

AVANCES RECIENTES EN LA EVALUACIÓN  
NEUROPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD  
DE ALZHEIMER: LA IMPORTANCIA DE LA  $\alpha$ -SINUCLÉINA

**Resumen.** Introducción y desarrollo. Actualmente se mantiene la incertidumbre respecto a la nosología y significación de los cuerpos de Lewy (CL) en la demencia. Se ha reconocido que una cantidad significativa de casos de enfermedad de Alzheimer (EA) presentan también CL. Éstos pueden detectarse mediante histoquímica inmunológica de  $\alpha$ -sinucleína en la mayoría de los casos esporádicos de EA y se detectan con mayor regularidad en la amígdala. Conclusiones. Aunque queda por determinar el papel de los CL y de los filamentos de Lewy en la patogénesis de la demencia, está claro que la histoquímica inmunológica de  $\alpha$ -sinucleína representa un adelanto importante para la evaluación de los cambios neuropatológicos en la EA y en las demencias asociadas. [REV NEUROL 2002; 35: 765-7]

**Palabras clave.**  $\alpha$ -sinucleína. Cuerpos de Lewy. Enfermedad de Alzheimer. Demencia. Histoquímica inmunológica.

AVANÇOS RECENTES NA AVALIAÇÃO  
NEUROPATOLÓGICA DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: A IMPORTÂNCIA DA  $\alpha$ -SINUCLÉINA

**Resumo.** Introdução e desenvolvimento. Atualmente permanecem incertezas relativamente à nosologia e significado dos corpos de Lewy (CL) na demência. Observou-se que um número significativo de casos de doença de Alzheimer (DA) também apresenta CL. Estes podem detectar-se mediante histoquímica imunológica de  $\alpha$ -sinucleína na maioria dos casos esporádicos de DA e detectam-se com maior regularidade na amígdala. Conclusões. Embora fique por determinar o papel dos CL e dos filamentos de Lewy na patogénese da demência, é claro que a histoquímica imunológica de  $\alpha$ -sinucleína representa um avanço importante para a avaliação das alterações neuropatológicas na DA e nas demências associadas. [REV NEUROL 2002; 35: 765-7]

**Palavras chave.**  $\alpha$ -sinucleína. Corpos de Lewy. Doença de Alzheimer. Demência. Histoquímica imunológica.

## Estudios de neurofarmacología y receptores en la edad avanzada

C.C. Meltzer

### NEUROPHARMACOLOGY AND RECEPTOR STUDIES IN THE ELDERLY

**Summary.** Introduction and development. Functional brain imaging has provided unique and exciting opportunities to strengthen our knowledge of the biological substrate of the aging brain and neuropsychiatric disorders. Positron emission tomography (PET) is a particularly powerful tool for quantifying the neurobiological correlates of cognition, mood and behavior. Initial PET studies of aging, psychiatric disorders and neurodegenerative disease focused primarily on generalized physiological parameters such as cerebral blood flow and metabolism, and early neuroreceptor imaging studies relied on relatively non-selective markers. New, selective receptor radioligands now offer a previously inaccessible means to investigate the dynamic relationships among neurochemistry, aging and psychopathology in vivo. This approach has substantial advantages over peripheral (platelet and cerebrospinal fluid) markers, neuroendocrine challenge studies, animal models, and postmortem receptor binding assays. Conclusions. Advances in tracer kinetic modeling, magnetic resonance imaging to PET registration, radiochemistry techniques, instrumentation and image processing have helped pave the way for increased emphasis on functional imaging studies of neuropsychiatric disorders of the elderly. The capability to correct PET image data for the confounding effect of cerebral atrophy permits relationships among age-related brain changes and neurobiological disease mechanisms to be more accurately examined in the course of normal aging and in elderly patient populations. [REV NEUROL 2002; 35: 767-77]

**Key words.** Acetylcholine. Dopamine. Norepinephrine. PET. SPECT.

### INTRODUCCIÓN: LA EXPLORACIÓN POR IMAGEN DEL CEREBRO EN EL PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO

Aunque las técnicas de exploración cerebral como la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) han mejorado considerablemente la evaluación diagnóstica de los pacientes con enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas, esta exploración por imagen estructural ha tenido un impacto menor en el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos psiquiátricos.

Sin embargo, los avances en la tecnología de la exploración por imagen funcional, como la RM funcional (RMf), la espectroscopia (RMe), la tomografía de emisión de un fotón único (o *single photon emission computerized tomography* [SPECT]) y la tomografía de emisión de positrones (o *positron emission tomography* [PET]) han proporcionado los medios adecuados para examinar las bases biológicas de una gran variedad de enfermedades neurológicas psiquiátricas. La PET, en particular, es esencialmente capaz de realizar mediciones cuantitativas del estado dinámico de los sistemas neurotransmisores, tanto en los estados de bienestar como durante la enfermedad. Gracias al desarrollo de ligandos selectivos y a nuevas técnicas en el procesamiento de imágenes, se dispone ahora de los medios para investigar y examinar longitudinalmente la historia natural del cerebro en el proceso del envejecimiento y para evaluar la base farmacológica de las intervenciones durante los trastornos neuropsiquiátricos.

En este momento disponemos de una variedad de técnicas de investigación neurofarmacológica que proporcionan los medios

Recibido: 08.03.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.01.02.

Departamentos de Radiología y Psiquiatría, Universidad de Pittsburgh. Pittsburgh, Pennsylvania, EUA.

Correspondencia: Carolyn Cidiz Meltzer, MD. University of Pittsburgh Medical Center. PET Facility, B-938. 200 Lothrop Street. Pittsburgh, PA 15213-2582 USA. Fax: 4126 470 700. E-mail: meltzer@radserv.arad.upmc.edu

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

para estudiar los efectos del envejecimiento y de los procesos patológicos con mediciones de la función de regiones cerebrales específicas. Por otra parte, los estudios neuroendocrinos basados en el bloqueo de ciertas hormonas para examinar con detenimiento la reacción de otras, o el estímulo de liberación de ciertos neurotransmisores por fármacos específicos, han dado acceso a informaciones fisiológicas importantes acerca de la capacidad de respuesta de los individuos a los estímulos farmacológicos, aunque la falta de localización limita el conocimiento de la interacción neuronal que se puede inferir de esos enfoques. Existe una vasta bibliografía acerca de estudios *post mortem* de los neuroreceptores, pero los hallazgos continúan siendo contradictorios en muchas áreas. Esto en general las causas son varias: la dificultad inherente para caracterizar los casos clínicos, la falta de control del análisis por el uso de medicaciones, el examen limitado de las zonas de cerebro y las diferencias técnicas entre los estudios. La ventaja principal de la exploración por imagen de los neuroreceptores es su capacidad para examinar los trastornos de una forma seriada *in vivo* en pacientes bien caracterizados y para estudiar la totalidad del cerebro.

## LA EXPLORACIÓN POR IMAGEN DE LA FUNCIÓN NEURONAL

### *Enfoques metabólicos acerca de la exploración por imagen*

Aunque las técnicas de exploración por imagen del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo proporcionan sólo medidas generalizadas de la función cerebral, resultan vitales para la exploración de los trastornos que pueden incluir interacciones complejas entre los numerosos sistemas neurotransmisores. La determinación de las características del patrón de base de la perfusión regional y de las alteraciones metabólicas cerebrales se ha utilizado para identificar aquellos pacientes que probablemente se beneficiarán más con un tratamiento antidepresivo [1,2]. De igual modo, estas técnicas se usan para estudiar la eficacia potencial de las terapias nuevas. Por ejemplo, las alteraciones en el patrón hipometabólico temporal y parietal de la enfermedad de Alzheimer (EA) después de la administración de una medicación nueva pueden ser la evidencia biológica que necesitamos para demostrar que cierto fármaco tiene eficacia clínica [3,4]. Además, los regímenes de administración de fármacos se pueden optimizar mediante la determinación del efecto regional de determinado medicamento por medio del examen con PET y <sup>18</sup>F-fluorodeoxiglucosa (FDG), y de la relación entre esta respuesta y dosis específicas [5].

La identificación de los marcadores para la exploración por imagen de las enfermedades utilizando agentes del flujo sanguíneo puede facilitar su uso extensivo sobre una base clínica con técnicas de exploración por imagen que se encuentran disponibles, como la SPECT, la PET o la tomografía computarizada con xenón estable. En el escenario de la evaluación clínica de la demencia, una variedad de técnicas del flujo sanguíneo puede establecer el déficit biparietal típico de la EA descrito con FDG y PET [6-8]. Sin embargo, la exploración por imagen del metabolismo de la glucosa en el cerebro tiene ciertas limitaciones con la PET. En general, el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral se encuentran asociados en el estado normal de reposo, y éstos se pueden alterar en diferentes escenarios patológicos, como la enfermedad cerebrovascular, la epilepsia y la aparición de tumores malignos [9-11]. Ciertamente, el estudio metabólico cuantitativo del cerebro mediante la exploración por imagen con FDG y PET proporciona un cuadro único de la actividad neuronal y, según un modelo reciente, refleja de manera predominante la absorción de la gluco-

sa por los astrocitos, estimulada por glutamato en las sinapsis glutamatérgicas excitatorias [12]. La exploración por imagen del patrón del metabolismo de la glucosa en el cerebro puede resultar un enfoque muy eficaz para la caracterización del proceso de la enfermedad neurológica. Esta línea de investigación puede proporcionar las bases de los estudios sobre el empleo de sustancias trazadoras nuevas con mayor especificidad para los sitios receptores de interés. Se debe tener en cuenta que este último proceso puede resultar meticulosamente difícil, porque los estudios con un ligando único asumen una simplificación superlativa de las interacciones indudablemente complejas entre los numerosos sistemas neurotransmisores y factores postraduccionales.

### *Marcadores de los neurotransmisores*

El 25 de mayo de 1983 se obtuvo la primera imagen con PET de un receptor del cerebro humano en el Hospital Johns Hopkins [13]. El agente utilizado fue 3-N-<sup>11</sup>C-metilpiperona, marcador no selectivo para los receptores de dopamina (DA) D<sub>2</sub> y serotonina (5-HT [5-hidroxitriptamina]) 2A. A partir de esa fecha, se han desarrollado numerosos ligandos de sistemas de neurotransmisores tanto para la PET como para la SPECT. Estos radiofármacos se administran en dosis de sustancias trazadoras, lo que supone que no contienen las cantidades suficientes del fármaco para ocasionar un efecto farmacológico (o terapéutico). Como elemento indicativo de la seguridad de las técnicas de exploración por imagen con PET, una revisión de más de 71.000 inyecciones de radiofármacos aplicadas como parte de los estudios con PET no reveló ninguna consecuencia adversa significativa [14], aunque el riesgo de reacciones adversas inherentes a los retos farmacológicos asociados a los diseños de algunos estudios puede ser de particular preocupación en personas de edad avanzada, quienes pueden ser variablemente susceptibles a los efectos de las medicaciones. Sin embargo, también se observó que estos retos eran altamente seguros cuando se realizaron en el marco de estudios de investigación con PET [14]. Varios marcadores selectivos para diversos subtipos de receptores, particularmente en las familias de receptores de DA y de 5-HT, han sido recientemente validados con éxito en seres humanos [15-17], mientras que los estudios con otros marcadores altamente selectivos para otros sistemas, como los sistemas de receptores colinérgicos, glutamatérgicos y noradrenérgicos, han tenido resultados más heterogéneos.

Existen evidencias considerables de que la integridad funcional de varios sistemas de neurotransmisores se altere con el proceso del envejecimiento. Sin embargo, estas observaciones se han establecido principalmente a partir de estudios *post mortem*, con muestras no seleccionadas de cerebros, y también a partir de modelos animales, lo que no representa adecuadamente el envejecimiento del cerebro humano. Además, la interacción potencial entre el envejecimiento y las alteraciones biológicas asociadas con estados de enfermedad neuropsiquiátrica específica (p. ej., la depresión) no ha sido bien descrita y podría, por cierto, resultar un aspecto central para nuestra comprensión de las alteraciones de la conducta y de los estados de ánimo que acompañan al envejecimiento normal y a la susceptibilidad de las personas de edad avanzada a contraer enfermedades psiquiátricas.

Los ligandos presinápticos, como los de las proteínas transportadoras y los mecanismos de transporte vesicular, son de interés particular en las enfermedades degenerativas, pues se pueden utilizar como marcadores de la integridad de sistemas neuronales específicos. Combinados con los indicadores genéticos del riesgo de una enfermedad, se pueden estudiar sus estados tempra-

nos y presintomáticos para alcanzar una comprensión de los circuitos neurotransmisores involucrados en sus mecanismos etiológicos. La administración de precursores de neurotransmisores radiomarcados o de enzimas ha sido útil también para investigar con PET procesos sintéticos y catabólicos válidos para enfermedades específicas.

### **Estudios farmacológicos sometidos a reto**

Los estudios neuroendocrinos sometidos a reto han aumentado nuestra comprensión de la función neurobiológica durante el envejecimiento normal y los procesos patológicos. Este enfoque proporciona información fisiológica dinámica acerca de la condición humana y, como tal, es un complemento de los estudios *post mortem* y de los modelos animales. Sin embargo, las desventajas de los modelos neuroendocrinos sometidos a reto incluyen una carencia de la información de la localización regional disponible en la exploración por imagen. Además, una respuesta anormal identificada con estos métodos se puede explicar con una variedad de defectos potenciales del sistema, que van desde alteraciones en la farmacocinética hasta un defecto en el órgano de la respuesta traduccional.

Los métodos de reto farmacológico se han aplicado también con un doble propósito a la investigación con la exploración por imagen. En primer lugar, estas técnicas se pueden emplear para evaluar indirectamente la integridad funcional de los sistemas neurotransmisores –para los cuales no hay disponibilidad de marcadores selectivos–, por medio de la exploración del cambio metabólico y del flujo sanguíneo antes y después de la administración de un agente farmacológico selectivo. Por ejemplo, Mann et al [18,19] demostraron una respuesta metabólica categórica al agente liberador de 5-HT fenfluramina en pacientes deprimidos por medio del empleo de la PET. Este estudio identificó un defecto en una región específica durante el procesamiento neuronal mediado por 5-HT antes de la disponibilidad de ligandos selectivos del receptor de 5-HT. El reto farmacológico se puede combinar también con RM de alta resolución (RMHR) para obtener una respuesta hemodinámica a un agente específico, con la ventaja de que se obtiene una resolución espacial y temporal superior. En segundo lugar, la combinación de los tests farmacológicos y la exploración por imagen de los neuroreceptores nos permite estudiar la interacción entre los sistemas de neurorecepción. Una buena parte de la bibliografía acerca de la exploración por imagen con PET de las poblaciones neuroreceptoras se centra en la descripción de sistemas simples o únicos, a pesar del hecho de que las relaciones complejas de modulación conjunta son frecuentes y de que los procesos patológicos afectan a menudo a más de un sistema. Dewey et al [20] emplearon fármacos que actuaban sobre el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y los sistemas 5-HT para medir sus efectos sobre la liberación de acetilcolina con  $^{11}\text{C}$ -benzotropina. También, Smith et al [21] demostraron una disminución en la unión de  $^{11}\text{C}$ -racloprida a los receptores de DA  $\text{D}_2$  en respuesta al agente fenfluramina que incrementa la 5-HT. Estos estudios resultan prometedores para orientar el desarrollo de estrategias alternas y potencialmente más realistas para el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas.

## **AVANCES METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES**

### **Modelación cinética con sustancias marcadoras y análisis de datos**

Tradicionalmente, la medición cuantitativa de la unión con radiofármacos requiere del muestreo arterial dinámico para poder gene-

rar una función que aporte la información necesaria para la modelación cinética con sustancias marcadoras. Por lo tanto estos estudios deben medir el radiofármaco en sangre arterial y venosa para una correcta cuantificación del marcador. Sin embargo, recientemente, se han validado modelos de tejidos de referencia (MTR) *in vivo* aplicados a varios ligandos [22,23]. El MTR implica la obtención directa, en función de los datos de imágenes dinámicas, de un tejido determinado, y se elimina así la necesidad de tomar muestras de sangre arterial. Con el empleo de estos enfoques cuando corresponde, se pueden obtener mediciones cuantitativas precisas sin necesidad de invadir el organismo con el uso del catéter arterial. Esto puede resultar particularmente ventajoso para las personas de edad avanzada o para los individuos débiles, y puede facilitar los estudios seriados sobre casos individuales.

Las técnicas de cartografía paramétrica estadística (o *Statistical Parametric Mapping* [SPM]) para el análisis de los datos de la exploración por imagen funcional proporcionan métodos rápidos y automatizados para comparar mediciones de grupos o numerosas variaciones dentro de un mismo grupo [24]. Aunque se desarrolló originalmente para el análisis integral cerebral de los datos del flujo sanguíneo, el SPM ha sido adaptado recientemente a los estudios de los neuroreceptores con exploración por imagen con PET [25-27]. Asimismo, se han implementado estudios complejos del desplazamiento dinámico de los radioligandos, que incorporan modelos de sustancias trazadoras cinéticas y de SPM para cartografiar la distribución por zonas de los efectos de los fármacos a estudiar [28].

### **Instrumentación**

Aunque se puede utilizar la SPECT para estudiar la perfusión cerebral y se ha aplicado con éxito para explorar varios radioligandos, las ventajas de la PET sobre la SPECT incluyen una resolución espacial y una sensibilidad superior, y una mejor cuantificación. La resolución espacial de la generación actual de los equipos de PET es de aproximadamente 4 mm [29]. Además, el aumento de la extensión del campo visual axial y de la cantidad de anillos detectores permite ahora el muestreo detallado de todo el cerebro. Por lo tanto, gracias a los adelantos en los instrumentos de PET, se pueden lograr mediciones cuantitativas con sustancias trazadoras de núcleos monoaminérgicos que antes eran demasiado pequeños para ser explorados por imagen de una manera fidedigna.

Las técnicas tridimensionales de la exploración por imagen con PET han alcanzado una gran aceptación en los últimos años y resultan particularmente beneficiosas para las investigaciones con exploración por imagen de la enfermedad psiquiátrica. La exploración con escáners de emisión se lleva a cabo con el tabique de plomo del escáner retraído (o ausente en algunos escáners), lo que aumenta la sensibilidad cuatro o cinco veces [30-32]. Este aumento de la sensibilidad permite una dosificación más baja de los radiofármacos y reduce, por lo tanto, la exposición de los pacientes a la radiación. Con el empleo de la exploración por imagen tridimensional pueden realizarse estudios seriados en el mismo individuo, tanto durante los estados de conducta anormal (depresión) como recuperada, o anteriores o posteriores a la terapia, a la vez que se reduce al mínimo la exposición a la radiación. Aunque la exploración por imagen tridimensional aumenta significativamente la dispersión de fotones, hay técnicas adecuadas disponibles para corregir la dispersión [33] y varios investigadores han implementado con éxito la exploración por imagen cuantitativa con radioligandos mediante el empleo de técnicas tridimensionales [34-37].

Otros adelantos tecnológicos de la última década han mejorado más el valor y las capacidades de la exploración por imagen con

PET. Estos adelantos incluyen el desarrollo de programas informáticos que han servido tanto para simplificar como para reducir el tiempo de procesamiento necesario para generar ajustes de modelos cinéticos con sustancias trazadoras, para llevar a cabo alineaciones de imágenes de RMHR y PET, y aplicar análisis posteriores al procesamiento, como la corrección del volumen parcial. La limitación del movimiento de la cabeza durante un estudio con PET es de interés particular en el caso de las poblaciones de pacientes de edad avanzada, especialmente en aquellos casos con enfermedades neurodegenerativas y que conducen a la demencia. Técnicas altamente sensibles y repetitivas de corrección controlada por ordenador del movimiento se encuentran en proceso de desarrollo tanto para realizar ajustes retrospectivos como de tiempo real de los datos de la imagen funcional con las cuales poder derivar mediciones cuantitativas fiables de los estudios con movimientos del sujeto [38]. La reciente aparición de sistemas de PET de alta resolución para el estudio de animales pequeños representa una promesa particular para el estudio *in vivo* del envejecimiento y de la enfermedad en modelos animales [39]. Esta nueva capacidad de la exploración por imagen facilitará mucho más los esfuerzos para descubrir medicamentos en condiciones neurológicas y psiquiátricas.

**Consideraciones anatómicas:  
los registros de RM de alta resolución  
y PET y la corrección del volumen parcial**

La resolución espacial limitada y la naturaleza funcional inherente a los datos de la tomografía de emisión tienen un impacto en nuestra capacidad para medir con precisión y localizar concentraciones de sustancias trazadoras en estructuras pequeñas, y traen como consecuencia un disminución de la actividad de la corteza cerebral en las personas de edad avanzada, debido a que existe una disminución del volumen parcial promedio del tejido cerebral con surcos dilatados. El desarrollo de métodos retrospectivos precisos para el registro de imágenes funcionales y anatómicas ha proporcionado los medios para utilizar la información morfológica altamente detallada disponible con la RMHR y aumentar la interpretación de los datos de la PET. La localización de la función cerebral es asistida particularmente por registro conjunto de RMHR en el caso de personas de edad avanzada, porque la pérdida de volumen cerebral variable en algunas zonas puede alterar las relaciones de la función estructural normal. Aunque los enfoques de grupo se han utilizado en el análisis de los datos de la exploración por imagen funcional—como SPM— para examinar los datos de la PET en las personas de edad avanzada, se deben tomar precauciones a la luz de la mayor variabilidad de la morfología cerebral que acompaña al envejecimiento. Enfoques precisos y rápidos de los registros de la RMHR y de la PET [40,41], también han hecho posible incorporar de manera sistemática algoritmos de corrección del volumen parcial basados en la RMHR durante el análisis de los datos de la PET obtenidos en casos de personas de edad avanzada, tanto para el análisis con el SPM de algunas zonas de interés como para la totalidad del cerebro [42-46].

La aplicación de esquemas de corrección del volumen parcial a los estudios con PET del envejecimiento y de los trastornos degenerativos ha tenido un impacto evidente en los hallazgos comunicados. La cuestión, que viene de antiguo y que resulta un tanto controvertida, acerca de si el flujo cerebral y las mediciones metabólicas se reducen con el envejecimiento normal [47-52] ha vuelto a ser abordada con técnicas de PET que incorporaron la corrección del volumen parcial al análisis de los datos [53-56]. Estos trabajos sugieren que la relación inversa observada ante-

riormente entre la edad y las mediciones del flujo cerebral ya no se encuentra presente cuando se corrigen los datos por los efectos del volumen parcial debido a la pérdida del volumen cerebral relacionada con la edad [55,56]. Por lo tanto, la corrección de este factor, o variable de confusión, es esencial para los estudios del envejecimiento con PET. Aunque la magnitud de las disminuciones metabólicas regionales detectadas mediante PET en los pacientes con EA se reduce después de la corrección por la atrofia cerebral, las diferencias entre envejecimiento normal y EA continúan siendo evidentes [54,57-59].

Los esquemas de corrección del volumen parcial basados en la RMHR se han aplicado también a las imágenes con PET de diferentes receptores [42,43,46,60]. Recientemente, se demostró que existe una disminución, como consecuencia del envejecimiento normal, en la unión de los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> a la <sup>18</sup>F-altanserina en estudios realizados con PET corregidos por volumen parcial [61]. Estos estudios mostraron que en las personas de edad avanzada había una reducción de hasta un 60% con respecto a una cohorte de jóvenes sanos. No está claro si la magnitud de los cambios observados durante la depresión en la etapa final de la vida y la psicosis [62-64] es lo bastante grande como para requerir corrección del volumen parcial en los estudios con PET, cuando la comparación se realiza entre personas de edad avanzada [54,65]. La importancia de la corrección del volumen parcial es mayor cuando se comparan grupos con diferencias grandes en la morfología cerebral (p. ej., estudios que incluyen casos con una gran variabilidad de volumen cerebral, o individuos en diferentes estadios de trastornos neurodegenerativos), y en los estudios realizados con PET obtenidos con escáners más antiguos, que tienen resoluciones espaciales relativamente escasas, donde la influencia de las mediciones del tejido cerebral por la concentración de las sustancias trazadoras en los tejidos circundantes es grande [66,67]. Es importante destacar que constantes mejoras en la resolución espacial de los escáners han reducido, y eventualmente eliminarán, la necesidad de corrección del volumen parcial, excepto en casos muy selectivos.

**EXPLORACIÓN POR IMAGEN DE LA BASE  
FISIOLÓGICA DEL ENVEJECIMIENTO  
Y LA ENFERMEDAD: UNA VENTANA ABIERTA  
A LA BIOLOGÍA DEL CEREBRO EN PROCESO  
DE ENVEJECIMIENTO**

**Efectos del envejecimiento sobre los sistemas neurotransmisores  
Dopamina**

El sistema DA desempeña un papel significativo en la función motora y en la conducta, y la disfunción dopaminérgica está implicada en los casos de esquizofrenia, de enfermedad de Parkinson (EP), de depresión y de EA [68-71]. Los estudios con PET mostraron que existen reducciones sustanciales en la unión específica de receptores de DA D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> a los ligandos específicos durante el envejecimiento normal [72-75]. Además, los cambios en la función cognitiva y en la coordinación de la actividad motora que acompañan con frecuencia al envejecimiento normal han mostrado que se correlacionan con las alteraciones de la función del receptor de DA realizados con PET [76]. Se calcula que la densidad de los receptores D<sub>2</sub> en el núcleo caudado, que se miden con PET y 3-N-<sup>11</sup>C-metilpiperona, se reduce aproximadamente un 1% al año en la edad adulta [74], y parecería que la densidad de los receptores D<sub>1</sub> desaparece a un ritmo más rápido que los D<sub>2</sub> con la edad [72]. Con técnicas llevada a cabo con PET y SPECT se han demostrado

también reducciones comparables en la densidad del transportador de DA presináptico, lo que, probablemente, refleja alteraciones en la integridad de las vías neuronales dopaminérgicas [77-80].

En comparación con otros sistemas, los marcadores de DA han demostrado ser sensibles a las alteraciones de los niveles de diferentes neurotransmisores endógenos [81]. Esta propiedad convierte a la  $^{11}\text{C}$ -racloprida en un agente útil para la evaluación de la capacidad de respuesta del sistema dopaminérgico en el envejecimiento normal y en diferentes procesos patológicos. Debido a los niveles relativamente bajos de receptores  $\text{D}_1$  y  $\text{D}_2$  en las estructuras corticales, el examen del sistema de receptores de DA se ha visto limitado considerablemente al estriado. Los intentos de optimizar la visualización de los receptores de DA en la corteza cerebral se orientan al esclarecimiento de las interacciones putativas frontoestriales en enfermedades como la esquizofrenia y la depresión [82-84].

La  $^{11}\text{C}$ -dihidrotetrabenacina, que se une al sitio del transportador vesicular de monoaminasa ubicado dentro de las vesículas que se encuentran en la terminal presináptica, se ha explorado satisfactoriamente con PET [85]. Este compuesto es un marcador potencialmente útil para examinar la integridad de los sistemas neuronales en el envejecimiento normal y en la neurodegeneración. Frey et al [86] han empleado este agente para demostrar pequeñas pérdidas de la densidad neuronal monoaminérgica durante el envejecimiento normal. Las desventajas de este radioligando incluyen su falta de selectividad, porque las neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas y adrenérgicas comparten el mismo transportador vesicular.

#### Serotonina

El reciente desarrollo de ligandos selectivos de subtipos de receptores de 5-HT con la PET y el transportador de 5-HT ha mejorado considerablemente nuestra capacidad para estudiar este sistema *in vivo* [87]. Los ligandos moderadamente selectivos para el receptor de 5-HT $_2\text{A}$ , entre los subtipos de receptores de 5-HT mejor caracterizados farmacológicamente, incluyen la  $^{18}\text{F}$ -altanserina y la  $^{18}\text{F}$ -setoperona [88,89]. Se ha demostrado que existe una reducción cortical marcada y extendida en la unión específica de 5-HT $_2\text{A}$  con la edad por medio del uso de estos ligandos [25,61,90], lo que confirmó los resultados obtenidos con marcadores menos selectivos [73,91]. Además, este hallazgo ha sido confirmado por un estudio que emplea la corrección del volumen parcial para controlar el efecto debilitador de la pérdida del volumen cerebral relacionada con la edad en las mediciones con PET [61]. Se encontró una pérdida de más del 50% en la densidad de estos receptores en la corteza cerebral de personas de edad avanzada (edades comprendidas entre 61 y 76 años) comparado con controles jóvenes y sanos (con edades comprendidas entre 18 y 29 años). Este hallazgo muestra que existe una relación inversa entre la edad y la unión del receptor de 5-HT $_2\text{A}$  a los ligandos, lo que es consecuente con los trabajos *post mortem*, y apoya la hipótesis de que una pérdida de la función serotoninérgica durante el envejecimiento puede contribuir a la susceptibilidad de las personas de edad avanzada para padecer alteraciones del estado depresivo y de la conducta mediadas por la 5-HT.

Los esfuerzos para explorar por imagen otros componentes del sistema 5-HT humano han tenido como resultado el desarrollo del ligando  $^{11}\text{C}$ -WAY100635 marcado con carbonilo, y con una alta proporción de unión no específica [16,92]. Estudios preliminares basados en la PET con este agente sugieren que la unión del receptor de 5-HT $_{1\text{A}}$  a este ligando no se ve afectada por el

proceso de envejecimiento [93]. El transportador de 5-HT, ubicado en la membrana celular presináptica, se concentra en los núcleos del rafe del tronco cerebral y en las zonas talámicas y corticales ricas en terminales de 5-HT [94,95]. Este sitio que es por lo general el blanco de los agentes terapéuticos (como los inhibidores de reabsorción selectiva de 5-HT [IRSS]) y, por lo tanto, de gran interés para el estudio de terapias antidepresivas nuevas. Por el momento los estudios *post mortem* sobre los cambios en la densidad del transportador de 5-HT a consecuencia de la edad no son claros [96], y la influencia de la edad sobre un transportador de 5-HT todavía no se ha examinado *in vivo*. Varios investigadores trabajan actualmente para hallar los métodos para cuantificar la unión específica de  $^{11}\text{C}$ -Mc5652 al sitio del transportador de 5-HT humano [17,37,97].

#### Acetilcolina

La evidencia de una reducción de la función colinérgica con el envejecimiento normal se basa en los reportes *post mortem* de una disminución de la actividad de la enzima de síntesis colinérgica llamada acetilcolintransferasa (ChAT) [98]. Estudios *post mortem* han demostrado también pérdidas de receptores muscarínicos en la corteza frontal (en su mayor parte del subtipo M1) con el envejecimiento normal y aumentos en el tálamo (en su mayor parte del subtipo M2); asimismo, se ha observado un efecto de la edad en la densidad de los receptores nicotínicos, para  $^3\text{H}$ -nicotina y  $^3\text{H}$ -acetilcolina [99]. Los estudios con espectroscopia magnética de protones [100] han mostrado que la absorción de la colina disminuye al aumentar la edad. La tarea de desarrollar ligandos selectivos para los receptores colinérgicos con características óptimas es extremadamente difícil. Los estudios con PET utilizando  $^{11}\text{C}$ -benzotropina,  $^{11}\text{C}$ -tropilbencilato y  $^{11}\text{C}$ -N-metilpiperidil benzilato (NMPB) han mostrado la existencia de una pérdida, *in vivo*, en la densidad de los receptores muscarínicos con la edad, pero difieren en la magnitud de las reducciones [101-103]. Los agentes de la exploración por imagen con SPECT de los receptores incluyen el marcador muscarínico  $^{123}\text{I}$ -3-quinuclidinil-4-iodobenzilato (QNB) [104], y se han demostrado pérdidas del 3,7% por década en la densidad de los terminales colinérgicos durante el envejecimiento normal por medio de la exploración por imagen con SPECT del transportador de acetilcolina vesicular utilizando  $^{123}\text{I}$ -iodobenzovesamicol [105].

#### Marcadores sintéticos y catabólicos

Se han desarrollado análogos radiomarcados de enzimas, como la acetilcolinesterasa (AChE), para el control *in vivo* de procesos sintéticos y catabólicos de la acetilcolina. El  $^{11}\text{C}$ -N-metil-4-piperidil acetato (MP4A) es un ejemplo de ello, con una especificidad moderada para la AChE [106,107]. No se ha determinado aún si este agente tiene una sensibilidad suficiente para los cambios fisiológicos en la actividad de la AChE. Sin embargo, un estudio cuantitativo en un modelo de EA en una rata sugirió que el MP4A puede resultar sensible en el 50% a los cambios de la actividad de la AChE, lo que sería suficiente para detectar la magnitud de las pérdidas esperadas en la EA [106,107].

Las técnicas con la PET se han aplicado también para medir las tasas de síntesis de los neurotransmisores *in vivo*. El primero de los marcadores de este tipo desarrollado para la exploración por imagen con PET fue 6- $^{18}\text{F}$ -fluoro-L-dopa [L-dihidroxifenilamina] (Fdopa) [108]. Aunque, al principio, fue aceptado como un medio *in vivo* para medir los procesos de la síntesis de DA, las propiedades para la exploración por imagen de Fdopa son inferior-

res a las óptimas, lo que incluye el efecto confusional que tienen los metabolitos periféricos radiomarcados que atraviesan la barrera hematoencefálica [109]. Además, no se ha establecido una relación cuantitativa entre las mediciones del Fdopa en la PET y la síntesis endógena de DA [110]. Con respecto a la función de 5-HT durante el envejecimiento y las enfermedades psiquiátricas, se ha sugerido que existe una disminución de la síntesis de 5-HT en los pacientes deprimidos [111]. Este hallazgo está asociado a la observación de que los pacientes cuya enfermedad remite y los deprimidos son más susceptibles de sufrir una recaída cuando tienen importantes carencias de triptófano –el cual es necesario para la síntesis de 5-HT– en la dieta [112]. En los modelos animales, la intervención farmacológica con IRSS aumenta las tasas de síntesis de 5-HT [113], lo que puede contribuir a su eficacia. Aunque la influencia del envejecimiento sobre la capacidad de sintetizar 5-HT no se ha caracterizado aún por medio del empleo de este ligando, podemos especular que una limitación de la reserva serotoninérgica relacionada con la edad podría, en parte, contribuir a la variabilidad de la respuesta al tratamiento en los casos de personas deprimidas de edad avanzada.

#### **Disfunción de los neuroreceptores durante los trastornos neuropsiquiátricos en la etapa final de la vida** *Depresión*

La depresión en personas de edad avanzada sigue siendo una enfermedad sumamente frecuente y sin tratamiento definitivo [114]. La influencia de la edad y de factores como el uso previo de anti-depresivos, la tendencia al suicidio, la violencia y la enfermedad cerebrovascular son probablemente complejos y fuentes potenciales de confusión en la interpretación del volumen extenso de bibliografía acerca de las funciones del 5-HT en los trastornos del afecto. Varios grupos han postulado que los efectos del envejecimiento en el sistema 5-HT pueden aumentar la vulnerabilidad de las personas de edad avanzada para padecer enfermedades depresivas [61,115]. Esta hipótesis ha sido apoyada aún más por las demostraciones, *in vivo*, de una marcada reducción de la unión del ligando al receptor de 5-HT<sub>2A</sub> con el aumento de la edad y por una evidencia considerable del papel desempeñado por el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> en la farmacología antidepressiva [61,73,90,116,117]. Sin embargo, la disfunción del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> no se ha demostrado claramente *in vivo* durante la depresión [65,118]. A pesar de que este subtipo de receptor está realmente involucrado en la depresión y las reducciones de la unión específica relacionadas con la edad podrían predisponer aún más a las personas de edad avanzada a padecer alteraciones anímicas, esto no sería la única alteración neuroquímica responsable de la aparición de la depresión en la etapa tardía de la vida. Por lo tanto, se requieren más estudios de exploración por imagen de los numerosos componentes del sistema 5-HT y de, quizás, otros sistemas neurotransmisores que se encuentran implicados en la depresión.

Los principales candidatos a ser investigados incluyen el receptor de 5-HT<sub>1A</sub> y el transportador de 5-HT, que también se encuentran muy implicados en el mecanismo de la farmacoterapia antidepressiva. El transportador de 5-HT es un regulador importante de la neurotransmisión serotoninérgica [119] y del sitio de acción de los IRSS. Por lo tanto, la capacidad para medir su estado *in vivo* durante el envejecimiento y durante la depresión en la etapa tardía de la vida parece ser particularmente prometedora para avanzar en nuestra comprensión de la respuesta (o de la falta de respuesta) al tratamiento en las personas deprimidas de edad avanzada.

El receptor de 5-HT<sub>1A</sub> existe como autorreceptor en la membrana presináptica de las neuronas 5-HT de los núcleos del rafe del tronco cerebral, y como receptor de la membrana postsináptica [120]. Los receptores postsinápticos de 5-HT<sub>1A</sub> se encuentran distribuidos a través de todo el sistema límbico (que se encuentra involucrado en la regulación de los estados anímicos) y el hipocampo (que se encuentra involucrado en la función de la memoria), lo que hace que este receptor sea particularmente importante en el estudio de la depresión durante la etapa tardía de la vida. Se ha mostrado que la demora aproximada de dos semanas observada con frecuencia en la eficacia inicial de los IRSS –que podría presentar un riesgo particular para las personas de edad avanzada más frágiles–, se encuentra bajo el control del autorreceptor de 5-HT<sub>1A</sub>. Este intervalo se ha atribuido al tiempo necesario para desensibilizar el mecanismo inhibitor de retroalimentación mediado por el autorreceptor de 5-HT<sub>1A</sub> [121,122]. Los ensayos clínicos han combinado antagonistas de IRSS y de 5-HT<sub>1A</sub> en un intento por lograr una respuesta más rápida al tratamiento, pero han tenido un éxito variable. Aunque no ha surgido una determinación sólida del estado del autorreceptor de 5-HT<sub>1A</sub> durante la depresión a partir de estudios *post mortem* [123,124], Drevets et al [35] mostraron recientemente, con PET, evidencias de una alteración en la unión del marcador de 5-HT<sub>1A</sub> <sup>11</sup>C-WAY-100635 en el tronco cerebral en un grupo selecto de pacientes de edad madura con trastornos anímicos. Una caracterización posterior del estado funcional del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> y del transportador de 5-HT en los pacientes deprimidos puede orientar la depuración futura de las estrategias terapéuticas encaminadas a lograr una respuesta tanto rápida como eficaz al tratamiento.

#### *Enfermedad de Alzheimer*

La hipoperfusión y el hipometabolismo temporal y parietal, explorados por SPECT y PET, han sido signos distintivos fiables de demencia de tipo Alzheimer y pueden ayudar a establecer el diagnóstico clínico de esta enfermedad [6,125]. Aunque se ha observado que las alteraciones metabólicas exploradas con FDG y PET pueden preceder al cuadro clínico manifiesto, en ocasiones el metabolismo cerebral puede estar relativamente preservado en las etapas tempranas de la demencia [50,126]. La sensibilidad del flujo sanguíneo o metabólico a la exploración por imagen del funcionamiento anormal del cerebro en la EA temprana se puede incrementar a través del empleo de pruebas de activación cortical; en particular, aquellas que incluyen la función de la memoria [127-130]. La exploración por imagen de marcadores específicos de la disfunción neurotransmisora podría detectar potencialmente la enfermedad antes que los marcadores metabólicos y proporcionar una base mecanicista para probar terapias nuevas [131]. Donde no hay disponibilidad de marcadores selectivos para la PET, las estrategias de la exploración por imagen indirecta que podrían resultar útiles incluyen el examen de mediciones fisiológicas más generalizadas, como el flujo cerebral y el metabolismo de la glucosa durante el reto farmacológico. Por ejemplo, Sunderland et al [132], utilizando SPECT, observaron una respuesta categórica del flujo cerebral a la exposición crónica en dosis bajas del bloqueador muscarínico colinérgico escopolamina en la EA. Por el contrario, Blin et al [3] observaron una depresión exagerada del metabolismo regional de la glucosa en pacientes con EA, en respuesta a la fisostigmina con respecto a controles apareados por edad. Además, existe evidencia de respuestas diferenciadas en la glucosa metabólica y en el flujo cerebral al reto colinérgico en la EA [133].

El beneficio potencial de los estudios con exploración por imagen *in vivo* es enorme y está prácticamente sin explotar; en particular, cuando se combina con los avances constantes en el empleo de marcadores genéticos que pueden identificar individuos presintomáticos con un riesgo alto de contraer la demencia.

La mayor parte de nuestro conocimiento de la fisiopatología de los trastornos degenerativos se basa en los estudios *post mortem*, que están sesgados a favor de la etapa terminal de la enfermedad, cuando ya muchos sistemas neurotransmisores se han visto afectados. La capacidad para examinar una enfermedad en su fase más temprana es un extraño privilegio de la EA, porque los estudios de la unión de los neuroreceptores de los tejidos cerebrales *post mortem* o quirúrgicos de pacientes con demencia leve son raros [134,135]. Se ha prestado mucha atención al sistema colinérgico en la EA, y, por cierto, existe una evidencia abrumadora de la degeneración colinérgica en los cerebros afectados por la enfermedad [99,136-140]. El interés en el subtipo de receptor nicotínico, para el cual no existen ligandos altamente selectivos para la PET, parte de los estudios *post mortem*, que demuestran una mayor pérdida de receptores nicotínicos que de receptores muscarínicos (tipos 1 y 2) en los cerebros de los pacientes con EA [99]. El marcador del transportador vesicular colinérgico <sup>125</sup>I-iodobenzovesamicol se ha utilizado para cartografiar la densidad de los terminales colinérgicos en la EP y en la EA con SPECT [105]. Este trabajo señala reducciones más leves en los terminales colinérgicos en la EA que las que sugieren los ensayos enzimáticos [105]. Los efectos sobre el incremento colinérgico de la tacrina se han documentado *in vivo* mediante la exploración por imagen con PET de los receptores nicotínicos con el empleo de <sup>11</sup>C-nicotina y receptores muscarínicos utilizando <sup>11</sup>C-benzotropina [141]. Otros enfoques de tratamiento han demostrado también tener un impacto en la unión del receptor colinérgico nicotínico [142].

Recientemente, la hipótesis colinérgica de la EA ha sido cuestionada [143-145]. Esto se basa, en parte, a la falta de éxito en detener de forma marcada la progresión de la enfermedad con las nuevas terapias orientadas preferentemente a aumentar la función colinérgica. Además, un reciente estudio *post mortem* examinó los cerebros de residentes de hogares de ancianos para encontrar marcadores de enzimas colinérgicas y comparó estos datos con los registros *pre mortem* obtenidos con escala de evaluación de la demencia clínica (EDC) [143]. Se halló que los niveles corticales, tanto de ChAT (la cual facilita la síntesis de la acetilcolina) como de AChE (la cual está involucrada en el catabolismo de la acetilcolina) estaban alterados en aquellos casos que padecían demencia moderada a grave, pero no en los que tenían demencia leve en el momento del fallecimiento. De ese modo, los datos de varias fuentes han arrojado luz sobre un cuadro más complejo del deterioro neuroquímico de la EA.

Otros sistemas neurotransmisores, entre ellos los sistemas noradrenérgico, opioide, GABA y glutamatérgico, han mostrado evidencias de degeneración en la EA [145-152]. Una vez más, estos hallazgos parten predominantemente de estudios *post mortem*. Sin embargo, los estudios *in vivo* con exploración por imagen han sugerido disfunción temprana en los sistemas 5-HT [65,90], opioide [153] y DA [70,80]. Resulta interesante que los defectos metabólicos frontal y temporal en la EA hayan mostrado estar correlacionados con la afectación temprana de la neurotransmisión de DA [70]. La disfunción dopaminérgica del estriado también ha quedado demostrada en la demencia de cuerpos de Lewy [154]. La posterior caracterización de la secuencia de la disfunción neuroquímica en la EA durante la fase más temprana del trastorno, o en indi-

viduos asintomáticos susceptibles genéticamente de contraer la enfermedad, representa una esperanza particular para aumentar nuestra comprensión de la fisiopatología de la EA y para la orientación de las estrategias de tratamiento futuras.

#### *Enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores*

La Fdopa, cuya absorción se relaciona predominantemente con la actividad sintética dopaminérgica de dopa descarboxilasa, se ha utilizado extensamente como marcador de diagnóstico para la EP. Ciertamente, la absorción de la Fdopa en el putamen ha dado muestras de estar correlacionada con el desarrollo progresivo de la enfermedad [155]. Los aumentos en la absorción de Fdopa en el estriado se han demostrado también después del trasplante fetal en asociación con los parámetros clínicos de mejoramiento. Por lo tanto, los marcadores para la exploración por imagen se han establecido como indicadores objetivos potenciales de una terapia satisfactoria [71,156,157].

Los ligandos postsinápticos, como los del receptor D<sub>2</sub>, demuestran la existencia de una unión relativamente bien conservada (e incluso incrementada) hasta bien avanzada la enfermedad [158]. El desarrollo de ligandos por PET y SPECT para el transportador de DA ha permitido la exploración por imagen de las reducciones en la densidad neuronal de DA y puede servir como marcador de alta sensibilidad para la EP temprana y su fase preclínica [159,160]. Las reducciones de las mediciones de la unión del transportador de DA han mostrado estar correlacionadas con las mediciones clínicas de la gravedad de la enfermedad [15,78,161]. Sin embargo, se ha sugerido recientemente que los transportadores de DA pueden estar sujetos a la regulación por el autorreceptor de DA, en lugar de reflejar simplemente la estimulación nerviosa dopaminérgica. La marcación del transportador de la monoamina vesicular (TMV), que es un marcador intracelular, se encuentra en proceso de investigación como indicador potencialmente más estable de la densidad neuronal en la sustancia negra y el estriado [86]. Los estudios preliminares a través de la exploración por imagen con PET del TMV han demostrado la existencia de pérdidas normales durante el envejecimiento y alteraciones específicas por zona en los casos de EP [86].

La presencia de defectos en los transportadores de DA y en los receptores postsinápticos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> se ha observado en otros trastornos motores neurodegenerativos, como la enfermedad de Huntington [162], la atrofia olivopontocerebelosa y la degeneración multisistémica [163]. El perfil de la disfunción neurofarmacológica entre las enfermedades degenerativas puede variar con la exploración por imagen, rasgo que puede tener implicaciones durante el diagnóstico para la evaluación de la disfunción motora.

#### CONCLUSIONES

El desarrollo en curso de ligandos selectivos para aspectos múltiples de la función neurotransmisora, las mejoras en la resolución y en la sensibilidad de los escáners de PET y la disponibilidad de métodos automatizados para el registro de la RMHR y la PET, así como la corrección del volumen parcial, han facilitado la aplicación de técnicas avanzadas de exploración por imagen para la caracterización por zonas del perfil neuroquímico del envejecimiento normal y para la caracterización *in vivo* de la enfermedad neuropsiquiátrica en la fase tardía de la vida. Este conocimiento será vital para orientar el diseño de terapias más eficaces para el tratamiento de varios trastornos importantes observados generalmente en las personas de edad avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997; 8: 1057-61.
2. Smith G, Reynolds C, Pollock B, et al. The cerebral glucose metabolic response to combined total sleep deprivation and antidepressant treatment in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 683-9.
3. Blin J, Ivanou A, de Volder A, et al. Physostigmine results in an increased decrement in brain glucose consumption in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 1998; 136: 256-63.
4. Tune L, Brandt J, Frost JJ, et al. Physostigmine in Alzheimer's disease: effects on cognitive functioning, cerebral glucose metabolism analyzed by positron emission tomography and cerebral blood flow analyzed by single photon emission tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 366 (Suppl): 61-5.
5. Cooper M, Metz J, de Wit H, Cook E, Lorenz J, Brown T. Interclass drug effects and changes in regional brain glucose metabolism. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 229-32.
6. Duara R, Grady C, Haxby J, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36: 879-87.
7. Zurynski Y, Singer A, Krauhin C, et al. Regional cerebral blood flow measurements in the diagnosis of dementia. *Aust N Z J Med* 1989; 19: 436-42.
8. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987; 44: 258-62.
9. Tyler JL, Diksic M, Villemure JG, et al. Metabolic and hemodynamic evaluation of gliomas using positron emission tomography. *J Nucl Med* 1987; 28: 1123-33.
10. Yundt KD, Grubb RL Jr, Diringer MN, Powers WJ. Cerebral hemodynamic and metabolic changes caused by brain retraction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1997; 40: 442-50.
11. Hosokawa C, Ochi H, Yamagami S, Yamada R. Regional cerebral blood flow and glucose utilization in spontaneously epileptic EL mice. *J Nucl Med* 1997; 38: 613-6.
12. Magistretti PJ, Pellerin L, Rothman DL, Shulman RG. Energy on demand. *Science* 1999; 283: 496-7.
13. Wagner H Jr, Burns H, Dannals R, et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983; 221: 1264-6.
14. Silberstein E. Safety study of PET radiopharmaceuticals: retrospective and prospective data. *J Nucl Med* 1997; 38 (Suppl): 112P.
15. Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, et al. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 1760-5.
16. Pike V, McCarron J, Lammertsma A, et al. Exquisite delineation of 5-HT1A receptors in human brain with PET and [*carbonyl*-11C]WAY-100635. *Eur J Pharmacol* 1996; 301: R5-R7.
17. Szabo Z, Kao P, Scheffel U, et al. Positron emission tomography imaging of serotonin transporters in the human brain using [*11C*](+)-McN5652. *Synapse* 1995; 20: 37-43.
18. Mann J, McBride P, Malone K, DeMeo M, Keilp J. Blunted serotonergic responsivity in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 53-64.
19. Mann J, Malone K, Diehl D, Perel J, Cooper T, Mintun M. Demonstration in vivo of reduced serotonin responsivity in the brain of untreated depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 174-82.
20. Dewey SL, Smith GS, Logan J, Brodie J. Modulation of central cholinergic activity by GABA and serotonin: PET studies with [*11C*]-benzotrope in primates. *Neuropsychopharmacology* 1993; 8: 371-6.
21. Smith G, Dewey SL, Brodie JD, et al. Serotonergic modulation of dopamine measured with [*11C*]-raclopride and PET in normal human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 490-6.
22. Gunn R, Sargent P, Bench C, et al. Tracer kinetic modelling of the 5-HT1A receptor ligand [*carbonyl*-11C]WAY-100635 for PET. *Neuroimage* 1998; 8: 426-40.
23. Gunn R, Lammertsma A, Hume S, Cunningham V. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 1997; 6: 279-87.
24. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 458-66.
25. Rosier A, Dupont P, Peuskens J, et al. Visualisation of loss of 5-HT2A receptors with age in healthy volunteers using [*18F*] and positron emission tomographic imaging. *Psychiatry Res* 1996; 68: 11-22.
26. Weeks R, Cunningham V, Piccini P, Waters S, Harding A, Brooks D. [*11C*]-Diprenorphine binding in Huntington's disease: a comparison of region of interest analysis with statistical parametric mapping. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 943-949.
27. Koeppe M, Richardson M, Brooks D, et al. Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. *Brain* 1996; 119: 1677-87.
28. Friston K, Malizia A, Wilson S, Cunningham V, Jones T, Nutt D. Analysis of dynamic radioligand displacement or activation studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 80-93.
29. Brix G, Zaers J, Adam LE, et al. Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. National Electrical Manufacturers Association. *J Nucl Med* 1997; 38: 1614-23.
30. Spinks TJ, Jones T, Bailey DL, et al. Physical performance of a positron tomograph for brain imaging with retractable septa. *Phys Med Biol* 1992; 37: 1637-55.
31. Townsend DW, Geissbuhler A, Defrise M, et al. Fully three-dimensional reconstruction for a PET camera with retractable septa. *IEEE Trans Med Imag* 1991; MI-10: 505-12.
32. Townsend D, Price J, Mintun M, et al. Brain receptor quantitation in 3D PET. *Neuroimage* 1995; 2 (Suppl): S19.
33. Townsend D, Price J, Lopresti B, et al. Scatter correction for brain receptor quantitation in 3D PET. *Neuroimage* 1995; 2 (Suppl): S19.
34. Breier A, Su T-P, Saunders R, et al. Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2569-74.
35. Drevets W, Price J, Kupfer D, et al. Imaging serotonin 1A receptor binding in depression using PET and [*carbonyl*-11C]WAY100635. *Soc Neurosci Abstr* 1998; 24: P1519.
36. Koeppe M, Gunn R, Lawrence A, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998; 393: 286-8.
37. Price J, Lopresti B, Huang Y, Simpson N, Mahmood K, Mathis C. Kinetic analysis of serotonin transporter binding: [*11C*]McN5652 PET studies. *Neuroimage* 1997; 5: A19.
38. Lopresti B, Russo A, Jones W, et al. Implementation and performance of an optical motion tracking system for high resolution brain PET imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*. (In press).
39. Cherry S, Shao Y, Silverman R, et al. MicroPET: a high resolution PET scanner for imaging small animals. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997; 44: 1161-5.
40. Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 536-46.
41. Strother S, Anderson J, Xu X-L, Liow J, Bonar D, Rottenberg D. Quantitative comparisons of image registration techniques based on high-resolution of MRI of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 954-62.
42. Meltzer CC, Leal JP, Mayberg HS, Wagner HJ, Frost JJ. Correction of PET data for partial volume effects in human cerebral cortex by MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 561-70.
43. Meltzer C, Zubieta J, Links J, Brakeman P, Stumpf M, Frost J. MR-based correction of brain PET measurements for heterogeneous gray matter radioactivity distribution. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 650-8.
44. Rousset O, Ma Y, Leger G, Gjedde A, Evans AC. Correction for partial volume effects in PET using MRI-based 3D simulations of individual human brain metabolism. In Meyers R, Cunningham V, Bailey D, Jones T, eds. *Quantification of brain function using PET*. San Diego: Academic Press; 1993. p. 113-25.
45. Ibáñez V, Pietrini P, Alexander GE, et al. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 1585-93.
46. Mueller-Gaertner H, Links J, Prince J, et al. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 571-83.
47. Marchal G, Rioux P, Petit-Taboue M-C, et al. Regional cerebral oxygen consumption, blood flow, and blood volume in healthy human aging. *Arch Neurol* 1992; 49: 1013-20.
48. Martin A, Friston K, Colebatch J, Frackowiak R. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 684-9.
49. Itoh M, Hatazawa J, Miyazawa H, et al. Stability of cerebral blood flow and oxygen metabolism during normal aging. *Gerontology* 1990; 36: 43-8.
50. Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, et al. Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med* 1989; 30: 1607-15.
51. Melamed E, Lavy S, Bentin S, Cooper G, Rinot Y. Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke* 1980; 11: 31-5.
52. Shaw T, Mortel K, Meyer J, Rogers R, Hardenberg J, Cutaiia M. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 1984; 34: 855-62.
53. Alavi A, Newberg AB, Souder E, Berlin JA. Quantitative analysis of PET and MRI data in normal aging and Alzheimer's disease: atrophy weighted total brain metabolism and absolute whole brain metabolism as reliable discriminators. *J Nucl Med* 1993; 34: 1681-7.
54. Meltzer C, Kinahan P, Nichols T, et al. Comparative evaluation of MR-based partial volume correction schemes for PET. *J Nucl Med*. (In press).
55. Meltzer C, Cantwell M, Greer P, Ben-Eliezer D, Price J. Lack of cortical blood flow reduction in normal aging: results of a PET study with partial

- volume correction. Presented at the American Association of Geriatric Psychiatry. New Orleans, March 15, 1999.
56. Meltzer C, Cantwell M, Greer P, et al. Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial volume correction. *J Gerontol Biol Sci.* (Submitted).
  57. Labbe C, Froment JC, Kennedy A, Ashburner J, Cinotti L. Positron emission tomography metabolic data corrected for cortical atrophy using magnetic resonance imaging. *Alz Dis Assoc Dis* 1996; 10: 141-70.
  58. Meltzer C, Frost J. Partial volume correction in emission computed tomography: focus on Alzheimer disease. In Thatcher R, Hallet M, Zeffiro T, John E, Huerta M, eds. *Functional neuroimaging*. San Diego: Academic Press; 1994. p. 163-70.
  59. Meltzer C, Zubieta J, Brandt J, Tune L, Mayberg H, Frost J. Regional hypometabolism in Alzheimer disease as measured by PET following correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 1996; 47: 454-61.
  60. Frost J, Meltzer C, Zubieta J, et al. MR-Based Correction of partial volume effects in brain PET imaging. In Meyers RCV, Bailey D, Jones T, eds. *Quantification of brain function using PET*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 152-7.
  61. Meltzer C, Smith G, Reynolds C, et al. Reduced binding of [18F]altanserin to serotonin type 2A receptors in aging: persistence of effect after partial volume correction. *Brain Res* 1998; 813: 167-71.
  62. Kumar A, Miller D, Samuels S, Burke L, Ewbank D, Gottlieb G. MRI volumetrics in late life depression and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 615-747.
  63. Alexopoulos G, Young R, Shindldecker R. Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 591-9.
  64. Barta PE, Powers RE, Aylward EH, et al. Quantitative MRI volume changes in late onset schizophrenia and Alzheimer's disease compared to normal controls. *Psychiatry Res* 1997; 68: 65-75.
  65. Meltzer C, Price J, Mathis C, et al. PET imaging of serotonin type 2A receptors in late-life neuropsychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. (In press).
  66. Links J, Zubieta J, Meltzer C, Stumpf M, Frost J. Influence of heterogeneous background on hot object quantitation in brain emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 680-7.
  67. Kessler RM, Ellis JR, Eden M. Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 514-22.
  68. Kapur S, Mann J. Role of dopaminergic system in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 1-17.
  69. Wong W, Wagner H, Tune L, et al. Positron emission tomography reveals elevated D<sub>2</sub> dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science* 1986; 234: 1558-63.
  70. Meguro K, Yamaguchi S, Itoh M, Fujiwara T, Yamadori A. Striatal dopamine metabolism correlated with frontotemporal glucose utilization in Alzheimer's disease: a double-tracer PET study. *Neurology* 1997; 49: 941-5.
  71. Brooks DJ. Motor disturbance and brain functional imaging in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 (Suppl 2): 26-32.
  72. Wang Y, Chan GL, Holden JE, et al. Age-dependent decline of dopamine D<sub>1</sub> receptors in human brain: a PET study. *Synapse* 1998; 30: 56-61.
  73. Wong D, Wagner HJ, Dannals R, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226: 1393-6.
  74. Wong DF, Young D, Wilson PD, Meltzer CC, Gjedde A. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: III. D<sub>2</sub>-like dopamine receptors: theory, validation, and changes during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1997; 17: 316-30.
  75. Wong WF, Pearlson GD, Tune LE, et al. Quantification of neuroreceptors in the living human brain: IV. Effect of aging and elevations of D<sub>2</sub>-like receptors in schizophrenia and bipolar illness. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1997; 17: 331-42.
  76. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 344-9.
  77. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Ann Neurol* 1998; 44: 143-7.
  78. Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, et al. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. *J Nucl Med* 1998; 39: 1521-30.
  79. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med* 1996; 37: 554-9.
  80. Rinne JO, Sahlberg N, Ruottinen H, Nagren K, Lehtikoinen P. Striatal uptake of the dopamine reuptake ligand [11C]beta-CFT is reduced in Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neurology* 1998; 50: 152-6.
  81. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Imaging endogenous dopamine competition with [11C]raclopride in the human brain. *Synapse* 1994; 16: 255-62.
  82. Barili P, De Carolis G, Zaccaro D, Amenta F. Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review. *Mech Ageing Dev* 1998; 106: 57-92.
  83. Mayberg H, Liotti M, Brannan S, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675-82.
  84. Buchsbaum MS, Hazlett EA. Functional brain imaging and aging in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1997; 27: 129-41.
  85. Koeppe RA, Frey KA, Vander Borghet TM, et al. Kinetic evaluation of [11C]dihydrotrabenazine by dynamic PET: measurement of vesicular monoamine transporter. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1288-99.
  86. Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR, et al. Presynaptic monoaminergic vesicles in Parkinson's disease and normal aging. *Ann Neurol* 1996; 40: 873-84.
  87. Fletcher A, Pike VW, Cliffe IA. Visualization and characterization of 5-HT receptors and transporters in vivo and in man. *Sem Neurosci* 1995; 7: 421-31.
  88. Lemaire C, Cantineau R, Guillaume M, Plenevaux A, Christiaens L. Fluorine-18 altanserin: a radioligand for the study of serotonin receptors with PET: radiolabeling and in vivo biologic behavior in rats. *J Nucl Med* 1991; 32: 2266-72.
  89. Crouzel C, Guillaume M, Barre L, Lemaire C, Pike VW. Ligands and tracers for PET studies of the 5-HT system: current status. *Int J Rad Appl Instrum B* 1992; 19: 857-70.
  90. Blin J, Baron JC, Dubois B, et al. Loss of brain 5HT<sub>2</sub> receptors in Alzheimer's disease. *Brain* 1993; 116: 497-510.
  91. Iyo M, Yamasaki T. The detection of age-related decrease of dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors in living human brain. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatr* 1993; 17: 415-21.
  92. Osman S, Lundkvist C, Pike VW, et al. Characterization of the radioactive metabolites of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor radioligand [O-Methyl-C-11]WAY-100635, in monkey and human plasma by HPLC: comparison of the behaviour of an identified radioactive metabolite with parent radioligand in monkey using PET. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 627-34.
  93. Meltzer C, Drevets W, Price J, et al. Positron emission tomography (PET) and [11C-carbonyl]WAY100635 demonstrates lack of aging effect on human serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Soc Neurosci Abstr* 1999. (Submitted).
  94. Fuxe K, Calza L, Benfenati F, Zini I, Agnatti L. Quantitative autoradiographic localization of [3H]jirimpramine binding sites in the brain of the rat. Relationship to ascending 5-hydroxytryptamine neuron systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 3836-40.
  95. Dawson T, Wamseley J. Autoradiographic localization of [3H]jirimpramine binding sites: association with serotonergic neurons. *Brain Res Bull* 1983; 11: 325-34.
  96. Meltzer C, Smith G, DeKosky S, et al. Serotonin in aging, late life depression, and Alzheimer's disease: The emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 407-30.
  97. Parsey R, Simpson N, Hwang D, et al. Kinetic modeling of [C-11]McN5652, a serotonin transporter radioligand, in human volunteers. *J Nucl Med* 1999; 40 (Suppl): 28P.
  98. DeKosky S, Scheff S, Markesberry W. Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging. *Neurology* 1985; 35: 1425-31.
  99. Nordberg A, Alafuzoff I, Winblad B. Nicotinic and muscarinic subtypes in the human brain: changes with aging and dementia. *J Neurosci Res* 1992; 31: 103-11.
  100. Cohen B, Renshaw P, Stoll A, Wurtman R, Yurgelun-Todd D, Babb S. Decreased brain choline uptake in older adults. An in vivo proton magnetic spectroscopy study. *JAMA* 1995; 274: 902-7.
  101. Dewey S, Volkow N, Logan J, et al. Age-related decreases in muscarinic cholinergic receptor binding in the human brain measured with positron emission tomography (PET). *J Neurosci Res* 1990; 27: 569-75.
  102. Lee KS, Frey KA, Koeppe RA, Buck A, Mulholland GK, Kuhl DE. In vivo quantification of cerebral muscarinic receptors in normal human aging using positron emission tomography and [11C]tropanyl benzilate. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 303-10.
  103. Sahara T, Inoue O, Kobayashi K, Suzuki K, Tateno Y. Age-related changes in human muscarinic acetylcholine receptors measured by positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1993; 149: 225-8.
  104. Weinberger D, Gibson R, Coppola R, et al. The distribution of cerebral muscarinic acetylcholine receptors in vivo in patients with dementia: a controlled study with 123-IQNB and single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1991; 48: 169-76.
  105. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 399-410.
  106. Irie T, Fukushi K, Namba H, et al. Brain acetylcholinesterase activity: validation of a PET tracer in a rat model of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1996; 37: 649-55.
  107. Iyo M, Namba H, Fukushi K, et al. Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 1997; 349: 1805-9.
  108. Garnett E, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137-8.

109. Barrio JR, Huang SC, Phelps ME. Biological imaging and the molecular basis of dopaminergic diseases. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 341-8.
110. Diksic M, Nagahiro S, Grdisa M. The regional rate of serotonin synthesis estimated by the  $\alpha$ -methyl-tryptophan method in rat brain from a single time point. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15: 806-813.
111. Agren H, Reibring L. PET studies of presynaptic monoamine metabolism in depressed patients and healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 2-6.
112. Delgado P, Charney D, Price L, Aghajanian G, Landis H, Heninger G. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-8.
113. Tsuiki K, Yamamoto Y, Diksic M. Effect of acute fluoxetine treatment on the brain serotonin synthesis as measured by the  $\alpha$ -methyl-L-tryptophan autoradiographic method. *J Neurochem* 1995; 65: 250-6.
114. Forsell Y, Winblad B. Psychiatric disturbances and the use of psychotropic drugs in a population of nonagenarians. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 533-6.
115. Lerer B, Gillon D, Lichtenberg P, Gorfine M, Gelfin Y, Shapira B. Interrelationship of age, depression, and central serotonergic function: evidence from fenfluramine challenge studies. *Int Psychogeriatrics* 1996; 8: 83-102.
116. Blier P, Bergeron R, De Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 333-8.
117. Attar-Levy D, Martinot J-L, Blin J, et al. The cortical serotonin<sub>2</sub> receptors studied with positron-emission tomography and [18F]-setoperone during depressive illness and antidepressant treatment with clomipramine. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 180-6.
118. Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 444-8.
119. Lesch K-P. Molecular biology, pharmacology, and genetics of the serotonin transporter: psychobiological and clinical implications. In Baumgarten H, Göthert M, eds. *Serotonergic neurons and serotonin receptors in the Central Nervous System*. Berlin: Springer; 1997. p. 671-705.
120. Pazos A, Probst A, Palacios J. Serotonin receptors in the human brain. III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience* 1987; 21: 97-122.
121. Li Q, Muma N, van de Kar L. Chronic fluoxetine induces a gradual desensitization of 5-HT<sub>1A</sub> receptors: reductions in hypothalamic and midbrain Gi and Go proteins and in neuroendocrine responses to a 5-HT<sub>1A</sub> agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 1035-42.
122. Kreiss DS, Lucki I. Chronic administration of the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OH-DPAT differentially desensitizes 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors of the dorsal and median raphe nuclei. *Synapse* 1995; 25: 107-16.
123. Stockmeier C, Shapiro L, Dilley G, Kolli T, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998; 18: 7394-401.
124. Kassir S, Underwood M, Bakalian M, Mann J, Arango V. 5-HT<sub>1A</sub> binding in dorsal and median raphe nuclei of suicide victims. *Soc Neurosci Abstr* 1998; 24: 1274.
125. Jagust WJ, Reed BR, Seab PJ, Budinger TF. Alzheimer disease: age at onset and single-photon emission computed tomographic patterns of regional cerebral blood flow. *Arch Neurol* 1990; 47: 628-33.
126. Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, Mori E. Relatively preserved hippocampal glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 317-22.
127. Mielke R, Ghaemi M, Kessler J, et al. Propentofylline enhances cerebral metabolic response to auditory memory stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998; 154: 76-82.
128. Herberster AN, Nichols T, Wiseman MB, Mintun MA, DeKosky ST, Becker JT. Functional connectivity in auditory-verbal short-term memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 1996; 4: 67-77.
129. Mentis M, Krasuski J, Pietrini P, et al. Cerebral glucose metabolism in late onset depression without cognitive impairment. *Soc Neurosci Abstr* 1995; 21: 1736.
130. Pietrini P, Furey ML, Alexander GE, et al. Association between brain functional failure and dementia severity in Alzheimer's disease: resting versus stimulation PET study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 470-3.
131. Weinberger D, Jones D, Reba R, et al. A comparison of FDG PET and IQNB SPECT in normal subjects and in patients with dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 239-48.
132. Sunderland T, Esposito G, Molchan S, et al. Differential cholinergic regulation in Alzheimer's patients compared to controls following chronic blockade with scopolamine: a SPECT study. *Psychopharmacology* 1995; 121: 231-41.
133. Blin J, Ivanouiu A, Coppens A, et al. Cholinergic neurotransmission has different effects on cerebral glucose consumption and blood flow in young normals, aged normals, and Alzheimer's disease patients. *Neuroimage* 1997; 6: 335-43.
134. Bowen DM, Allen SJ, Benton JS, et al. Biochemical assessment of serotonergic and cholinergic dysfunction and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1983; 41: 266-72.
135. Cross AJ. Serotonin in Alzheimer-type dementia and other dementing illnesses. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 600: 405-17.
136. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6 (Suppl 1): S64-78.
137. Davies P, Maloney A. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403.
138. Giacobini E. Cholinergic receptors in human brain: effects of aging and Alzheimer disease. *J Neurosci Res* 1990; 27: 548-60.
139. Whitehouse PJ, Struble RG, Hedreen JC, Clark AW, Price DL. Alzheimer's disease and related dementias: selective involvement of specific neuronal systems. *CRC Crit Rev Clin Neurobiol* 1985; 1: 319-39.
140. Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M. Changes in nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer-type dementia. *J Neurochem* 1986; 46: 288-93.
141. Nordberg A, Lundqvist H, Hartvig P, et al. Imaging of nicotinic and muscarinic receptors in Alzheimer's disease: effect of tacrine treatment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 78-84.
142. Eriksdotter Jonhagen M, Nordberg A, Amberla K, et al. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 246-57.
143. Davis P, Mohs R, Marin D, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 281: 1401-6.
144. Davies P. Challenging the cholinergic hypothesis in Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 281: 1433-4.
145. Palmer A, Gershon S. Is the neuronal basis of Alzheimer's disease cholinergic or glutamatergic? *FASEB J* 1990; 4: 2745-52.
146. Burke WJ, Chung HD, Huang JS, et al. Evidence for retrograde degeneration of epinephrine neurons in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 24: 532-6.
147. Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1988; 86: 109-13.
148. Barg J, Belcheva M, Rowinski J, et al. Opioid receptor density changes in Alzheimer amygdala and putamen. *Brain Res* 1993; 632: 209-15.
149. Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M. Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* 1988; 23: 404-6.
150. Allard P, Alafuzoff I, Carlsson A, et al. Loss of dopamine uptake sites labeled with [3H]GBR-12935 in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1990; 30: 181-5.
151. Hiller J, Itzhak Y, Simon E. Selective changes in mu, delta, and kappa opioid receptor binding in certain limbic regions of the brain in Alzheimer's patients. *Brain Res* 1987; 406: 17-23.
152. Marcyniuk B, Mann DM, Yates PO. The topography of cell loss from locus coeruleus in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1986; 76: 335-45.
153. Cohen RM, Andreason PJ, Doudet DJ, Carson RE, Sunderland T. Opiate receptor avidity and cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1997; 148: 171-80.
154. Imamura T, Ishii K, Sasaki M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1997; 235: 49-52.
155. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. The rate of progression of Parkinson's disease. A longitudinal [18F]DOPA PET study. *Adv Neurol* 1996; 69: 427-31.
156. Sawle GV, Bloomfield PM, Bjorklund A, et al. Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: PET [18F]6-l-fluorodopa studies in two patients with putaminal implants. *Ann Neurol* 1992; 31: 166-73.
157. Wenning GK, Odin P, Morrish P, et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 95-107.
158. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Striatal D<sub>2</sub> receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with <sup>11</sup>C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184-92.
159. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with <sup>11</sup>C-WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 423-31.
160. Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, et al. [11C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naive Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. *Neurology* 1997; 48: 1578-83.
161. Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1-6.
162. Ginovart N, Lundin A, Farde L, et al. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain* 1997; 120: 503-14.
163. Gilman S, Frey KA, Koeppe RA, et al. Decreased striatal monoaminergic terminals in olivopontocerebellar atrophy and multiple system atrophy demonstrated with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996; 40: 885-92.

**ESTUDIOS DE NEUROFARMACOLOGÍA  
Y RECEPTORES EN LA EDAD AVANZADA**

**Resumen.** Introducción y desarrollo. La exploración por imágenes funcionales del cerebro ha proporcionado oportunidades únicas y estimulantes para fortalecer nuestro conocimiento del sustrato biológico del cerebro en proceso de envejecimiento y de los trastornos neuropsiquiátricos. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una herramienta particularmente potente para cuantificar las correlaciones de la cognición, el estado de ánimo y la conducta. Los primeros estudios con PET acerca del envejecimiento, los trastornos psiquiátricos y la enfermedad neurodegenerativa se centraban principalmente en parámetros fisiológicos generalizados, como el flujo de la sangre en el cerebro y el metabolismo, y los primeros estudios de los neuroreceptores con exploración por imagen dependían de marcadores relativamente no selectivos. Los radioligandos receptores selectivos nuevos ofrecen hoy un medio hasta ahora inaccesible para investigar in vivo la dinámica de las relaciones entre la neuroquímica, el envejecimiento y la psicopatología. Este enfoque ofrece ventajas sustanciales sobre los marcadores periféricos (trombocitos y líquido cefalorraquídeo), los estudios neuroendocrinos sometidos a reto, los modelos animales y los ensayos post mortem de la unión de receptores. Conclusiones. Los avances en la modelación cinética con sustancias trazadoras, desde la resonancia magnética de alta resolución hasta los registros con PET, las técnicas radioquímicas y el procesamiento de imágenes han ayudado a despejar el camino para un mayor énfasis en los estudios de exploración por imagen funcional de los trastornos neuropsiquiátricos en las personas de edad avanzada. La capacidad para corregir los datos de las imágenes de la PET por el efecto confuso de la atrofia cerebral, permite que las relaciones entre los cambios en el cerebro relacionados con la edad y los mecanismos de la enfermedad neurobiológica se examinen con mayor precisión en el curso del envejecimiento normal y entre las poblaciones de pacientes de edad avanzada. [REV NEUROL 2002; 35: 767-77]

**Palabras clave.** Acetilcolina. Dopamina. Norepinefrina. PET. SPECT.

**ESTUDOS DE NEUROFARMACOLOGIA  
E RECEPTORES NA IDADE AVANÇADA**

**Resumo.** Introdução e desenvolvimento. O exame funcional por imagem do cérebro proporcionou oportunidades únicas e estimulantes para fortalecer o nosso conhecimento do substrato biológico do cérebro em processo de envelhecimento e das perturbações neuropsiquiátricas. A tomografia por emissão de positrons (PET) é uma ferramenta particularmente potente para quantificar as correlações da cognição, o estado de ânimo e o comportamento. Os primeiros estudos com PET acerca do envelhecimento, as perturbações psiquiátricas e a doença neurodegenerativa centravam-se principalmente em parâmetros fisiológicos generalizados, como o fluxo do sangue no cérebro e o metabolismo. Os primeiros estudos dos neuroreceptores com exploração por imagem dependiam de marcadores relativamente não selectivos. Os novos receptores radioligandos selectivos oferecem hoje, um meio até agora inacessível, para investigar in vivo a dinâmica das relações entre a neuroquímica, o envelhecimento e a psicopatologia. Isto oferece vantagens substanciais sobre os marcadores periféricos (trombocitos e fluido cérebro-espinhal), os estudos neuroendócrinos submetidos a desafios, os modelos animais e os ensaios post-mortem da união dos receptores. Conclusões. Os avanços na modelação cinética com substâncias marcadoras, a espectrografia de ressonância magnética até aos registos com PET, as técnicas radioquímicas e o processamento de imagens ajudaram a libertar o caminho para uma maior ênfase nos estudos de exame funcional por imagem das perturbações neuropsiquiátricas nas pessoas de idade avançada. A capacidade para corrigir os dados das imagens da PET pelo efeito confuso da atrofia cerebral, permite que as relações entre as alterações no cérebro relacionadas com a idade e com os mecanismos da doença neurobiológica se examinem com maior precisão no curso do envelhecimento normal e entre as populações de doentes com idade avançada. [REV NEUROL 2002; 35: 767-77]

**Palavras chave.** Acetilcolina. Dopamina. Norepinefrina. PET. SPECT.