

joanasantos@estescoimbra.pt

Fecha de Aceptación: 25 de Abril del 2017

Fecha de Publicación: 31 de Mayo del 2017