

# Comprometimento cognitivo vascular: leucoaraiose, hipocampus e espectroscopia de prótons – Estudo preliminar

## *Vascular cognitive impairment: leucoaraiosis, hippocampi, and proton spectroscopy – Preliminary study*

Elias Engelhardt<sup>1</sup>, Denise Madeira Moreira<sup>2,3</sup>, Felipe Kenji Sudo<sup>4</sup>, Gilberto Sousa Alves<sup>4</sup>, Letice Ericeira-Valente<sup>4</sup>, Chan Tiel<sup>1,4</sup>, Jerson Laks<sup>4,5</sup>

### RESUMO

**Introdução:** O *continuum* do comprometimento cognitivo vascular (CCV) compreende segmento não demência (CCV-ND), segmento demência (CCV-D ou DV), sendo o subtipo mais frequente o CCV subcortical, e inclui, ainda, formas mistas (CCV + DA). Ressonância magnética (RM) do cérebro é o método mais apropriado para avaliação das lesões vasculares, dimensão dos hipocampus e do espectro de prótons (<sup>1</sup>H-MRS). **Objetivo:** Comparar os valores de metabólitos dos hipocampus (HC) e da região do cíngulo posterior (CP) em grupos de casos de CCV subcortical. **Métodos:** Casos (n = 55) foram selecionados a partir do banco de dados sobre CCV. Imagens obtidas por equipamento Signa Horizon LX-GE de 1,5T, com protocolo-padrão para aquisição estrutural (incluindo FLAIR, T2 e aquisição para <sup>1</sup>H-MRS). Metabólitos estudados (relações) incluíram: Naa/Cr, Co/Cr e ml/Cr. Os casos foram definidos radiologicamente (leucoaraiose grau 3 pela escala de Fazekas modificada) e subdivididos de acordo com a escala de Leon (0-3) em dois em grupos hipocampais (grHC): grHC [0+1] e grHC [2+3]. Análise estatística pelo ANOVA e Tukey. **Resultados:** A relação Naa/Cr nos HC mostrou diferença significativa entre o grHC [0+1] e o grHC [2+3], o que representa diminuição de integridade (perda) neuronal no segundo, enquanto os CP desses grupos mantiveram os valores estáveis. Houve diferença significativa entre o grHC [2+3] em relação aos CP de ambos os grupos, enquanto o grHC [0+1] ficou compatível com os valores dos CP. Comparação dos valores obtidos em estudos anteriores em CCL e DA mostrou o Naa/Cr com valor intermediário entre os do CCL e da DA nos HC e equivalência de valores nos CP. **Conclusão:** A <sup>1</sup>H-MRS possibilita analisar o grau de perda neuronal, além de alterações de membrana e neuroglial dessas regiões. Assim, podem ser obtidas informações para melhor compreender o *continuum* CCV subcortical (que pode incluir CCV + DA), visando determinar a contribuição dessas duas patologias, caso haja, ao comprometimento cognitivo. Relacionando a dimensão dos hipocampus com os resultados da espectroscopia nos HC e no CP é possível aceitar ser menos provável ao grHC [0+1] e mais provável ao grHC [2+3] ter DA associada. Tal informação poderia ser útil para melhor planejamento terapêutico.

**Palavras-chave:** comprometimento cognitivo vascular, demência vascular, Alzheimer, demência mista, espectroscopia de prótons, hipocampo, cíngulo posterior.

### ABSTRACT

**Introduction:** Vascular cognitive impairment (VCI) *continuum* comprises no-dementia segment (VCI-ND), dementia segment (VCI-D or VaD), with subcortical VCI as the most frequent subtype, and additionally mixed forms (VCI + AD). Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain is the most proper method for vascular lesions, hippocampal size, and proton spectrum (<sup>1</sup>H-MRS) assessment. **Objective:** Comparison of the values of metabolites at the hippocampi (HC) and posterior cingulate (PC) region of groups of cases of subcortical VCI. **Methods:** Cases (n = 55) were selected from a database on VCI. Images were obtained with Signa Horizon LX-GE de 1.5T equipment and a standard protocol for structural and <sup>1</sup>H-MRS acquisitions. Studied metabolites (reasons) were: Naa/Cr, Co/Cr and ml/Cr. The cases were radiologically defined (grade 3 leucoaraiosis on modified Fazekas scale), and according de Leon's scale (0-3) subdivided in two hippocampal groups (grHC): grHC[0+1] and grHC[2+3]. Statistical analysis with ANOVA and Tukey. **Results:** The reason Naa/Cr at the HC showed a significant difference between the grHC[0+1] and grHC[2+3], that represents a reduction of neuronal integrity (loss) in the latter, while at PC these groups maintained stable values. There was a significant difference between grHC [2+3] in relation to PC of both groups, while grHC [0+1] remained compatible with PC values. The comparison of the values obtained from previous studies on MCI and AD showed Naa/Cr with intermediate values between MCI and AD at the HC, and equivalence at the PC. **Conclusion:** <sup>1</sup>H-MRS allows for the analysis of the degree of neuronal loss, besides membrane and neuroglial changes of these regions. Thus, information may be obtained for a better understanding of the subcortical VCI *continuum* (that may include VCI + AD), aiming to determine the contribution of these two pathologies, if present, to the cognitive impairment. Relating the hippocampal size with the spectroscopic data at HC and PC, it is possible to accept as less probable that grHC [0+1] and more probable that grHC [2+3] has associated AD. Such information may be useful for better therapeutic planning.

**Keywords:** vascular cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer, mixed dementia, proton spectroscopy, hippocampus, posterior cingulate.

<sup>1</sup> Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento, Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC), Centro para Doença de Alzheimer (CDA), Instituto de Psiquiatria (IPUB), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Setor de Neuroradiologia, INDC, UFRJ.

<sup>3</sup> Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> CDA, IPUB, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>5</sup> Departamento de Psiquiatria da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Endereço para correspondência:** Dr. Elias Engelhardt – E-mail: eliasz@centroin.com.br

## INTRODUÇÃO

O comprometimento cognitivo vascular (CCV) é um conceito dimensional proposto para caracterizar lesão e disfunção cerebral decorrente de doença cerebrovascular (DCV), compreendendo um *continuum* constituído por três estágios primários: o cérebro a risco, o comprometimento cognitivo não demência (CCV-ND) e o comprometimento cognitivo-demência (CCV-D ou DV)<sup>14</sup>. A frequente associação, sobretudo em indivíduos idosos, de alterações neurodegenerativas do tipo doença de Alzheimer (DA) levou a incluir também na definição formas mistas (CCV + DA)<sup>15,24</sup>.

O CCV pode se apresentar em decorrência de dois tipos básicos de DCV – infartos (número, localização e dimensões variadas) e isquemia subcortical [lacunas, hiperintensidades da substância branca (HSB) e leucoaraiose de extensão variada]. O primeiro representa os diversos tipos de CCV pós-infarto e o segundo, o CCV subcortical. O tipo CCV subcortical é o mais frequente, respondendo por 36% a 67% dos casos (considerando o estágio demencial)<sup>3,26</sup>.

O método de neuroimagem mais apropriado para diagnóstico de CCV é a ressonância magnética (RM) do crânio. A aquisição com FLAIR oferece as melhores imagens para avaliação das lesões vasculares. Visando à avaliação dos hipocampos, a sequência em T2 é adequada<sup>11</sup>. A estimativa da extensão das lesões isquêmicas subcorticais pode ser feita por volumetria ou por avaliação visual. Esta é mais simples e rápida e permite resultados satisfatórios, considerando estudo transversal. É frequentemente utilizado o método de Fazekas modificado, que divide a leucoaraiose em quatro graus (0 = ausência, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = grave)<sup>13</sup> e as lacunas, quando presentes, são relacionadas (número e localização). São considerados relevantes o grau 2 (CCV-ND)<sup>31</sup> e o grau 3 [CCV-ND ou CCV-D (DV), este atendendo às especificações para diagnóstico de DV segundo o NINDS-AIREN]<sup>25</sup>.

Levando em conta a possibilidade de associação CCV + DA, a avaliação dos hipocampos necessariamente deve ser realizada<sup>11</sup>. É amplamente sabido que os hipocampos sofrem atrofia precoce e progressiva nos casos de DA, podendo esta ser utilizada como marcador diagnóstico e evolutivo<sup>17</sup>. Há também estudos que mostram redução dos hipocampos na DV, porém não na mesma extensão que a encontrada na DA<sup>2,5,21</sup>. Entretanto, estudo recente<sup>12</sup> sobre diminuição

do volume dos hipocampos e aumento da carga de HSB com a idade mostrou que diversos fatores de risco vascular não se mostraram relacionados à variação do volume dos hipocampos, assim como não foi observada diferença significativa entre sujeitos com HSB leve (grau 1) e mais grave (graus 2 e 3). Deve ser levado em conta que esses resultados derivam de idosos considerados normais (MEEM  $\geq$  27) e saudáveis. Assim, o impacto nos hipocampos de desordens cardiovasculares mais pronunciados e alterações vasculares cerebrais mais graves poderiam ser maiores em população menos saudável. Deve ser ressaltado que, quando as duas condições se encontram associadas, os hipocampos podem refletir a predominância neurodegenerativa, considerando um determinado estágio evolutivo. As dimensões dos hipocampos podem ser estimadas por volumetria ou por avaliação visual. Esta, segundo o método de Leon, permite classificar os hipocampos, considerando os espaços subaracnóides peri-hipocampais, em quatro graus (0 = ausência de atrofia, 1 = atrofia questionável, 2 = atrofia leve a moderada e 3 = atrofia grave). Segundo o autor, grau  $\geq$  2 é compatível com DA<sup>4</sup>.

A RM do crânio permite também obter informação bioquímica mediante a espectroscopia de prótons (<sup>1</sup>H-MRS). As aquisições necessárias podem ser obtidas na mesma sessão das sequências habituais, visando obter imagens convencionais<sup>6,10</sup>. A obtenção da espectroscopia é baseada nos mesmos princípios físicos da obtenção de imagem na RM, diferindo, dessa maneira, da utilização das informações e apresentação dos dados. Enquanto a imagem por RM oferece informações de ordem anatômica (estrutural), a <sup>1</sup>H-MRS traz informações químicas (funcional) a respeito de metabólitos (metabolismo intermediário) encontrados no tecido nervoso. O procedimento permite gerar um gráfico de picos e seus respectivos valores, os quais, em estudos de rotina, se referem a N-acetilaspártato (Naa), creatina (Cr), colina (Co) e mio-inositol (mI). O valor da Cr é considerado como referência interna e os outros metabólitos são expressos como quocientes em relação a ele (Naa/Cr, Co/Cr, mI/Cr)<sup>6</sup>. O estudo dos metabólitos da <sup>1</sup>H-MRS se baseia na avaliação de uma ou mais regiões de tecido nervoso (normal ou patológico) correspondente a um voxel (*volumetric pixel* ou *volumetric picture element*) ou volume de interesse (VOI). Os valores dos metabólitos podem se encontrar alterados (diminuição, aumento) devido a pro-

cessos patológicos, e estes podem ser considerados em comparação a amostras normais. Considerando o tecido comprometido por uma lesão (degenerativa, isquêmica, metabólica), a redução de Naa/Cr reflete perda ou disfunção neuronal, o aumento de Co/Cr sugere alteração de membranas e a variação de mI/Cr aponta para patologia neuroglial<sup>6,20,27</sup>.

Estudos de espectroscopia prótonica vêm sendo realizados há 20 anos<sup>28</sup>, tendo sido a técnica aplicada em várias condições neurológicas e psiquiátricas<sup>6,19,20</sup>. Muitos estudos focaram demências (por exemplo, doença de Alzheimer – DA) e estágios pré-demência (por exemplo, comprometimento cognitivo leve – CCL)<sup>7,8,18</sup>. Os estudos na DA e no CCL foram realizados considerando os hipocampus (HC) e a área posterior do cíngulo (CP), alguns estudos tendo também analisado outras regiões<sup>7,8,18</sup>.

Os estudos dessas estruturas na DV (HC, CP) são escassos. Alguns foram realizados em relação aos HC e/ou CP, comparando com DA e outras condições, e a controles normais, e com número muito reduzido de pacientes<sup>1,19,23,29,30</sup>.

Levando em conta o pequeno número desse tipo de estudo, é apresentada aqui uma comunicação preliminar de <sup>1</sup>HMRs dos HC e do CP na CCV, considerando a modalidade subcortical, com avaliação do grau de atrofia dos hipocampus.

## METODOLOGIA

### Casos

Os casos [n = 55; f = 29, m = 26; idade = 76,49 ± 15,35 (60-93) anos] foram selecionados a partir do banco de dados de estudo sobre CCV em andamento, definidos por neuroimagem – presença de leucoaraiose grau 3 pela escala de Fazekas modificada e subdivididos em grupos de acordo com os hipocampus.

### Neuroimagem

O aparelho utilizado foi o Signa Horizon LX-GE (1,5T), com aquisições convencionais (incluindo sequências com FLAIR e em T2) e aquisições para espectroscopia. Os estudos de <sup>1</sup>HMRs foram realizados com o pacote do sistema automatizado de <sup>1</sup>HMRs de voxel único (PROBE-P, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). VOI (voxel único) de 8 cm<sup>3</sup> (2 x 2 x 2 cm) foram localizados nas regiões tempo-

rais mediais (região hipocampal = área entorrinal + subículo + hipocampo propriamente dito + giro dentado) (HC – D&E) e na área cíngulada posterior (região médio-sagital abrangendo a parte posterior direita e esquerda dos giros do cíngulo e área inferior do pré-cúneo) (CP). Foi utilizada a técnica da sequência de pulso PRESS (*point-resolved spectroscopy*), com tempo de repetição (TR) de 1.500 ms e tempo de eco (TE) de 30 ms. Os valores dos metabólitos foram calculados automaticamente com o aplicativo, tendo a Cr como metabólito de referência. Foram estudados os seguintes metabólitos, expressos como quocientes: N-acetilaspártato (Naa/Cr), colina (Co/Cr) e mio-inositol (mI/Cr). Todos os procedimentos de neuroimagem foram supervisionados por um especialista qualificado (DMM).

### Seleção para análise dos hipocampus e espectroscopia

A avaliação da leucoaraiose foi feita em cortes axiais com FLAIR e a avaliação dos hipocampus, em cortes coronais em T2. Foram selecionados os casos com leucoaraiose grau 3 pela escala de Fazekas modificada. Estes foram classificados de acordo com o grau de atrofia dos hipocampus (HC), segundo a escala de de Leon, em quatro grupos (grupos: 0, 1, 2, 3). Dos 55 casos analisados [HC = 0 (8), HC = 1 (16), HC = 2 (26) e HC = 3 (5)] visando à espectroscopia, foram excluídos 21 casos nos quais não foi possível obter o espectro ou este se mostrava incompleto ou degradado, geralmente em relação aos hipocampus, por causa da homogeneidade inadequada do campo magnético no volume localizado (artefatos decorrentes de movimentos, próteses bucais etc.). Foram também abandonados os CP, apesar de seus espectros adequados, correspondentes aos casos hipocampais excluídos. Permaneceram na análise 34 casos [HC = 0 (7), HC = 1 (10), HC = 2 (13) e HC = 3 (4)]. Essa etapa foi realizada por dois dos autores (DMM e EE).

Adicionalmente, os pacientes foram classificados de acordo com os estágios da escala CDR.

### Estatística

Os dados foram analisados com ANOVA e cálculo *post-hoc* (Tukey)<sup>32</sup>. Inicialmente, foram comparados os valores de Naa/Cr, Co/Cr e mI/Cr dos HC direito e esquerdo. Como não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os lados em cada

grupo hipocampal, esses valores foram reunidos. A segunda etapa constou na comparação entre grupos hipocampais (grHC) reunidos – grHC [0+1] e grHC [2+3] –, levando em conta, de acordo com de Leon, que os grupos 2+3 são os compatíveis com doença neurodegenerativa (DA). Os grHC, considerando os HC e o CP, foram então analisados.

### Ética

Os dados utilizados derivam de projeto aprovado pelo CEP-IPUB/UFRJ e consentimento informado assinado por paciente e/ou responsável antes dos procedimentos.

## RESULTADOS

Os resultados obtidos relativos aos metabólitos nos dois grupos hipocampais encontram-se na Tabela 1.

A classificação dos casos de acordo com o CDR mostrou que o grHC [0+1] = 0,52 [0,43] [variação 0-1] e o grHC [2+3] = 1,22 [0,66] [variação 0-3], sendo a diferença entre os CDR dos dois grupos estatisticamente significativa ( $t = 4,5036$ ;  $p = 0,0001$ ).

## DISCUSSÃO

Os resultados espectroscópicos obtidos (Tabela 1) mostram diferença significativa entre o grHC [0+1] e o grHC [2+3] do Naa/Cr nos HC, o que representa diminuição de integridade (perda) neuronal no último. Mostram, assim, coerência entre as dimensões dos HC e entre os valores do Naa/Cr dos dois grupos. Os valores se mantiveram estáveis nos CP desses grupos. Houve diferença significativa entre o grHC [2+3] em relação ao CP de ambos os grupos, permanecendo o HC do grHC [0+1] compatível com o CP dele. Os valores da Co/Cr e mI/Cr não mostraram diferença significativa entre os grupos nos HC e nos CP.

Foi feita comparação dos resultados da presente análise com os resultados de estudos anteriores<sup>7,8</sup>, na qual foram analisados controles normais (CN) e casos de DA, com os mesmos parâmetros. A comparação dos valores normais combinados obtidos nos HC com os dados da presente análise (grHC [0+1]) evidenciou redução numérica, com tendência não significativa para o Naa/Cr, equivalência para Co/Cr e elevação significativa para o mI/Cr. Já no CP, considerando um dos estudos anteriores<sup>8</sup> e os valores

**Tabela 1.** Resultados dos valores das relações dos metabólitos dos hipocampus (HC) e do cíngulo posterior (CP) dos dois grupos hipocampais. A coluna do teste HSD de Tukey mostra o nível de significância entre as colunas dos valores dos metabólitos

	HC		CP		Tukey
	grHC [0+1] m[dp] M1	grHC [2+3] m[dp] M2	grHC [0+1] m[dp] M3	grHC [2+3] m[dp] M4	
Naa/Cr	1,40 [0,13]	1,26 [0,12]	1,46 [0,10]	1,42 [0,06]	M1 vs. M2 $p < 0,01$ M1 vs. M3 ns M1 vs. M4 ns M2 vs. M3 $p < 0,01$ M2 vs. M4 $p < 0,01$ M3 vs. M4 ns
Co/Cr	0,97 [0,12]	0,91 [0,13]	0,66 [0,15]	0,65 [0,08]	M1 vs. M2 ns M1 vs. M3 $p < 0,01$ M1 vs. M4 $p < 0,01$ M2 vs. M3 $p < 0,01$ M2 vs. M4 $p < 0,01$ M3 vs. M4 ns
mI/Cr	0,92 [0,13]	0,89 [0,14]	0,69 [0,13]	0,72 [0,08]	M1 vs. M2 ns M1 vs. M3 $p < 0,01$ M1 vs. M4 $p < 0,01$ M2 vs. M3 $p < 0,01$ M2 vs. M4 $p < 0,01$ M3 vs. M4 ns

Naa: N-acetilaspártato; Co: colina; mI: mio-inositol; Cr: creatina; HC: hipocampo; CP: cíngulo posterior; m[dp]: média [desvio-padrão]; Tukey: teste HSD de Tukey; M1, M2, M3, M4: grupos e nível de significância.

normais obtidos, observa-se, em comparação com a presente análise, redução numérica com tendência não significativa para o Naa/Cr e equivalência para a Co/Cr e o ml/Cr (Tabela 2).

Os valores comparativos entre os normais considerados e os do grHC [2+3] não foram analisados, por este ser nitidamente diferente do grHC [0+1].

A comparação dos valores de Naa/Cr dos HC e CP da presente análise com os para CCL e DA de estudos anteriores<sup>8,9</sup> indicou que, no HC, o Naa/Cr do grHC [0+1] *vs.* o do CCL (CDR 0,5)<sup>9</sup> não mostrou diferença estatisticamente significativa, embora em relação ao CP houvesse diferença numérica com tendência não significativa (Tabela 2).

A comparação dos valores de Naa/Cr dos HC e CP da presente análise com os da DA (CDR 1) de estudo anterior<sup>8</sup> mostra valor numericamente elevado na presente análise nos HC do grHC [0+1], com tendência não significativa. Já quanto ao CP, não houve diferença estatística (Tabela 2).

Assim, o Naa/Cr dos HC do grHC [0+1] (CDR = 0,52) mostra valor equivalente ao do CCL (CDR

0,5) e valor numericamente maior em comparação à DA (CDR 1), e numericamente menor, com tendências não significativas, em comparação a CN, ficando, assim, em posição intermediária entre CN e DA de estudos anteriores citados.

Por outro lado, o Naa/Cr dos HC no CCV grHC [2+3] (CDR = 1,2) da presente análise em comparação à DA (CDR 1) não apresenta diferença estatisticamente significativa. Dessa maneira, observa-se coerência entre os valores do Naa/Cr, isto é, do marcador de integridade neuronal e do estadiamento, considerando os HC dos dois grupos analisados. Já em relação ao CP, foi observada redução significativa do Naa/Cr no CCV grHC [2+3] (CDR = 1,2) em comparação à DA (CDR 1), que possivelmente poderia ser atribuída à alteração da substância branca que percorre a região, já que a redução desse metabólito nessa área na DA é observada de modo significativo no estágio CDR 3 apenas<sup>8</sup> (Tabela 2)

Os estudos encontrados sobre o tema foram poucos e podem ser resumidos como segue.

**Tabela 2.** Resultados dos valores das relações dos metabólitos dos hipocampus (HC) e do cíngulo posterior (CP), comparando controles normais, casos com DA e com CCL de estudos anteriores, com o grHC [0+1]

	CN	CCV grHC [0+1]	DA CDR 1	CCV grHC [0+1] CDR 0,52	CCL CDR 0,5	CCV grHC [2+3] CDR 1,2
<b>Hipocampus</b>						
Naa/Cr	1,48 [0,19]	1,40 [0,13]	1,31 [0,15]	1,40 [0,13]	1,37 [0,13]	1,26 [0,12]
	t = 1,7730 p = 0,0819*		t = 1,8609 p = 0,0714*		t = 0,6880 p = 0,4961	t = 1,0840 p = 0,2860**
Co/Cr	0,99 [0,18]	0,97 [0,12]				
	t = 0,4710 p = 0,6396					
ml/Cr	0,70 [0,18]	0,92 [0,13]				
	t = 5,0724 p = 0,0001					
<b>Cíngulo posterior</b>						
Naa/Cr	1,53 [0,13]	1,46 [0,10]	1,51 [0,11]	1,46 [0,10]	1,52 [0,10]	1,42 [0,06]
	t = 1,7901 p = 0,0823*		t = 1,3685 p = 0,1801		t = 1,6971 p = 0,0988*	t = 2,8990 p = 0,0072**
Co/Cr	0,67 [0,09]	0,66 [0,15]				
	t = 0,2118 p = 0,8336					
ml/Cr	0,66 [0,09]	0,69 [0,13]				
	t = 0,7158 p = 0,4790					

Naa: N-acetilaspártato; Co: colina; ml: mio-inositol; Cr: creatina; HC: hipocampo; CP: cíngulo posterior; m[dp]: média [desvio-padrão]; valores do teste t nas linhas sombreadas: \* tendência; \*\* comparação CCV grHC [2+3] (CDR = 1,2) com DA (CDR = 1).

Schuff *et al.*<sup>30</sup> estudaram casos de DVIS (DV subcortical) (n = 13), DA (sem e com lacunas) e CN (controles normais), analisando Naa/Cr de diversas regiões de substância cinzenta e branca. Os achados na região medial do lobo temporal (HC), à esquerda, mostraram para o Naa/Cr (e/d) – DV = 2,08 (0,51)/2,00 (0,53) *vs.* DA = 1,87 (0,37)/DA = 1,81 (0,39) *vs.* CN = 2,32 (0,41)/2,34 (0,39). Esses resultados mostram que os valores da DV mostraram-se intermediários entre os de DA e CN.

Martínez-Bisbal *et al.*<sup>23</sup> analisaram o CP e a porção medial do lobo temporal (HC) direito de casos de DV (n = 6) (subtipo não detalhado) em comparação à DA e outras condições (CCL, depressão), não contando amostra de CN. Os casos de demência encontravam-se em estágio leve a moderado. Os metabólitos no CP mostraram para Naa/Cr: DA = 1,52 (0,36) *vs.* DV = 1,55 (0,30); para Co/Cr: DA = 0,73 (0,20) *vs.* DV = 0,65 (0,11), e para mI/Cr: DA = 0,83 (0,21) *vs.* DV = 0,59 (0,13). Esses resultados não mostram diferença significativa para os valores de Naa/Cr entre DA e DV no CP, havendo diferença para o Co/Cr e mI/Cr no CP nos casos de DA, e no HC direito, Co/Cr aumentada na DV.

Kantarci *et al.*<sup>19</sup> realizaram estudo de demências diversas: DA (CDR = 0,5 a 3), DCL, DLFT, DV (com leucoaraiose e infartos subcorticais ou corticais) (CDR = 0,5 e 1) (n = 8) e CN, analisando os três metabólitos no CP, com os seguintes resultados para Naa/Cr: CN = 1,53 (0,13) *vs.* DA = 1,42 (0,12) *vs.* DV = 1,43 (0,13); para Co/Cr: CN = 0,66 (0,08) *vs.* DA = 0,69 (0,08) *vs.* DV = 0,69 (0,11), e mI/Cr: CN = 0,65 (0,08) *vs.* DA = 0,73 (0,11) *vs.* DV = 0,64 (0,08). Observaram que os pacientes com DV (e DA) mostraram valores equivalentes entre si e tendência a níveis de Naa/Cr menores que os normais. Quanto à Co/Cr, os valores não se mostraram alterados, havendo aumento do mI/Cr na DA.

Shiino *et al.*<sup>29</sup> estudaram casos de DVIS (DV subcortical) (n = 7), DA e CN, observando diminuição do Naa/Cr nos HC e CP nos quadros demenciais, mais marcante na DA; o mI/Cr mostrou-se aumentado na DA, mas não na DV. Consideraram que a diferença do mI nos HC e CP parece refletir mecanismos diferentes.

Outros estudos sobre o tema não incluíram HC e CP no material, com voxels na substância branca supraventricular<sup>22</sup>, médio-occipital<sup>33</sup>, médio-parietocipital<sup>34</sup>, médio-frontal e médio-parietal e na substância

branca frontal e parietal<sup>16</sup>. Além desses estudos, pode ser citado, considerando o HC, um outro<sup>1</sup> com casos de demência (DA) e comprometimento cognitivo, sem e com presença de lacunas como componente vascular.

Pode-se observar que os estudos da literatura internacional foram realizados com amostras muito reduzidas de casos de DV. As regiões analisadas não foram constantes, como estudos analisando HC unilateral apenas, CP apenas, CP e HC unilateral, CP e HC bilateral. Alguns estudos foram acompanhados com foco em outras regiões. Não foram sempre estudados todos os metabólitos. A apreciação de tais resultados, apesar de as amostras não serem inteiramente comparáveis, permite observar que alguns valores da presente análise encontram-se na faixa intermediária entre CN e DA, à semelhança do encontrado entre os estudos mencionados, embora com variações que podem ser atribuídas aos equipamentos, aplicativos e amostras diferentes.

Assim, diante de um quadro de CCV subcortical, com possível participação de DA, é necessário identificar o quanto contribuem as duas patologias na formação do quadro demencial. A <sup>1</sup>HMRs, obtida na mesma ocasião da aquisição das imagens convencionais, pode ser um recurso adicional válido no diagnóstico dessa questão<sup>20</sup>. Relacionando a dimensão dos hipocampus com os resultados da espectroscopia dos HC e do CP, é possível sugerir que é menos provável ao grHC [0+1] e é mais provável ao grHC [2+3] ter DA associada, isto é, CCV + DA, ou um quadro misto. Tal informação pode ser útil para melhor entendimento do quadro clínico e planejamento terapêutico mais adequado.

Podem ser mencionados dois aspectos que podem ser vistos como limitantes. O primeiro corresponde à dificuldade de obter de modo constante os espectros hipocampais por causa de sua não obtenção ou de sua degradação, decorrente de homogeneidade inadequada do campo magnético no volume localizado (artefatos de movimentos, próteses bucais etc.), com necessidade de excluir número não desprezível de casos, conforme já mencionado.

O segundo se refere ao fato de a presente amostra não contar, em princípio, com valores normais, pois o estudo foi realizado em casos definidos pela leucoaraiose observada por neuroimagem (Fazekas modificado = 3). Portanto, não se pode deixar de considerar possível alteração dos hipocampus por conta de

condição vascular e de suas consequências<sup>2,21</sup>. Desse modo, na presente análise, não há um grupo controle convencional para estabelecer comparação. Tal aspecto virá a ser contemplado oportunamente.

## CONCLUSÃO

A avaliação por espectroscopia de prótons (<sup>1</sup>HMRS) dos HC e do CP tem sido pouco utilizada nos estudos de CCV, conforme visto na literatura internacional. Considerando que essa categoria de quadros cognitivos ligados à DCV frequentemente coexiste com a patologia de DA, constituindo formas mistas (CCV + DA), torna-se necessária a análise dos hipocampos (e do cíngulo posterior). A estimativa das dimensões dos hipocampos pode ser realizada, por exemplo, por avaliação visual. Entretanto, já foi visto que no CCV subcortical estes podem encontrar-se com dimensões reduzidas devido a causas vasculares e suas consequências, e não necessariamente neurodegenerativas. A avaliação dos valores de metabólitos (Naa/Cr, Co/Cr e mI/Cr) dos HC e do CP por <sup>1</sup>HMRS, mais estudados na DA, possibilita analisar o grau de perda neuronal, assim como alterações neuroglicais e de membrana dessas regiões. Tais alterações foram encontradas no presente estudo. Mesmo considerando que os espectros hipocampais não tenham sido obtidos em todos os casos, por fatores diversos, os que se apresentaram adequados para análise não deixam de contribuir para a obtenção de informação relevante. Assim, podem ser obtidas informações na CCV quanto à integridade dessas regiões, obtendo-se dados adicionais para melhor distinguir os quadros do espectro CCV subcortical, isto é, qual a contribuição dessas duas patologias (CCV e DA), caso haja, ao comprometimento cognitivo, de modo a planejar melhor terapêutica apropriada.

## REFERÊNCIAS

- Capizzano AA, Schuff N, Amend DL, et al. Subcortical ischemic vascular dementia: assessment with quantitative MR imaging and <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21:621-30.
- Cho H, Kwon JH, Seo HJ. Medial temporal lobe atrophy in vascular dementia: visual temporal lobe rating scale. *Arch Geront Geriatr.* 2009;48:415-8.
- Chui H. Dementia due to subcortical ischaemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40-51.
- De Leon M, Convit A, De Santi S, et al. Contribution of structural neuroimaging to the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 1997;9(Suppl 1):183-90.
- Du AT, Schuff N, Laakso MP, et al. Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology.* 2002;58:1635-41.
- Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, et al. Espectroscopia de prótons (<sup>1</sup>H) por ressonância magnética, neuroquímica cerebral e diagnóstico de doenças neurológicas. *Rev Bras Neurol.* 2000;36(1):11-25.
- Engelhardt E, Moreira DM, Laks L, et al. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr.* 2001;59:865-70.
- Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, et al. Alzheimer's disease and proton magnetic resonance spectroscopy of limbic regions: a suggestion of a clinical-spectroscopic staging. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:195-200.
- Engelhardt E, Moreira DM, Rozenthal M. <sup>1</sup>H-MRS de regiões límbicas e o estágio CDR 0.5/CCL: resultados preliminares/<sup>1</sup>H-MRS of limbic regions and CDR 0.5/MCI stage: preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005;63:18.
- Engelhardt E, Moreira DM. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética – Aplicação no diagnóstico de doenças neurológicas. In: Bottino C, Blay S, Laks J, editors. *Demência e transtornos cognitivos em idosos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 119-32.
- Engelhardt E, Tocquer C, André C, et al. Demência vascular: critérios diagnósticos e exames complementares. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(Suppl 1):49-77.
- Gattringer T, Enzinger C, Ropele S, et al. Vascular risk factors, white matter hyperintensities and hippocampal volume in normal elderly individuals. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33:29-34.
- Gouw AA, Van der Flier VW, Van Straaten ECW, et al. Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol.* 2006;253(9):1189-96.
- Hachinski V. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia.* 1994;5(3-4):130-2.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006;37(9):2220-41.
- Herminghaus S, Frölich L, Gorriz C, et al. Brain metabolism in Alzheimer disease and vascular dementia assessed by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res.* 2003;123:183-90.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. The rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;51:993-9.
- Kantarci K, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, a <sup>1</sup>H MRS study. *Neurology.* 2000;55:210-7.
- Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, et al. Spectroscopy in common dementias. *Neurology.* 2004;63:1393-8.
- Kantarci K. <sup>1</sup>H Magnetic resonance spectroscopy in dementia. *Br J Radiol.* 2007;80:S146-52.
- Kril JJ, Patel S, Harding AJ, et al. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:747-51.
- MacKay S, Meyerhoff DJ, Constans JM, et al. Regional gray and white matter metabolite differences in subjects with AD, with subcortical ischemic vascular dementia, and elderly controls with <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Arch Neurol.* 1996;53(2):167-74.
- Martínez-Bisbal MC, Arana E, Martí-Bonmatí L, et al. Cognitive impairment: classification by <sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol.* 2004;11:187-93.

24. Rockwood K, Howard K, MacKnight C, et al. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*. 1999;18:248-54.
25. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-60.
26. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002;1:426-36.
27. Ross AJ, Sachdev PS. Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;44(2-3):83-102.
28. Shiino A, Matsuda M, Morikawa S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy with dementia. *Surg Neurol*. 1993;39:143-7.
29. Shiino A, Watanabe T, Shirakashi Y, et al. The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(5):805-15.
30. Schuff N, Capizzano AA, Du AT, et al. Different patterns of N-acetylaspartate loss in subcortical ischemic vascular dementia and AD. *Neurology*. 2003;61(3):358-64.
31. van Straaten EC, Fazekas F, Rostrup E, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*. 2006;37:836-40.
32. VassarStats Statistical Computation Web Site.mht. Site: [<http://www.vassarstats.net/>]
33. Waldman ADB, Rai GS, McConnell JR, et al. Clinical brain proton magnetic resonance spectroscopy for management of Alzheimer's and sub-cortical ischemic vascular dementia in older people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002;35:137-42.
34. 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;45:507-12.