

ACTUALIZACION POR TEMAS

SPECT cerebral y enfermedad de Alzheimer: una revisión

Marisol Castañeda*
 Juan Carlos García**
 José Antonio García**
 Luis Miguel Gutierrez***
 Feggy Ostrosky*

Summary

The Single Photon Emission Tomography (SPECT) is one of the recent neuroimaging techniques that contributes with information about the regional cerebral blood flow (rCBF). The present paper presents a description of the SPECT methodology and reviews the contribution of cerebral SPECT studies in Alzheimer's Disease (AD). Several studies have shown a pattern of bilateral parietotemporal hypoperfusion in AD. This pattern of rCBF enables to distinguish between AD and normal subjects with a sensibility of 70% to 100%, and a specificity of 87% to 100%. The SPECT is also a fundamental technique for the differential diagnosis for AD and other dementias like vascular dementia, Parkinson's Disease, Huntington Disease and others. Several studies have shown an association between neuropsychological performance and rCBF, specially when studying patients with language impairments, apraxia, semantic memory impairments and attentional deficits. SPECT imaging studies conducted while the patient is engaged in a cognitive task or under sensory stimulation are referred to as *activation studies*. Activation studies afford unique opportunities to explore brain metabolic changes related to specific cognitive operations and to establish hypothesis of the neural networks supporting very discrete cognitive functions. We conclude that SPECT has the necessary potential to become a reliable diagnostic and research instrument for AD.

Key words: SPECT, Alzheimer's Disease, functional neuroimaging, neuropsychological assessment, activation studies.

Resumen

La tomografía por emisión de fotón unico (SPECT) es una técnica funcional que aporta información sobre el flujo san-

guíneo regional cerebral (FSRC). En el presente trabajo se describe y se revisa la contribución del SPECT a la investigación de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Esta técnica demuestra que disminuye el FSRC temporoparietal bilateral, pero no las regiones sensoriomotora y occipital. Estos hallazgos permiten distinguir a los pacientes con EA de los sujetos normales con una confiabilidad diagnóstica del 98%. El SPECT también es útil en el diagnóstico diferencial de la EA, de la demencia vascular, de la Enfermedad de Huntington y de la Enfermedad de Parkinson, entre otras. En el campo experimental se ha correlacionado la evaluación neuropsicológica con el FSRC, encontrando asociaciones significativas en las regiones que intervienen en las alteraciones de lenguaje, atención y memoria semántica. Los estudios de SPECT cerebral realizados mientras se resuelven tareas cognitivas o con estimulación sensorial permiten detectar cambios en el FSRC de las áreas que intervienen, por lo que es posible establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a estas funciones. Se concluye que la técnica de SPECT puede convertirse en un instrumento confiable de monitoreo diagnóstico e investigación de la EA.

Palabras clave: SPECT, Enfermedad de Alzheimer, neuroimagen funcional, evaluación neuropsicológica, estudios de activación.

Introducción

Los avances tecnológicos y científicos han contribuido al notable desarrollo de las técnicas de neuroimagen, específicamente en las áreas de diagnóstico, pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento; específicamente, aporta información sobre las alteraciones con base en su patofisiología; ayuda a evaluar las recaídas y la recurrencia de la enfermedad, a identificar a los sujetos en riesgo de desarrollar alteraciones antes de que se expresen en su conducta, e identifica las redes neurofuncionales específicas que participan en la respuesta a las tareas de activación cognoscitiva, emocional o farmacológica (71,72). Dentro de las técnicas de neuroimagen cerebral funcional se encuentran la tomografía por emisión de positrones (TEP), la tomografía por emisión de fotón unico (SPECT) y la reso-

*Departamento de Psicofisiología. Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Edif. C, 3er piso Av. Universidad 3004, Copilco Universidad. Coyoacan, 04510, México, D.F.

**Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco. Del. Tlalpan, 14370, México, D.F.

***Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga no. 15. Col. Sección 16, 14370, México, D.F.

nancia magnética funcional (RMF). El SPECT ha vuelto a emplearse gracias a la introducción de los radiofármacos estables, inocuos y capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, lo que permite conocer la biodistribución del mismo en función del flujo sanguíneo cerebral. También aporta información para elaborar el diagnóstico en las etapas tempranas de la Enfermedad de Alzheimer (EA) y permite investigar la cognición humana. El presente trabajo describe la utilidad del SPECT cerebral en el diagnóstico y evolución de la EA y en el diagnóstico diferencial y, finalmente, revisa los estudios que correlacionan a la SPECT con la evaluación neuropsicológica y los estudios de activación.

SPECT: adquisición y procesamiento de datos

El SPECT es una técnica de carácter *funcional* que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco, cuya captación por el tejido encefálico aporta información cualitativa y semicuantitativa del FSRC. Recientemente se han incorporado radioligandos específicos para estudiar los receptores y los neurotransmisores del sistema nervioso central, pero aún no se encuentran disponibles en nuestro país (33,39,51,54). La perfusión cerebral se evalúa por medio de la concentración regional de compuestos biológicos marcados con isótopos radioactivos, los cuales atraviesan la barrera hematoencefálica intacta y se distribuyen en proporción al FSRC. Los compuestos radiactivos permanecen atrapados en la sustancia gris del cerebro emitiendo rayos gamma que son captados por un sistema detector especializado que permite integrar imágenes. Las moléculas del radiofármaco administrado permanecen en el cerebro el tiempo suficiente para obtener el registro tardío (hasta 4 horas) sin que se observen cambios significativos en su distribución. Veinticuatro horas antes de someterse a este estudio se debe suspender el consumo de cafeína, nicotina y alcohol, y si es posible, también de los medicamentos que puedan alterar el FSRC. El día del estudio se canaliza una vía venosa 10 minutos antes de administrar el radiofármaco, para disminuir la ansiedad y crear condiciones de relajación. Durante ese tiempo y 10 minutos después de su administración, el paciente debe permanecer en estado de relajación en un área libre de estímulos visuales, auditivos y táctiles, a una temperatura adecuada y con luz tenue. Al empezar el estudio se recuesta al paciente en la camilla del equipo, orientando su cabeza al eje orbitomeatal, en donde se fija. El cabezal de la gammacámara gira en un ángulo de 360° alrededor de la cabeza del paciente, obteniendo un mínimo de 64 proyecciones angulares. El tiempo aproximado de adquisición es de 20 a 30 minutos en los sistemas con detectores múltiples, y de 30 a 40 minutos en los detectores únicos. Se obtienen cortes coronales, sagitales y transversales del cerebro, permitiendo la reconstrucción de imágenes con una resolución de 4 a 10 mm. Las imágenes reconstruidas se representan utilizando espectros de color en los que las zonas en colores "cálidos" (amarillo, naranja y rojo) representan la máxima fijación o hiperperfusión del fármaco, y las zonas en colores "fríos" (azul, verde y vio-

leta) representan las zonas con poca fijación o hipoperfusión. Para analizar las imágenes es aconsejable contar con información sobre los procedimientos morfológicos (como la TC o la RM) para poder hacer una valoración óptima y la probable fusión de imágenes.

Radiofármacos

Los radiofármacos de perfusión cerebral contienen moléculas biológicamente activas que unidas a los radioisótopos de uso clínico pueden atravesar la barrera hematoencefálica intacta, y se distribuyen en diferentes estructuras corticales y subcorticales proporcionalmente a su flujo sanguíneo. Para realizar estudios de SPECT cerebral actualmente se encuentran disponibles radiofármacos, como el 133-Xenón (133Xe), la I-123 N-isopropil4-yodoanfetamina (I-123 IMP), el Tc99m-d,l-hexametilpropilnamino-oxima (Tc99m-HMPAO) y el Tc99m-dímero de etil-cisteinato (Tc99m-ECD) (2,3,30,75).

El 133Xe es un gas inerte que debido a su cinética y baja dosis de irradiación permite obtener valores absolutos de flujo sanguíneo cerebral y realizar múltiples exploraciones en diferentes situaciones el mismo día del estudio. Tiene el inconveniente de requerir instrumentación y equipo especial para su manejo, emite rayos gamma de baja energía (80keV), por lo que las imágenes son de baja resolución.

La 1123-IMP es una monoamina basada en análogos de la amfetamina que se concentra en el cerebro atravesando la barrera hematoencefálica por difusión simple. La extracción cerebral es casi total, sin embargo su distribución no es exclusiva del cerebro, pues 80% de la dosis inyectada se deposita inicialmente en el pulmón, 12% en el hígado y entre 6 y 8% en el cerebro. En función del tiempo hay una salida de la actividad pulmonar al torrente circulatorio, y 1 hora después de la inyección hay actividad residual (redistribución tardía) en el cerebro. La energía del rayo gamma emitida es de 159 keV, por lo que las imágenes obtenidas son de buena calidad. Desgraciadamente, se produce en ciclotrón, por lo que no está disponible en nuestro país, y debido a que su vida media es de 13 horas no es factible importarlo sin que pierda gran parte de su actividad.

El Tc99m-HMPAO es un compuesto lipofílico ampliamente utilizado en el estudio de la perfusión cerebral. Muestra una rápida y elevada eficiencia de extracción cerebral que alcanza en un minuto el 5% de la dosis inyectada. Sale lentamente del tejido cerebral, menos de 1% por hora, sin que se redistribuya posteriormente. Esto permite contar con un amplio margen de tiempo para adquirir las imágenes sin que se modifique la proporción de fijación. Sin embargo su inestabilidad limita su disponibilidad, pues debe administrarse como máximo 30 minutos después de prepararla, y no debe emplearse después de este tiempo.

El Tc99m-ECD es un trazador que presenta características farmacocinéticas y de distribución cerebral semejantes a las del Tc99m-HMPAO, con dos ventajas adicionales que lo hacen ideal para los estudios de perfusión cerebral: mayor tiempo de estabilidad *in vitro* (6 horas) y una rápida extracción sanguínea de los

metabolitos polares. De esta manera, se produce un incremento progresivo de la proporción de la actividad cerebral de ECD respecto a la actividad de fondo extracerebral que favorece el contraste de la imagen.

Estudios de SPECT cerebral en condiciones de reposo

Esta modalidad permite monitorear la concentración cerebral del radiofármaco mientras el sujeto permanece recostado en un ambiente sin estimulación. Bajo estas condiciones se efectúa la distribución simétrica bilateral del FSRC en los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital, y en el cerebelo (fig. 1A) (15,38,42, 43,51,58,74,79). Otros estudios en los que el sujeto recibe estimulación luminosa, describen hiperperfusión en la corteza visual y en el cerebelo, así como una ligera disminución en los ganglios basales y cortezas temporal, frontal y parietal (32).

Las investigaciones sobre la EA con SPECT cerebral se han dirigido a estudiar las deficiencias funcionales asociadas con esta enfermedad y a aportar datos que auxilien al diagnóstico. La incidencia de la demencia de tipo Alzheimer (DTA) es del 2 al 4% en la población mayor de 65 años, y va aumentando con la edad hasta alcanzar 20% o más en los sujetos mayores de 85 años (1). Su inicio es insidioso, y en las etapas tempranas suele confundirse con los procesos relacionados con el envejecimiento normal. Las alteraciones cognitivas aisladas son las primeras manifestaciones; las más comunes son las alteraciones de la memoria, particularmente de la memoria semántica (12,13,53,57,80). En las etapas avanzadas, las alteraciones se acentúan y se extienden hacia otros dominios cognoscitivos y conductuales, como la inteligencia, la orientación, el lenguaje, las habilidades visoespaciales y la personalidad (66,80). Hasta la fecha, la EA se diagnostica como "posible" o "probable", de acuerdo con los criterios establecidos por el *National Institute on Communicative Disorders and Stroke*, y *The Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (46). El diagnóstico definitivo de EA se hace por medio de un análisis histopatológico del tejido cerebral, el cual debe demostrar placas seniles y marañas neurofibrilares distribuidas en la corteza cerebral, particularmente en las áreas límbicas, como el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala, así como en áreas de la neocorteza (49).

Los hallazgos característicos del SPECT cerebral en etapas tempranas de la EA, son la hipoperfusión parietotemporal bilateral con poca participación en las regiones sensoriomotriz y occipital (figura 1B). Este patrón perfusorio ha permitido distinguir a los pacientes con EA de los sujetos normales, con una sensibilidad de 70% a 100%, una especificidad de 87% a 100% y una confianza diagnóstica de 98% (18,61). En las etapas avanzadas, además de la hipoperfusión parietotemporal se reduce el flujo sanguíneo en las áreas de la corteza frontal, parietal y occipital (76,79) (figura 1C).

Diversos estudios han evaluado la capacidad del SPECT como herramienta diagnóstica en las etapas tempranas de la EA (17,44,62). McMurdo y cols. (47)

evaluaron a 26 pacientes con diagnóstico clínico de EA, de los cuales 15 mostraron hipoperfusión bilateral temporoparietal; 4, perfusión normal; 4, evidencia de episodios isquémicos, y 3 hipoperfusión frontal con un FSRC temporoparietal normal. Mueller y cols. (50) dividieron a 27 pacientes diagnosticados con los criterios del NINCDS-ADRDA y con los puntajes obtenidos en la Escala de Demencia del Blessed, en severa (n=17) o leve/moderada (n=10). Al incorporar los resultados obtenidos con el SPECT fue posible diagnosticar a 100% de los pacientes con alteraciones severas y a 80% de los pacientes con alteraciones leves/moderadas. En un estudio posterior, Johnson y cols. (37) aportaron 20 vectores de SPECT como predictores preclínicos del desarrollo de la EA. Con los puntajes de estos vectores fue posible distinguir cuatro grupos (n=152): a) sujetos normales, b) sujetos con EA "dudosa", c) sujetos con EA dudosa que desarrollaron la enfermedad en un año y e) sujetos con diagnóstico clínico de EA. En el grupo de sujetos con EA dudosa que desarrollaron la enfermedad se observó una marcada hipoperfusión en el complejo hipocámpico-amigdalode, en el cíngulo posterior, y en el tálamo y en el cíngulo anteriores. Basados en estos hallazgos, concluyeron que un predictor preclínico involucra la alteración de una red cerebral importante para los procesos de la memoria, que puede afectarse desde las primeras etapas de la EA.

El SPECT se ha empleado en varias investigaciones, para el diagnóstico diferencial de las demencias, describiéndose algunos patrones de perfusión característica. En las de origen vascular se observan zonas únicas o múltiples de hipoperfusión en forma de cuña o semicirculares, que se pueden encontrar en cualquier región de la corteza cerebral (21,48,69). En la enfermedad de Parkinson los resultados son variables, ya que el FSRC varía de acuerdo con el nivel de L-dopa, la presencia o ausencia de demencia y la severidad de la misma. En etapas tempranas se observa hipoperfusión en los núcleos caudados y en el tálamo, interviniendo otras áreas conforme progresa la enfermedad (5,6,14,27, 36,59). En los pacientes con Enfermedad de Huntington se ha descrito hipoperfusión de los ganglios basales, específicamente en los núcleos caudados (23,68). En la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se observa hipoperfusión cortical de los lóbulos frontales y parietales (29). Los pacientes con demencia por SIDA presentan un patrón variable: se ha descrito hipoperfusión cortical y subcortical asimétrica, además de hipoperfusión temporoparietal bilateral o patrones atípicos (31,60). Los pacientes con depresión muestran decremento en el FSRC en la corteza prefrontal y en el sistema límbico y paralímbico (22,33,55). Vasile y cols. (73) describieron a 14 ancianos deprimidos con hipoperfusión significativa en la región frontal lateral, y menos significativa en las regiones temporal lateral y medial.

Los estudios de SPECT y la correlación neuropsicológica

En numerosos estudios se correlaciona el funcionamiento cerebral con la ejecución neuropsicológica en la EA (4,7,8,19,28,35,41,52,61,64,65,67,70,77,81). Las

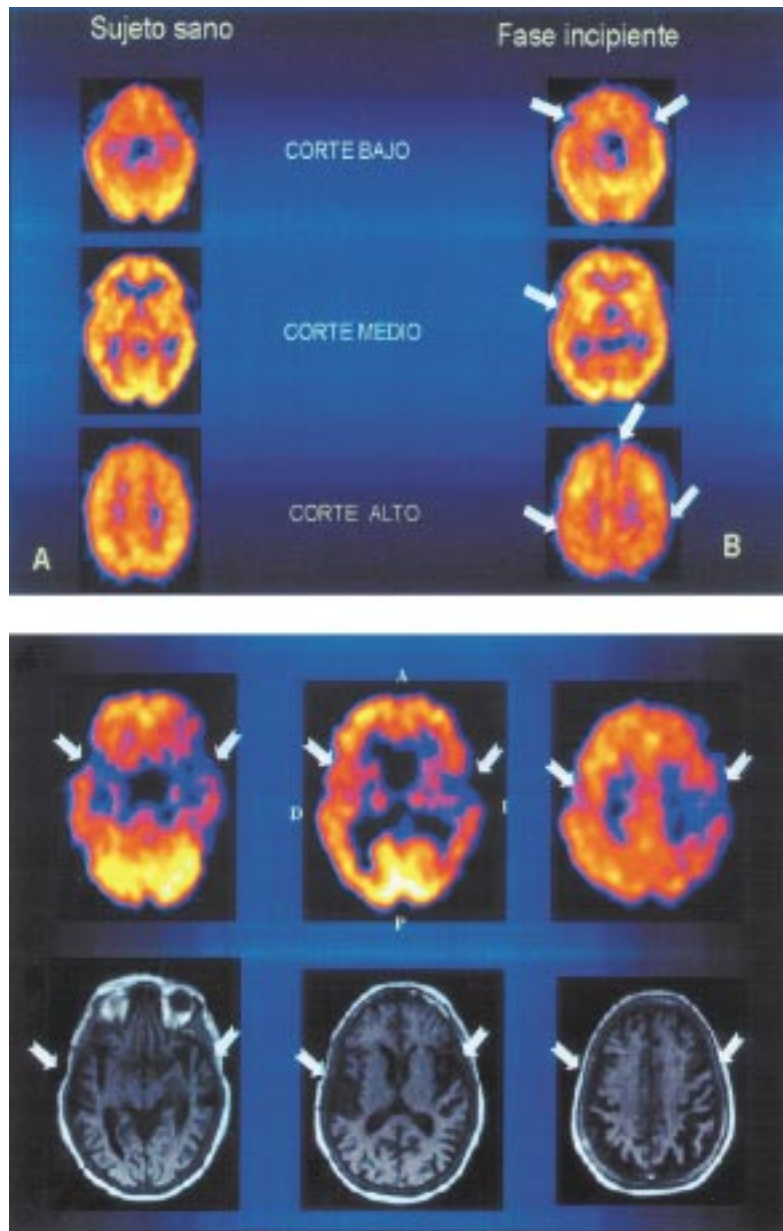


Figura 1. A) Se muestra corte transversal bajo, medio y alto. Perfusión cortical y subcortical simétrica en sujeto sano. B) Hipoperfusión temporo-parietal bilateral a nivel de corte bajo y medio en paciente con EA incipiente. Reforzamiento de cisura y surcos interhemisféricos que sugiere atrofia frontal en el corte alto. C) Imagen de paciente con EA en etapas avanzadas. Hipoperfusión temporoparietal bilateral y prominente atrofia cortical observada en la resonancia magnética.

alteraciones de lenguaje, como la falta de denominación y de fluidez verbal, se relacionan con la reducción del FSRC en el hemisferio izquierdo (56), y la apraxia visoespacial se relaciona con la hipoperfusión en el hemisferio derecho (61). En los estudios de SPECT y de PET (16,24,25,45). Se observa que en los pacientes con alteración de la memoria semántica disminuye el FSRC en las regiones temporal superior y parietal inferior el hemisferio izquierdo. La ejecución de las tareas de atención espacial se ha relacionado con la hipoperfusión parietal derecha, y las tareas de atención selectiva con la disminución del FSRC del lóbulo parietal izquierdo (8). Burns y cols. (9) encontraron hipoperfusión en las regiones temporoparietales rela-

cionadas con los puntajes MMSE, con la limitante de que las funciones cognitivas evaluadas por esta prueba son globales y no incluyen medidas específicas de la memoria. En estudios posteriores se encontró una correlación significativa entre la hipoperfusión en los lóbulos temporales y la ejecución en las pruebas específicas de la memoria, como el *California Verbal Learning Test* (19,36,81).

Estudios de activación cerebral con SPECT

Estos estudios se hacen mientras el sujeto resuelve una tarea cognoscitiva o se encuentra bajo estimulación sensorial. Los estudios de activación en los sujetos

normales han permitido establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a diversas funciones cognoscitivas, y en los pacientes con demencia se ha investigado la capacidad residual del cerebro para compensar las lesiones, así como la integridad del sistema afectado por la enfermedad cuando se le pide que ejecute tareas cognoscitivas. Esta modalidad de estudio requiere contar con un estudio base y un estudio experimental que pueden hacerse en la misma sesión con dosis divididas del radiofármaco, o bien, en distintos días con dosis completas. La duración de las tareas es de 5' aproximadamente, y la inyección se aplica desde el principio hasta 1.5 minutos después de empezar la tarea; se toman las imágenes del SPECT aproximadamente 30 minutos después de la inyección. Hasta la fecha muy pocos estudios de activación han analizado la EA. Riddle y cols. (63) estudiaron a 10 pacientes con DTA y a 9 controles durante una tarea de repetición de palabras y una tarea de memoria de reconocimiento. Observaron activación en las regiones frontal, temporal y parietal en ambos grupos durante la tarea de repetición, y en la de reconocimiento observaron activación de la región dorsolateral del lóbulo frontal y del cíngulo anterior en el grupo control, pero no en el grupo de pacientes. Cardebat y cols. (10) indicaron que en un paciente con atrofia temporal inferior izquierda hubo activación de la corteza temporal medial posterior del hemisferio izquierdo durante el procesamiento de una tarea de memoria episódica, y actividad del área frontal inferior izquierda durante una tarea de memoria semántica. En un estudio posterior, Cardebat y cols. (11) observaron diferencias en el FSRC durante una tarea de memoria episódica verbal en un grupo de 17 pacientes con EA y 20 ancianos normales, utilizando

^{133}Xe en tres situaciones experimentales: en condición de reposo, durante la escucha pasiva y en la memorización de palabras. En el grupo control reportaron activación en las regiones corticales y subcorticales izquierdas durante la tarea de memorización, mientras que en el grupo de pacientes observaron hipoperfusión temporal-occipital y temporal medial superior del hemisferio izquierdo.

Conclusión

El SPECT es una herramienta diagnóstica importante para la evaluación de la EA. Los patrones de alteración en el FSRC descritos hasta la fecha nos ayudan en la detección temprana de esta enfermedad así como en el diagnóstico diferencial de otras causas de demencia. Su mayor utilidad es en el ámbito clínico, ya que arroja un alto porcentaje de sensibilidad y especificidad diagnóstica. Si se combinan los hallazgos del SPECT en la modalidad de reposo y de activación, en los estudios morfológicos y en la evaluación neuropsicológica, se puede hacer un mapa preciso de la topografía de la disfunción cerebral. Finalmente, la técnica del SPECT que se lleva a cabo con un buen control de calidad en todos sus aspectos es una herramienta potencial para la evaluación diagnóstica y pronóstica del paciente con EA, así como una aportación valiosa en la investigación de esta enfermedad.

Agradecimiento

Apoyo de CONACYT. Proyecto 27699-H.

REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: DSM-IV. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Ed. Masson, México, 1996.
2. ARBIZU J, GARCIA-VELLOSO M: Radiotrazadores en SPECT cerebral. *Rev Neurol*, 22:s19-s26, 1994.
3. ASENBAUM S, BRÜCKE T, PIRKER W, PIETRZYK U, PODREKA I: Imaging of cerebral blood flow with technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD: a comparison. *J Nuc Med*, 39:613-618, 1998.
4. BARTENSTEIN P, MINOSHIMA S, HIRSCH C, BUCH K, WILLOCH F, MOSCH D, SCHAD D, SCHWAIGER M, KURZ A: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med*, 38(7):1095-1101, 1997.
5. BLESER R: PET and SPECT in Parkinson's disease. *Rev Neurol*, 25(suppl. 2):s147-s150, 1997.
6. BROOKS C: PET and SPECT studies in Parkinson's disease. *Bailliere's Clin Neurol*, 6:69-87, 1997.
7. BROWN D, HUNTER R, WYPER D, PATTERSON J, KELLY R, MONTALDI D, McCULLOCH J: Longitudinal changes in cognitive function and regional cerebral function in Alzheimer's disease: a spect blood flow study. *J Psychiatr Res*, 30(2):109-126, 1996.
8. BUCK B, BLACK S, BEHRMANN M, CALDWELL C, BRONSKILL M: Spatial and object based attentional deficits in Alzheimer's disease. *Brain*, 120(7):1229-1244, 1997.
9. BURNS A, PHILPOT M, COSTA D, EIL P, LEVY R: The investigation of Alzheimer's disease with SPECT. *J Neurology Neurosurg Psych*, 52:248-253, 1989.
10. CARDEBAT D, DEMONET J, CELSIS P, PUEL M: Living/nonliving dissociation in a case of semantic dementia: a SPECT activation study. *Neuropsychologia*, 34:1175-1179, 1996.
11. CARDEBAT D, DEMONET J, PUEL M, AGNIEL A, VIALIARD G, CELSIS P: Brain correlates of memory processes in patients with Dementia of Alzheimer's Type: a SPECT activation study. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 18:457-462, 1998.
12. CASTAÑEDA M, OSTROSKY-SOLIS F, PEREZ M, RANGEL L, BOBES M: Electrophysiological assessment of semantic memory in Alzheimer's disease. *Salud Mental*, 22:1-6, 1999.
13. CASTAÑEDA M, OSTROSKY F, PEREZ M, BOBES M, RANGEL L: ERP assessment of semantic memory in Alzheimer's disease. *International J Psychophys*, 27(3):201-214, 1997.
14. COSTA D, ELL P, BURNS A, PHILPOT M, LEVY R: CBF tomograms with (99mTc) HMPAO in patients with dementia (Alzheimer type and HIV) and Parkinson's disease- initial results. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 8:(s109-s115), 1988.
15. DAVIS P, MIRRA S, ALAZRAKI N: The brain in older persons with and without dementia: findings on MR, PET, and SPECT images. *Am J Roentgenol*, 162:1261-1278, 1994.
16. DEMONET J, CHOLLER F, RAMSAY S: The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, 115:1753-1768, 1992.
17. De KOSKY S, WHIH W, SCHMITT F, COUPAL J, KIRKPATRICK C: Assessing utility of single photon

- emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. *Alzheimer Disease Assoc Disorder*, 4:14-23, 1990.
18. DEWAN M, GUPTA S: Toward a definite diagnosis of Alzheimer's disease. *Compreh Psychiatry*, 33:282-290, 1992.
 19. EBERLING J, REED B, BAKER M, JAGUST W: Cognitive correlates of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 50:761-766, 1993.
 20. FOX N, WARRINGTON W, SEIFFER A, AGNEW S, ROSSOR M: Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, 121:1631-1639, 1998.
 21. GEMMELL H, SHARP P, SMITH F, BESSON J, EBMEIER K, DAVIDSON J, EVANS N, ROEDA D, NEWTON R, MALLARD J: Cerebral blood flow measured by SPECT as a diagnostic tool in the study of dementia. *Psychiatry Res*, 29:327-329, 1989.
 22. GEORGE M, KETTER T, POST R: Prefrontal cortex dysfunction in clinical depression. *Depression*, 2(2):59-72, 1994.
 23. GOMEZ-TORTOSA E, ARIAS-NAVALON J, Del BARRIO A, BARROSO-FERNANDEZ T, PARDO-PARDO C, SANCHEZ M, GARCIA J: Relation between frontal lobe blood flow and cognitive performance in Huntington's disease. *Neurologia*, 11:251-256, 1996.
 24. GRAY K, CUMMINGS J: Neuroimaging in dementia. En: *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*. Kertesz A (ed.), Academic Press, Nueva York, 1994.
 25. GROSSMAN M, PAYER F, ONIXHI K, WHITE T, MORRISON D, D'ESPOSITO M, ROBINSON K, ALAUI A: Constraints on the cerebral basis for semantic processing from neuroimaging studies of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63:152-158, 1993.
 26. HANYU H, ARAI H, ABE S, IWAMOTO T, TAKASAKI M, KATSUNUMA H, SUZUKI T, ABE K, AMINO S: Cerebrocerebellar relationships in normal subjects and patients with dementia of the Alzheimer type: a SPECT study. *Ann Nucl Med*, 7:45-50, 1993.
 27. HERHOLZ K: PET evaluation of drugs in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Drug Inf*, 31(3):1035-1044, 1997.
 28. HIRSCH C, BARTENSTEIN P, MINOSHIMA S, MOSCH D, WILLOCH F, BUCH K, SCHAD D, SCHWAIGER M, KURZ A: Reduction of regional cerebral blood flow and cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: evaluation of an observer independent analytic approach. *Dementia Geriatr Cogn Disord*, 8(2):98-104, 1997.
 29. HOLMAN B: Perfusion and receptor SPECT in the dementias George Taplin Memorial lecture. *J Nuc Med*, 27:855-860, 1986.
 30. HOLMAN L, DEVOUS M: Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nuc Med*, 33:1888-1904, 1992.
 31. HOLMAN B, GARADA B, JOHNSON K: A comparison of brain perfusion SPECT in cocaine abuse and AIDS. *J Nuc Med*, 29:1312-1315, 1992.
 32. HOLMAN B, Van HEERTUM R, JUNI J: Functional brain imaging in neurology and psychiatry. RSNA categorical course in diagnostic radiology. *Nuclear Medicine*, 51-63, 1996.
 33. ITO H, KAWASHIMA R, AWATA S: Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. *J Nuc Med*, 37:410-414, 1996.
 34. JAGUST W: Functional imaging patterns in Alzheimer's disease. Relationships to neurobiology. *Ann New York Acad Sci*, 777:30-36, 1996.
 35. JAGUST W, EBERLING J, REED B, MATHIS C, BUDINGER T: Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann New York Acad Sci*, 826:254-262, 1997.
 36. JAGUST W, REED B, MARTIN E, EBERLING J, NELSON A: Cognitive function and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Brain*, 115:521-537, 1992.
 37. JOHNSON K, JONES K, HOLMAN B, BECKER J, SPIERS P, SATLIN A, ALBERT M: Preclinical prediction of Alzheimer's disease using SPECT. *Neurology*, 50(6):1563-1571, 1998.
 38. JOHNSON K, KIJEWski M, BECHER J, GARADA B, STALIN A, HOLMAN B: Quantitative brain SPECT in Alzheimer's disease and normal aging. *J Nuc Med*, 34:2044-2048, 1993.
 39. KAGELES L, MANN J: In vivo imaging of neurotransmitter systems using radiolabeled receptor ligands. *Neuropsychopharmacology*, 17:293-307, 1997.
 40. KARBE H, KERTESZ A, DAVIS J, KEMP B, PRATO F, NICHOLSON R: Quantification of functional deficit in Alzheimer's disease using a computer assisted mapping program for 99mTc-HMPAO SPECT. *Neuroradiology*, 36:1-6, 1994.
 41. KLINGELHOFER J, MATZANDER G, WITTICH I, SANDER D, CONDRAD B: Intracranial flow parameters during changes in cerebral function and cognitive cerebral performance. *Nervenarzt*, 67:283-293, 1996.
 42. KOBAYASHI A, ITO M, SHIRAIISHI H, KISHI K, SEJIMA H, HANEDA N, UCHIDA N, SUGIMURA K: A quantitative study of regional cerebral blood flow in childhood using 123I-IMP SPECT: with emphasis on age-related changes. *No To Hattatsu*, 28:501-507, 1996.
 43. KOYAMA M, KAWASHIMA R, ITO H, ONO S, SATO K, GOTO R, KINOMURA S, YOSHIOKA S, SATO T, FUKUDA H: Spect imaging in normal subjects with technetium-99m-HMPAO and technetium-99mECD. *J Nuc Med*, 38:587-591, 1997.
 44. LAVENU I, PASQUIER F, LEBERT F, JACOB B, PETIT H: Association between medial temporal lobe atrophy on CT and parietotemporal uptake decrease on SPECT in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63:441-445, 1997.
 45. MAZOYER B, TZOURINO N, FRAK V: The cortical representation of speech. *J Cognitive Neurosci*, 5:467-479, 1993.
 46. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE K, STADLAN E: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34:939-944, 1984.
 47. MCMURDO M, GRANT D, KENNEDY N, GILCHRIST J, FINDLEY D, MCLENNAN J: The value of HMPAO SPECT scanning in the diagnosis of early Alzheimer's disease in patients attending a memory clinic. *Nucl Med Commun*, 15(6):405-409, 1994.
 48. MIELKE R, HEISS W: Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm Suppl*, 53:237-250, 1998.
 49. MIRRA S, HART M, TERRY R: Making the diagnosis of Alzheimer's disease: a primer for practicing pathologists. *Arch Pathology Lab Med*, 117:132-144, 1993.
 50. MUELLER S, JOHNSON K, HAMIL D, ENGLISH R, NAGEL S, ICHISE M: Assessment of I-123 IMP SPECT in mild/moderate and severe Alzheimer's disease. Harvard Medical School, Boston, *J Nuc Med*, 27:889, 1986.
 51. MOZLEY P, KIM H, GUR R, TATSCH K, MUENZ K, McELGIN W, KUNG M, MU M, MYERS A, KUNG H: Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nucl Med*, 37:1965-1970, 1996.
 52. NADEAU S, CROSSON B: A guide to the functional imaging of cognitive processes. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 8:143-162, 1995.
 53. NEBES R: Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull*, 106:377-394, 1989.
 54. NORDBERG A: In vivo detection of neurotransmitter changes in Alzheimer's disease. *Ann New York Acad Sci*, 695:27-33, 1993.
 55. O'CONNELL R, Van HEERTUM R, BILLICK S, HOLT A, GONZALEZ A, NOTARDONATO H: Single photon emission computed tomography (SPECT) with 123I-IMP in the differential diagnosis of psychiatric disorders. *J Neuropsychiatry*, 1:145-153, 1989.
 56. OSIMANI A, ICHISE M, CHUNG D, POGUE J, FREEDMAN M: SPECT for differential diagnosis of dementia and

- correlation of RCBF with cognitive impairment. *Canad J Neurology Sci*, 21:104-111, 1994.
57. OSTROSKY-SOLIS F, CASTAÑEDA M, CASTILLO G, PEREZ M: Cognitive brain activity in Alzheimer's disease: Electrophysiological response during picture semantic categorization. *J International Neuropsychol Soc*, 4:415-425, 1998.
 58. PARNETTI K, LOWENTHAL D, PRESCIUTTI O, PELLICCIOLI G, PALUMBO R, GOBBY G, CHIARNINI P, PALUMBO B, TARDUCCI R, SENIN U: LH-MRS, MRI based hippocampal volumetry, and 99mTcHMPAO SPECT in normal aging, age-associated memory impairment, and probable Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 44:133-138, 1996.
 59. PIZZOLATO G, DAM M, BORSATO N: 99m-Tc-HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 8:s101-s108, 1988.
 60. POHL P, VOGL G, FILL H, ROSSLER H, ZANGERLE R: Single photon emission tomography in AIDS dementia complex. *J Nuc Med*, 29:1382-1386, 1988.
 61. POSTIGLIONE A, LASSEN N, HOLMAN B: Cerebral blood flow in patients with dementia of Alzheimer's type. *Aging-Milano*, 5:19-26, 1993.
 62. REED B, JAGUST W, SEA-B J: Memory and regional cerebral blood flow in mildly symptomatic Alzheimer's disease. *Neurology*, 39:1537-1539, 1989.
 63. RIDDLE W, O'CARROLL R, DOUGALL N, VanBECK M, MURRAY C, CURRAN S, EBMEIER K, GOODWIN G: A single photon emission computerised tomography study of regional brain function underlying verbal memory in patients with Alzheimer's type dementia. *Br J Psychiatry*, 163:166-172, 1993.
 64. RITCHIE K: Neuropsychological assessment in Alzheimer's disease: current status and future directions. *Intern Psychogeriatrics*, 9(suppl. 1):95-104, 1997.
 65. SABBAGH M, LYNN P, JHINGRAN S, MASSMAN P, VILLANUEVA J, OLUP J, DOODY R: Correlations between SPECT regional cerebral blood flow and psychometric testing in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9(1):68-74, 1997.
 66. SIEGLER I, WELSH K, DAWSON D, FILLENBAUM G, EARL N, KAPLAN E, CLARK C: Ratings of personality change in patients being evaluated for memory disorders. *Alzheimer's Disease Assoc Dis*, 3:240-250, 1991.
 67. SCHMIDTKE K, WALLESCHE C: Dementia research and neuropsychology. *Aktuel Neurol*, 21:66-73, 1994.
 68. SMITH F, BESSON J, GEMMELL H, SHARP P: The use of technetium-99m-HMPAO in the assessment of patients with dementia and other neuropsychiatric conditions. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 8:116-122, 1988.
 69. STEINLING M, KOLESNIKOV H, LHULLIER C, FRACKOWIAK R: Functional imaging in vascular dementia. *Circ Metab Cerveau*, 12:129-138, 1995.
 70. SOININEN H, HELKALA E, KUIKKA J, HARTIKAINEN P, LEHTOVIERTA M, RIEKKINEN P: Regional cerebral blood flow measured by (99m) Tc HMPAO SPECT differs in subgroups of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Parkinson's Dis Dementia Sect*, 9(2):95-109, 1995.
 71. TRIVEDI M, HUSAIN M: Brain spect in mood disorders. En: *Neuroimaging I: Basic Science*. Bigler E (Ed.), Plenum Press, Nueva York, 1996.
 72. TRIVEDI M, HUSAIN M, DEVOUS M: Functional brain imaging: SPECT basic and technical considerations. En: *Neuroimaging I: Basic Science*. Bigler E (Ed.), Plenum Press, Nueva York, 1996.
 73. VASILE R, SCHWARTZ R, GARADA B, HOLMAN B, ALPERT M, DAVIDSON P, SCHILDKRAUT J: Focal cerebral perfusion defects demonstrated by 99mTc-hexamethylpropyleneamine oxime SPECT in elderly depressed patients. *Psychiatry Res*, 31:59-70, 1996.
 74. VAN DYCK C, SEIBLY J, MALISON R, LARUELLE M, WALLACE E, ZOGHBI S, ZEA-PONCE I, BALDWIN R, CHARNEY D, HOFFER P: Age related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123 beta CITSPECT. *J Nuc Med*, 36:1175-1181, 1995.
 75. VAN HEERTUM R: Brain SPECT imaging and psychiatry. *J Clin Psychiatry*, 53:7-12, 1992.
 76. VELAKOULIS D, LLOYD J: The role of SPECT scanning in a neuropsychiatry unit. *Aust New Zealand J Psychiatry*, 32:511-522, 1998.
 77. VILLA G, CAPP A, TAVOLOZZA M, GAINOTTY G, GIORDANO A, CALCAGNI M, DEROSI G: Neuropsychological tests and (ppm)Tc HMPAO SPECT in the diagnosis of Alzheimer's dementia. *J Neurol*, 242:359-366, 1995.
 78. WALDEMAR G: Functional brain imaging with SPECT in normal aging and dementia. Methodological, pathophysiological, and diagnostic aspects. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 7:89-130, 1995.
 79. WALDEMAR G, BRUIIN P, KRISTENSEN M, JOHNSEN A, PAULSON O, LASSEN N: Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: A (99m)Tc-d,1HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:285-295, 1994.
 80. WELSH D, BUTTERS N, HUGHES J, MOHS R, HEYMAN A: Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurology*, 48:278-281, 1991.
 81. WOLFE N, REED B, EBERLING J, JAGUST W: Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomography predicts the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52:257-262, 1995.

DIRECTORIO DEL INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA

- Dr. Ramón de la Fuente
Director Emérito
- Dr. Gerardo Heinze Martín
Director General
- Dr. Humberto Nicolini S.
Jefe de la División de Investigaciones Clínicas
- Dr. Augusto Fernández-Guardiola
Jefe de la División de Investigaciones en Neurociencias
- Dra. Ma. Elena Medina-Mora
Jefe de la División de Investigaciones Epidemiológicas y Sociales
- Dr. José García Marín
Jefe de la División de Servicios Clínicos
- Dra. Blanca E. Vargas
Jefe de la División de Enseñanza