Autores:

Autores: Adriana Paola Noboa Jaramillo; Danny Roberto Mena Cortez
Obra: Fundamentos de psicopatología
Unidad: Diagnóstico
Páginas: 276 - 316
DOI del capítulo: https://doi.org/10.66646/educa-plus/10oct2609/20

Referencia APA 7

Noboa Jaramillo, A. P., & Mena Cortez, D. R. (2026). Principios de neuroimagen en psiquiatría. En P. Jiménez Prado & M. I. Arévalo Vázquez (Eds.), Fundamentos de psicopatología (pp. 276 - 316). EDUCA-PLUS Editorial Académica. https://doi.org/10.66646/educa-plus/10oct2609/20



PRINCIPIOS DE NEUROIMAGEN EN PSIQUIATRÍA

Los estudios de imagen que evalúan estructuralmente el cerebro (tomografía computada, resonancia magnética) son usualmente las técnicas utilizadas para la mayoría de las condiciones neurológicas, en espacial porque ante un debut de síntomas psiquiátricos lo primero que debemos hacer es descartar organicidad [1], sin embargo, y de una forma complementaria, las imágenes funcionales permiten evaluar la bioquímica, fisiología, así como las propiedades eléctricas del sistema nervioso central.

En relación con los estudios de imagen funcional de cerebro, nos referimos específicamente a las siguientes modalidades: imagen planar radioisotópica, tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET CT) Figura 2, y resonancia magnética funcional (RM).

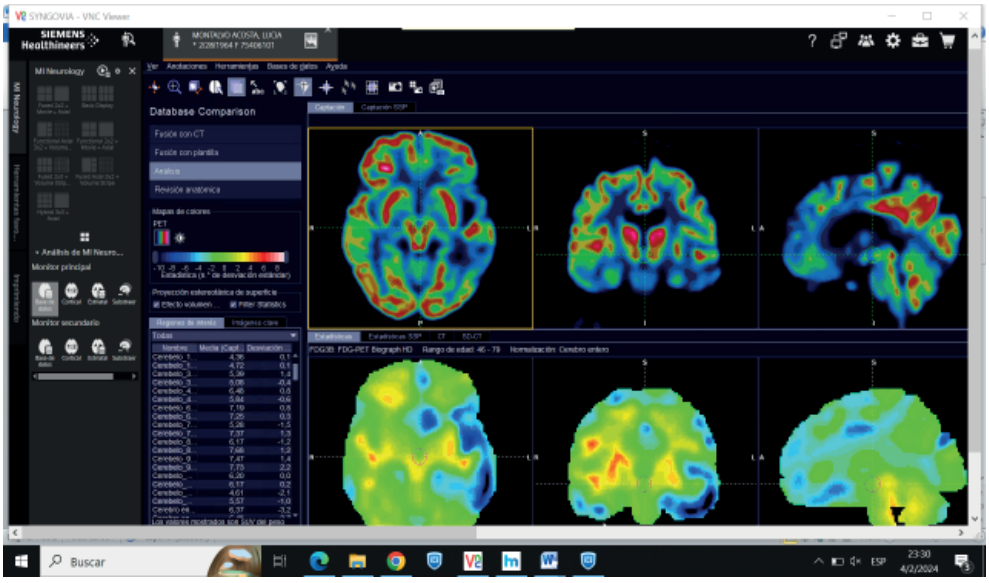


Figura 2.
Imagen PET CT Cerebro

Las imágenes planares se utilizan como evaluación de perfusión cerebral, siendo su uso primordial la muerte cerebral.

La modalidad SPECT, si bien tiene menor resolución que PET CT, con el desarrollo de nuevos equipos, la diferencia entre las dos modalidades desde una perspectiva clínica tiene poca relevancia, primordialmente en la evaluación de la corteza cerebral, no así para estructuras

subcorticales, en tanto que su menor costo y mayor disponibilidad es una gran ventaja del método. Los agentes lipofílicos que cruzan la BHH para la evaluación del flujo sanguíneo cerebral son los más utilizados.

En relación con PET CT, cuenta con mayor resolución espacial que SPECT, y los trazadores utilizados, según su mecanismo evalúan: flujo cerebral, metabolismo (consumo de glucosa), neuroreceptores y presencia de placa amiloide.

En las últimas décadas, el rápido crecimiento de la utilización de la resonancia magnética (RM) en la investigación de enfermedades psiquiátricas ha despertado el interés de numerosos psiquiatras de unir los signos y síntomas de las enfermedades psiquiátricas a áreas específicas estructurales del cerebro o a alteraciones funcionales.

1.1. Imagen cerebral planar

El estudio de imagen cerebral planar con radioisótopos se realiza generalmente en dos fases: 1) imágenes dinámicas (angiográfica) que evalúa la llegada del trazador a los hemisferios cerebrales, y 2) imágenes estáticas tardías.

Su aplicación fundamental radica en la evaluación complementaria de muerte cerebral. Para su realización se pueden utilizar tanto agentes perfusorios (Tc99m DTPA, Tc99m pertecnetato) como agentes perfusorios lipofílicos (Tc99m HMPAO, Tc99m ECD).

Así, un estudio normal está caracterizado por una serie de puntos de referencia: en la vista posterior los senos transversos son simétricos (aunque el seno derecho podría ser dominante), en tanto que las imágenes estáticas laterales evidencian actividad en la región supraciliar y silviana. (Figura 3). En contraste, con los agentes lipofílicos (Tc99m HMPAO, Tc99m ECD) las imágenes estáticas planares evidencian actividad en el parénquima cerebral (fundamentalmente sustancia gris) (Figura 4).

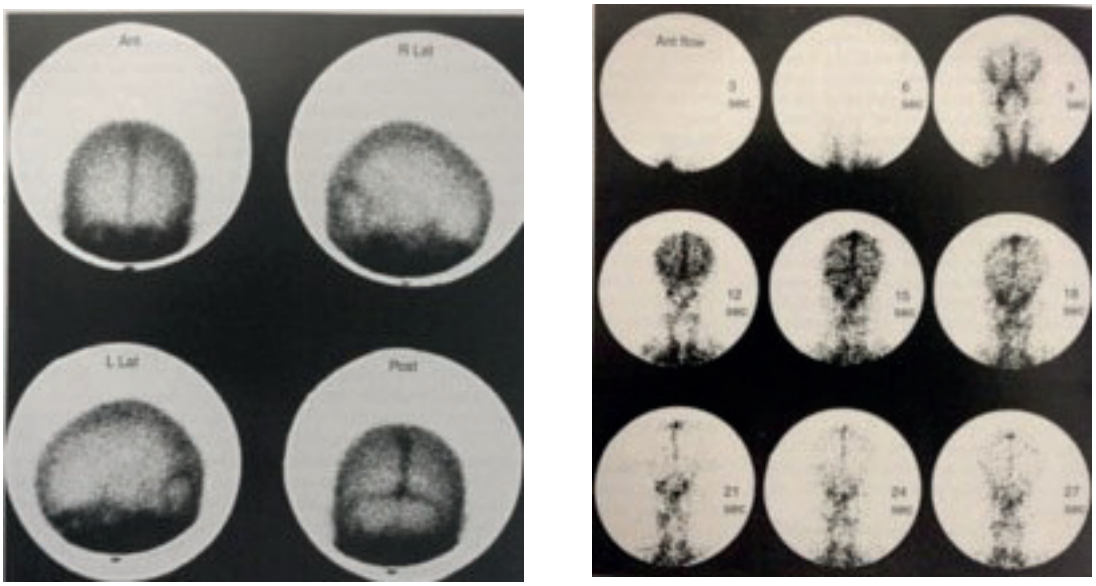


Figura 3.
Estudio en un paciente con flujo cerebral conservado: imágenes dinámicas (fase angiográfica) y estáticas con actividad a nivel de las regiones supraciliar y silviana.

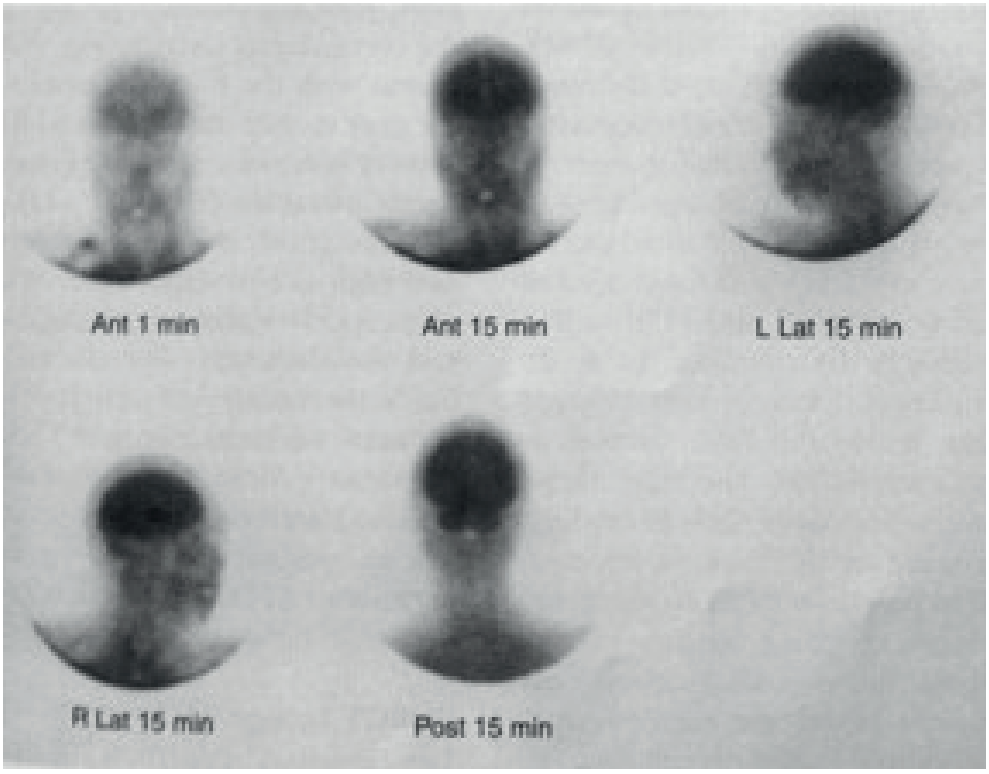


Figura 4.

Imágenes estáticas que reflejan actividad en parénquima cerebral de agentes lipofílicos, en un paciente con flujo cerebral conservado.

20.1. SPECT

El parámetro funcional que se analiza más frecuentemente con SPECT es el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF), siendo los parámetros que más influyen en la imagen (excluyendo las imágenes relacionadas con patología): 1) la calidad del equipo, 2) el radiofármaco empleado, 3) condiciones ambientales al momento de inyección del radiotrazador, 4) características del paciente (edad, sexo, género), 5) formato utilizado para la presentación de las imágenes, y 6) técnicas de procesamiento. En relación con este último factor, los filtros aplicados y su uso correcto o incorrecto puede llevar un estudio desde la normalidad hasta una lectura patológica y viceversa.

Radiofármacos

Los radiofármacos relacionados con SPECT usados en la actualidad y aprobados para su aplicación clínica son los relacionados con la medición del flujo sanguíneo cerebral regional, Tc99m HMPAO y Tc99m ECD, agentes lipofílicos que cruzan la BHH y no tienen posterior re distribución en el parénquima cerebral, también tenemos el marcador presináptico del sistema dopaminérgico (DATSCAN marcado con 123I), así como razadores de receptores (ejemplo Tc99m TRODAT), al igual que serotonina, noradrenalina, ácido gamma aminobutírico (GABA).

Tc99m HMPAO cruza la BHH con rápida captación en primer pasaje. Una vez localizado en el parénquima cerebral, el trazador es convertido a su forma hidrofílica, con lo cual su paso de retorno se impide y queda atrapado. El 5% de la actividad inyectada queda atrapada en el cerebro, siendo su presencia proporcional al rCBF, y localizada principalmente en la sustancia gris. Debido a la inestabilidad del compuesto in vitro, debe ser inyectado dentro de los treinta minutos siguientes a su preparación.

Tc99m ECD tiene un mecanismo de captación similar al Tc99m HMPAO. A diferencia de este último, su aclaramiento desde el pool sanguíneo es más rápido, reduciendo así la actividad de fondo y por tanto mejorando la relación señal/fondo, además de ser más estable químicamente con la posibilidad de ser inyectado incluso seis horas posteriores a su preparación.

La distribución esperada en un paciente con flujo rCBF conservado es mayor a nivel de la sustancia gris, presentándose de forma simétrica a lo largo de la corteza fronto-temporo-parieto-occipital, al igual que se visualiza actividad alta a nivel de la sustancia gris subcortical (ganglios basales y tálamos). La sustancia blanca tiene menor actividad, sin poder distinguir el borde entre la sustancia blanca y los ventrículos. A pesar de que los equipos dedicados para SPECT cerebrales pueden brindar gran resolución anatómica, el objetivo del estudio es la evaluación del rCBF, y no los detalles estructurales (Figura 5).

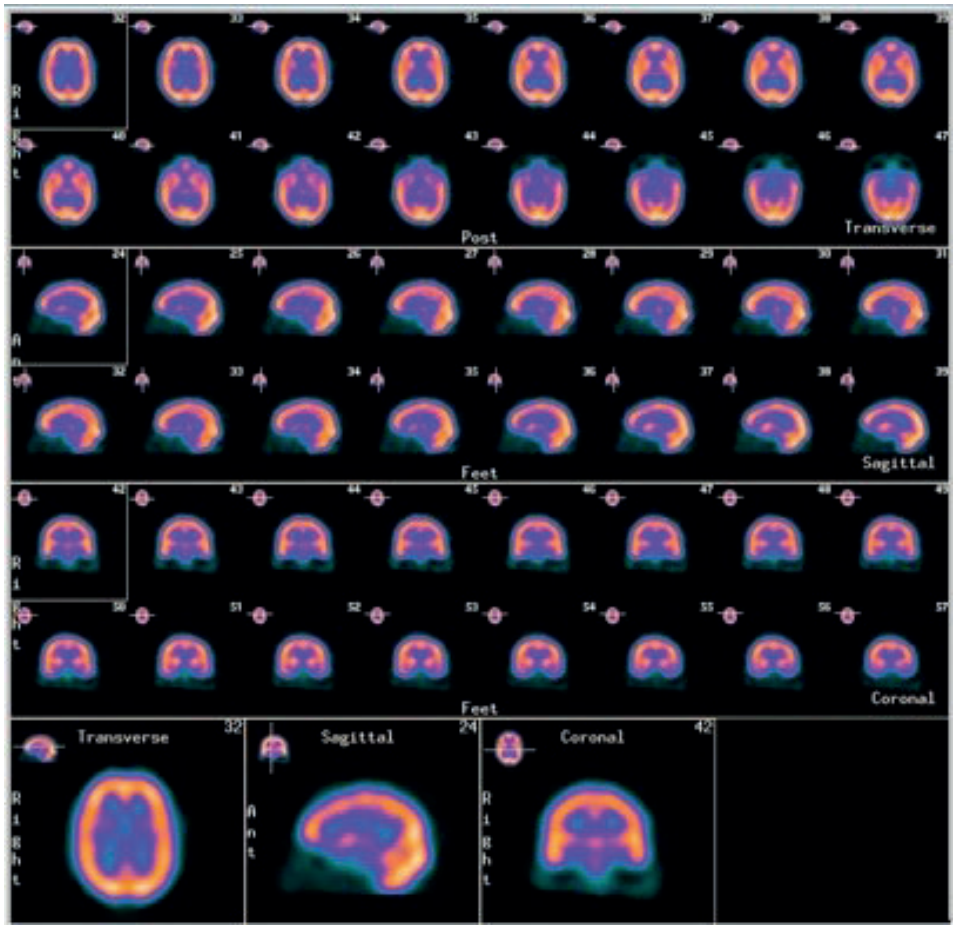


Figura 5.
SPECT normal con Tc 99m ECD en cortes coronal, sagital y axial.

Cualquier asimetría debe considerarse como anormal, debiendo siempre tener en cuenta posibles áreas de nula llegada del radiotrazador, debido a la presencia de surcos prominentes, en los cuales la presencia de líquido cefalorraquídeo puede generar una falsa imagen de hipoperfusión. Las asimetrías pueden estar relacionadas con hipo o hiperactividad, según la patología investigada y el protocolo de inyección (ejemplo bajo ciertos estímulos) utilizado.

20.2. PET CT

A diferencia de la detección de un solo fotón necesaria para la obtención de las imágenes de SPECT, la modalidad PET implica la detección de dos fotones emitidos tras la aniquilación de un positrón con un electrón.

Los radiotrazadores utilizados para PET son producidos en un ciclotrón, lo cual implica, dependiendo del radioisótopo utilizado y su vida media, la necesidad de contar con uno cerca o incluso para ciertos isótopos (11C, 15O) tener el ciclotrón dentro de la unidad hospitalaria. El isótopo más utilizado en la clínica diaria, 18F, tiene una vida media de 110 minutos, energía de 511 KeV, y puede marcarse con diferentes moléculas de acuerdo con el proceso que se desea evaluar, siendo la de mayor uso la FDG (fluorodeoxiglucosa) para metabolismo cerebral.

Radiofármacos

El desarrollo de radiotrazadores en los últimos años, sea en SPECT como en PET de cerebro, ha centrado sus esfuerzos en la evaluación de: 1) comportamiento de ciertas moléculas ante un tejido normal o una enfermedad específica y 2) la identificación y monitoreo de la progresión de ciertas enfermedades.

El mayor esfuerzo en PET cerebral se ha puesto en el estudio de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas; de esta forma se han desarrollado trazadores para: Alzheimer, tumores cerebrales, Parkison y patologías neuropsiquiátricas.

La modalidad PET tiene la ventaja de poder marcar pequeñas moléculas (peso molecular menor a los 500 Da) debido a la pequeña perturbación molecular del 18F, respecto al Tc99m, gadolinio o incluso agentes fluorescentes.

El radiotrazador más utilizado en cerebro en la práctica clínica diaria es 18F-FDG, que refleja el grado de consumo metabólico regional antes que la perfusión cerebral. Debe considerarse que áreas estimuladas del cerebro durante la inyección e incorporación del radiotrazador pueden aparecer como hipercaptantes, por lo tanto, el conocimiento del reposo previo y posterior a la administración del radiofármaco se vuelve vital a la hora de interpretar las imágenes.

Aunque la evaluación de los tumores cerebrelas con FDG puede hacerse gracias a la captación fisiológica cerebral, no es de primera elección. Los aminoácidos han sido utilizados hace algún tiempo tanto en SPECT como en PET, la metionina marcada con 11C fue una de las primeras moléculas utilizadas, pero debido a la compleja bioquímica que controla su captación tumoral, al igual que la corta vida media del 11C dificultan su uso clínico diario. Actualmente, el trazador de aminoácidos 18F-FET (fluoroetil-L-tirosina) lidera las moléculas en desarrollo. Esta molécula, si bien no es incorporada en las proteínas, su captación celular es esteroespecífica, es mediada por transportadores de aminoácidos que no han sido identificados (una posibilidad es el transportador tipo L - LAT2), no es metabolizada de forma importante y no participa en otras vías bioquímicas. Existen numerosos trazadores usados actualmente en diferentes tipos de tumores: 18F-FLT (fluorotimidina) que mide la síntesis de DNA, 18F-FMISO (fluoromisonidazol) que evalúa hipoxia, y 15O como marcador de perfusión.

Otro trazador utilizado en cerebro, 18F-DOPA, evalúa la integridad del sistema presináptico dopaminérgico a través de la medición de la actividad de la descarboxilasa. Juega un rol vital en la actualidad, como complemento en la evaluación clínica del tremor esencial de origen primario versus parkinson plus.

Finalmente, la presencia de placa amiloide cerebral en la actualidad ha cobrado gran interés y, tras la aprobación por la FDA de su uso clínico, como 18F-florbetapirl, seguido de nuevas moléculas recientemente aprobadas, permite brindar un aporte en la evaluación del trastorno cognitivo de patologías ligadas a la acumulación de placa amiloide (primordialmente Alzheimer).

Así, un sinnúmero de moléculas actualmente aprobadas y otras en fase de desarrollo nos permiten acceder a la evaluación molecular del parénquima cerebral, brindando un complemento fundamental a las imágenes estructurales ante las diferentes patologías neurológicas y psiquiátricas.

En relación con el trazador del mayor uso en cerebro, 18F-FDG, al evaluar el metabolismo cerebral, puede mostrar alteraciones previas a su traducción en estudios de imagen estructural (TC, RM).

Su uso fundamental se encuentra en la evaluación de trastornos cognitivos, epilepsia y ocasionalmente tumores cerebrales.

La lectura de los estudios se realiza desde dos perspectivas: 1) visual y 2) cuantitativa.

La distribución normal de FDG es mayor a nivel de la sustancia gris, ganglios basales y tálamos. Silverman et al. ha descrito diferentes niveles de captación del 18F-FDG en el parénquima cerebral, que son fisiológicas, pero cuyo desconocimiento puede llevar a interpretaciones erróneas: las cortezas frontal y parietal, al igual que el tálamo, tienen el mismo grado de intensidad, los ganglios basales tienen el 10-15% más intensidad de captación respecto a las áreas anteriormente descritas, en tanto que la corteza temporal y cerebelo tienen 12% y 10% menos intensidad (respectivamente) respecto a las cortezas fronto parietal. El cingulado posterior es usualmente hipermetabólico respecto a todas las áreas anteriormente descritas, pudiendo encontrarse también zonas de hipermetabolismo a nivel del temporal superior en su región posterior (área de Wernicke), al igual que en los lóbulos parietales posteriores.

Por otro lado, la edad del paciente genera diferentes grados de incremento a nivel de los surcos, por involución fisiológica, que deben conocerse e interpretarse dentro de sus parámetros de normalidad. (Figura 6).

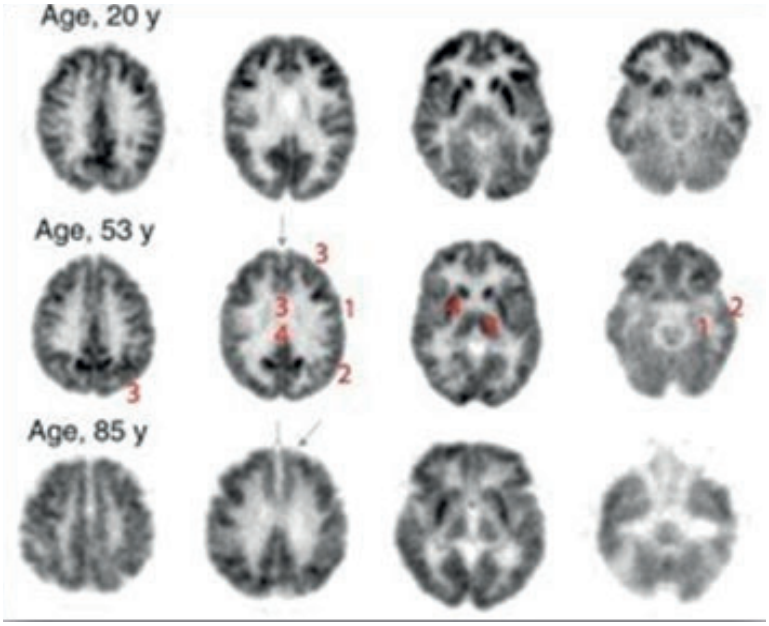


Figura 6.
Diferentes niveles de captación de 18F-FDG PET en pacientes de diferentes edades con metabolismo cerebral conservado. Los números en color rojo representan los distintos niveles de captación en el parénquima cerebral, siendo 4 el nivel más alto y 1 el área con captación más baja.

Ante la presencia de dudas en la interpretación visual, se pueden utilizar herramientas de software, disponibles en el mercado, que comparan las imágenes obtenidas del paciente con una base de datos de pacientes sanos, utilizando diferentes algoritmos de normalización de la imagen. Existen distintos parámetros para realizar el análisis de la imagen, siendo uno de ellos el de voxel por voxel, pero, independientemente del softwareutilizado, la interpretación de los hallazgos debe tener ciertos reparos, considerando: 1) la base de datos no necesariamente está homogeneizada para el grupo etario delpaciente, 2) el software puede detectar áreas de hipometabolismo en sitios donde existe un surco aumentado (falsa imagen), y 3) la herramienta de cuantificación es un apoyo al análisis visual, y no viceversa, por tanto, los hallazgos reportados deberán llevar una congruencia entre lo visto cualitativamente y analizado cuantitativamente (Figura 7).

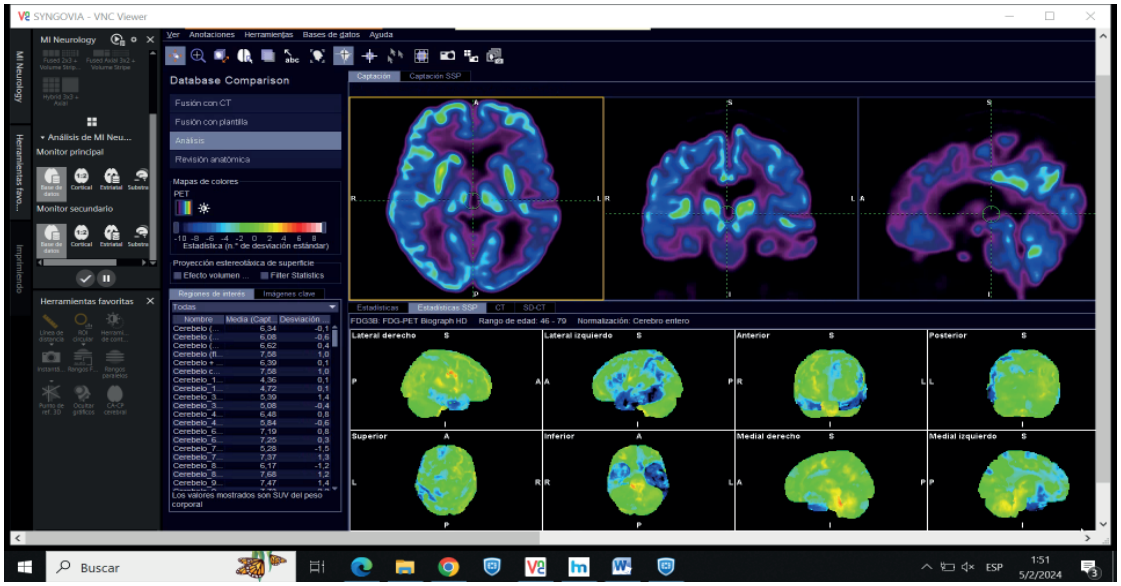


Figura 7.

Cuantificación de áreas de hipo/ hipermetabolismo cerebral

La correcta interpretación de otros trazadores, como 18F-DOPA, 18F-florbetapirl, y trazadores entumores cerebrales, serán abordados posteriormente en la sección de aplicaciones clínicas.

20.3. Neuroanatomía estructural y funcional

Tanto la modalidad SPECT como PET evalúan, como ya se ha mencionado anteriormente, la perfusión, metabolismo y otros procesos ligados a receptores a nivel cerebral, con poco detalle anatómico en relación con otras modalidades de imagen como la resonancia magnética. Sin embargo, todos los procesos funcionales evaluados, al tener su origen en estructuras anatómicas, deben ser conocidos en detalle.

20.4. Anatomía cerebral estructural

Las estructuras cerebrales están constituidas por: tronco cerebral, cerebelo, y hemisferios cerebrales. La corteza cubre los hemisferios cerebrales, conocida como sustancia gris, en tanto que existen estructuras de sustancia gris dentro de la sustancia blanca que pueden ser evaluadas con métodos funcionales: ganglios basales y tálamo. Estas estructuras se encuentran organizadas alrededor del sistema ventricular.

Sistema ventricular

Se encuentra localizado en el centro del cerebro y drena parte del líquido cefaloraquideo (LCR) que se produce en los plexos coroideos, que cumple funciones relacionadas con el soporte mecánico del cerebro al igual que el drenaje de sustanciass. Los ventrículos laterales se relacionan con los lóbulos cerebrales mediante los cuernos frontal, occipital y temporal; y se encuentran comunicados con el tercer ventrículo a través del agujero de Monro, en tanto que este último se relaciona con el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. El drenaje del cuarto ventrículo hacia el espacio subaracnoideo se da por el foramen de Luschka y la terminación de los recesos laterales del cuarto ventrículo por el foramen de Magendie.

Tronco cerebral

Desde la región caudal hacia la rostral, a nivel del tronco cerebral, pasan una serie de combinaciones neuronales que se ensamblan formando núcleos o vía de comunicación a través de la sustancia blanca que conecta los hemisferios cerebrales, el cerebelo y la médula espinal. Los núcleos de mayor tamaño, y que pueden ser evaluados por SPECT o PET, son el núcleo pontino (proyectado hacia el cerebelo y que participa en los movimientos distales) y el núcleo del rafe (en el centro del tronco cerebral con diversas funciones incluyendo la regulación del estado de ánimo).

Cerebelo

Existen dos hemisferios cerebelosos unidos en la región central por el vermis cerebeloso. Anatómicamente, en el vermis existen nueve porciones, pero desde una perspectiva funcional se reconocen el vermis superior e inferior.

Los hemisferios cerebelosos están separados por la fisura lateral en lóbulo superior e inferior, y la corteza se proyecta para juntarse con los núcleos cerca del cuarto ventrículo. De todos los núcleos anatómicamente descritos a nivel cerebeloso, solo el núcleo dentado puede distinguirse en PET.

Hipotálamo y tálamo

El hipotálamo constituye la pared lateral del tercer ventrículo. Las dos paredes laterales del tercer ventrículo se unen en la región anterior para formar la lámina terminalis, relacionada por arriba con la comisura anterior y por abajo con el quiasma óptico; y en la región posterior bordean el globo pálido la cápsula interna, la región subtalámica y el crus cerebri.

Los tálamos son núcleos de sustancia gris, en forma de huevo, localizados a ambos lados de los ventrículos laterales. Constituyen la piedra angular de conexión de dos sistemas: 1) cerebelo-rubro-tálamo-cortico-pontocerebelar y 2) cortico-estriato-pálido-tálamo-cortical. Desde una perspectiva funcional y anatómica, se reconocen cuatro regiones: anterior, posterior, medial y lateral.

Ganglios basales

Se encuentran localizados en posición lateral y anterior a los tálamos. Incluyen el núcleo caudado, putamen, globo pálido y núcleos subtalámicos. La unión del putamen con el globo pálido se conoce como núcleo lenticular, localizado entre las cápsulas interna y externa.

Hemisferios cerebrales

Ambos hemisferios se encuentran interconectados a través de comisuras de sustancia blanca: cuerpo calloso, comisuras anterior y posterior, y comisura del fornix. La cisura longitudinal divide los dos hemisferios. Así, cada hemisferio tiene una vista lateral y otra medial e inferior. Giros y surcos dividen las diferentes áreas del cerebro.

En la vista lateral, la cisura de Silvio y la de Rolando dividen el parénquima cerebral en tres regiones: temporal (inferior a la cisura de Silvio), frontal (anterior a la cisura de Rolando) y parietal (posterior a la cisura de Rolando). La ínsula se encuentra en la profundidad de la cisura de Silvio. El lóbulo occipital constituye la porción más posterior de la vista lateral.

El lóbulo frontal se divide mediante dos surcos (anteroposteriores) en superior, medio e inferior. Perpendicular a estos últimos, se encuentra el giro precentral (anterior al surco central) donde se encuentra el área motora primaria.

El lóbulo temporal se divide, mediante dos surcos (transversos), en giros superior, medio e inferior.

El giro postcentral se ubica posterior a la cisura de Rolando, está separado del resto del parénquima parietal por el surco postcentral, y aloja la corteza primaria somatosensorial.

Los surcos parietales dividen los lóbulos parietales en superior e inferior.

En la vista medial, se reconocen las siguientes estructuras: cinglado anterior y posterior, cuña (occipital), precuña (parietal).

La vista inferior incluye la región orbito frontal del lóbulo frontal, la región inferomedial del lóbulo occipital y temporal.

Flujo vascular cerebral

La arteria aorta, en su arco, da origen a la arteria carótida izquierda, tronco braquiocefálico de donde nace la arteria carótida derecha y arterias subclavias derecha e izquierda. Las arterias carótidas primitivas se bifurcan en el cuello en rama externa (irriga a estructuras faciales y cráneo) e interna (irriga el cerebro). La circulación anterior originada por las arterias carótidas se conoce como circulación anterior, mientras que la circulación posterior corresponde a irrigación originada en las arterias vertebrales.

La arteria carótida interna da origen a las arterias cerebral anterior y media, en tanto que las arterias vertebrales dan origen a la arteria posteroinferior cerebelar (PICA) de cada lado, que, al unirse, forman la arteria basilar.

20.5. Anatomía cerebral funcional en SPECT

La función cerebral puede ser abordada desde dos perspectivas: 1) considerando su localización anatómica y 2) tomando en cuenta las distintas patologías y ubicando su potencial localización. Este trabajo aborda el tema desde una perspectiva anatómica.

Lóbulo frontal

En el lóbulo frontal se alojan la creatividad, síntesis y el comando del comportamiento humano. Dada su extensión y complejidad, muchas alteraciones neuropsiquiátricas tienen su origen en esta porción del cerebro, pero con fines objetivos se pueden distinguir dos áreas funcionales cuya alteración está relacionada con trastornos del comportamiento:

(1) corteza motora que incluye la corteza motora primaria y la corteza premotora, áreas vitales en los movimientos finos, (2) corteza prefrontal que incluye: corteza orbitofrontal, corteza frontal dorsolateral y corteza frontal medial.

La disfunción de la corteza orbitofrontal conlleva profundos cambios en la personalidad, que se caracterizan por inestabilidad emocional (afección pseudobulbar).

Lesiones en la corteza frontal dorsolateral generan alteración en la planeación, resolución de problemas, razonamiento abstracto y en habilidades cognitivas de alto nivel. Cuando se presentan lesiones unilaterales, por ejemplo, a la izquierda, se evidencian trastornos del lenguaje, en tanto que una lesión derecha se expresa como déficit en la expresión de emociones.

La corteza frontal medial (particularmente el giro cingulado) integra la información del sistema límbico, que tiene un rol en el balance emocional y motivacional, y la combina con impulsos sensoriales y experiencias pasadas para generar planes de acción. Así, genera e inicia acciones que regulan y anticipan necesidades y objetivos. Su afección genera alteraciones, como el mutismo acinético, y una actitud pasiva en relación con el entorno. Se han descritos casos en los que un paciente sin acceso a comida por veinticuatro horas no ejecuta ninguna acción para alimentarse.

Lóbulo parietal

Se puede dividir en tres regiones: 1) corteza sensitiva primaria, 2) lóbulo parietal inferior y 3) lóbulo parietal superior.

Las lesiones de la corteza sensitiva primaria son poco frecuentes y generalmente pueden pasar asintomáticas, o mostrar un deficit sensitivo relativamente menor, como una reducción o alteración a la percepción de toques ligeros.

La lesión del lóbulo parietal inferior usualmente se presenta ante infartos de la arteria cerebral media y émbolos en la porción posterior de la división superior de arteria cerebral media. Ante una alteración del lado izquierdo, se presenta un déficit en la comprensión del discurso con preservación de la repetición; si la lesión es en el hemisferio dominante hay alteración en la lectura y escritura y dificultad para realizar cálculos.

El lado derecho lesionado se expresa como dos déficits del comportamiento: 1) síndrome de negligencia, caracterizado por una falla en reconocer y responder a estímulos salientes en el lado opuesto a la lesión cerebral y que no se puede atribuir a déficit sensorial primario, llegando, por ejemplo, a desconocer su brazo como propio; y (2) un déficit en la habilidad de entender afectos (ante lesión del lado no dominante), pudiendo ser juzgados por sus amigos o familiares como emocionalmente planos e indiferentes.

El lóbulo parietal superior integra múltiples señales sensoriales y motoras. En su porción

posterior ingresan señales de la corteza visual asociativa, de esta manera, su alteración puede generar ataxia óptica (estas personas identifican y describen objetos, pero no pueden nombrar los objetos). La porción anterior, en cambio, representa información sensorial multimodal, incluyendo la representación del cuerpo en el espacio tridimensional.

Lóbulo temporal

Se reconocen cuatro sistemas funcionales: 1) giro temporal superior: contiene las cortezas auditiva primaria (áreas de Brodmann 41 y 42) y secundaria (áreas de Brodmann 22), fundamentales en la percepción e interpretación del sonido, su lesión genera agnosia auditiva, caracterizada por la habilidad para detectar sonidos, pero con déficit para reconocerlos; 2) porción posterior del giro temporal superior: área de Wernicke, que tiene implicaciones en la comprensión de las palabras; 3) corteza temporal mesiobasal (hipocampo y corteza adyacente) involucrada en la memoria; y 4) corteza temporal inferior que se encarga de la identificación de objetos y todo el soporte semántico. La lesión bilateral genera agnosia de objetos, caracterizada por la dificultad de reconocer objetos sin que el paciente presente alteraciones de la visión.

Lóbulo occipital

Incluye la corteza visual primaria y secundaria, juega un rol en el proceso consiente de los estímulos visuales. Lesiones en este lóbulo generan trastornos homogéneos del campo de visión contralateral al hemisferio afectado.

20.6. Aplicaciones clínicas

Demencia

A pesar de que las afecciones cardíacas y el infarto son la mayor causa de muerte en la edad avanzada, los trastornos cognitivos representan el mayor temor en la población geriátrica. En los últimos años, se ha reportado un incremento del 5% en la incidencia de demencia en los Estados Unidos, con 500 mil nuevos diagnósticos cada año, con resultados comparativos en el resto del mundo[4].

El primer caso de demencia fue descrito en 1907 por Alois Alzheimer. Desde aquel momento, el estudio de las demencias, y en especial el Alzheimer (AD), ha tomado gran relevancia, dadas sus implicaciones sociales y económicas. Su incidencia se duplica cada año a partir de los 65 años, así, a los 85 años, el 47% de la población tiene la enfermedad. En años recientes se han desarrollados medicamentos prometedores al igual que herramientas de diagnóstico precoz que apuntan a un tratamiento temprano y, en última instancia, tendrán como objetivo frenar la enfermedad.

Existen un sin número de teorías en relación con los factores relacionados con el origen del AD, entre ellas se investiga la placa amiloide, la neuroinflamación, la proteína TAU, pero sin datos concretos al momento.

Diagnóstico

Hasta hace pocos años, el diagnóstico estaba fundamentado en cuatro pilares: 1) historia clínica y examen físico, (2) examen neurológico y psiquiátrico, 3) test neuropsicológicos y estudios de laboratorio.

Trabajo estándar

En manos no expertas, la sensibilidad diagnóstica de las herramientas usadas de manera estándar puede llegar a una sensibilidad entre 83% - 85%, especificidad del 50% - 55% y precisión global del 69% - 75%[5], llegando hasta el 50% en la detección temprana de demencia[6]. Al momento no se han realizado mejoras en torno a las herramientas para el diagnóstico precoz, sin embargo, los estudios de imagen funcional (PET, fRMI) presentan resultados prometedores.

Biomarcadores

En la actualidad los biomarcadores en la evaluación de AD, a través de su medición en líquido cefalorraquídeo, son: 1) beta amiloide, 2) proteína TAU y 3) proteína neural AD7C. Dada su baja precisión, ya que su presencia también puede darse en otras condiciones al AD, actualmente se apunta a realizar patrones proteómicos mediante la combinación de biomarcadores, en la búsqueda de mejorar su precisión.

CT, RM

Los estudios de imagen no funcional, a pesar de ser útiles, tiene poca especificidad en el diagnóstico de demencia. En muchas ocasiones son de utilidad en el diagnóstico de patologías ocultas (tumores, enfermedad cerebrovascular) [7], en tanto que la mayoría de los estudios reporta resultados normales o revela atrofia cortical difusa moderada. En ocasiones se pueden detectar hiperintensidades a nivel de la sustancia blanca periventricular en la RM, que pueden asociarse tanto a alteraciones de pequeños vasos como a enfermedad neurodegenerativa. Recientemente, el estudio con cortes finos del área hipocampal con volumetría ha reportado resultados satisfactorios, aunque poco específicos [8]. El complemento que brindan los estudios funcionales de perfusión y metabolismo cerebral permiten dilucidar entre atrofia propia de la edad y alteraciones funcionales sin clara traducción anatómica.

SPECT/PET

La interpretación de los estudios SPECT y PET cerebrales conllevan ciertas consideraciones, relacionadas con la edad y otros factores como los distintos grados de intensidad según el área cerebral analizada, detalles que ya fueron descritos anteriormente. Está claro que el SPECT cerebral, incluso con equipos de última generación, tiene una resolución espacial menor que los estudios de PET. Igualmente, existen diferencias en la distribución fisiológica al evaluar rCBF con SPECT y metabolismo con PET, la diferencia primordial se encuentra a nivel del cerebelo, ya que los estudios de rCBF tienen importante presencia del radiotrazador en esta estructura, en tanto que en los estudios metabólicos se encuentra disminuida en relación con el resto de la corteza cerebral, siendo también evidente una disminución del rCBF a nivel de lóbulo temporal en su porción mesial.

Diagnóstico temprano: MCI

El término MCI (trastorno cognitivo leve) se refiere a individuos cuyo estado cognitivo se encuentra entre el envejecimiento normal con o sin pérdida benigna de la memoria y la demencia moderada. Su diagnóstico implica una gran capacidad de observación por el especialista, que detecta reducción de las capacidades cognitivas y que puede tener impacto en el desempeño normal del individuo, utilizando para ello observaciones subjetivas del individuo y sus personas cercanas[9].

Se conoce que aproximadamente del 10% al 15% de los pacientes con MCI progresan a AD cada año [10 11]. Algunos investigadores han utilizado la evaluación funcional con PET FDG como una herramienta de predicción de desarrollo de AD en pacientes con AD, encontrando que los pacientes que progresaron fueron aquellos que tenían hipometabolismo en la región temporo-parietal, con una precisión del 90% [12], en tanto que Leon et. al., 2021[3] encontró que la afectación se encontraba principalmente en la corteza entorinal, el hipocampo y la neocorteza temporal. El estudio multicéntrico más relevante por el número de pacientes y las variables analizadas podría ser el realizado por Mosconi et al [14], que, junto controles sanos, MCI, AD, demencia frontotemporal, y demencia por cuerpos de Lewy, y encontrando un patrón específico para AD en el 79% de los pacientes con MCI. Recientemente se ha introducido una nueva variable en la búsqueda, el factor de riesgo genético, específicamente el alelo E de la apolipoproteína (apoE) como un factor de riesgo para desarrollo de AD.

El enfoque actualmente es tratar a los pacientes con MCI con estimulantes cognitivos, como los inhibidores de la colinesterasa, sin embargo, Silvenrman et al [15] evaluaron el costo beneficio de realizar PET FDG como una herramienta de diagnóstico temprano. Adicionalmente debe considerarse el riesgo de tratar con ciertas medicaciones a pacientes con demencias de otro origen.

Diagnóstico diferencial

A medida que se incorporan nuevos tratamientos para la demencia, los estudios funcionales han tomado un mayor rol en el apoyo diagnóstico de las diferentes variantes. Pero, a pesar de que existen patrones determinados para cada tipo de demencia, se debe tener precaución en no utilizar los estudios de SPECT o PET sin una visión integral con otros parámetros clínicos y diagnósticos.

A continuación, se detallan las características de las imágenes funcionales en los diferentes tipos de demencia.

Demencia por cuerpos de Lewy (DLBD): La primera descripción de la enfermedad fue incluida en el Handbook of Neurology en 1912. Afecta a adultos entre los setenta y ochenta años y está caracterizada por la inclusión de cuerpos formados por alfa-sinucleina, una proteína que se agrega dentro de las neuronas formando depósitos citoplasmáticos primordialmente presinápticos. Entre los criterios clínicos están las alucinaciones visuales, deterioro cognitivo, trastornos en la marcha y otros síntomas parkinsonianos.

Las imágenes funcionales cerebrales, SPECT (perfusión) y PET (metabolismo), han tratado de establecer patrones diferenciales entre esta entidad y la demencia por AD. Los dos tipos de demencia tienen alteración temporo-parietal, sin embargo, la alteración temporal tiende a ser menor en DLBD, siendo la característica principal la afectación del lóbulo occipital, incluyendo la corteza visual primaria, el área diferencial en DLBD. [16 17 18 19 20]. (Figura 8). Sin embargo, a pesar del patrón característico diferencial, el diagnóstico de DLBD puede ser complementado con radiotrazadores que evalúen la función dopaminérgica presináptica con SPECT o PET, ya que los pacientes con AD mantienen integro este sistema [21]. Diferenciar las dos entidades tiene implicaciones importantes en relación con el tratamiento, desafortunadamente, el uso de medicación antiparkinsoniana puede acentuar las alucinaciones visuales y las drogas neurolépticas empeoran los desórdenes de movimiento, generando estados autistas, coma o incluso la muerte [22].

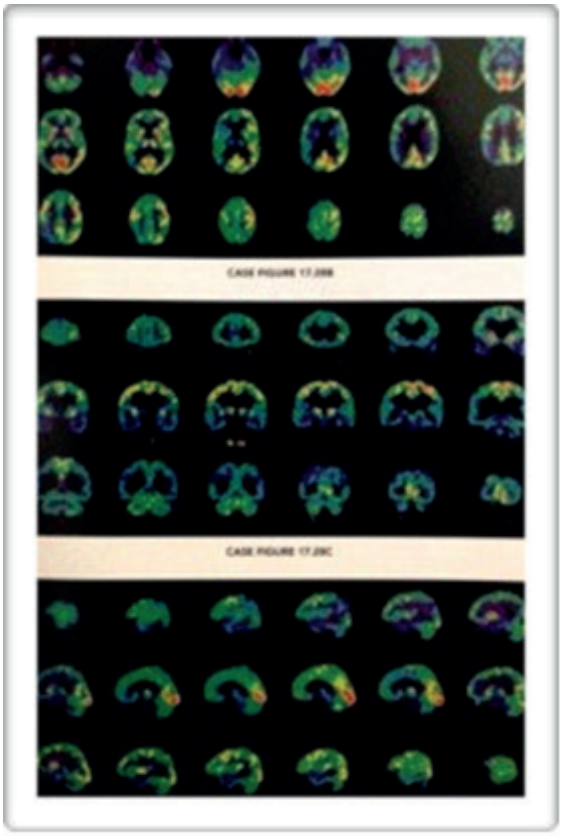


Figura 8.
PET 18F-FDG en un paciente con diagnóstico DLBD

Demencia frontotemporal (FTLD): Incluye una serie de demencias neurodegenerativas con afectación de los lóbulos frontales y temporales, siendo Arnold Pick quien reportó el primer grupo de pacientes con esta afección en 1892. El rango etario está entre los cuarenta y cinco y sesenta y cinco años, sin predilección de género [23]. Se conocen tres variantes: 1) enfermedad de Pick, 2) demencia semántica o demencia fluente progresiva y 3) afasia no fluente progresiva. Otras condiciones neurodegenerativas asociadas son la degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad neurono-motora. Clínicamente se caracterizan por afectaciones en las esferas del comportamiento, sociales, cognitivas y disfunciones del lenguaje.

Los estudios de imagen estructural, principalmente resonancia magnética, revelan atrofia que involucra los lóbulos frontal y temporal anterior, incremento de los surcos interhemisféricos y de Silvio, así como los surcos corticales. SPECT y PET revelan alteraciones perfusorias y metabólicas respectivamente, sobre todo a nivel frontal (se ha descrito un predominio izquierdo [24]) y temporal anteromedial. (Figura 9 y Figura 10). Usando PET se puede ver afectación metabólica a nivel del área cinglada anterior, prefrontal, así como a nivel del parietal inferior e ínsula. Las estructuras subcorticales afectadas descritas son el putamen izquierdo, globo pálido y tálamo en su porción medial.

La sensibilidad reportada con SPECT para diferenciar AD de FTLD es del 87,5% con una especificidad del 78,6% [25], y otros autores han descrito hasta valores superiores al 90%.

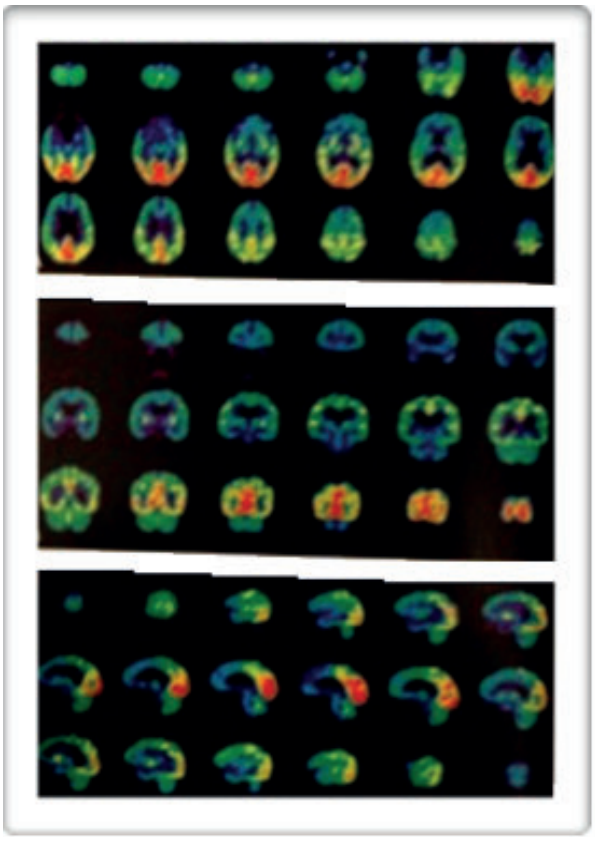


Figura 9.

SPECT con 99mTc ECD en paciente con FTLD

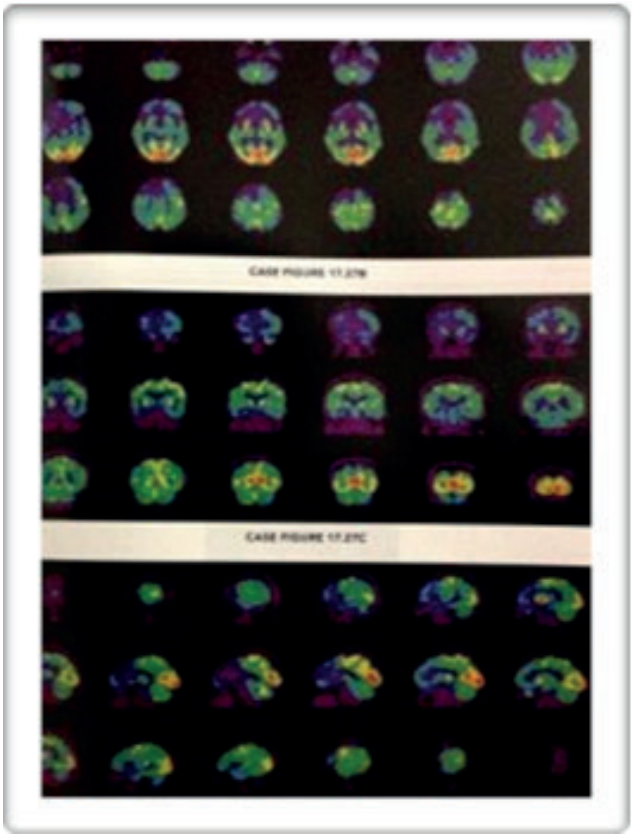


Figura 10.

PET con 18F-FDG en paciente con FTLD

Demencia vascular: El término demencia vascular en realidad se refiere a una serie de entidades vasculares que cursan con deterioro cognitivo concomitante. Representa el 25% - 30% de todos los casos de demencia en los Estados Unidos.

Su presentación clínica puede ser muy variada, desde discretas secuelas de isquemia hasta un sutil deterioro cognitivo de dificil diferenciación con AD. Está claro que las lesiones por demencias multi-infarto se ven en todo el cerebro, incluyendo regiones corticales y subcorticales, y cerebelo. Una clara diferencia entre la demencia vascular con la FTLD y AD es la progresión lineal de la enfermedad, ya que, a diferencia de las entidades mencionadas, la demencia vascular puede cursar con períodos prolongados de enfermedad estable y presenta progresión solo cuando aparecen nuevas lesiones. Por otro lado, debe considerarse la posibilidad de coexistir con otros tipos de demencia, en particular con AD.

La resonancia magnética ha demostrado gran aporte en distinguir la demencia vascular de la ocasionada por otra etiología [27].

Las imágenes funcionales SPECT y PET agregan aportes al demostrar áreas asimétricas de hipoperfusión o hipometabolismo, localizadas a nivel cortical o subcortical, dispersas, lo cual las distingue de patrones descritos en las otras variantes de demencia (Figura 11).

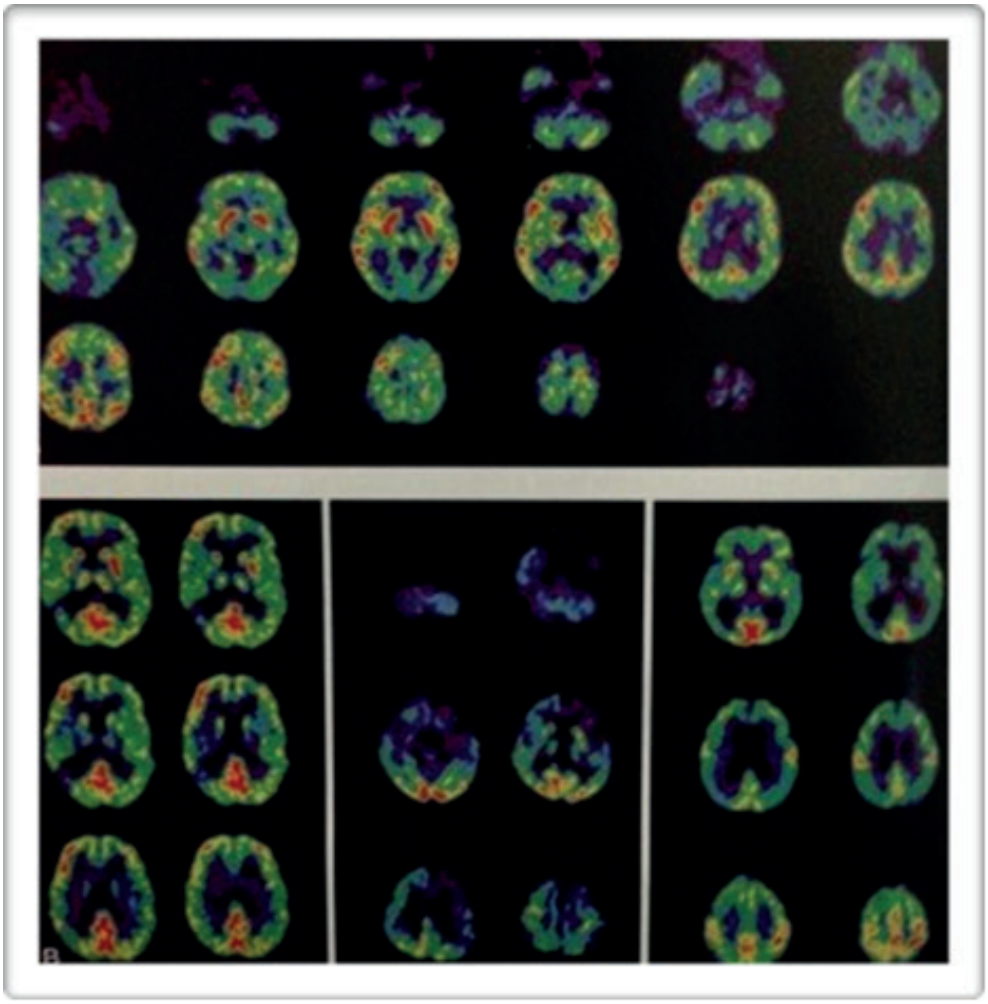


Figura 11.

SPECT 99m Tc ECD en paciente con demencia vascular

Es importante señalar que otros tipos de demencia, como la de origen por consumos de sustancias o la demencia por VIH, presentan el mismo patrón disperso, debiendo considerar que, en el caso de VIH, los defectos se resuelven posterior a la terapia, pudiendo ser el SPECT/PET unas herramientas de monitoreo (Figura 12 y Figura 13).

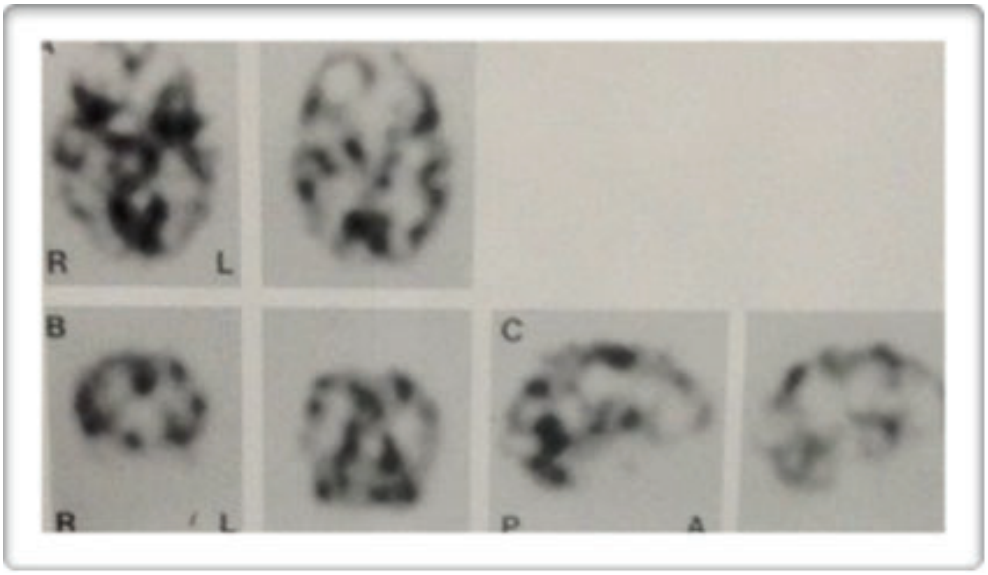


Figura 12.
SPECT cerebral con 99 m Tc HM P A O en paciente consumidor de cocaína

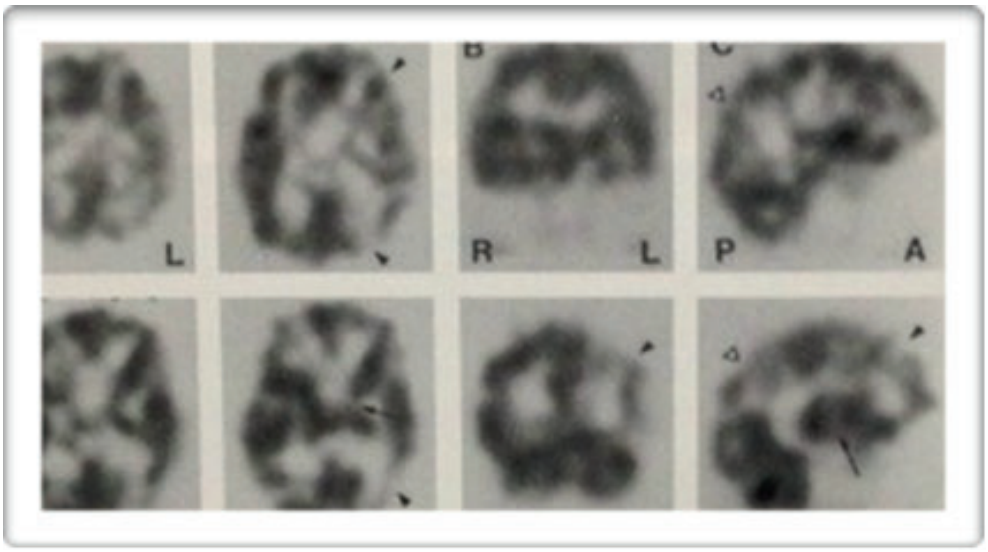


Figura 13.
SPECT cerebral con 99 m Tc HM P A O en paciente consumidor demencia por VIH

Alzheimer: El patrón clásico por buscar está relacionado con áreas de hipoperfusión a nivel de las cortezas parieto-temporal, uni o bilateralmente, y si utilizamos PET se lograrán evidenciar además áreas de hipometabolismo en el cinglado posterior (Figura 14 y Figura 15). Usualmente, la corteza visual primaria, el área sensoromotora (usualmente afectada en la demencia fronto-temporal) y en estructuras subcorticales de sustancia gris como los ganglios basales y tálamos se encuentran conservados. Si bien el cerebelo en etapas iniciales no se encuentra afectado, en etapas avanzadas pueden visualizarse alteraciones. Es importante señalar que el grado de afectación funcional no necesariamente presenta un correlato con el grado de afectación clínica del paciente, lo cual se vuelve más evidente en individuos con gran reserva cognitiva.

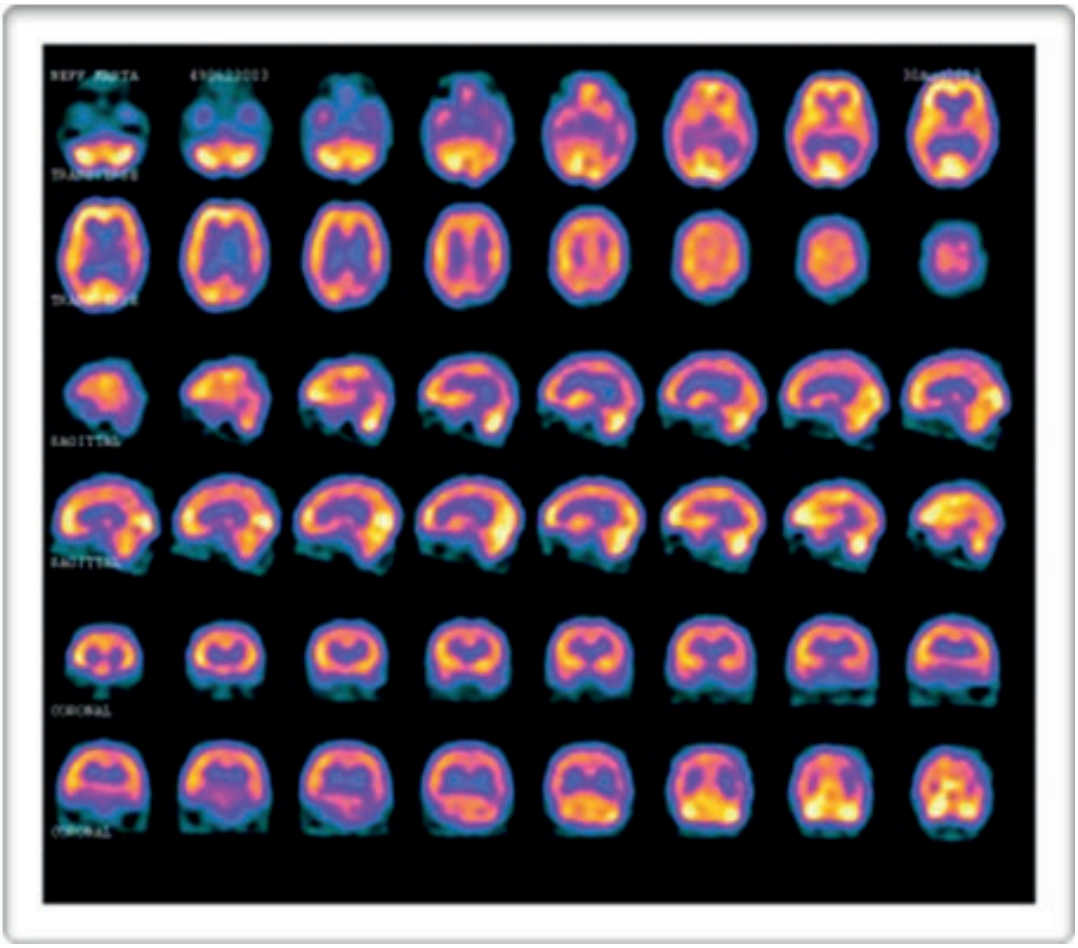


Figura 14.
SPECT cerebral con 99 m Tc ECD en paciente

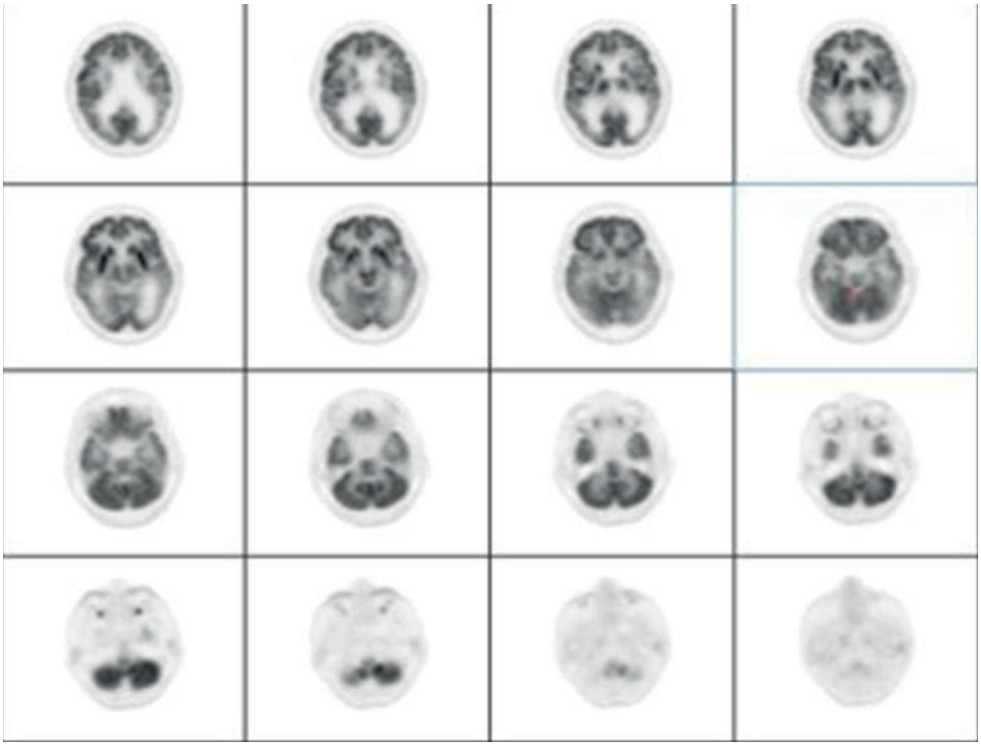


Figura 15.

PET cerebral con 18F-FDG en paciente con AD

Monitoreo de progresión y respuesta al tratamiento

El monitoreo de los tratamientos conlleva la determinación en el tiempo de los resultados obtenidos con la terapéutica, usando diferentes trazadores, de acuerdo con la patología o medicamento por analizar: perfusión cerebral, metabolismo, placa amiloide, sistema dopaminérgico y otros neuroreceptores, siendo las herramientas de cuantificación de gran aporte, como el análisis voxel por voxel ya mencionado anteriormente.

Imágenes de B-amiloide y proteína TAU

La acumulación de placa amiloide es una característica de los pacientes con AD, acumulación que inicia muchos años antes de que la enfermedad clínicamente esté manifiesta (Figura 15). Debido a que la placa amiloide no se encuentra en demencias como la frontotemporal y la vascular, aunque sí está presente en la DLBD en el 50% al 70%, su hallazgo determina un aporte importante en el algoritmo diagnóstico de AD. Debido a que el enfoque clínico apunta a contar con drogas que puedan administrarse en etapas tempranas de la enfermedad, la ciencia busca herramientas que permitan esta detección precoz como un sustento de tratamiento.

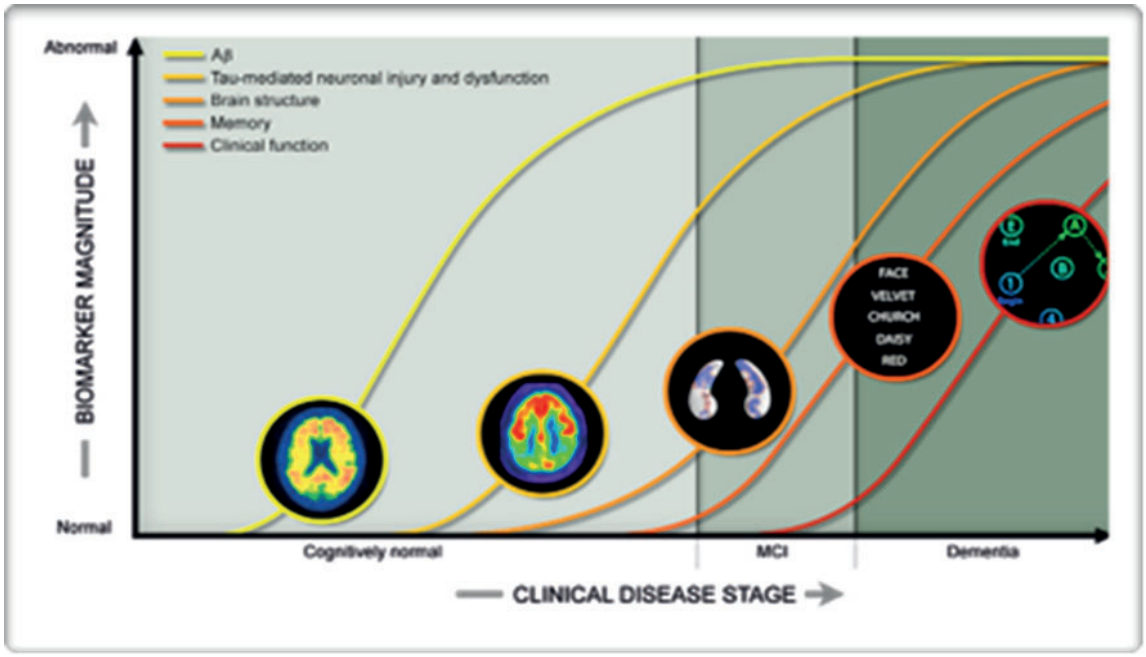


Figura 16.
Evolución de los diferentes métodos de apoyo para el diagnóstico de AD

Histológicamente, la placa amiloide puede ser densa o difusa, considerándose que la variante difusa está relacionada con etapas tempranas de la enfermedad, en tanto que la densa se asocia con daño neuronal e inflamación. Los trazadores de imagen molecular con PET, desarrollados al momento, tienen alta afinidad bioquímica por la variante densa, y baja para la difusa, entre esos están 11C-PIB, 18F-florbetapir, 18F-florbetaben (Figura 17), estos dos últimos de reciente aprobación por la FDA.

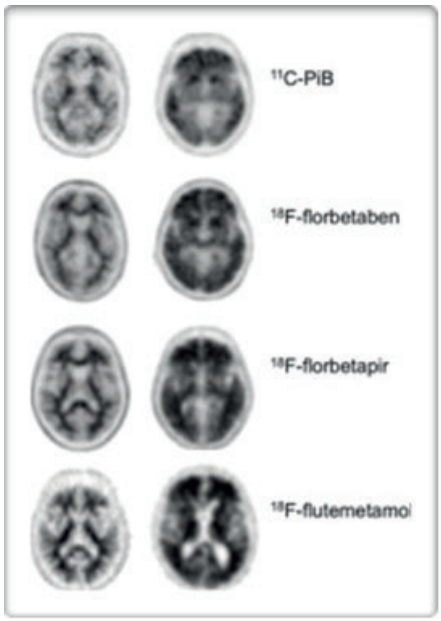


Figura 17.
Diferentes trazadores utilizados para evaluar placa amiloide con PET

En el algortimo diagnóstico de la enfermedad, la clínica, los estudios de imagen estructural (CT, RM), al igual que análisis de laboratorio, se utilizan fundamentalmente para excluir otros tipos de enfermedades como hidrocefalia, hipotiroidismo e infarto. Sin embargo, al comparar post-mortem, la sensibilidad y especificidad de AD en muchos centros es tan solo del 80-85% y 70% respectivamente [28]. Así, el criterio diagnóstico de AD ha sido revisado en 2011 por el National Institute on Aging and Alzheimer Association workgroup, incluyendo una nueva categoría: "probable demencia por AD, con evidencia de proceso fisiopatológico de AD". Este grupo recomienda el uso de biomarcadores, incluyendo los estudios de imagen para beta amiloide, considerando su uso apropiado en tres circunstancias: 1) estudios de investigación, 2) trials clínicos, y 3) como herramienta clínica opcional cuando esté disponible y se considere apropiada por el clínico. En relación con la interpretación de las imágenes, se realiza mediante análisis visual (Figura 18), ayudado ahora por herramientas de software en desarrollo (Figura 19), y siendo el resultado actualmente de lectura binaria: positivo/negativo.

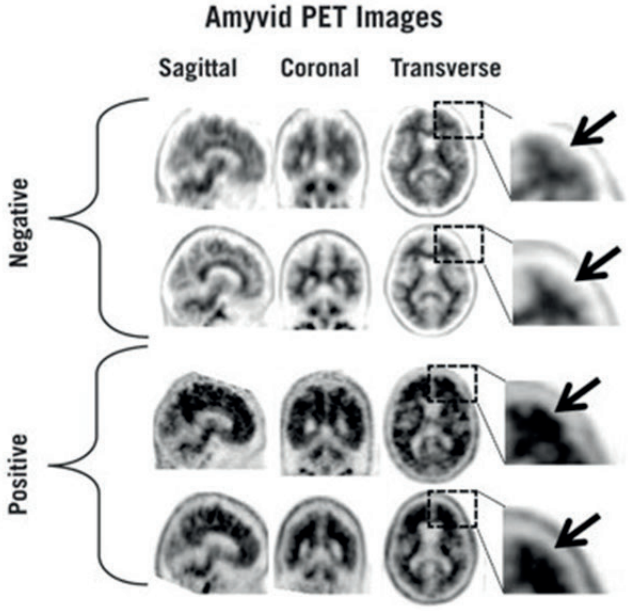


Figura 18.
Análisis visual de 11C-PIB y sus diferentes niveles de intensidad de captación

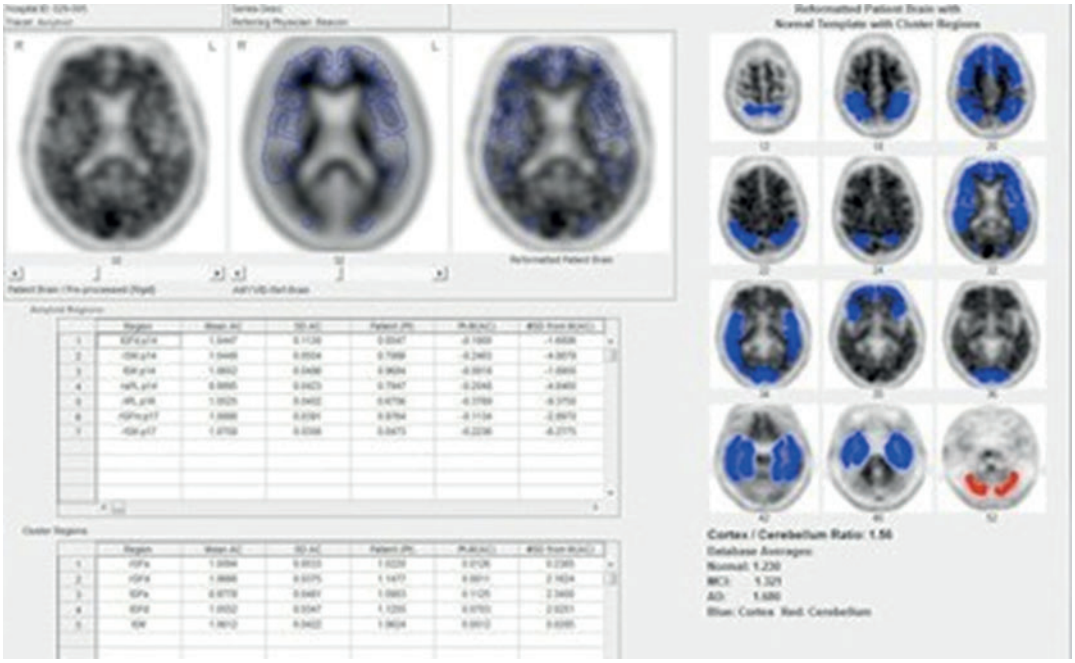


Figura 19.
Análisis cuantitativo de 18F-Florbetapirl y sus diferentes niveles de intensidad de captación

Las indicaciones propuestas al momento para su uso son: 1) MCI persistente o progresivo, 2) AD con presentación atípica y 3) aparición de clínica compatible con AD en paciente menor de sesenta y cinco años.

No está indicado en: 1) AD de presentación típica, 2) antes del diagnóstico clínico, 3) para determinar la gravedad de la enfermedad, 4) ante la presencia de antecedentes familiares de apoE, 5) para usos no médicos: seguros, legal, y 6) en pacientes asintomáticos, ya que la prevalencia de un estudio positivo con 11C-PIB en la población sana tiene 12%, 30% y 50% respectivamente.

Por otro lado, existen nuevos radiotrazadores en desarrollo, como la proteína TAU, como un aporte en la detección de daño neuronal.

Enfermedad cerebrovascular

Los estudios de SPECT ha demostrado brindar aporte en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad cerebrovascular, manifestada como TIAs (accidentes isquémicos transitorios), infarto agudo cerebral y hemorragia intracraneana.

En el infarto cerebral, el SPECT es más sensible que la TC y la RM en detectar isquemia durante las primeras horas del infarto. En tanto que solo el 20% de los infartos es positivo en TC a las ocho horas del evento, el 90% de los estudios de perfusión muestran déficit, en tanto que a las 72 horas la sensibilidad de las dos modalidades es similar. De todas maneras, la sensibilidad del SPECT está ligado al tamaño del infarto, ya que los infartos pequeños, especialmente los lacunares en sustancia blanca, pueden no ser detectados con SPECT y PET, y de igual forma las imágenes funcionales de perfusión no pueden diferenciar entre un evento isquémico y uno hemorrágico.

En la fase aguda (primeras horas hasta dos o tres días) se identifica una reducción perfusoria, pudiendo ser mayor el área involucrada en SPECT respecto a las imágenes estructurales, efecto

conocido como penumbra isquémica, que refleja tejido en riesgo.

En la fase subaguda (una a tres semanas) se presenta un fenómeno de perfusión incrementada, relacionado con las células muertas o en proceso de morir. Cuando este fenómeno se presenta dentro de la primera semana, representa un mejor pronóstico neurológico que aquellos casos en los que se presenta en etapas tardías. Finalmente, la fase crónica (mayor a un mes), el área hipoperfundida en SPECT se estabiliza, siendo de uso limitado el SPECT.

Una característica presente, tanto en la fase aguda como en la subaguda, es que a nivel cerebeloso se puede encontrar el fenómeno de diasquisis, caracterizado por la hipoperfusión o hipometabolismo en el hemisferio cerebeloso contrario a la lesión.

Epilepsia

La incidencia de epilepsia en el mundo está reportada entre el 0.5% y 1.5% [29]. El diagnóstico epidemiológico está reservado para pacientes con dos o más convulsiones cuyo origen no puede justificarse con una causa autolimitada como trastornos hidroelectrolíticos, toxicidad por drogas, y abstinencia de alcohol. Estadísticamente, el 50% de los pacientes que se presentan con epilepsia sintomática se identifica con una causa como tumor, desordenes metabólicos cerebrales, infarto o historia de infección.

Clínicamente puede dividirse en: 1) epilepsia primaria generalizada, con posible base genética, el electroencefalograma (EEG) muestra cambios generalizados sin foco aparente y los estudios de imagen estructural son normales o con cambios inespecíficos, y su respuesta al tratamiento con drogas antiepileptógenas es adecuado; 2) epilepsia generalizada secundaria, usualmente debida a una serie de desórdenes metabólicos cerebrales, anormalidades del desarrollo y facomatosis, sin poder descartar origen desconocido. En su mayoría estos pacientes no responden bien a las drogas, y el tratamiento quirúrgico es de poca ayuda; y (3) epilepsia focal (relacionada con localización específica), siendo esta última categoría la que tiene mayor beneficio de los estudios de imagen, que revelan afectación a nivel del lóbulo temporal o extratemporal, el tratamiento farmacológico es depoca respuesta, en tanto que la solución quirúrgica ha demostrado ser de gran utilidad [30]. La evaluación con estudios de imagen funcionales puede realizarse con PET y SPECT.

PET

Sabemos que la captación y fijación de 18F-FDG se produce entre treinta y cuarenta minutos posteriores a la administración del trazador, por tanto, es de vital importancia que el estudio sea realizado bajo monitoreo de EEG, ya que, de producirse una crisis durante este proceso, la interpretación de las imágenes puede ser errónea, considerando que el fundamento está en el análisis comparativo en busca de asimetrías de captación. Una crisis que ocurre cinco minutos después de la administración del trazador tendrá un efecto final en la imagen distinto a una que se presente a los cuarenta minutos postinyección.

El análisis de la imagen puede realizarse desde una perspectiva: visual, cuantitativa o semicuantitativa. Apoyarse en herramientas para cuantificar s de suma utilidad, sobre todo cuando se analizan pacientes con estudios de resonancia magnética normales. Es fundamental entender que el estudio de PET no es diagnóstico, su valor es primordialmente de apoyo prequirúrgico.

Localización: como se mencionó anteriormente, los defectos pueden ser de localización

temporal o extratemporal. Si el estudio se realiza en período interictal, el hallazgo será hipometabolismo en la región afectada, en tanto que, si llegara a presentarse una crisis durante los minutos iniciales posteriores a la inyección, se esperaría un hipermetabolismo en la misma región (Figura 20). Este detalle es de suma importancia, ya que una falsa imagen hipometabólica puede reportarse debido a que, al ser lectura comparativa de simetría, un foco hipermetabólico hará que la misma área contralateral se vea como hipometabólica.

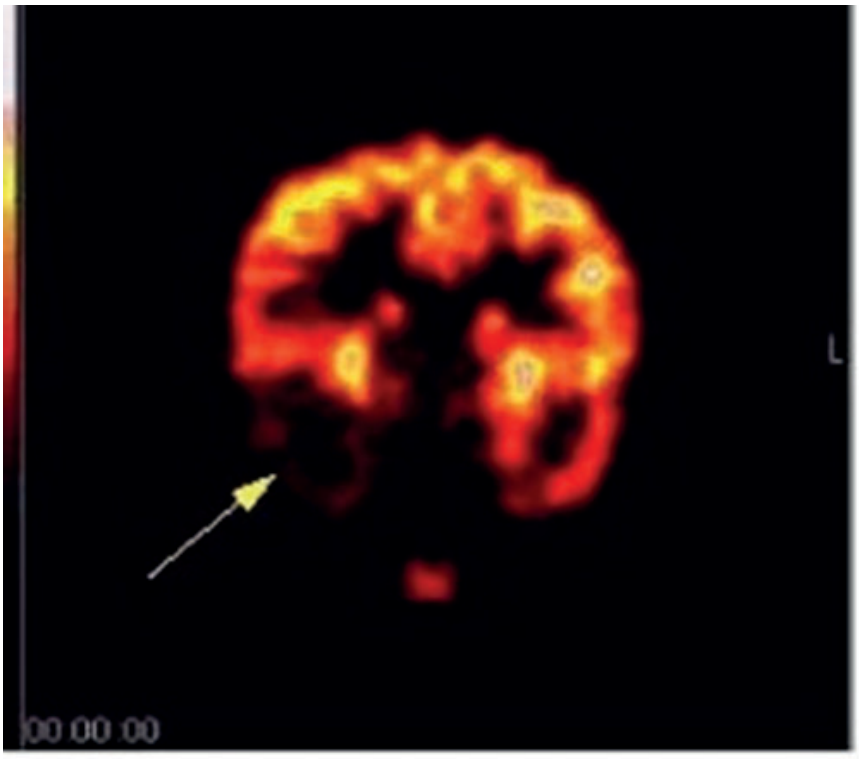


Figura 20.
PET 18F-FDG interictal que demuestra hipometabolismo en paciente con epilepsia de origen en lóbulo temporal

Por otro lado, el aporte de los estudios de PET positivos es mayor en la localización temporal, mientras que un estudio positivo extratemporal (frontal, parietal, occipital) debe usarse con precaución, considerando las implicaciones de una cirugía, por ejemplo, del área frontal [31].

Otros trazadores: se han descrito diferentes estudios con receptores como los de opiáceos, benzodiacepinas, serotonina y dopamina; ninguna de ellos de uso en la rutina diaria.

Rol clínico del PET: evaluación prequirúrgica de pacientes con estudios de imagen estructural negativos.

SPECT

De todos los métodos de imagen funcional, solo el SPECT tiene la posibilidad de medir los cambios que se producen durante una crisis epiléptica.

A continuación, se describen los trazadores que pueden utilizarse, los patrones para esperar según el momento (ictal, interictal) y el valor diagnóstico de un estudio positivo en relación con

otras modalidades.

Trazadores: se han utilizado diferentes radiotrazadores, pero en la práctica diaria los de mayor aplicación son Tc99m HMPAO y Tc99m ECD. Las características y mecanismos de distribución ya fueron descritos anteriormente. Recordaremos únicamente que el Tc99m ECD tiene una mayor estabilidad en el tiempo y que las imágenes tienen menor fondo que el Tc99m HMPAO debido a un aclaramiento más lento desde la sangre de este último [32 33].

Protocolo

Al referirnos a un estudio ictal, considerando que una crisis en promedio dura noventa segundos, y reconociendo que el tiempo que toma en llegar al cerebro el compuesto es de treinta segundos, una inyección dentro de los sesenta segundos posteriores al inicio clínico o EEG de la crisis ha demostrado ser efectiva [34 35]. Se ha reportado que el retorno de la perfusión cerebral a un estado postictal ocurre aproximadamente veinte minutos posteriormente a la crisis [36].

El estudio ictal conlleva un gran esfuerzo interdisciplinario: neurólogo, médico nuclear, enfermería y equipo de neurocirugía. Y, por otro lado, la dificultad de contar con el material radioactivo listo en el momento preciso de la crisis hace de poca frecuencia el uso de estudios ictales.

Interpretación visual: el estudio de SPECT puede realizarse en tres momentos: ictal, postictal e interictal

Ictal: debido a la consecuente respuesta autoreguladora durante una crisis, existe un hiperflujo en la región comprometida, lo cual se traduce en una hiperactividad del área, como ya ha sido descrito en diferentes estudios [37 38 39], pudiendo extenderse hasta la corteza extratemporal y ganglios basales homolaterales [40]. Se han descrito concomitantemente áreas de hipometabolismo en lóbulos frontales y parietales bilateralmente, posiblemente como resultado de un efecto hemodinámico en áreas vecinas [41 42 43 44] (Figura 21).

Postictal: se conoce como un “switch postictal”, caracterizado por la hipoperfusión del foco epileptógeno en tanto que otras áreas se ven con mayor hiperactividad. Ocurre cuando la inyección del radiotrazador se realiza demasiado tarde en una crisis, siendo un estudio subóptimo y que lleva a interpretaciones erróneas.

Interictal: el foco retorna a su flujo normal de hipoperfusión, que en SPECT se expresa como hipoactividad (Figura 21). Sin embargo, la sensibilidad del método es menor que un estudio ictal con SPECT o interictal con PET.

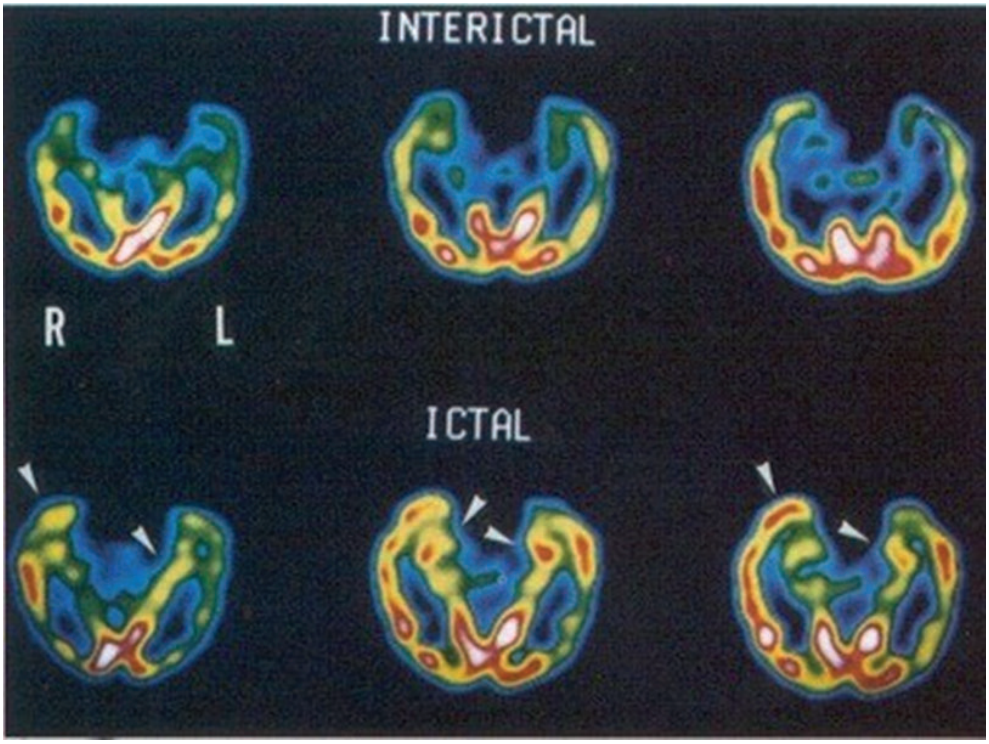


Figura 21.
SPECT 99mTc HMPAO en fase ictal (hiperactividad) e intercital (hipoactividad) en paciente con epilepsia del lóbulo temporal

En términos generales, se puede decir que: el SPECT ictal es la única técnica funcional que permite evaluar el flujo cerebral el momento mismo de la crisis. PET 18F-FDG, debido a su prolongado período de captación, entre treinta- y cuarenta minutos, no permite contar con un estudio ictal completo, a menos que el paciente presente crisis continuas. La sensibilidad del SPECT ictal (97% - 100%) es mayor que el interictal (43% - 44%) [45]. El PET interictal tiene mayor sensibilidad que el SPECT interictal demostrado la misma sensibilidad entre SPECT ictal y PET FDG interictal.

Desordenes del movimiento

Los avances en imagen funcional han brindado un apoyo en el diagnóstico y en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en los desórdenes del movimiento, siendo la enfermedad de Parkinson (EP) la entidad con mayores avances y aplicaciones.

La EP fue descrita por primera vez por James Parkinson hace más de doscientos años, siendo su característica principal una serie de síntomas motores (bradiquinesia, tremor, trastorno de la marcha) y no motores (hiposmia, disfunción sexual, depresión, deterioro cognitivo, trastornos gastrointestinales, depresión), pudiendo estos últimos presentarse muchos años antes de la aparición motora de la enfermedad.

El origen del trastorno está dado por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas, cuyo origen está en la sustancia nigra, llegando hasta los ganglios basales. Esto llevó a las actuales estrategias terapéuticas desde una esfera sintomática, y, en la actualidad, al uso de moléculas que permitan evaluar mediante estudios de imagen funcional (SPECT, PET) la alteración del sistema dopaminérgico.

Las moléculas desarrolladas pueden evaluar las regiones presináptica (18F-DOPA) o transportador dopaminérgico (DAT) (Figura 22). En pacientes con alteración del sistema dopaminérgico, estas moléculas han demostrado: asimetrías en el sistema estriatal, mayores cambios en el putamen respecto al caudado, mayor afectación en el lado contralateral al de los síntomas, correlación entre el grado de afectación clínica y en imagen, y progresión en la imagen a lo largo de meses y años.

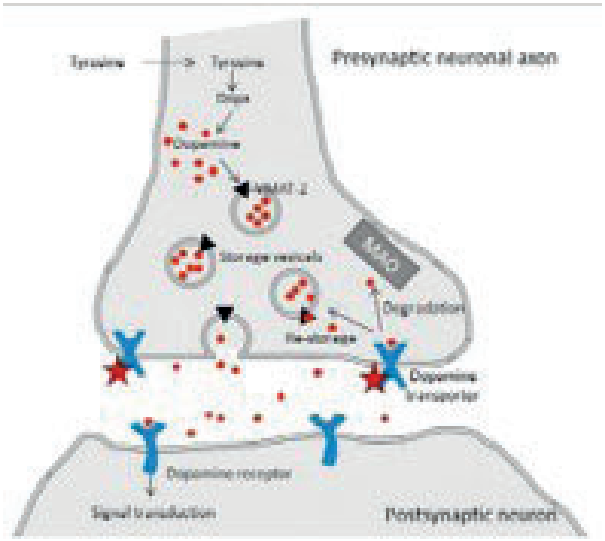


Figura 22.
Sistema dopaminérgico

Uso clínico

Los desórdenes del movimiento están representados por una serie de enfermedades neurodegenerativas con un factor en común, la alteración motora que progresa con el tiempo e incluyen: EP idiopática, que representa el 80%, parálisis supranuclear progresiva (PSP), atrofia sistémica múltiple (ASM) y degeneración corticobasal (DCB). Pero en etapas tempranas de la enfermedad hay varios factores que pueden simular a las entidades descritas como el tremor esencial, parkinsonismo secundario (inducido por drogas, tumores, vascular, infeccioso, tóxico, metabólico), alteración propia de la edad, y EP psicogénica. Así, un diagnóstico preciso tiene implicaciones en el pronóstico, curso clínico y enfoque terapéutico.

El diagnóstico continúa siendo clínico, por un especialista, con la identificación de dos o tres síntomas motores cardinales (temblor, rigidez, bradiquinesia) y la respuesta positiva a drogas dopaminérgicas como levodopa [48].

SPECT, PET

En relación con el método ideal, Eshuis SA et al., determinaron la diferencia en sensibilidad y especificidad entre SPECT FP-CIT y PET 18F-DOPA en pacientes con diagnóstico de EP, encontrando valores de sensibilidad del 88% y especificidad del 70% para SPECT, y 88% y 77% respectivamente para PET, demostrando no ser estadísticamente significativa la diferencia ($p < 0.0001$). De todas maneras, al utilizar PET 18F-DOPA se obtienen imágenes con mayor resolución, y la molécula representa una medición biológica objetiva de la vía dopaminérgica

(Figura 23).

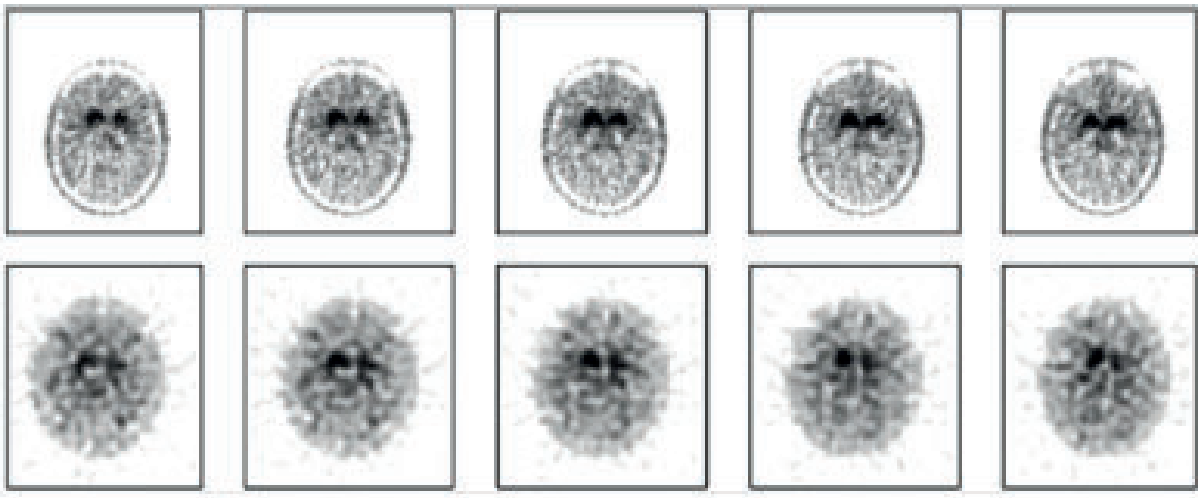


Figura 23.

Arriba, estudio de PET con 18F-DOPA y, abajo, SPECT con FP-CIT en el mismo paciente con diagnóstico de EP.

La 18F-DOPA es administrada por vía endovenosa, entonces, el paciente debe recibir una hora antes carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa), cuyo objetivo es incrementar la disponibilidad del radiotrazador a nivel de los ganglios basales, al disminuir su transformación en tejidos periféricos. La dosis administrada no tiene acción farmacológica (0,21 mg/Kg), siendo la actividad recomendada entre 0.05 - 0,10 mCi/Kg.

El protocolo de adquisición puede ser: dinámico por 90 - 120 minutos o imagen estática a los 75 minutos post inyección. Vijay Dhawan et al. [50] demostró que el uso de cualquiera de los dos métodos no determina diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Interpretación

Al momento, la interpretación de los estudios se realiza de una forma visual, pudiendo la imagen caer en cuatro categorías: normal, asimetría leve unilateral, afectación moderada bilateral y afectación severa bilateral (Figura 24).

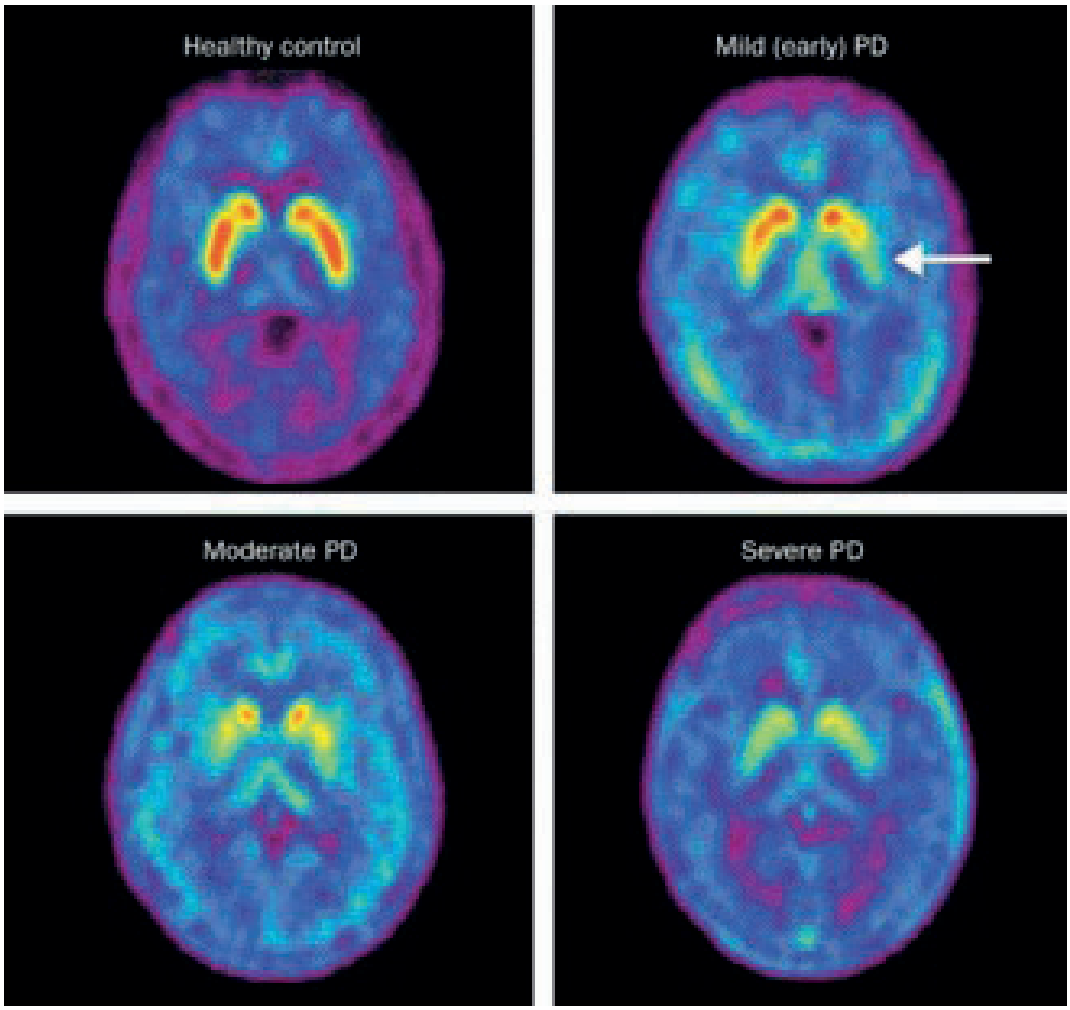


Figura 24.

Distintos niveles de captación de 18F-DOPA: arriba a la izquierda un paciente sin patología, arriba a la derecha PD en fase temprana, abajo a la izquierda PD moderado y abajo a la derecha PD severo.

Brooks et al. [51], Kuwabara et al. [52] y Lee et al. [53], describieron que, con respecto a sujetos sanos, los pacientes con EP presentan una captación del 85%, 60% y 50% a nivel del núcleo caudado, putamen anterior y putamen posterior respectivamente.

Se encuentran en desarrollo herramientas de software que permitan evaluar, mediante fusión con resonancia magnética, el grado de afectación desde una perspectiva cuantitativa.

Rol de PET 18F-FDG en EP

Thomas et al. , analizo los cambios metabólicos cerebrales en pacientes con EP y estudios de imagen del sistema dopaminérgico normales. Todos los pacientes fueron estudiados con PET 18F-DOPA y un grupo de ellos con PET 18F-FDG fusión con resonancia magnética. Se crearon mapas son SPM99 y se determinaron patrones para EP y otras entidades (ASM, PSP, DCB), se encontraron áreas de hipo o hipermetabolismo con patrones característicos según cada entidad (Figura 25), con lo cual se presume que existen diferencias metabólicas que podrían ayudar a diferenciar EP de otras entidades desde una visión metabólica cerebral.

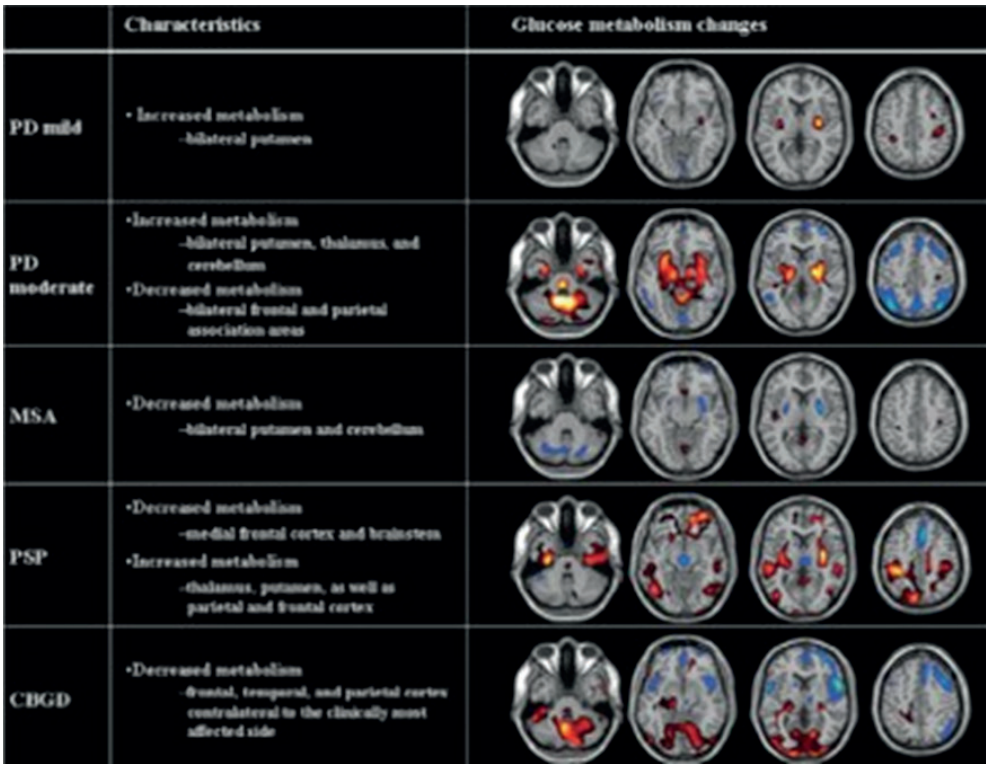


Figura 25.

Distribución de 18F-FDG PET en diferentes tipos de trastornos parkinsonianos: EP, AMS, PSP, DCB.

Por otro lado, Nicolaas I Bohnen et al. estudiaron las características de consumo metabólico en EP y demencia incidental. Se estudiaron cincuenta sujetos, de los cuales veintitrés eran pacientes con EP sin demencia y a los cuales se les realizó PET 18F-FDG basal. Posteriormente, se hizo seguimiento clínico por tres años y con imagen PET FDG por dos años. De los pacientes con EP, seis desarrollaron demencia en el seguimiento. Se encontró que los pacientes que desarrollaron demencia, en el estudio nasal tenían hipometabolismo a nivel del núcleo caudado, cinglado posterior y corteza occipital (áreas de Broadmann 17, 18, 19), en relación con los que no desarrollaron demencia. En el seguimiento a dos años, se agregaron alteraciones en tálamo, cortezas parietal, frontal y temporal.

Tumores cerebrales

De todas las variantes de tumores cerebrales, los gliomas representan los de mayor frecuencia, con una incidencia reportada de 6 - 8 en 100 mil habitantes, siendo el 50% del subtipo maligno. En jóvenes generalmente se presentan con la variante de bajo grado, en tanto que los de alto grado son más frecuentes en adultos. Desde una visión histológica, se dividen en: astrocitomas, oligodendrogliomas, aligoastrocitomas, tumores ependimarios, y tumores de los plexos coroideos. Su tratamiento, a pesar ser multimodal y agresivo (cirugía, radioterapia, quimioterapia) no ha mejorado la sobrevida, es dependiente del grado tumoral, la edad, la rapidez en el diagnóstico y puede variar entre un año para el glioblastoma y de cinco a diez años para el glioma grado II. El tratamiento, entendiendo que en la mayoría de gliomas no es curativo, sino paliativo, debe orientarse a la preservación o mejora de las funciones cerebrales antes que realizar intervenciones con eficacia limitada que, al contrario, disminuyan el funcionamiento cerebral.

A medida que se avanza en las diferentes estrategias terapéuticas, el conocimiento de la biología tumoral se vuelve un objetivo para conseguir, siendo las imágenes moleculares, como el PET y SPECT, una herramienta de ayuda, no en el diagnóstico primario de la enfermedad, en la que la TC y RM juegan un papel primordial, pero sí en la evaluación de recidiva tumoral vs radionecrosis.

SPECT, con la utilización de trazadores de perfusión en conjunto con 201Tl, puede contribuir a distinguir entre tejido neurótico post radiación de recurrencia tumoral. En este sentido, el estudio de perfusión con Tc99m HMPAO muestra hiperactividad en la región afectada, sea tejido necrótico, recidiva tumoral o ambos, en tanto que 201Tl es positivo ante la presencia de tejido viable, localizándose por tanto solo cuando existen células tumorales viables. La intensidad de captación del 201Tl puede ir desde baja (menor que el cuero cabelludo), moderada (igual o el doble del cuero cabelludo) hasta alta (más del doble del cuero cabelludo). Se interpreta un estudio con perfusión aumentada (Tc99m HMPAO) y alta intensidad de captación con 201Tl como recidiva tumoral, en tanto que un área con el mismo resultado en perfusión y captación de 201Tl de baja intensidad como necrosis post radiación (Figura 26). Es fundamental que la técnica de adquisición y procesamiento sea precisa, ya que falsos positivos o negativos pueden ser el resultado de una mala técnica.

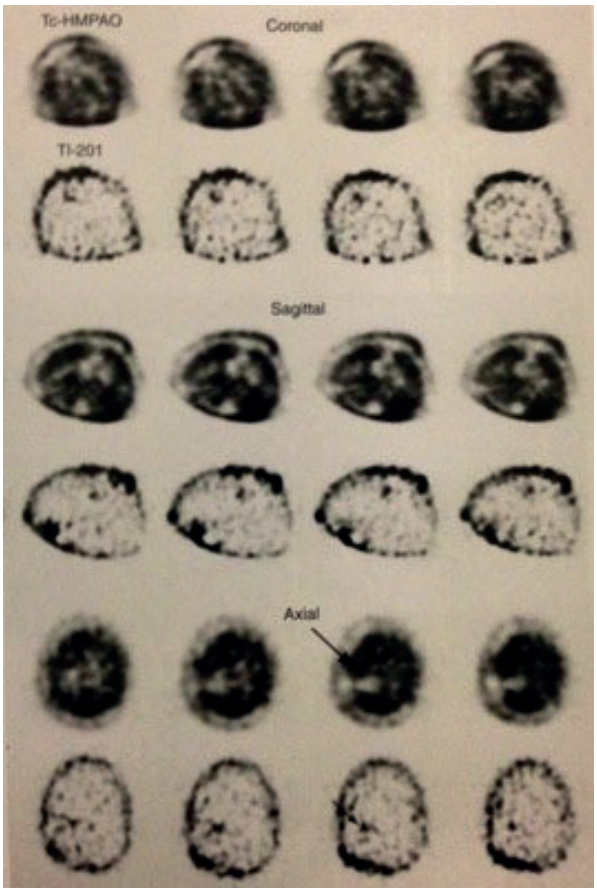


Figura 26.

Recidiva tumoral: estudio complementario entre 99mTc HMPAO y 201Tl. Los cortes axiales con 99mTc HMPAO demuestran disminución de actividad en la región parietal derecha (flecha en imagen de quinta fila), en tanto que en la imagen con 201Tl se visualiza hiperactividad en la misma área (flecha en imagen de 6ta fila).

PET puede realizarse con diferentes radiotrazadores, entre ellos está el 18F-FDG. Debido a que este trazador evalúa el metabolismo celular, el parénquima cerebral de forma fisiológica tiene captación de este, de tal forma que la diferenciación con tejido tumoral se vuelve compleja. En los gliomas de bajo grado la captación del trazador es similar a la que se observa en la sustancia blanca, sin poder distinguirse de otras lesiones como infarto o inflamación, mientras que generalmente los gliomas de alto grado (III, IV) presentan una captación igual o mayor a la corteza cerebral [56] (Figura 26). Por otro lado, las zonas hipermetabólicas no son específicas de tumor, ya que procesos inflamatorios como sarcoidosis, al igual que epilepsia focal, encefalomielitis desmielinizante, e infarto reciente, pueden tener el mismo patrón hipermetabólico.

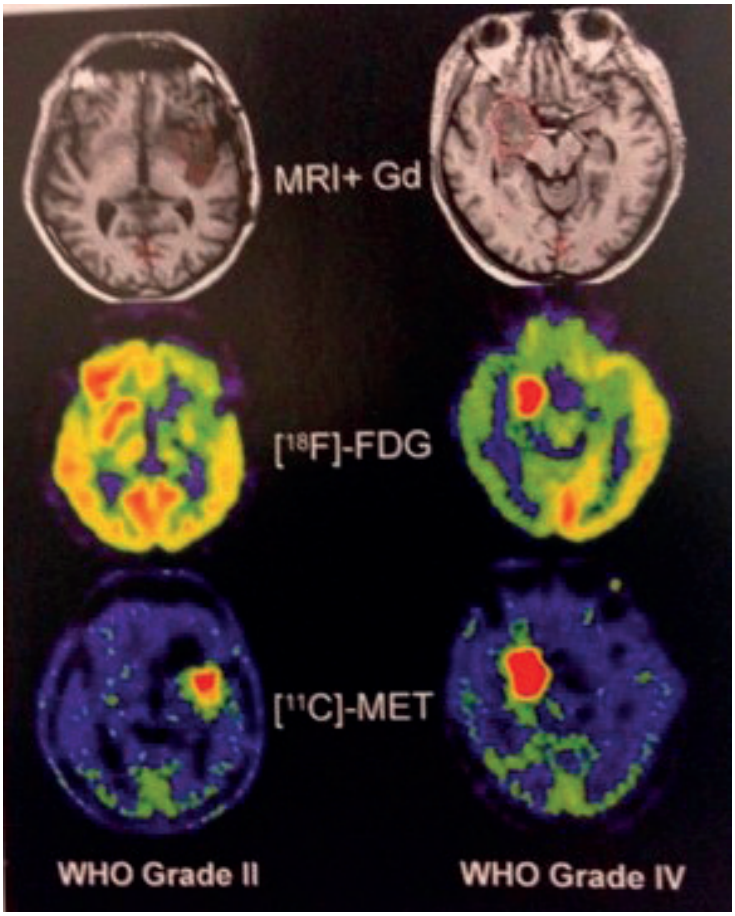


Figura 27.

Ilustración con RM, PET FDG y 11C metionina. A la izquierda un paciente con glioma Grado 2 y a la derecha otro paciente con glioma Grado 4.

Es esencial seleccionar el momento correcto para realizar el estudio, ya que cambios inflamatorios post quirúrgicos/radioterapia suelen presentarse como áreas hipermetabólicas, restando valor diagnóstico para recidiva al método [57].

Se han reportado valores de sensibilidad del 75% y especificidad del 75% en la distinción entre necrosis vs recidiva al realizar el PET FDG varias semanas posteriores al tratamiento [58].

Considerando que la captación de aminoácidos en el cerebro está mediada por el incremento en los transportadores, se han desarrollado nuevos trazadores, como lametionina, que utiliza el transportador L de sodio [59 60], que fundamenta su ingreso en el concepto básico de que las células tumorales para lograr su crecimiento y proliferación aumentan el ingreso de aminoácidos mediado por el aumento de su flujo vascular.

Los aminoácidos son captados por la corteza normal en mayor intensidad que la sustancia blanca, pero a su vez en menor intensidad que la actividad visualizada en PET FDG. Diferentes trazadores de aminoácidos se han desarrollado para su aplicación en PET:11C metionina (11C MET), 18O fluoroetiltirosina (18FET), y 18F fluorodopa (18F DOPA). El primero es metabolizado en el cerebro. en tanto que los dos últimos solamente son transportados dentro de la célula, pero no metabolizados.

Otro trazador bajo investigación es 3-deoxi-3-18F-fluorotimidina (18F-FLT), como un marcador de proliferación tumoral in vivo [61].

Psiquiatría

En el campo de la psquiatría, los estudios con SPECT y PET tiene un futuro prometedor, considerando que estos métodos tienen la posibilidad de evaluar mediante moléculas específicas determinados transportadores, receptores, enzimas, al igual que procesos celulares como síntesis y liberación; posibilidad que al momento no está disponible con ningún otro método de imagen. De esta forma, su aporte en el diagnóstico, monitoreo y respuesta a tratamiento, al igual que en el desarrollo de nuevas drogas, se torna de gran valor. Las moléculas deben cumplir ciertas características: lipofílicas, afinidad selectiva, específicas, reversibles, y no tóxicas.

Esta revisión se enfoca principalmente en esquizofrenia, trastornos del ánimo, adicción a drogas y desorden de déficit de atención.

Esquizofrenia

En la actualidad, el rol de la dopamina en la esquizofrenia está relacionado con la alteración en las proyecciones mesolímbicas subcorticales, las cuales pueden estar hiperactivas, en tanto que las proyecciones mesocorticales hacia el área prefrontal pueden estar hiperactivas (síntomas negativos y disfunción cognitiva). Bajo este fundamento, se han desarrollado estudios de imagen funcional para evaluar in vivo la función de dopamina en los pacientes con esquizofrenia.

Transmisión dopaminérgica

El estudio de la densidad de receptores D2, a nivel estriatal y mediante PET y SPECT, ha permitido demostrar que los pacientes con esquizofrenia tienen 12% mayor cantidad de receptores que los controles sanos [62 63]. Además, se encontró que gemelos monocigotos sanos tenían mayor densidad de receptores que gemelos dicigotos con esquizofrenia, lo cual ayudó a concluir que la regulación de los receptores dopaminérgicos caudados está relacionada con un riesgo genético hacia la enfermedad [64].

Por otro lado, mediante el uso de 18F-DOPA se ha demostrado un incremento en la acumulación de DOPA en el estriado de pacientes con esquizofrenia. Actualmente se están realizando estudios en pacientes con pródromos, como un predictor de la patología, y de ser validado como predictor de riesgo, puede ser potencialmente útil como un indicador que permita iniciar tratamiento con antipsicóticos.

A nivel prefrontal se ha estudiado también la densidad de receptores D1 como un parámetro de transmisión extraestriatal dopaminérgica, mediante 11C-NNC-112, 1CC- SCH-23390, sin resultados concluyentes al momento. También se han realizado estudios de receptores D2 en las otras zonas extraestriatales como tálamos, corteza temporal y sustancia negra, sin resultados

concluyentes.

Transmisión de serotonina

La evaluación del sistema 5-HT nació debido a la similitud estructural entre 5-HT y la droga alucinógena lisergina y dietilamida (LSD). En sujetos postmortem se han reportado anormalidades en los receptores 5-HT1A en pacientes con esquizofrenia, y algunos estudios han reportado que esta alteración se presenta en capas muy superficiales de la corteza. Se han realizado diferentes estudios con PET y trazadores de 5-HT1A como 1CC- WAY-100635 entre otros, que han tenido resultados muy disparejos, sin explicación clara de las diferencias.

Transmisión en el sistema GABA

Solo los receptores de benzodiacepina (BDZ) pueden estudiarse actualmente con SPECT, mediante 123I-iomazenil, y los estudios realizados a pacientes con esquizofrenia han dado resultados negativos, lo cual sugiere que el déficit en la función GABAérgica en los pacientes esquizofrénicos no involucra una importante alteración en la expresión dereceptores BDZ.

Perfusión cerebral con SPECT

Catafau et al. [65] estudiaron la perfusión cerebral con SPECT 99mTc HMPAO mediante un estudio basal y bajo estímulo con Test de Wisconsin en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento previo, reportando que los pacientes con la enfermedad presentan hiperactividad a nivel prefrontal, mayor en el lado izquierdo que derecho, en el cingulado anterior al igual que hipoperfusión temporal izquierda respecto a los controles sanos, en tanto que bajo el estímulo con test de Wisconsin los pacientes sanos presentan activación del área prefrontal y que los esquizofrénicos no activan dicha área; con lo cual se fundamenta la disfunción a nivel del área prefrontal en esquizofrenia desde el inicio de la enfermedad, incluso una posible lateralización en la enfermedad, ya que los trastornos predominantemente son del lado izquierdo.

Depresión mayor

Los estudios en depresión mayor se han enfocado en el estudio de receptores de serotonina y dopamina.

Mediante PET con 1Cc-WAY-100635 se ha demostrado reducción en la unión de la molécula en la corteza temporal medial (hipocampo y amígdala) y área del rafe en pacientes con depresión, lo cual sugiere una alteración de los receptores 5-HT1A.

La evaluación de receptores 5-HT2A y transportadores 5-HT ha arrojado resultados contradictorios, y requieren más estudios para determinar su posible validez en el apoyo diagnóstico.

Dependencia a sustancias: alcohol, cocaína, metanfetamina

Los estudios de imagen han demostrado de forma concluyente que los pacientes con dependencia a sustancias tienen una disminución en la transmisión D2 a nivel de estriado, lo que incluye reducción de los receptores D2, y disminución en la síntesis y liberación de dopamina principalmente en el estriado ventral. Esto se ha demostrado ampliamente mediante estudios sobre dependencia al alcohol, cocaína y metanfetamina con SPECT mediante 123I-B-CIT y PET con 11C-raclopride, entre otros trazadores.

Desorden de atención

Se han realizado múltiples estudios enfocados en el estudio del sistema dopaminérgico (DAT), ya que es el que se ha implicado desde largo tiempo con los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad; pero los resultados han sido poco concluyentes, incluso contradictorios, con lo cual se podría concluir que el transportador de dopamina (DAT) per se no es el origen primario de la enfermedad, sino un resultado de adaptación ante la disrupción de la transmisión dopaminérgica que puede resultar de la alteración de otros sistemas de neurotransmisión que modulan la liberación de dopamina.

Imágenes del flujo cerebro espinal

Los 400 a 500ml/día de líquido cefaloraquideo (LCR) se forman en los plexos coroideos del sistema ventricular cerebral y resultan de un ultrafiltrado del plasma y la secreción activa de algunos componentes. El volumen promedio está entre 120 y 150 ml. Posterior a salir del sistema ventricular, el LCR pasa a través del foramen del cuarto ventrículo hacia el espacio subaracnoideo y a las convexidades cerebrales, siendo reabsorbido a nivel de las vellosidades aracnoideas, las meninges, el cordón espinal y el epéndimo del sistema ventricular.

Los estudios de imagen involucran la inyección intratecal de una sustancia radioactiva que se difunde en el LCR y permanece en dicho compartimiento hasta ser reabsorbida por las vías normales ya descritas, debiendo ser una sustancia no tóxica y no pirógena.

Trazadores y protocolo

El radiotrazador más utilizado en la práctica de rutina es 11In-DTPA o el Tc99m-DTPA. El primer agente, al tener una vida media mayor (2.8 días) es de mejor elección, ya que las imágenes tardías necesarias podrán obtenerse con mejor calidad.

Se realiza una punción lumbar para llegar al espacio subaracnoideo, debiendo evitar el procedimiento hasta una semana después si se han realizado punciones lumbares recientes, para evitar fugas desde el sitio de punción.

Las imágenes se adquieren de acuerdo con la patología por investigar: fuga de LCR, hidrocefalia normotensiva. En general, el protocolo consiste en imágenes precoces postinyección en vista postero-anterior de la columna toraco-lumbar (dos y cuatro horas) y posteriormente imágenes de la cabeza (6,24 con los dos trazadores y 48 horas con 11In-DTPA). En caso de buscar fuga de LCR, las imágenes de una y veinticuatro horas que demuestren el sitio deberán adquirirse, se sugiere igualmente la colocación de tapones nasales y en oídos del paciente (cuatro y veinticuatro horas) que deberán ser analizados bajo cámara, mientras que las imágenes de SPECT de cabeza pueden ser de utilidad ante la búsqueda de hidrocefalia normotensiva.

Examen normal

Postinyección: el trazador asciende por el espacio subaracnoideo en el canal espinal llegando a las cisternas de la base entre dos y cuatro horas en un adulto normal. Posteriormente, se visualiza el ascenso del trazador por los espacios subaracnoideos intracraneales, logrando visualizarse actividad en las cisuras de Silvio y Rolando, para finalizar su distribución sobre las convexidades cerebrales y la región parasagital con un lavado relativo de las cisternas basilares en imagen tardía de veinticuatro horas.

La visualización del material administrado en cualquier momento del estudio, a nivel de los ventrículos laterales, es considerado patológico, a pesar de que se ha descrito el paso del trazador a las cuatro horas con lavado completo a las veinticuatro horas como una variante normal.

Aplicaciones clínicas

Las indicaciones principales son hidrocefalia normotensiva, fuga de LCR y verificación de permeabilidad de una derivación de LCR.

1. La hidrocefalia normotensiva se caracteriza clínicamente por la triada: ataxia, incontinencia urinaria y demencia. A pesar de que la TC y RM proveen el aporte diagnóstico en la mayoría de los casos, en algunos pacientes con atrofia moderada y ventrículos dilatados el estudio con radioisótopos provee información adicional de valor: entrada temprana del trazador a los ventrículos laterales: 4 - 6 horas; persistencia de la actividad en los ventrículos en imágenes tardías de 24, 48 o 72horas; y ascenso retrasado a la región parasagital. En general, los pacientes con este patrón se benefician de la colocación de una derivación (Figura 28).

2. Las fugas de LCR en nariz, oídos u otros sitios pueden encontrarse mediante cisternografía radioisotópica. La localización más frecuente es a nivel de la región cribiforme y senos etmoidales, desde la silla turca al seno esferoidal y desde la cresta esferoidal al oído (Figura 29). Dada la intermitencia de la patología, la detección está condicionada a que la fuga esté activa al momento del examen.

3. La obstrucción de las válvulas de derivación puede presentarse sin clínica específica, especialmente en pacientes jóvenes. Debido a la rapidez en la realización de estudio con radioisótopos, Tc99m DTPA puede utilizarse. El procedimiento consiste en inyectar el trazador en el reservorio bajo condiciones asépticas. Las imágenes obtenidas en un paciente con derivación permeable demostrarán el pasaje de la sustancia a través de toda la derivación hasta su ubicación final (peritoneo, aurícula derecha), mientras que la presencia del trazador en el resorvorio sin cambios en imágenes posteriores.Usualmente, el tiempo medio de aclaramiento del reservorio debe presentarse a los diez minutos postadministración (Figura 30).

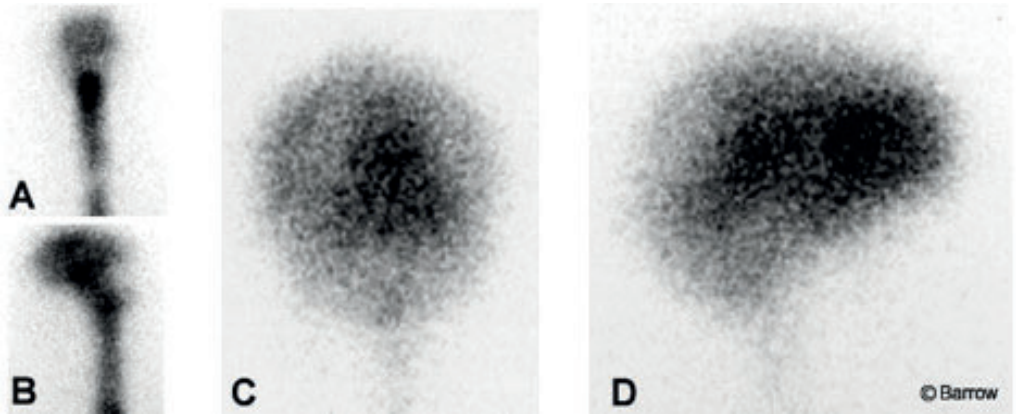


Figura 28

Paciente con hidrocefalia normotensiva: A y B demuestran el ascenso por el canal medular e ingreso precoz del radiotrazador a los ventrículos laterales. Imágenes tardías (C y D) demuestran persistencia del radiotrazador en el sistema ventricular

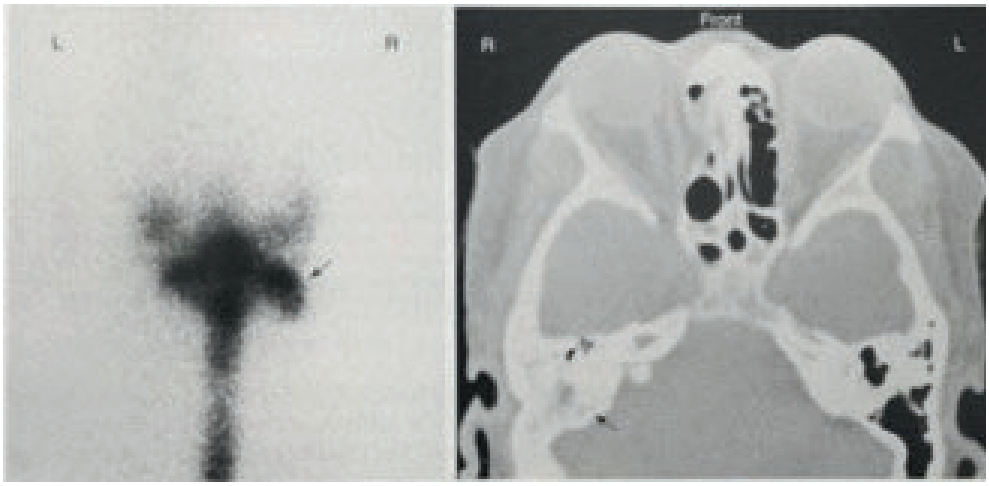


Figura 29

Imagen posterior del cráneo obtenida a las seis horas postadministración intratecal de 111In-DTPA, se muestra asimetría de captación, por un área de hiperactividad en el lado derecho.

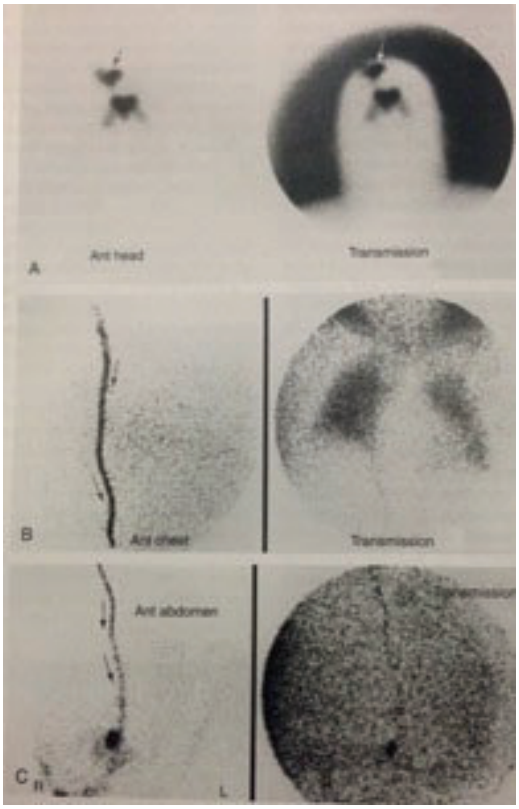


Figura 30.

Dinámica normal del radiotrazador en un paciente con válvula de derivación. A, imagen anterior a la izquierda y de transmisión a la derecha luego de la colocación del radiotrazador en el reservorio y oclusión manual de la región distal. B, imágenes de emisión (izquierda) y transmisión (derecha) luego de liberar la oclusión manual, evidenciando flujo normal a través de la derivación. C, imagen anterior de emisión y transmisión del abdomen que muestra la llegada del trazador a la región terminal del catéter.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Devous MD Sr. SPECT functional brain imaging. In: Mazziotta JC, Toga AW, eds: brain mapping: the methods, 2nd ed San Diego: Academic Press; 2002: 513-533

Dialnet-TecnicasDeImagenesRadiologicasEnPsiquiatria-734355.pdf

Wong DF, Grunder G, Brasic JR. Brain imaging research: does the science serve clinical practice? Int rev Psychiatry. 2007; 19:541-558

Alzheimer`s Asociation. 2009 Alzheimer´s Disease Facts and Figures. Chicago, IL: Alzheimer´s Association, 2008

Lim A, Tsuang D, Kukull W, et al. Clinico-neuropathological correlation Alzheimer´s disease in a community-based case series. J Am Geriatr Soc. 1999; 47:564-569

Trenkle DL, Shankle WR, Azen SP. Dtecting congnitive impairment in primary car: performance assessment of three screening instruments. J Alzheimers Dis. 2007;11:323-335

Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the quality standars subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56:1143-1153

De Toledo-Morrell L, Goncharova I, Dickerson B, Wilson RS, BennettDA. From healthy aging to early Alzheimer´s disease: in vivo detection of entorhinal cortex atrophy. Ann NY Aca Sci.2000;11:240-253

Locke DE, Ivnik RJ, Cha RH, et al. Age family history, and memory and future risk for cognitive impairment. J Clin Exp Neuropsychol. 2008;16:1-6

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J Intern Med. 2004;56:183-194

Bennett IJ, Golob EJ, Parker ES Starr A. memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. J. Clin Exp Neuropsychol. 2006;28:1408-1422

Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. Neuroreport. 2001;12:851-855

De Leon MJ, Klunk W. Biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer´s disease. Lancet Neurol. 2006;5:198-199

Mosconi L, Tsui WH, Hernolz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer´s disease, and other dementias. J Nucl Med. 2008;49:290-398

Silverman DH, Gambhir SS, Huang HW, et al. Evaluating early dementia with and without assess ment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. J Nucl Med. 2002;43:253-266

Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer´s disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol. 2001;50:358-365

Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT. Single photon emission tomography in dementia od the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. Eur J Nucl Med. 1997;24:320-325

ishii K, Hosaka K, Mori T Mori E. Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with lewy bodies. Ann Nucl Med. 2004;18:447-451

Hashimoto M, Hirono N, Shimomura T, Mori E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer´s disease. Neurology. 1998;51:125-130

Higuchi M, Tashiron m, Arai H, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. Exp Neurol. 2000;162:247-256

O´Brien JT, Colloby S, Fenwick j, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. Arch Neurol. 2004;61:919-925

Duda JE. Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17 (suppl 1):3-14

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K Hodges J. The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology. 2002;58:1615-1621

Jeong Y, Cho YS, Park JM, et al. FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. J Nucl Med. 2005;46:233-239

Sjogren M, Gustafson L, Wikkelso G, Wallin A. Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer´s disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF-SPECT ratio. Dement Geriatr Cogn Disord. 2000;11:275-285

Charpentier P, Lavenu I, Defebvre l, et al. Alzheimer´s disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied to 99mTc HMPAO SPECT data. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69:661-663

Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? Ann Intern Med. 1988;109:476-486

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence based review) - report of the Quality Standars Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001;56:1143-1153

Hauser WA, Hesdorfer DC. Epilepsy: frequency, causes, and consequences. New York: Demos; 1990:1-53

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and efficiency of surgery for temporal lobe epilepsy study group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. N Engl J Med 2001;345:311-318

Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome

and prognosis factors of frontal lobe epilepsy surgery. Brain. 2007;130:574-584

Hajek M, Antonini A, Leenders KL, Wieser HG. Mesiobasal versus lateral temporal lobe epilepsy: metabolic differences in the temporal lobe shown by interictal 18F-FDG positron emission tomography. Neurology. 1993;43:79-86

Matheja P, Kuwert T, Ludemann P, et al. Temporal hypometabolism at the onset of cryptogenic temporal lobe epilepsy. Eur J Nucl Med. 2001;28:625-632

Kim YK, Lee DS, Lee SK, Chung CK, Chung JK, Lee MC. 18F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. J Nucl Med. 2002;43:1167-1174

Lee JJ, Lee SK, Lee SY, et al. Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. Seizure. 2008;17:514-523

Sperling MR, Alavi A, Reivich M, French JA, O´Connor MJ. False lateralization of temporal lobe epilepsy with FDG positron emission tomography. Epilepsia. 1995;36:722-727

Itomi k, Okumura A, Negoro T, et al. Prognostic value of positron emission tomography in cryptogenic West Syndrome. Dev Med Child Neurol. 2002;44:107-111

Metsahonkala L, Gaily E, Rantala H, et al. Focal and global cortical hypometabolism in patients with newly diagnosed infantile spasms. Neurology. 2002;58:1646-1651

Rintahaka PJ, Chugani HT, Messa C, Phelps ME. Hemimegalencephaly: evaluation with positron emission tomography. Pediatr Neurol. 1993;9:21-28

Mayberg HS, Sadzot B, Meltzer CC, et al. Quantification and mu and non-mu opiate receptors in temporal lobe epilepsy using positron emission tomography. Ann Neurol. 1991;30:3-11

Sackellares Jc, Siegel GJ, Abou-Khalil BW, et al. Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal region. Neurology. 1990;40:1420-1426

Bartenstein PA, Prevett MC, Duncan JS, Hajek M, Wieser HG. Quantification of opiate receptors in two patients with mesiobasal temporal lobe epilepsy, before and after selective amydalohippocampectomy, using positron emission tomography. Epilepsy Res. 1994;18:119-125

Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Duncan JS. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. Lancet. 1998;352:952-955

Prevett MC, Cunningham VJ, Brooks DJ, Fish DR, Duncan JS. Opiate receptors in idiopathic generalised epilepsy measured with 11C diprenorphine and positron emission tomography. Epilepsy Res. 1994;19:71-77

Ingvar DH. Epilepsy related to cerebral blood flow and metabolism. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1984,313:21-26

Zubal IG, Avery RA, Stokking R, et al. Ratio images calculated from interictal positron emission tomography and single photon emission tomography for quantification of the uncoupling of brain metabolism and perfusion in epilepsy. Epilepsia. 2000;41:1560-1566

Buch K, Blummenfeld h, Spencer S, Novotny E, Zubal IG. Evaluating the accuracy of perfusion/ metabolism (SPET/PET) ratio in seizure localization. Eur j Nucl Med Mol Imaging. 2008;35:579-588

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. Arch Neurol. 1999;56:33-39

Eshuis et al, Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:454–462

Vijay Dhawan, PhD; et al. Comparative Analysis of Striatal FDOPA Uptake in Parkinson's Disease: Ratio Method Versus Graphical Approach, J Nucl Med. 2002;43:1324-1330

Brooks, D., Ibanez, V., Sawle, G., Quinn, N., Lees, A. J., Mathias, C., Bannister, R., Marsden, C., Frackowiak, R. (1990), Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. Ann. Neurol., 28, 547-555.

Kuwabara, H., Cumming, P., Yasuhara, Y., Leger, G. C., Guttman, M., Diksic, M., Evans, A., Gjedde, A. (1995), Regional striatal DOPA transport and decarboxylase activity in Parkinson's disease. J. Nucl. Med., 36, 1226-1231.

Lee, C., Samii, A., Sossi, V., Ruth, T., Schulzer, M., Holden, J., Wudel, J., Pal, P., de la Fuente- Fernandez, R., Calne, D., Stoessl, A. (2000), In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. Ann. Neurol., 47, 493-503.

Thomas Eckert MD et al. Regional metabolic changes in parkinsonian patients with normal dopaminergic imaging. Movement disorders. Vol 22, No.2, 2007, pp. 167-173

Nicolaas I. Bohnen, Robert A. Koeppe, Satoshi Minoshima, Bruno Giordani, Roger L. Albin, Kirk, A. Frey and David E. Cerebral Glucose Metabolic Features of Parkinson Disease and Incident Dementia:Longitudinal Study. J Nucl Med. 2011;52:848-855.

Delbeke D, Meyerowitz C, Lapidus RL, et al. Optimal cutoff levels of 18F-FDG uptake in the differentiation of low-grade from high-grade brain tumors with PET. Radiology. 1995;195 (1):47-52

De Witte O, Hildebrand j, Luxen A, Goldman S. Acute effect of carmustine on glucose metabolism in brain and glioblastoma. Cancer. 1994;74(10):2836-2842

Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G. The sensitivity ans specificity od FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radio surgery. Int J Cancer. 2001;96(3):191-197

Christensen HN. Role of amino acid transport and counter transport in nutrition and metabolism. Physiol Rev. 1990;70(1):43-77

Souba WW, Pacitti AJ. how amino acids get into cells: mechanisms, models, menus, and mediators. JPEN J Parenter enteral Nutr. 1992;16(6):569-578

Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with F18-FLT and positron emission tomography. Nat Med. 1998, 4(11):1334-1336

Winberger DR, Laruelle M. Neurochemical and neuropharmacological imaging in schizophrenia. The fifth generation of progress. 5th ed. Philadelphia. 2001

Yang YK, Yu L, Yeh TL, Chiu NT. Associated alternations of striatal dopamine D2/D3 receptor and transporter biding in drug-naive patients with schizophrenia: a dual isotope SPECT study. Am J Psychiatry. 2004;161:1496-149

Hirvonen J et al. Incresed caudade dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2005;62:371-378

Ana Catafau et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia. Resting and activation Tc-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease