

Exploración del deterioro cognitivo leve por neuroimagen

C.C. Meltzer^{a,b,c}, S. Bell-McGinty^b, J.M. Scanlon^{b,d}

IMAGING OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Summary. *The refinement of in vivo imaging approaches to investigating the structure and function of the aging brain has provided the opportunity to strengthen our knowledge of the biological substrate of normal aging and late-life neurological and psychiatric disorders. While postmortem studies are biased toward the end stages of disease, functional and structural imaging have permitted us to characterize the brain changes accompanying early Alzheimer's disease (AD). As more effective therapeutic approaches to slowing (and potentially reversing) disease progression are developed, the role of imaging in determining pre-AD or high-risk conditions becomes increasingly important. The goal of applying non-invasive means to identify the transition state of mild cognitive impairment (MCI) is of considerable public health importance. Further, emerging imaging strategies may be used to monitor the efficacy of therapeutic regimens. [REV NEUROL 2003; 37: 145-9]*

Key words. Alzheimer's disease. Mild cognitive impairment. MRI. PET.

INTRODUCCIÓN

Los depósitos de amiloide en el cerebro, que se cree que constituyen la lesión neuropatológica fundamental de la enfermedad de Alzheimer (EA), comienzan a formarse varios años antes de la manifestación de los síntomas clínicos. Desde el punto de vista neuropsicológico, la EA evoluciona a través de varias etapas que se inician con un deterioro leve de la memoria y llegan a un déficit cognitivo global y multidimensional, aunque en algunos casos puede aparecer un síndrome disejecutivo antes del deterioro nemónico. Las estrategias farmacológicas que se han desarrollado en los últimos tiempos para enlentecer el avance de la enfermedad son prometedoras y han demostrado su eficacia clínica en pacientes con la EA probable [1,2]. El paso siguiente hacia la eliminación del impacto generalizado y creciente de la EA es el uso del tratamiento en las primeras fases de la enfermedad. En este sentido, la identificación temprana de marcadores biológicos o neurorradiológicos de una futura disminución de las facultades cognitivas es esencial en la selección de pacientes para probar nuevas estrategias terapéuticas.

El deterioro cognitivo leve (DCL), que se caracteriza por una disfunción selectiva y leve de la memoria, es un concepto que ha surgido como una forma de identificar las fases prodrómicas de la EA [3,4]. En efecto, existen pruebas preliminares que indican que algunos tratamientos podrían ser más eficaces en la mejora del funcionamiento cognitivo cuando se administran a aquellos individuos con DCL [5]. Es importante destacar que no se han concluido estudios a largo plazo y que empleen un amplio espectro de los compuestos que se usan para tratar la EA.

Los estudios longitudinales que se han llevado a cabo en centros especializados indican que las personas con DCL avanzan hacia la demencia a un ritmo de entre un 10 y un 15% al año, aproximadamente, frente a un ritmo de un 1 a un 2% en los sujetos de control [6]. Generalmente, un 50% aproximadamente de los

individuos con DCL han desarrollado la EA después de un período de seguimiento de cinco años [3,7,8]. Esto sugiere que los pacientes con DCL pueden seguir trayectorias clínicas distintas y subraya la necesidad de contar con instrumentos más sensibles y específicos, que puedan anticipar una futura disminución de las facultades cognitivas y la presencia preclínica de la EA con mayor precisión y hagan posible una intervención temprana más eficaz.

El estudio de los cambios estructurales del cerebro que acompañan al envejecimiento normal y a la demencia nos proporcionan una gran comprensión de la etiología de los procesos cognitivos patológicos, así como de los cambios psiquiátricos y de la función motora en los individuos de edad avanzada. Sin embargo, los estudios posmortem de la morfología cerebral se ven afectados por los cambios en el estado de hidratación de los tejidos que tienen lugar poco antes de la muerte y por los artefactos consecuentes de la fijación; estos estudios se centran en las últimas etapas de una enfermedad y sólo permiten correlaciones retrospectivas con las mediciones del funcionamiento cognitivo y de la conducta. La resonancia magnética (RM) proporciona imágenes anatómicas de alta resolución para la evaluación de los cambios estructurales del cerebro *in vivo*. Además, esta técnica ofrece la oportunidad de evaluar la relación entre los parámetros morfológicos y la disfunción neuropsicológica, y puede servir también como herramienta diagnóstica. No obstante, si se compara con los estudios de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones (PET), los cambios estructurales cerebrales tienden a ser menos sensibles, especialmente en estadios tempranos de los procesos neurodegenerativos. La neuroimagen funcional quizá ofrezca una mayor posibilidad de proporcionar medios sensibles y específicos para identificar y caracterizar los estados iniciales de la enfermedad, además de realizar el seguimiento terapéutico.

NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL EN EL DCL

Diversos estudios han mostrado que existe una pérdida de volumen cerebral asociada con la edad que tiende a afectar a ciertas zonas del cerebro más que a otras [9,10]. Aunque esta pérdida asociada con la edad varía mucho entre individuos y se puede ver afectada por alguna enfermedad sistémica preexistente, la reducción específica del tamaño del hipocampo se correlaciona con la eficiencia de la memoria diferida en el proceso de envejecimiento normal [11]. Uno de los pocos estudios orientados a determinar

Recibido: 06.09.02. Aceptado: 04.10.02.

^a Departamento de Radiología. ^b Departamento de Psiquiatría. ^c Departamento de Neurología. ^d Departamento de Psicología. Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania, EEUU.

Correspondencia: Carolyn Cidis Meltzer, M.D. University of Pittsburgh Medical Center. PET Facility, B-938, 200 Lothrop Street. Pittsburgh, PA 15213-2582. USA. Fax: 4126470700. E-mail: meltzercc@msx.upmc.edu.

© 2003, REVISTA DENEUROLOGÍA

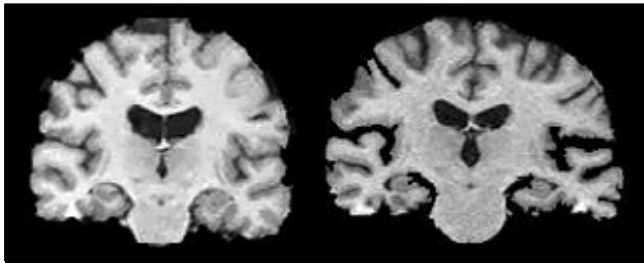


Figura 1. Imagen de RM volumétrica coronal que muestra una atrofia del hipocampo en una mujer de 74 años con una probable EA temprana (derecha), comparado con un sujeto de 72 años sin demencia (izquierda).

el índice anual de cambios en el volumen cerebral de los individuos mayores sanos fue el Baltimore Longitudinal Study of Normal Aging. En él se realizó un seguimiento de 94 personas de edad avanzada con cinco evaluaciones por RM. Según los resultados preliminares, existen unas reducciones de volumen de toda la masa cerebral intrasujeto y anuales sustanciales, que se estiman en una media de 5,5 mL, con incrementos de 1,4 mL en el volumen total de líquido cefalorraquídeo (LCR) [12]. La mayoría de los estudios publicados coinciden en que en pacientes con la EA existe una pérdida de volumen cerebral en el hipocampo y en otras regiones (Fig. 1). Es importante destacar que esta pérdida de volumen es variable en los individuos sin demencia portadores del alelo ϵ_4 de la apolipoproteína, el cual se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer la EA seis veces mayor [13-15].

Efectivamente, la atrofia límbica se correlaciona con los parámetros clínicos de la disfunción de la memoria y con los cambios neuropatológicos de la EA [17]; por tanto, esta área es un objetivo de la mayoría de los estudios anatómicos de la EA temprana y del DCL. En el DCL se han observado reducciones significativas en el volumen del hipocampo [18,19] y otras regiones límbicas [16,20]. En un estudio longitudinal, se observó que la pérdida progresiva del volumen del hipocampo en el DCL estaba altamente correlacionada con el proceso de conversión del DCL en EA [21]. Asimismo, otros investigadores han observado una relación entre las características morfológicas de esta área y una progresión hacia la EA en los individuos con DCL [20,22,23]. El correlato histopatológico de este hallazgo en las imágenes parece ser la pérdida y la atrofia de las neuronas de la capa II de la corteza entorrinal [24]. Xu et al [25] han realizado mediciones específicas de la corteza entorrinal en el DCL. Aunque puedan resultar atractivas en teoría, las mediciones de la corteza entorrinal no ofrecen ninguna ventaja sobre la medición del volumen del hipocampo, y en la práctica son más difíciles de llevar a cabo por el reducido tamaño de la estructura y la falta de fronteras anatómicas bien definidas.

MORFOMETRÍA CEREBRAL BASADA EN EL ESTUDIO DE VÓXELS

Los métodos de análisis de imágenes que se basan en los vóxels son herramientas que permiten llevar a cabo comparaciones rápidas y automatizadas de la información que proporcionan las neuroimágenes funcionales o estructurales en un gran número de sujetos. Estos métodos se han utilizado ampliamente en el estudio de mapas de las funciones cognitivas en sujetos jóvenes y sanos. En los últimos tiempos se han empleado la cartografía paramétrica estadística (SPM) y las técnicas de análisis de datos poblacionales para caracterizar los cambios morfológicos en el envejeci-

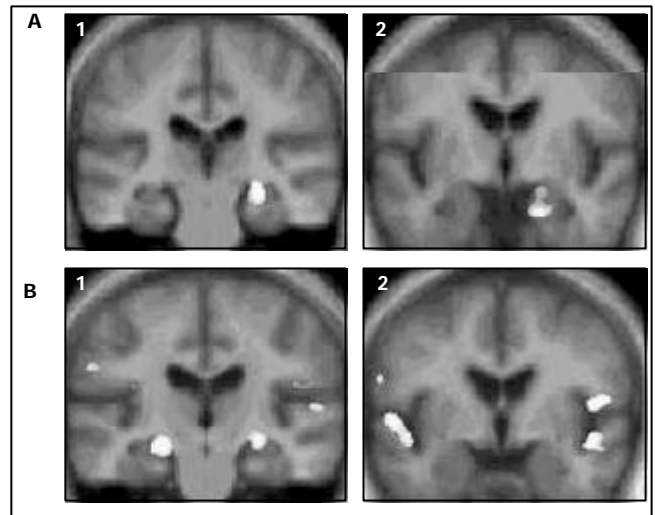


Figura 2. Morfometría basada en los vóxels en enfermos de DCL con un deterioro de la memoria selectivo (a) y en enfermos de DCL con un déficit cognitivo igual de leve pero más difusos (b), comparados con sujetos sanos pareados por la edad, con control de la edad actual ($p < 0,001$). Las zonas donde hay una reducción significativa en la cantidad de materia gris ($p < 0,001$) se proyectan en color amarillo sobre una imagen media de los 37 sujetos con DCL (A: en 1, el hipocampo derecho; en 2, la región entorrinal/amígdala derecha; B: en 1, el hipocampo bilateral; en 2, el temporal medio bilateral y el frontal inferior derecho.) Las imágenes se muestran según las convenciones neurológicas; es decir, el lado derecho del sujeto está a la derecha. Estos datos señalan que los enfermos de DCL con síntomas de memoria selectivos presentan más cambios focales en la estructura cerebral, mientras que se observan unas disminuciones más generalizadas del volumen de la corteza cerebral en los pacientes con DCL junto con unos déficit cognitivos relativamente más extensos.

miento normal y en la EA, y se ha evitado así la laboriosidad y subjetividad que conllevan los métodos de trazado a mano [26,27]. En nuestra institución, la morfometría basada en los vóxels, aplicada a las imágenes volumétricas de alta resolución obtenidas por RM, ha demostrado un volumen reducido del hipocampo y de la circunvolución temporal media en el DCL con respecto a los individuos mayores y sanos de una edad similar. Por otra parte, en los pacientes con DCL que sólo tienen un déficit de la memoria, predominaba la pérdida de volumen del hipocampo y de la corteza entorrinal, mientras que aquellos que manifestaban indicios clínicos de un déficit cognitivo más generalizado presentaban una pérdida de volumen más difusa y extensa en las áreas de asociación heteromodales del neocórtex [28] (Fig. 2).

Algunos investigadores han cuestionado la validez de aplicar la normalización espacial a los conjuntos de imágenes de cerebros de ancianos y de enfermos con la EA. En efecto, la mayor variabilidad que acompaña al envejecimiento y la demencia sugiere que la estandarización anatómica estereotáctica puede ser problemática [29-31]. Esto ha motivado el desarrollo de atlas probabilísticos del envejecimiento y específicos para cada enfermedad.

ESTUDIOS DE DCL POR NEUROIMAGEN FUNCIONAL

Las placas amiloides, los ovillos neurofibrilares y las pérdidas de células tienen una distribución regional y temporal característica en el cerebro del paciente con EA. Al principio afectan a las estructuras entorrinales, hipocampales y de la corteza temporal, para llegar después a las cortezas frontal y parietal. No están involucradas las áreas motoras y sensoriales primarias [32]. Esta patología se refleja en el patrón regional del flujo sanguíneo y las alteraciones metabó-

licas características que muestran las neuroimágenes que se obtienen mediante la PET, o por la tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Por otra parte, puesto que la formación de depósitos de amiloide puede alterar los circuitos cerebrales sin provocar ninguna pérdida neuronal en las etapas tempranas, los marcadores del funcionamiento cerebral (por ejemplo, el flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo, la deposición de amiloide) pueden ser más sensibles y, quizá, más específicos que las mediciones morfométricas.

Se ha demostrado que los déficits temporales y parietales en el metabolismo de la glucosa que se observan mediante PET o SPECT de perfusión con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa (FDG) en los casos de una EA probable son un marcador de la enfermedad específico y sensible [33,34]. El análisis cuantitativo de imágenes también ha identificado déficits selectivos del metabolismo de la glucosa en la región posterior del cíngulo en las etapas iniciales de la EA [35]. La sensibilidad de la neuroimagen del flujo sanguíneo o del metabolismo al funcionamiento cerebral anormal que aparece al principio de la EA puede mejorarse mediante la aplicación de tareas de activación, particularmente las que comprenden la función de memoria [36-38].

En algunos ensayos recientes se ha aplicado PET con FDG a los individuos con DCL. Los resultados preliminares indican que esta técnica, si se usa conjuntamente con otros datos neuropsicológicos, es útil para predecir la evolución hacia la EA [39]. La información genética y otros factores de susceptibilidad podrían usarse como complemento de la información procedente de las imágenes del metabolismo de la glucosa para perfeccionar los modelos de la previsión de riesgos [40].

Los datos preliminares que se obtienen mediante las mediciones del metabolismo y el flujo sanguíneo realizadas con PET y SPECT han mostrado que existe una correlación entre los hallazgos de las imágenes y las mejoras clínicas en pacientes de EA tratados con inhibidores de la colinesterasas [41-43]. Estos datos indican que la obtención de imágenes fisiológicas con PET o SPECT puede emplearse para realizar un seguimiento de la eficacia del tratamiento farmacológico. Sin embargo, estas técnicas aún no se han empleado en el DCL, en el cual las alteraciones metabólicas pretratamiento pueden ser sutiles o indetectables.

Aunque la degeneración del sistema colinérgico es un signo que caracteriza la EA [44], desgraciadamente el desarrollo de marcadores neurorradiológicos selectivos para los receptores colinérgicos ha resultado ser difícil. Y se dispone de los radiotrazadores para PET específicos para la enzima acetilcolinesterasa, que se encarga del catabolismo de la acetilcolina y que sirve como lugar

de acción de los fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo y rivastigmina) [45-47]. El empleo de agentes como N- ^{11}C metilpiperidina-4-propionato (PMP) en las técnicas neurorradiológicas con PET podría ser un medio específico para evaluar la eficacia clínica de los nuevos fármacos y las pautas de dosificación, además de evaluar los resultados terapéuticos. Sin embargo, existen datos que indican que el sistema colinérgico experimenta cambios compensatorios durante el inicio del curso de la enfermedad [48], lo cual sugiere que la neuroimagen colinérgica podría no ser una estrategia eficaz para la evaluación de DCL.

Un procedimiento especialmente prometedor, que en la actualidad es objeto de una investigación muy activa, es el desarrollo de agentes para la neuroimagen que se adhieren a la misma proteína amiloide. Puesto que la acumulación de amiloide comienza en las fases preclínicas de la enfermedad, este tipo de agentes podrían ser muy útiles en el cribado del DCL y en otros individuos de alto riesgo, además del seguimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes con una disminución de las facultades cognitivas. A pesar de que la mayor parte de los marcadores que exhiben buenas propiedades de adhesión *in vitro* no son muy específicos *in vivo* y tampoco son muy prácticos, se han desarrollado varios marcadores potenciales para PET y SPECT que se adhieren a las proteínas depositadas en las placas de amiloide [49-52]. Recientemente, se han evaluado mediante neuroimagen dos agentes de este tipo en seres humanos con EA probable, y se ha demostrado una acumulación del trazador en las regiones cerebrales asociadas típicamente con la deposición temprana de amiloide [53-55].

CONCLUSIONES

Es probable que la identificación y evaluación del pronóstico de los pacientes con DCL sea una estrategia clave a la hora de seleccionar a los individuos que recibirán tratamientos cuyo objetivo sea prevenir de la EA o entretener su conversión. Las técnicas neurorradiológicas estructurales y funcionales pueden jugar un papel importante en este sentido, pero aún no se han aprovechado todo su potencial. Las imágenes morfológicas con RM de alta resolución probablemente servirán como complemento, con fines diagnósticos, de las medidas clínicas. Sin embargo, el empleo de las imágenes funcionales con marcadores de enfermedad específicos promete ser un método más eficaz de caracterizar el proceso de la enfermedad *in vivo*, potencialmente, de evaluar la eficacia de la terapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Rocca P, Cocuzza E, Marchiaro L, Bogetto F. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: long-term efficacy and safety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 369-73.
- Lopez OL, Becker JT, Wisniewski S, Saxton J, Kaufer DI, DeKosky ST. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 310-4.
- Almkvist O, Basun H, Backman L, Herlitz A, Lannfelt L, Small B, et al. Mild cognitive impairment - an early stage of Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 1998; 54 (Suppl): 21-9.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 15: 93-101.
- Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGB 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 19-26.
- Petersen RC, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8.
- Hanninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H, et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1007-15.
- Bowen J, Teri L, Kukull W, McCormick W, McCurry SM, Larson EB. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997; 349: 763-5.
- Jernigan T, Archibald S, Berhow M, Sowell E, Foster D, Hesselink J. Cerebral structure on MRI, part I: localization of age-related changes. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 55-67.
- Murphy D, DeCarli C, Schapiro M, Rapoport S, Horwitz B. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1992; 49: 839-45.
- Golomb J, Kluger A, DeLeon M, Ferris S, Convit A, Mittelman M, et al. Hippocampal formation size in normal human aging: a correlate of delayed secondary memory performance. *Learn Mem* 1994; 1: 45-54.
- Resnick S, Davatzikos C, Kraut M, Zonderman A. Longitudinal changes in MRI volumes in older adults. First International Meeting of the Alzheimer's Imaging Consortium. Washington, DC; 2000.
- Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM.

- Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology* 2000; 55: 134-6.
14. Pericak-Vance MA, Bebout JL, Gaskell PC, Jr., Yamaoka LH, Hung WY, Alberts MJ, et al. Linkage studies in familial Alzheimer disease: evidence for chromosome 19 linkage. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1034-50.
 15. Bigler ED, Lowry CM, Anderson CV, Johnson SC, Terry J, Steed M. Dementia, quantitative neuroimaging, and apolipoprotein E genotype. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1857-68.
 16. Soininen HS, Partanen K, Pitkanen A, Vainio P, Hanninen T, Hallikainen M, et al. Volumetric MRI analysis of the amygdala and the hippocampus in subjects with age-associated memory impairment: correlation to visual and verbal memory. *Neurology* 1994; 44: 1660-8.
 17. Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, Braak E, Yilmazer-Hanke DM, Schultz C, et al. The progression of Alzheimer's disease from limbic regions to the neocortex: clinical, radiological and pathological relationships. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 115-20.
 18. De Santi S, De Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 529-39.
 19. Wolf H, Grunwald M, Kruggel F, Riedel-Heller S, Angerhfer S, Hojjatoleslami A, et al. Hippocampal volume discriminates between normal cognition; questionable and mild dementia in the elderly. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 177-86.
 20. Visser PJ, Scheltens P, Verhey FR, Schmand B, Launer LJ, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 1999; 246: 477-85.
 21. Jack CR, Jr, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-403.
 22. Visser P, Verhey F, Hofman P, Scheltens P, Jolles J. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 491-7.
 23. Killiany R, Hyman B, Gómez-Isla T, Moss M, Kikinis R, Jolesz F, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 2002; 58: 1188-96.
 24. Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, et al. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2001; 49: 202-13.
 25. Xu Y, Jack CR, Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neuro* 2000; 54: 1760-7.
 26. Davatzikos C, Genc A, Xu D, Resnick SM. Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *Neuroimage* 2001; 14: 1361-9.
 27. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
 28. Bell-McGinty S, Lopez O, Meltzer C, Scanlon J, Whyte E, DeKosky S, et al. Brain morphometric abnormalities in mild cognitive impairment. *Denver, Colorado*; 2002 April 13-20.
 29. Thompson PM, MacDonald D, Mega MS, Holmes CJ, Evans AC, Toga AW. Detection and mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J Comp Assist Tomogr* 1997; 21: 567-81.
 30. Thompson PM, Woods RP, Mega MS, Toga AW. Mathematical/computational challenges in creating deformable and probabilistic atlases of the human brain. *Human Brain Mapping* 2000; 9: 81-92.
 31. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaró E, Cross D, et al. Statistical brain mapping of ¹⁸F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42: 548-57.
 32. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropath* 1991; 82: 239-59.
 33. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987; 44: 258-62.
 34. Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, Yano Y, Mathis CA, Koss B, et al. Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type: positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 590-8.
 35. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
 36. Herber 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.
 37. Mielke R, Ghaemi M, Kessler J, Kittner B, Szelies B, Herholz K, et al. Propentofylline enhances cerebral metabolic response to auditory memory stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 1998; 154: 76-82.
 38. Pietrini P, Furey ML, Alexander GE, Mentis MJ, Dani A, Guazzelli M, 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.
 39. Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *NeuroReport* 2001; 12: 851-5.
 40. Small G, Mazziotta J, Collins M. Apolipoprotein E type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *JAMA* 1995; 273: 942-7.
 41. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 2001; 43: 983-90.
 42. Staff RT, Gemmell HG, Shanks MF, Murray AD, Venneri A. Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nucl Med Commun* 2000; 21: 37-41.
 43. Nordberg A, Amberla K, Shigetani M, Lundqvist H, Viitanen M, Hellstrom-Lindahl E, et al. Long-term tacrine treatment in three mild Alzheimer patients: effects on nicotinic receptors, cerebral blood flow, glucose metabolism, EEG, and cognitive abilities. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 228-37.
 44. Whitehouse P, Price D, Clark A, Coyle J, De Long M. Alzheimer's disease: evidence for a selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-6.
 45. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, Snyder SE, Ficaró EP, Foster NL, et al. In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 691-9.
 46. Tanaka N, Fukushima K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, et al. Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[(11C)methylpiperidin-4-yl]acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power for Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 295-306.
 47. De Vos F, Santens P, Vermeirsch H, Dewolf I, Dumont F, Slegers G, et al. Pharmacological evaluation of [¹¹C]donepezil as a tracer for visualization of acetylcholinesterase by PET. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 745-7.
 48. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA, et al. Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2002; 51: 145-55.
 49. Klunk W, Debnath M, Pettegrew J. Chrysamine G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 541-8.
 50. Gunter R, Bouras C, Hof P, Vallet P. An improved thioflavine S method for staining neurofibrillary tangles and senile plaques in Alzheimer's disease. *Experientia* 1992; 48: 8-10.
 51. Mathis C, Mahmood K, Debnath M, Klunk W. Synthesis of a lipophilic radioiodinated ligand with high affinity to amyloid protein in Alzheimer's disease brain tissue. *J Label Compds Radiopharm* 1997; 40: 94-5.
 52. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, et al. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001; 21: RC189.
 53. Mathis CA, Bacskai BJ, Kajdasz ST, McLellan ME, Frosch MP, Hyman BT, et al. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain. *Bioorg Med Chem Let* 2002; 12: 295-8.
 54. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Sidarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24-35.
 55. Engler H, Blomqvist G, Bergstrom M, Estrada S, Sandell J, Antoni G, et al. First human study with a benzothiazole amyloid-imaging agent in Alzheimer's disease and control subjects. *Neurobiol Aging* 2002; 23: S149.

EXPLORACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE POR NEUROIMAGEN

Resumen. La mejora en los procedimientos de las técnicas neurorradiológicas in vivo para la investigación de la estructura y el funcionamiento del cerebro de los individuos mayores ha permitido profundizar en el conocimiento de los fundamentos biológicos del envejecimiento

EXAME DA DETERIORAÇÃO COGNITIVA LIGEIRA POR NEUROIMAGEM

Resumo. A melhoria dos procedimentos das técnicas neurorradiológicas in vivo, para investigar a estrutura e o funcionamento do cérebro dos indivíduos idosos, permitiu aprofundar o conhecimento dos fundamentos biológicos do envelhecimento normal e das

normal y de las alteraciones psiquiátricas y neurológicas características de la edad avanzada. Mientras que los estudios posmortem se centran en las últimas etapas de una enfermedad, las técnicas de imagen funcionales y estructurales nos han permitido caracterizar los cambios que tienen lugar en el cerebro durante las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer (EA). El desarrollo de técnicas terapéuticas más eficaces, que pueden enlentecer y, potencialmente, invertir el avance de la enfermedad, ha hecho que las técnicas basadas en la resonancia magnética sean una herramienta fundamental para detectar el estado preclínico de la EA. Por tanto, el uso de procedimientos no invasivos para identificar el deterioro cognitivo leve (DCL), considerado un estadio transitorio entre el envejecimiento normal y la EA, es un objetivo de una importancia fundamental para la salud pública mundial. En este artículo haremos una revisión de las nuevas estrategias de neuroimagen que pueden emplearse para diagnosticar el DCL. [REV NEUROL 2003; 37: 145-9]

Palabras clave. Deterioro cognitivo leve. Enfermedad de Alzheimer. PET. Resonancia magnética.

alterações psiquiátricas e neurológicas características da vida avançada. Enquanto que os estudos post-mortem centram-se nas últimas etapas de uma doença, as técnicas imagiológicas funcionais e estruturais permitiram-nos caracterizar as alterações que têm lugar no cérebro durante as primeiras fases da doença de Alzheimer (DA). O desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais eficazes que podem tornar mais lento e potencialmente inverter o avanço da doença até que as técnicas baseadas na ressonância magnética sejam uma ferramenta fundamental para detectar o estado pré-clínico da DA. Portanto, o uso de procedimentos não invasivos para identificar a deterioração cognitiva ligeira (DCL), considerada um estágio transitório entre o envelhecimento normal e a DA, é um objectivo de importância fundamental para a saúde pública mundial. Neste artigo faremos uma revisão das novas estratégias de neuroimagem que podem ser utilizadas para diagnosticar a DCL. [REV NEUROL 2003; 37: 145-9]

Palavras chave. Deterioração cognitiva ligeira. Doença de Alzheimer. PET. Ressonância magnética.