

# DETERIORO COGNOSCITIVO INCIPIENTE: UN ESTUDIO CON SPECT DE ACTIVACIÓN Y NEUROPSICOLOGÍA

Marisol Castañeda\*, Feggy Ostrosky-Solis\*, Juan Carlos García Reyna\*\*, José Antonio García Marín\*\*, Luis Miguel Gutiérrez\*\*\*, Verónica Medina\*\*\*\*, Gerardo Heinze Martín\*\*

## SUMMARY

Mild cognitive impairment (MCI) is a borderline condition between normal aging and dementia and is characterized by subjective complaints of memory impairments that go beyond those expected considering age and education. Yet subjects are not demented, and their functional status remains intact (Peterson et al. 1999). It is suspected that this group includes a substantial number of patients with pre-clinical Alzheimer's Disease(AD), since the follow-up of this group indicates a conversion rate from MCI to AD of 12 to 25% per year and 50% convert in 5 years. Normal controls by contrast, convert to AD on an average of 1-5% per year, depending on age. The identification of people at potential risk of dementia, could be helped by an early therapeutic intervention and also, it may lessen distress for both patient and family, minimize the risk of accidents, and perhaps even prevent the onset of the dementing process itself.

Neuropsychological assessment is relevant to make a differential diagnosis between normal and pathological aging, to distinguish between different types of dementia, to define the patterns of strength and weakness and to suggest the likely pattern of underlying cerebral pathology. The Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) is one of the recent neuroimaging techniques that contribute with information about the regional blood flow. Several studies of regional blood flow in AD patients demonstrate relative temporal and parietal hypoperfusion in AD. SPECT imaging 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. Recent functional neuroimaging studies used during cognitive tasks have added to our understanding of the neural anatomy of cognition in both normal and pathological states; therefore the application of this technique to the study of patients with mild cognitive impairment could provide additional information for the early

identification of this disease. Although activation studies have been used with EA, there are very few studies that have used activation methods to study MCI. Using SPECT, Riddle et al. (1993) studied ten patients with EA and nine age-matched normal controls with a verbal memory activation task and found significant differences between the groups only during the activation task.

Since the differential diagnosis between normal aging, MCI and depression is still a matter of controversy, activation studies could provide objective data for the early and objective diagnosis of this group. We performed SPECT perfusion imaging during a basal and during a recognition verbal memory task in a group of normal and MCI subjects. Twenty-three subjects were studied ten controls and thirteen with MCI, matched by age and education. Patients and controls were not receiving psychotropic drugs. The Clinical Memory Unit and the Geriatric Service, of the Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran of Mexico City referred the subjects.

The diagnosis of MCI was made if the patients met the following criteria: 1) memory complaint confirmed by a relative, 2) normal activities of daily living, 3) normal general cognitive function confirmed by Neuropsychological Testing, with scores within 1.00 to 1.5 deviation below the norms on the Brief Neuropsychological Test for Spanish Speaking Subjects (NEUROPSI) and on the NEUROPSI Attention and Memory Test, 4) not demented according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Fourth Edition, and the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders of Association criteria respectively. Control subjects were chosen from the community population of individuals receiving general medical examination or among those who were related to patients. Patients and controls gave written consent.

Neuropsychological assessment was carried out one week before the scanning. SPECT studies were carried out in the Department of Nuclear Medicine of The National Institute of Psychiatry with a Single Slice, multi-detector, three-head scanner (Siemens)

\*Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

\*\* Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

\*\*\* Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran.

\*\*\*\* Universidad Autónoma Metropolitana. Plantel Iztapalapa.

Correspondencia: Dra. Feggy Ostrosky-Solis, Laboratorio de Neuropsicología y de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México. Rivera de Cupia 110-71, Lomas de Reforma, 11930, México, D.F. Teléfono: (5) 251-76-56. Fax (5)550-25-60. E-mail: feggy@servidor.unam.mx

Recibido primera versión: 18 de octubre de 2002. Recibido segunda versión: 2 de mayo de 2003. Aceptado: 11 de junio de 2003.

with 70 multiplexors per detector. Tc99m-ECD was used as tracer.

Following the paradigm proposed by Riddle et al. (1993) a verbal memory task was implemented. Stimuli included:

- a) list of stimuli with "yes" "no", previously recorded by a feminine voice, with a rate of presentation of 1 each 5 seconds,
- b) a list of 10 high frequency words for Spanish language was presented for as many trials as required for five out of ten words to be recalled. The recognition component of the test was performed 5 minutes after,
- c) a recognition list which comprised 50 words —10 target— words repeated twice and at random, and 30 semantically and phonetically similar distractor words. Subjects were asked to respond "yes" or "no" according to whether they recognized the word. The recognition score was calculated by awarding +1 for a correct recognition, -1 for an incorrect recognition and 0 for a failed recognition. Maximum score was +20, the minimum -30.

Each of the subjects was scanned on the same morning using a split-dose of Tc99m-ECD tracer. An in-dwelling intravenous catheter was inserted in an arm vein 15-20 minutes before the first injection of tracer (250 MBq). During injection and for five minutes afterwards, patients were reclining with eyes covered with patches and ears unplugged; background noise was minimal.

For the baseline condition, the first injection of tracer was given over 30 seconds while subject repeated "yes" or "no" after the voice previously recorded, at a rate of 1 per second over 5 minutes beginning 1 minute before the injection. The subject was then scanned.

For the activation condition, before the second injection of a tracer (again 250MBq) all subjects were given up to 5 presentations of the 10 word list, until 5 words had been recalled. Beginning 15 seconds before the second injection of tracer, recognition of the 10 words from the 50 word recognition list was tested over 4 minutes at a rate of 1 word per 5 seconds. Subjects again responded "yes" (for a target word) or "no" (for a non-target word), so that simple verbal output was identical between the comparison conditions. Duration of each condition was approximately 15 minutes. State anxiety levels were assessed by administration of the Alderly Park State Anxiety Questionnaire (Walker, 1990) 5 minutes after each injection.

The regions of interest that were analyzed included: In the lower cut: anterior cingulate, frontal, superior temporal, mid-temporal, posterior cingulate and occipital. In the upper cut: Anterior cingulate, frontal parietal, posterior cingulate and occipital, and the subcortical regions analyzed were: caudate, putamen and thalamus. The cerebellum was chosen for normalization. In each region pixel counts were performed. Activation indexes were calculated according to the following formula: Basal R=basal count/ basal cerebellum. Activation R=activation count-basal activation/basal cerebellum. Activation Index =(Activation R-Basal R)/(Activation R+ Basal R).

The significance of changes in tracer uptake between baseline and activation conditions for individual regions of interest within each group was assessed using paired Student's t -tests. With the index obtain with the formula, a Student-T test for independent samples was used to compare MCI and control subjects.

During the SPECT studies three cases with multifarts were detected, and therefore were eliminated from the MCI sample.

No significant differences were found in the learning of the word list, the control group had an average of 9.2 (1.2) out of 10 words, and the MCI obtained an average of 9.0 (1.0) out of 10 words. The control group achieved a recall of five words within

five presentations and the MCI group within the seventh presentation. Nevertheless no significant differences were found in the recognition list. Performance list was more variable and with higher rate of errors in the MCI group than controls.

Control subjects showed significant increases in uptake during the recognition tasks in several regions, including: In the lower cut: right anterior cingulate, right and left superior temporal, mid-temporal, left posterior cingulate. In the upper cut: right parietal, right posterior cingulate, right and left putamen, right thalamus. The MCI subjects showed differences in several subcortical structures including the right and left thalamus and left caudate nucleus in the lower cut.

A great deal of interest has been generated concerning the topic of a boundary or transitional state between normal aging and dementia of the Alzheimer type. This condition has received several descriptors including mild cognitive impairment, incipient dementia, and isolated memory impairment. Although the criteria for MCI have been accepted, the operationalization of these criteria can be challenging. In the present study, although no significant differences were found in the total learning of the word list, and differences were related to the rate of learning, the control group achieved a recall of five words within five presentations and the MCI group within the seventh presentation. During the SPECT activation task, significant differences between groups were found specifically in subcortical regions. Regional blood flow is tightly coupled to local neural demands for glucose. Changes in the pattern of regional cerebral perfusion thus provide an index of cerebral metabolic activity. At baseline, uptake tracer was almost identical in MCI subjects and controls whereas during the activation task the control subjects showed significant activation effects while MCI showed hipoperfusion of several subcortical structures including the left thalamus and caudate nucleus. Similar findings were reported by Riddle et al. (1993) who found bilateral activation of the frontal cortex, anterior cingulate and left parietal in normal controls but not in patients with AD during the same recognition memory task. In previous studies of regional glucose metabolism with Positron Emission Tomography (PET), subcortical abnormalities appear to precede cognitive impairment. It suggests that a gradual phase of neuronal degeneration can be detected and precede clinical diagnosis by many years. It has been reported that there exists a period of several years between detectable disease and clinical diagnosis; this offers the possibility of therapeutic intervention at a stage when most cognitive functions are still preserved. Therefore it opens the possibility for disease onset to be postponed or perhaps even avoided. The dividing line between normal physiological evolution and disease will continue to be difficult to define, and although this is a transversal study with a very small sample, results are encouraging since by performing it together with the neuropsychological testing SPECT studies, it might help to identify preclinical stages of dementia.

**Key words:** Dementia, mild cognitive impairment, SPECT, activation, Alzheimer's disease, functional neuroimaging

## RESUMEN

El Deterioro Cognoscitivo Incipiente (DCI) es un estado de transición entre los cambios del funcionamiento mental en el envejecimiento normal y la demencia. Este estado se caracteriza por una pérdida subjetiva de la memoria que no concuerda ni con la edad ni con el nivel educativo de la persona cuyo desempeño de las

actividades cotidianas no obstante, se mantiene. Se sospecha que este grupo incluye un número importante de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (EA) ya que, en el seguimiento de estos individuos se ha encontrado una tasa de conversión de DCI a EA de 12 a 25% por año y de 50% de conversión en 5 años, mientras que el promedio de conversión de la población control es de 1-5% por año, dependiendo de la edad. De ahí que el diagnóstico oportuno y temprano de casos con DCI sea de alta relevancia para poder implementar terapias encaminadas a detener el progreso de la enfermedad.

Uno de los problemas en el diagnóstico del DCI es la diferencia tan sutil que existe entre los cambios cognoscitivos que se presentan tanto en el proceso de envejecimiento normal como en el envejecimiento patológico. En la mayoría de los individuos de edad avanzada se observan cambios cognoscitivos que alteran los procesos de atención, memoria, lenguaje, percepción, etc., por lo que el diagnóstico diferencial que permite distinguir el envejecimiento normal de los cambios asociados a los procesos demenciales, representa un problema central tanto para su emisión como para las posibilidades de tratamiento. Hoy en día es importante combinar métodos y técnicas de estudio que aporten datos complementarios para establecer el diagnóstico clínico.

Actualmente, las técnicas de neuroimagen se han utilizado como una herramienta para identificar casos con DCI y explorar la posibilidad de detectar sujetos que presentan una mayor probabilidad de desarrollar la EA. La Tomografía por Emisión de Fotón Único (SPECT) es una técnica de carácter funcional que permite obtener imágenes tomográficas de la distribución tridimensional de un radiofármaco, que al ser captado por el tejido encefálico aporta información cualitativa y semicuantitativa del flujo sanguíneo regional cerebral (fsrc). Una modalidad de los estudios de SPECT es la de activación, que se realiza con la intención de estudiar la actividad de las regiones cerebrales en el momento en que el sujeto resuelve una tarea cognoscitiva o cuando se encuentra bajo estimulación sensorial. Los estudios de activación realizados en sujetos normales han permitido establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a diversas funciones cognoscitivas. Esta modalidad requiere contar con un estudio base y un estudio experimental que puede realizarse en la misma sesión con dosis divididas del radiofármaco o bien, en días separados, con dosis completas.

Hasta la fecha se han realizado pocos estudios de SPECT de activación en pacientes con demencia y en sujetos con DCI. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI utilizando un paradigma de SPECT de activación. En él participaron un grupo de 13 sujetos con DCI, evaluados y referidos por el Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubiran de la Cd. de México y otro de 10 sujetos asintomáticos, pareados por edad y escolaridad.

Los estudios de SPECT se llevaron a cabo en el departamento de Medicina Nuclear que depende de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, con un equipo Gamma Cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT marca Siemens con 70 multiplicadores por detector, con colimador neurofocal especialmente diseñado para estudios cerebrales. El medio de contraste empleado fue Tc99m-dímero de etil-cisteinato (Tc99m-ECD).

Se utilizaron los siguientes estímulos: *Lista control*: se grabaron en un cassette 50 estímulos "SI-NO" con una voz femenina y un

tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos. *Lista de palabras de aprendizaje*: se emplearon 10 palabras bisilábicas de uso frecuente en el idioma español, las cuales se presentaron en un máximo de 7 ensayos o hasta garantizar el aprendizaje total de las mismas. *Lista de palabras de reconocimiento*: se grabaron en un cassette 50 palabras bisilábicas, con una voz femenina y con un tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos.

En ésta se incluyeron las palabras de la lista de aprendizaje, en dos ocasiones (n=20), y palabras distractoras (n=30) relacionadas semántica o fonológicamente con las palabras aprendidas. Los estudios de SPECT se realizaron en una sesión de evaluación utilizando dosis divididas del radiofármaco durante dos condiciones: la basal y la de reconocimiento. Durante la condición basal, se proveyó al sujeto de un antifaz y un par de audífonos a través de los cuales escuchó las palabras de la lista control y se le pidió que repitiera "Sí o No". Durante la condición de reconocimiento, sin retirar a los pacientes de la camilla de la gammacámara, se realizaron los ensayos de aprendizaje de una lista de 10 palabras. Terminada esta fase el sujeto permaneció 5 minutos en estado de relajación. Posteriormente escuchó la lista de reconocimiento durante 5 minutos, contestando "SI" ante las palabras aprendidas y "NO" ante las palabras distractoras.

En el grupo control se encontró activación en diversas regiones cerebrales incluyendo el cíngulo posterior y el putamen del hemisferio derecho, mientras que en el grupo DCI se observaron regiones subcorticales hipoactivadas como el tálamo y el caudado izquierdo. Esta alteración en el fsrcc podría estar relacionada con el proceso patofisiológico de la EA y es posible considerarla como importante predictor de las alteraciones cognoscitivas en el DCI. Las regiones subcorticales con menor perfusión pueden estar reflejando entradas aferentes anormales así como la falla neuronal local. Hallazgos patológicos también apoyan la asociación entre la pérdida de terminales sinápticas, las cuales contribuyen a la demanda metabólica local en el deterioro cognoscitivo. Las investigaciones sobre el DCI ayudarán a identificar a los sujetos en riesgo de presentar EA y a desarrollar medios preventivos que permitan al menos retrazar el inicio de esta enfermedad. En estudios previos con Tomografía por Emisión de Positrones (PET) se ha documentado que las anomalías subcorticales preceden a las alteraciones cognoscitivas, lo que sugiere que un proceso gradual de degeneración neuronal precede al diagnóstico clínico varios años antes. Se ha señalado que existe un periodo que abarca varios años comprendidos entre la detección de la enfermedad y el diagnóstico clínico; circunstancia que abre la posibilidad de administrar terapia en una etapa en la que la mayor parte de las funciones cognoscitivas aún se encuentran intactas y que, por lo tanto, ofrece la posibilidad de posponer el inicio de la enfermedad o quizás de evitarla.

La línea entre la evolución fisiológica normal asociada con el envejecimiento y la enfermedad, aún es muy tenue y difícil de establecer. A pesar de que este es un estudio transversal que se llevó a cabo con una muestra pequeña, los resultados señalan la posibilidad de utilizar la valoración neuropsicológica y el SPECT de activación para la identificación de las etapas pre-clínicas de la demencia.

**Palabras clave:** SPECT, deterioro cognoscitivo incipiente, enfermedad de Alzheimer, neuroimagen funcional.

## INTRODUCCIÓN

El DCI es una condición que se caracteriza por presentar problemas de memoria sin que se observen signos de otras alteraciones en las funciones cognoscitivas. Petersen y cols. (1999) sugieren que el diagnóstico de esta condición puede emitirse considerando los siguientes criterios: 1) que el sujeto presente quejas subjetivas de fallas en la memoria confirmadas por un familiar, 2) que presente una disminución en la ejecución de la memoria en pruebas estandarizadas, 3) que presente un nivel normal en las funciones cognoscitivas generales, 4) que mantenga las actividades sociales y laborales y 5) que no presente demencia.

Al realizar un seguimiento de sujetos con DCI, Petersen y cols. (1999) estudiaron a un grupo compuesto por 76 personas con dicho padecimiento, 106 con EA leve y 234 con memoria normal, en el que emplearon una batería de test específicos de memoria y el coeficiente intelectual (CI). Los resultados de las evaluaciones indicaron que los sujetos con DCI presentaban mas similitud con el grupo EA que con el grupo normal; sin embargo, los resultados del CI señalaron que los sujetos con DCI se hallaban más próximos a los sujetos normales que a los pacientes con EA. Durante el análisis longitudinal, estimaron que una proporción significativa de personas mayores de 65 años con DCI desarrolló la EA en una proporción de 12% y 15% durante un año, y de 40% después de tres años, mientras que las personas mayores de 65 años con memoria normal desarrollaron la EA en una proporción de 1% al año o de 3% después de tres años.

La evaluación neuropsicológica de los sujetos con DCI que con el paso del tiempo desarrollan la EA ha señalado que, progresivamente, disminuyen las tareas de memoria episódica verbal, las tareas visoespaciales, el razonamiento abstracto y la fluidez verbal (Small y cols., 1997; Fabrigoule y cols., 1996; Dartigues y cols., 1997; Howieson y cols., 1997; Small y cols., 1997). Linn y cols. (1995) evaluaron neuropsicológicamente a un grupo de sujetos sin demencia y les dieron seguimiento longitudinal hasta por 13 años para poder así establecer la incidencia de casos con probable EA. Los resultados fueron congruentes con los ya documentados anteriormente; se correlacionaron los bajos puntajes en tareas de aprendizaje y memoria inmediata, reproducciones visuales, asociaciones verbales y razonamiento abstracto, con un diagnóstico posterior de probable EA. Con este estudio fue posible señalar que la fase preclínica de la demencia se puede identificar previamente de 1 a 13 años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad. Sin embargo, uno de los problemas en el diagnóstico del DCI es la diferencia sutil que existe entre los cambios cognoscitivos pro-

pios del envejecimiento normal y el envejecimiento patológico. En la mayoría de los individuos de edad avanzada se presentan cambios cognoscitivos que alteran los procesos de atención, memoria, lenguaje, percepción, etc., por lo que el diagnóstico diferencial entre el envejecimiento normal y los cambios asociados a los procesos demenciales, representa un problema central, tanto para el diagnóstico como para las posibilidades de tratamiento. En la actualidad es importante combinar métodos y técnicas de estudio que aporten datos complementarios para establecer el diagnóstico clínico.

## **Tomografía por emisión de un fotón único (SPECT)**

Actualmente, las técnicas de neuroimagen se han utilizado como una herramienta para identificar casos de DCI y explorar la posibilidad de detectar a los sujetos que presentan una mayor probabilidad de desarrollar la EA.

Las técnicas de neuroimagen más utilizadas en el campo de las demencias incluyen la Tomografía Computarizada (TC), la Resonancia Magnética (RM), la Tomografía por Emisión de Positrones (TEP) y la Tomografía por Emisión de Fotón Unico (SPECT). La 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 flujo sanguíneo regional cerebral (fsrc) (Ito y cols., 1996; Kageles y Mann, 1997; Mozley y cols., 1996).

Los estudios de SPECT cerebral y EA documentan la presencia de hipoperfusión parietotemporal bilateral con poca participación en las regiones sensoriomotriz y occipital en etapas tempranas de la demencia. Este patrón perfusorio ha permitido distinguir entre los pacientes con EA y los sujetos normales con una sensibilidad de 70% a 100%, una especificidad de 87% a 100% y una confianza diagnóstica de 98% (Dewan y Gupta, 1992; Postiglione y cols., 1993). En etapas avanzadas de esta enfermedad, además de la hipoperfusión parietotemporal también se involucran las áreas de la corteza frontal, parietal y occipital (Velakoulis y Lloyd, 1998; Waldemar y cols., 1994).

Otra modalidad de los estudios de SPECT es la de activación. Estos estudios se realizan con la intención de observar la actividad de las regiones cerebrales en el momento en que el sujeto resuelve una tarea cognoscitiva o cuando se encuentra bajo estimulación sensorial. Los estudios de activación realizados en sujetos normales han permitido establecer hipótesis sobre las redes neuronales que subyacen a diversas fun-

ciones cognoscitivas. Esta modalidad de estudio requiere contar con un estudio base y con otro experimental que puede realizarse en la misma sesión con dosis divididas del radiofármaco o bien en días separados, con dosis completas. El trabajo con dosis fraccionadas del radiofármaco permite evaluar en una sola sesión la situación basal y la experimental y debido a que se emplea una dosis única, se limita la exposición del paciente al radiofármaco. Sin embargo, la desventaja es que el estudio se alarga y puede producir fatiga, por lo que es necesario mantener la motivación y reducir la fatiga del paciente concediéndole períodos de descanso y haciéndole el registro de la manera más cómoda posible.

Hasta la fecha se han realizado pocos estudios de SPECT de activación en pacientes con demencia y en sujetos con DCI. Riddle y cols. (1993) observaron a un grupo de 10 pacientes con demencia de tipo Alzheimer (DTA) y a 9 sujetos asintomáticos en un estudio de SPECT de activación y memoria verbal. El paradigma consistió en una condición basal al repetir las palabras "sí-no" y una condición de activación que involucraba el reconocimiento de palabras previamente aprendidas (constestando "sí-no") distinguiéndolas de palabras distractoras. Los resultados indicaron que en la tarea basal el radiofármaco se distribuyó en la corteza frontal, temporal y parietal de manera similar en ambos grupos. En la tarea de reconocimiento los sujetos asintomáticos mostraron los efectos de la activación en las regiones frontal, cíngulo anterior y parietal del hemisferio izquierdo además de una disminución en la distribución del radiofármaco en el tálamo. Los pacientes con DTA no mostraron los efectos de la activación. Los únicos cambios significativos fueron pequeños decrementos en la distribución del radiofármaco en el cíngulo. En otro estudio, Cardebat y cols. (1998) mostraron diferencias en el fsrc ante una tarea de memoria episódica verbal en un grupo de 17 pacientes con EA y en 20 sujetos asintomáticos. Implementaron un paradigma de memoria con tres condiciones: reposo, escucha pasiva y memorización de palabras. Los resultados señalaron una mayor perfusión del radiofármaco en las regiones corticales y subcorticales izquierdas durante la condición de memorización en el grupo de sujetos asintomáticos. En el grupo de pacientes observaron una disminución en la perfusión de las regiones temporal-occipital y temporal medial superior del hemisferio izquierdo. Los patrones de distribución del fsrc descritos pueden convertirse en indicadores importantes para la detección temprana de la demencia. Si se combinan estudios de SPECT en modalidad de reposo y activación, estudios morfológicos y la evaluación neuropsicológica, es posible mapear con precisión la topografía de la

disfunción cerebral. Finalmente, la técnica del SPECT llevada a cabo con un buen control de calidad se ha convertido en una herramienta potencial tanto de apoyo diagnóstico como para el pronóstico del paciente con EA. Asimismo, es un aporte valioso en la investigación de esta enfermedad. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI, mediante un paradigma de SPECT de activación.

## METODOLOGÍA

### Sujetos

Participaron en el estudio un grupo de 13 sujetos con DCI, evaluados y referidos por el Servicio de Geriatría del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán de la Cd. De México y otro de 10 sujetos asintomáticos pareados por edad y escolaridad (Cuadro 1). Los criterios de inclusión para el grupo DCI fueron los siguientes: a) quejas subjetivas de deterioro de la memoria, confirmado por un familiar. b) Decremento de 1.5 a 2 desviaciones estándar en los puntajes de pruebas de memoria: NEUROPSI y NEUROPSI atención y memoria (Ostrosky y cols., 1994). c) Presentar puntajes dentro de la norma en la evaluación del funcionamiento cognoscitivo general. d) Permanencia de actividades sociales y ocupacionales. e) No presentar un diagnóstico de demencia probable, de acuerdo a los criterios del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) y la NINCDS-ADRDA (McKhann y cols., 1984). f) Exclusión de otros factores de riesgo de demencia mediante exámenes de laboratorio y tomografía computarizada (TC).

Todos los sujetos que participaron en el estudio firmaron una carta de consentimiento en la que se les explicó el objetivo del presente estudio así como la inocuidad del radiofármaco utilizado.

### Equipo y material

Los estudios de SPECT se llevaron a cabo en el departamento de Medicina Nuclear dependiente de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, con una gamma cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT, mar-

**CUADRO 1**  
Características demográficas de la muestra que participó en el estudio

Grupo	Género	Edad x (d.e.)	Escolaridad x (d.e.)
Control (n=10)	Hombres= 4	Mujeres= 6	60.2 (10.3) 13.4 (3.3)
DCI (n=10)	Hombres= 4	Mujeres= 6	64.8 (5.4) 11.4 (4.7)

ca Siemens, con 70 multiplicadores por detector, con colimador neurofocal. El radiofármaco empleado fue 99m-Tc-dímero de etil-cisteinato (99m-Tc-ECD) Syncor de México S.A. de C.V.

### **Estímulos**

*Lista control:* se grabaron en un cassette 50 estímulos "SI-NO" con una voz femenina y un tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos.

*Lista de palabras de aprendizaje:* se emplearon 10 palabras bisilábicas de uso frecuente en español, por ejemplo "pala", "gato", "noche", "mesa", "luna", las cuales se presentaron en un máximo de 7 ensayos o hasta garantizar el aprendizaje total de las mismas.

*Lista de palabras de reconocimiento:* se grabaron en un cassette 50 palabras bisilábicas con una voz femenina y un tiempo de presentación de una palabra cada cinco segundos. En esta lista se incluyeron en dos ocasiones ( $n=20$ ) las palabras de la lista de aprendizaje y las palabras distractoras ( $n=30$ ) relacionadas con la semántica, por ejemplo "perro" por "gato", "silla" por "mesa", o fonológicamente "bala" por "pala" y "cuna" por "luna", con las palabras aprendidas.

### **Procedimiento**

Los estudios de SPECT cerebral se realizaron en una sesión de evaluación utilizando dosis fraccionadas del radiofármaco durante dos condiciones: basal y de reconocimiento. El día del estudio se le canalizó una vía venosa al sujeto, quien permaneció en estado de relajación dentro de un cuarto libre de estímulos visuales, auditivos y tátiles, con temperatura agradable y luz tenue.

*Condición basal:* Se le colocó un antifaz al sujeto, y se le dio un par de audífonos a través de los cuales escuchó la lista control y se le pidió que repitiera "sí o no". Un minuto después de iniciada la grabación, se administraron 444-555 MBq (12-15 mCi) del radiofármaco. La tarea duró 5 minutos más. Al concluir ésta, el sujeto permaneció 15 minutos en estado de relajación sin estimulación visual ni auditiva y se inició la adquisición del SPECT.

*Condición de reconocimiento:* Se realizaron los ensayos de aprendizaje de una lista de 10 palabras; terminada esta fase el sujeto permaneció 5 minutos en estado de relajación. Posteriormente escuchó la lista de reconocimiento durante 5 minutos, contestando "sí" a las palabras aprendidas y "no" a las palabras distractoras. Un minuto después de iniciada esta tarea se administraron 888-1110 MBq (24-30 mCi) del radiofármaco. Al terminar esta tarea, el sujeto permaneció 15-20 minutos en estado de relajación sin estimulación visual ni auditiva y posteriormente se realizó la segunda adquisición del SPECT. Una vez terminadas cada una de las

condiciones de estudio se recostó al sujeto en la camilla del equipo, orientando su cabeza en el eje orbitomeatal. Cada cabezal de la gammacámara giró en un ángulo de 120°, completando un ángulo de 360° alrededor de la cabeza del paciente. Se obtuvieron 120 proyecciones angulares con un mínimo de 5 millones de cuentas por estudio y éstas fueron las mismas tanto para el estudio basal como para el de activación. El tiempo aproximado de adquisición de los estudios fue de 20 a 30 minutos para la condición basal y de 10 a 15 minutos para la condición de reconocimiento.

### **Recolección de datos**

La reconstrucción de las imágenes se realizó con un filtrado de retroproyección Sheep-logan-hanning 0.9 y se obtuvo una resolución espacial de 9.0 mm. Se hizo corrección de atenuación para cada corte transversal de 0.12 cm<sup>-1</sup>.

Se seleccionaron dos cortes transversos para el trazo manual de áreas de interés: en un corte bajo se ubicaron las regiones del cíngulo anterior, frontal, temporal superior, temporal medial, cíngulo posterior y occipital; las regiones subcorticales que se analizaron fueron las del caudado, putamen y tálamo; en un corte alto se trazaron las regiones del cíngulo anterior, frontal, parietal, cíngulo posterior y occipital. Como región de referencia se consideró al cerebelo. De cada una de estas regiones se obtuvo el número de cuentas por pixel.

### **Análisis de datos**

Se calcularon los índices de activación para cada región de interés, al normalizar las cuentas de la condición de activación, mediante la siguiente fórmula (Busatto y cols., 1995):

$$R_{\text{basal}} = \text{cuenta basal} / \text{cerebro basal} \\ R_{\text{activación}} = (\text{cuenta activación} - \text{cuenta basal}) / \text{cerebro basal}$$

$$\text{Indice de activación} = (R_{\text{activación}} - R_{\text{basal}}) / (R_{\text{activación}} + R_{\text{basal}})$$

### **Ánalisis estadístico**

Con los datos obtenidos en la condición basal y la condición de activación se utilizó un análisis t de Student para muestras relacionadas, con el objeto de estudiar las características de activación en las diversas zonas de interés seleccionadas en cada grupo.

Con los índices obtenidos con la fórmula antes descrita se realizó un análisis t de Student para muestras independientes, para estudiar las características de activación entre el grupo con DCI y el grupo de sujetos

**CUADRO 2**

Resultados conductuales en la fase de aprendizaje. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Variables	Control X (d.e.)	DCI X (d.e.)
Aprendizaje	9.2 (1.2)	9.0 (1.0)
Perseveraciones	0.9 (1.4)	2.0 (1.5)
Primacia	90.4 (25.3)	100.0 (0.0)
Resencia	95.1 (12.8)	90.4 (25.3)

asintomáticos.

## Resultados conductuales

Durante el análisis de los estudios de SPECT se detectaron tres casos de pacientes con evento vascular isquémico múltiple, mismos que fueron descartados de la muestra, por lo que el grupo DCI quedó conformado por 10 sujetos.

El análisis conductual mostró que el grupo control logró una adecuada ejecución con un puntaje medio de 9.2 ( $\pm 1.2$ ) de 10 palabras en la lista de aprendizaje. El grupo DCI logró un puntaje medio de 9.0 ( $\pm 1.0$ ) de 10, lo que demuestra una adecuada ejecución de aprendizaje. El aprendizaje se logró en el ensayo 5 en el grupo control y en el ensayo 7 en el grupo DCI. Cualitativamente, se observó un efecto de primacía y perseverancia en el grupo con DCI. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables; en el Cuadro 2 se muestran estos resultados. En la tarea de reconocimiento, el grupo control logró una ejecución con un puntaje medio de 18.4 ( $\pm 2.5$ ) de 20 palabras en la lista de reconocimiento. El grupo DCI logró un puntaje medio de 17.4 ( $\pm 3.1$ ) de 20. El grupo DCI cometió más errores que el grupo control durante el reconocimiento, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables. En el cuadro 3 se muestran estos resultados.

## Resultados de SPECT en el grupo control

Se identificaron diversas regiones de interés que mostraron diferencias estadísticamente significativas comparando la condición basal y la condición de activación. Estas diferencias se observaron en las regiones siguientes: cíngulo anterior derecho del corte bajo ( $t=2.55$ ,  $P<.044$ ); cíngulo posterior derecho del corte bajo ( $t=3.46$ ,  $P<.013$ ); cíngulo posterior izquierdo del corte bajo ( $t=2.50$ ,  $P<.047$ ); temporal superior derecho del corte bajo ( $t=2.75$ ,  $P<.033$ ); temporal superior izquierdo del corte bajo ( $t=2.57$ ,  $P<.042$ ); cíngulo

posterior derecho en el corte alto ( $t=2.58$ ,  $P<.042$ ); parietal derecho en el corte alto ( $t=3.36$ ,  $P<.015$ ); putamen derecho ( $t=3.44$ ,  $P<.014$ ); putamen izquierdo ( $t=7.43$ ,  $P<.000$ ) y tálamo derecho ( $t=6.25$ ,  $P<.001$ ). En el cuadro 3 se muestran estos resultados. Los datos también señalaron una irrigación sanguínea normal en el resto de las regiones cerebrales estudiadas. Algunas regiones mostraron efectos de hipoactivación (menor flujo sanguíneo cerebral) como el tálamo izquierdo y el derecho, el cíngulo posterior izquierdo, el cíngulo anterior derecho, el putamen izquierdo y el parietal derecho. Otras regiones mostraron efectos de hiperactivación (mayor flujo sanguíneo cerebral) como el cíngulo posterior derecho en los cortes alto y bajo y el putamen derecho (figura 1).

## Resultados de SPECT en el grupo DCI

Se identificaron algunas regiones que mostraron diferencias estadísticamente significativas, al comparar la condición basal y la condición de activación. Estas diferencias se observaron en el caudado izquierdo en corte bajo ( $t=2.77$ ,  $P<.032$ ), el tálamo derecho en corte bajo ( $t=2.65$ ,  $P<.038$ ) y el tálamo izquierdo en corte bajo ( $t=2.93$ ,  $P<.026$ ).

Estas regiones mostraron hipoactivación al comparar los puntajes con respecto al cerebelo (figura 2).

## SPECT de activación en el grupo control y el grupo DCI

Por medio del análisis estadístico con t de Student para muestras independientes se identificaron algunas regiones cerebrales que mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la condición de activación entre el grupo control y el grupo DCI. Estas diferencias se observaron en el cíngulo posterior derecho del corte alto ( $F=5.950$ ,  $P<.033$ ), el cíngulo posterior izquierdo en corte alto ( $F=7.754$ ,  $P<.018$ ), el putamen izquierdo ( $F=8.373$ ,  $P<.013$ ) y el tálamo derecho ( $F=5.008$ ,  $P<.045$ ). Estos datos demostraron una mayor actividad en el cíngulo posterior derecho e izquierdo en el grupo DCI, mientras que en el grupo control se observó mayor actividad en el putamen izquierdo y en el tálamo derecho.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la activación funcional de las estructuras córtico-subcorticales que subyacen al DCI por medio de la técnica del SPECT de activación, durante una tarea de memoria verbal de reconocimiento.

**CUADRO 3**

Resultados conductuales en la fase de reconocimiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Variables	Control X (d.e.)	DCI X (d.e.)
Reconocimiento	18.4 (2.5)	17.4 (3.1)
Errores	1.5 (2.5)	2.6 (3.1)

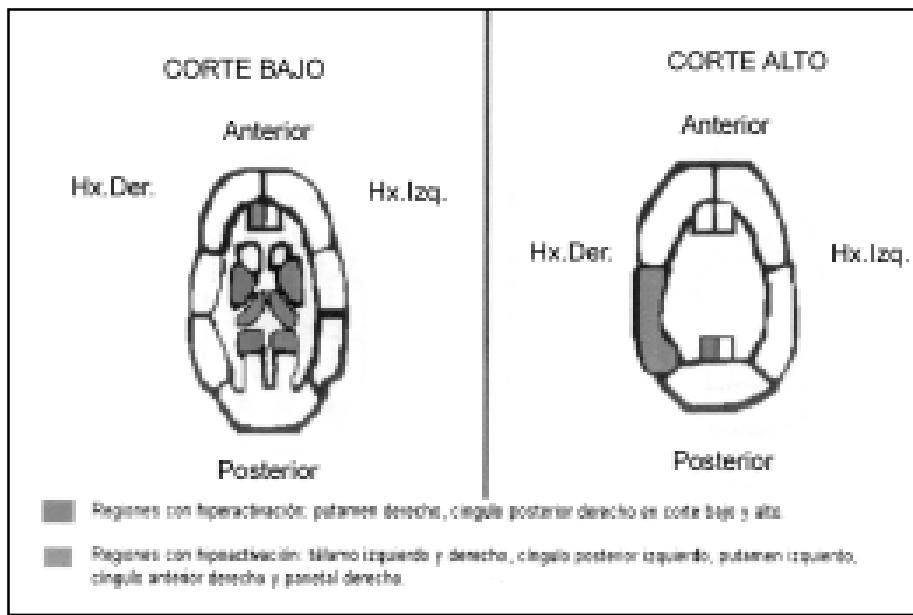


Fig. 1.

Los resultados confirmaron que existen cambios entre la condición basal y la de reconocimiento en el fsrc, en un grupo de sujetos con DCI y un grupo de sujetos asintomáticos. El análisis estadístico mostró cambios significativos del fsrc en el grupo control con una mayor perfusión en las regiones subcorticales en el putamen derecho y en el cíngulo posterior derecho. Estos resultados de activación concuerdan con anteriores estudios de activación en sujetos que resuelven una tarea de memoria. Backman y cols.(1999) documentaron que había actividad bilateral en la corteza

prefrontal dorsolateral y orbital, el precuneus izquierdo y el cerebro derecho durante la resolución de una tarea de memoria; asimismo observaron un decremento en el temporal izquierdo. Riddle y cols. (1993) también demostraron la activación en la corteza frontal dorsolateral, el cíngulo anterior y el parietal izquierdo durante la resolución de una tarea de memoria de reconocimiento. La activación de estas áreas indica que una larga red cerebral se encuentra involucrada en las funciones de evocación de la memoria episódica. El grupo de DCI mostró menor perfusión del radiofá-

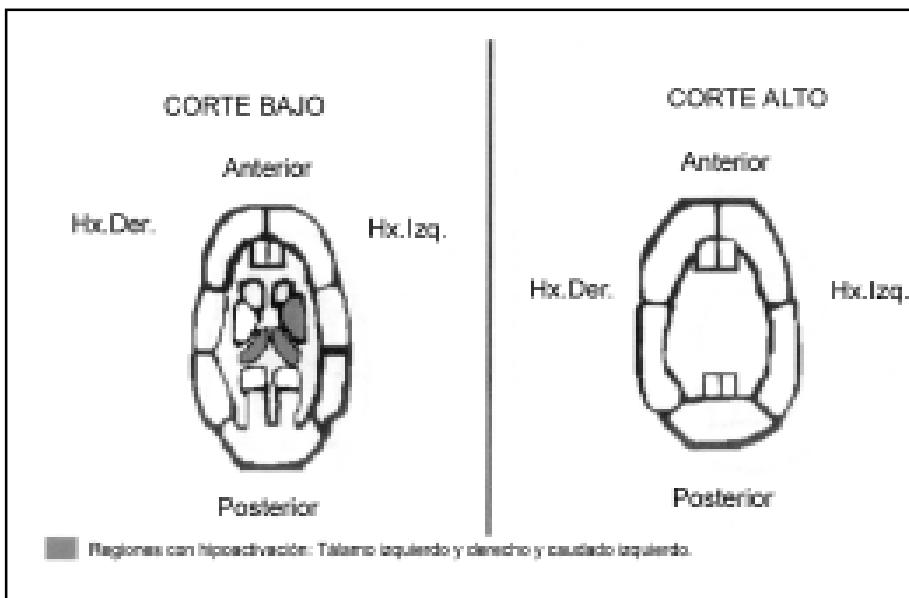


Fig. 2.

maco en las regiones del tálamo bilateral y en el caudado izquierdo. En estudios recientes también se documentan resultados de disminución en la perfusión. Kogure y cols. (2000) observaron disminución en la perfusión en el cíngulo posterior, el precuneus, el hipocampo izquierdo y el giro hippocampal ante una tarea de memoria verbal en un grupo de sujetos con DCI. Riddle y cols. (1993) señalaron regiones con menor perfusión, en las regiones subcorticales del cerebro, especialmente del hemisferio izquierdo. Esta alteración en el fsrc podría estar relacionada muy de cerca con el proceso patofisiológico de la Enfermedad de Alzheimer y es posible considerarla como importante predictor de las alteraciones cognoscitivas en el DCI (Hunter y cols., 1989; Riddle y cols., 1993). Las regiones subcorticales con menor perfusión pueden estar reflejando entradas aferentes anormales así como una falla neuronal local. Hallazgos patológicos también apoyan la asociación entre la pérdida de terminales sinápticas, las cuales contribuyen a la demanda metabólica local en el caso del deterioro cognoscitivo (Armstrong, 1996; Haug, 1983; Price, 1991). Los cambios histopatológicos involucran la acumulación de placas neuríticas, ovillos neurofibrilares intracelulares, degeneración granulovacuolar y angiopatía amiloide que se inician en el córtex entorrial, de ahí pasan a otras áreas del lóbulo temporal medial, incluyendo al hipocampo, la amígdala y el giro parahipocámpico.

Posteriormente, las lesiones se extienden a las áreas parietotemporal y frontal. Esta neurodegeneración altera también el funcionamiento de diversos sistemas de neurotransmisores como los sistemas colinérgico, adrenérgico y serotonínérigo, especialmente el del sistema colinérgico que se considera como la base neuroquímica de las funciones de la memoria. Las regiones subcorticales y el área del sistema límbico que incluye la amígdala y el hipocampo, poseen altas concentraciones de axones colinérgicos, seguido por la región paralímbica, luego la zona de asociaciones de la corteza, y por último, la corteza visual primaria (Cummings, 2000; Muñoz, 2000; Selkoe, 1991; Armstrong, 1996). De manera que es posible señalar que el inicio de las alteraciones del deterioro en el DCI comienza con disfunciones metabólicas de las regiones subcorticales, estableciéndose el principio de la reacción en cascada de la degeneración histopatológica característica de la DTA.

Las investigaciones sobre el DCI ayudarán a identificar a sujetos en riesgo de presentar EA y a desarrollar medios preventivos y que retracen el inicio de esta demencia. Anteriormente, era difícil evaluar a las personas con DCI ya que no se contaba con una definición clara de los síntomas; además, al combinar tratamientos efectivos con los hallazgos de clasificación y

detección, es posible retrazar la aparición de la EA. El retrazar o prevenir este proceso aún en un número reducido de personas podría tener profundos efectos sociales y económicos. El trabajo en el DCI se enfoca en las personas con alteraciones de memoria leves ya que se ha demostrado que ciertas características de los olvidos pueden ser un signo temprano del desarrollo de la EA. Por lo tanto, una meta del trabajo de investigación del DCI también incluye el enfocar la atención médica y científica en el principio del espectro de pérdida de memoria e identificar a personas que se hallan en las etapas tempranas de este deterioro que podría convertirlos más adelante en pacientes aquejados de demencia.

#### Agradecimiento

Este proyecto fue realizado gracias al apoyo económico parcial otorgado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), al Laboratorio de Neuropsicología y Psicofisiología.

#### REFERENCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: *DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Ed. Masson, México, 1996.
2. ARMSTRONG R: The spacial pattern of discrete-amyloid deposits in Alzheimer's disease reflects synaptic disconnection. *Demencia*, 7:86-90, 1996.
3. BACKMAN L, ANDERSON J, NYBERG L, WINBLAD B, NORDBERG A, ALMKVIST O: Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52:1861-1870, 1999.
4. BUSATTO G, DAVID A, COSTA D, ELL P, PILOWSKY L, LUCEY J, KERWIN R: Schizophrenic auditory hallucinations are associated with increased regional cerebral blood flow during verbal memory activation in a study using single photon emission computed tomography. *Psych Res Neuroimaging* 61:255-264, 1995.
5. CARDEBAT D, DEMONET J, PUEL M, AGNIEL A, VIALLARD 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.
6. CUMMINGS J: Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psych*, 157:4-15, 2000.
7. DARTIGUES J, COMMENGES D, LETENNEUR L: Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology*, 16:236-242, 1997.
8. DEWAN M, GUPTA S: Toward a definite diagnosis of Alzheimer's disease. *Compreh Psychiatry*, 33:282-290, 1992.
9. FABRIGOULE C, LAFONT S, LETENNEUR L, ROUCH I, DARTIGUES J: WAIS similarities subtest performances as predictors of dementia in elderly community residents. *Bran Cogn*, 30:323-326, 1996.
10. HAUG H, BARMWATER U, EGGLERS R, FISCHER D, KUHL S, SASS N: Anatomical changes in agig brain: morphometric analysis of the human prosencephalon. En: Cerbos Navarro J, Sarkander H (eds). *Neuropharmacology*, vol.

21. Raven press, Aging, 1983.
11. 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.
  12. KAGELES L, MANN J: In vivo imaging of neurotransmitter systems using radiolabeled receptor ligands. *Neuropsychopharmacology*, 17:293-307, 1997.
  13. KOGURE D, MATSUDA H, OHNISHI T, ASADA T, UNO M, KUNIHIRO T, NAKANO S, TAKASAKI M: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nuc Med*, 41:1155-1162, 2000.
  14. LINN R, WOLF P, BACHMAN D y cols.: The «preclinical phase» of probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 52:485-490, 1995.
  15. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN E: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:939-944, 1984.
  16. MOZLEY P, KIM H, GUR R, TATSCH K, MUENZ K, McELGIN W, KUNG M, MU M y cols.: Iodine-123-IPT SPECT imaging of CNS dopamine transporters: nonlinear effects of normal aging on striatal uptake values. *J Nuc Med*, 37:1965-1970, 1996.
  17. MUÑOZ D, FELDMAN H: Causes of Alzheimer's disease. *J Canadian Med Assoc*, 162:65-72, 2000.
  18. OSTROSKY-SOLIS F, ARDILA A, ROSELLI M: NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Inter J Neuropsychology*, 5(5):413-433, 1999.
  19. PETERSEN R, SMITH G, WARING S, IVNIK R, TANGALOS E, KOKMEN E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56:303-308, 1999.
  20. POSTIGLIONE A, LASSEN N, HOLMAN B: Cerebral blood flow in patients with dementia of Alzheimer's type. *Aging Milano*, 5:19-26, 1993.
  21. PRICE J, DAVIS P, MORRIS J, WHITE D: The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 12:295-312, 1991.
  22. 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.
  23. SELKOE D: The molecular pathology of Alzheimer's Disease. *Neuro*, 6:481-487, 1991.
  24. SMALL B, HERLITZ A, FRATIGLIONI L, ALMKVIST O, BACKMAN L: Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 11:413-420, 1997.
  25. VELAKOULIS D, LLOYD J: The role of SPECT scanning in a neuropsychiatry unit. *Aust New Zealand J Psychiatry*, 32:511-522, 1998.
  26. WALDEMAR G, BRUIIN P, KRISTENSEN M y cols.: Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:285-295, 1994.