

# Correlaciones entre la SPECT cerebral y la evaluación neuropsicológica en los estadios leve y moderado de la enfermedad de Alzheimer

J. Arbizu, R. Larumbe\*, C. Gámez, J. M. Martí, J. M. Martínez-Lage\*, J. A. Richter

Servicio de Medicina Nuclear y Departamento de Neurología\*. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

## RESUMEN

Se evaluaron 34 pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) probable (EA leve = 16; EA moderada = 18) y 12 controles mediante un estudio semicuantitativo de SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y la batería de tests neuropsicológicos CERAD.

Resultados: La hipoperfusión temporal ( $p < 0,01$ ) y los tests de memoria ( $p < 0,001$ ) permitieron diferenciar los controles de los pacientes con EA leve. En estos pacientes se observaron también correlaciones significativas ( $p < 0,05$ ) entre: test de recuerdo diferido-hipoperfusión temporal, test de aprendizaje-hipoperfusión temporoparietal y frontal y praxis visuoconstructiva-hipoperfusión temporal posterior. Los pacientes con EA moderada mostraron, respecto a la EA leve, una mayor hipoperfusión temporal ( $p < 0,01$ ), parietal y frontal ( $p < 0,05$ ), junto a un empeoramiento de la praxis ( $p < 0,001$ ) y los test de memoria ( $p < 0,05$ ).

Conclusiones: La SPECT y la evaluación neuropsicológica permiten distinguir entre controles y pacientes con estadios leve y moderado de la EA, existiendo una estrecha correlación entre ambos métodos desde las etapas iniciales de la enfermedad.

## PALABRAS CLAVE

SPECT.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Flujo-sanguíneo-cerebral. Demencia. Enfermedad de Alzheimer.

### Correspondencia:

J. ARBIZU  
Servicio de Medicina Nuclear.  
Clínica Universitaria de Navarra.  
Pío XII, s/n  
31008 Pamplona

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico en vida de la EA se asienta hoy en día sobre principios puramente clínicos. Los criterios clínicos de EA universalmente aceptados son los establecidos por el DSM IV para el diagnóstico de demencia y los propuestos por el NINCDS-ADRDA para EA. No obstante, los criterios clínicos aún aplicados de manera más esmerada no alcanzan una precisión diagnóstica superior al 80%<sup>1</sup>. Las exploraciones complementarias, como las pruebas de laboratorio o los estudios de neuroimagen estructural, permiten individualmente excluir otros procesos potencialmente tratables. Sin embargo, en ausencia de una técnica diagnóstica definitiva, es la concordancia de los datos clínicos, los hallazgos de neuroimagen estructural y últimamente la neuroimagen metabólica o funcional, los que van a respaldar el diagnóstico clínico de EA.

Durante los últimos años estamos asistiendo también a un desarrollo apasionante de las técnicas de neuroimagen funcional. La tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) ofrecen hoy en día imágenes de calidad de distintos aspectos de la función cerebral, permitiendo a clínicos e investigadores acceder a una información nueva y muy profunda sobre la patología del sistema nervioso central.

Los estudios de SPECT resultan particularmente atractivos en la evaluación del paciente con sospecha clínica de demencia debido a que los cambios estructurales que se producen en este tipo de pacientes son a menudo generalizados e inespecíficos, sobre todo si se comparan con los que se advierten en sujetos normales de edad avanzada. Los parámetros que ofrece la SPECT, estrechamente relacionados con la actividad neuronal, demuestran cambios precoces asociados a la sintomatología clínica que han propiciado su aplicación en el establecimiento de la causa de demencia en vida<sup>2</sup>.

La disminución de la perfusión cerebral demostrada por SPECT en pacientes con EA ocurre predominantemente en áreas temporales y parietales de asociación<sup>3-6</sup>, regiones que en el estudio postmortem muestran la mayoría de las lesiones histológicas características de la enfermedad<sup>7</sup>. No obstante, se han demostrado diferentes patrones de SPECT en la EA que probablemente correspondan a variantes cualitativas y/o cuantitativas del deterioro cognitivo<sup>8,9</sup>.

El propósito de este estudio ha sido comparar y establecer las posibles correlaciones entre los patrones de SPECT y el estado cognitivo evaluado mediante diversos tests neuropsicológicos en pacientes con demencia leve y moderada, controlados con un grupo de sujetos sanos de la edad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Población:** Se incluyen en este estudio 34 sujetos (tabla I) evaluados en la Unidad de Demencias del Departamento de Neurología, en los que se había llegado al diagnóstico clínico de EA probable y a los que se les había realizado una SPECT cerebral. La valoración neurológica se realizó según el protocolo de estudio del «Consortio para el

establecimiento de un registro de la Enfermedad de Alzheimer» (CERAD)<sup>10</sup>, consistente en una historia clínica, una exploración física y neurológica, estudios de laboratorio y de imagen, y una batería de tests neuropsicológicos. Al diagnóstico clínico se llegó siguiendo los criterios de la DSM-III-R para demencia degenerativa primaria y de la NINCDS/ADRDA para EA probable. Se establecieron grados de demencia de acuerdo a las puntuaciones de la escala del Minimal State Examination de Folstein (MMSE)<sup>11</sup> y la Clinical Dementia Rating Scale (CDR)<sup>12</sup>. Los pacientes con EA con un MMSE superior a 17 y CDR = 1 se clasificaron como demencia leve (n = 16) y aquellos con MMSE igual o inferior a 17 y CDR = 2 como demencia moderada (n = 18) (tabla I).

Como grupo control se seleccionaron 12 sujetos ajustados a la edad del grupo de pacientes (tabla I), que no presentaban factores de riesgo vascular y que acudieron a la consulta de Neurología aquejando leves trastornos subjetivos de memoria. Tras ser valorados mediante el mismo protocolo del grupo de pacientes, no mostraron datos objetivos que sugirieran una patología neurológica y/o psiquiátrica que justificara su sintomatología.

Valoración neuropsicológica. Se aplicó la batería neuropsicológica CERAD<sup>10</sup> que consta de diez subtests que evalúan fundamentalmente la memoria, lenguaje, praxis visuoespacial y funciones ejecutivas: 1) MMSE de Folstein, 2) aprendizaje de una lista de palabras, 3) reconocimiento de la lista de palabras, 4) recuerdo diferido de la lista de palabras, 5) test de fluencia verbal: categoría de animales en un minuto, 6) test de denominación de Boston abreviado, 7) copia de figuras de Rosen, 8) recuerdo diferido de las figuras de Rosen, 9) trail making parte A, 10) trail making parte B.

SPECT cerebral. El estudio de SPECT se realizó en los 15 días siguientes a la evaluación neuropsicológica, utilizando la hexametil propilenoaminotecnecio marcada con tecnecio (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO)<sup>13</sup>. Previamente a la inyección de 20 a 30 mCi de <sup>99m</sup>Tc-HMPAO, los pacientes permanecían en una habitación sin ruidos y en penumbra, echados sobre una camilla durante 15 minutos, manteniéndose en las mismas condiciones los 10 minutos posteriores a la administración del radiofármaco. La adquisición de las imágenes se llevó a cabo en una tomocámara monocabezal (Orbiter 75, Siemens) equipada con un colimador astigmático neurodedicado<sup>14</sup>, obteniéndose 128 proyecciones en una órbita circular de 360° con una matriz de 128 x 128. El procesamiento se realizó mediante el método de retroproyección filtrada utilizando un filtro en rampa (frecuencia de corte 1 Nyquist). Finalmente, los cortes tomográficos se reorientaron según planos paralelos a la línea fronto-occipital, siendo el espesor de corte de 1 pixel.

Cuantificación de la SEPCT. El flujo sanguíneo regional cerebral (FSRC) se calculó mediante el método de análisis semicuantitativo de las imágenes. Éste consistió en una delimitación anatómica manual de regiones de interés (ROIs) que se duplicaron en espejo en el hemisferio contralateral, obteniéndose índices de actividad cortical normalizados a una región de referencia que fue cerebelo<sup>15</sup>. Se establecieron tres niveles de corte: Nivel 0 que correspondía al plano fronto-occipital; nivel inferior situado 6 cortes por encima del nivel 0, y nivel superior localizado 11 cortes por encima del nivel 0. En el nivel inferior se delimitaron la región frontal inferior, las regiones temporales (anterior, media y posterior) y la occipital. En el nivel superior se delimitaron la región frontal superior y las regiones parietales (anterior y posterior) (Fig. 1). Con el fin de que la actividad de cada ROI incluyera un espesor de corte

suficientemente representativo de la región anatómica asignada, se obtuvo la media de las cuentas por pixel obtenidas en tres cortes consecutivos centrados en el nivel correspondiente. De esta manera, por ejemplo, la región frontal inferior se delimitó en el corte +6, duplicándose en el inmediatamente inferior y superior, +5 y +7, respectivamente.

**Análisis estadístico.** Se estudiaron las diferencias que para los tres grupos de estudio presentaban los tests cognitivos utilizados y los índices corticales de SPECT en ambos hemisferios por medio de un análisis de la varianza, ajustándose los valores de probabilidad. El estudio de la relación entre las puntuaciones obtenidas en los diferentes tests cognitivos de naturaleza cualitativa discreta ordinal y las variables continuas de los valores de los índices de perfusión de cada una de las regiones corticales delimitadas se evaluaron mediante un análisis de correlación biserial determinando la significación corregida del estadístico Tau. El estudio de la relación existente entre ambas variables se evaluó, asimismo, con medidas del grado y tipo de asociación, tomando valores en el intervalo desde -1 a 1 y valuándose según las diferentes medidas de asociación con los estadísticos de Gamma, Kendall y Somers. Gamma es una medida de la asociación entre dos variables cualitativas asumibles a escalas ordinales y cuyo intervalo característico se cifra desde -1 a 1 (valores próximos a 1 indican una fuerte asociación positiva, y viceversa) la medida Tau-b de Kendal es una extensión de la Gamma que únicamente alcanza el valor 1 ó -1 en situaciones de total asociación, y la medida Tau-c de Kendall es una corrección de la Tau-B para el caso de variables con distinto número de categorías. La versión asimétrica de la D de Somers es también una extensión de la Gamma que considera a una de las dos variables como dependiente. El valor de la versión simétrica, Gamma, estará comprendida entre las correspondientes versiones asimétricas y su interpretación es similar a la de los estadísticos previos.

Se consideraron estadísticamente significativos todos los valores de probabilidad menores de 0,05, expresando éstos los grados de significación de los intervalos de los estadísticos -1 a 1.

## **RESULTADOS**

En la tabla II se muestran las regiones corticales evaluadas con SPECT en ambos hemisferios que presentaban diferencias en el FSRC estadísticamente significativas entre el grupo control, los pacientes con EA leve y EA moderada. La hipoperfusión de la región temporal derecha fue la única que permitió diferenciar a los pacientes con EA leve del grupo control ( $p < 0,01$ ). Entre los pacientes con EA leve y moderada se encontraron diferencias estadísticamente significativas a nivel temporal principalmente posterior (Fig. 2), y parietal bilateralmente ( $p < 0,01$ ), así como frontal superior en el lado izquierdo ( $p < 0,05$ ). En los pacientes con EA moderada se observó una reducción de la perfusión respecto a los controles de predominio derecho en las regiones temporales y parietales ( $p < 0,01$ ), así como en la corteza frontal (Fig. 3) fundamentalmente inferior derecha ( $p < 0,01$ ).

La tabla III muestra las diferencias entre los grupos objeto del estudio para los tests neuropsicológicos utilizados en la evaluación cognitiva. Los dos subgrupos de pacientes con EA presentaban una marcada reducción ( $p < 0,001$ ) en la puntuación obtenida en

los tests de aprendizaje de la lista de palabras, recuerdo diferido y de fluencia verbal respecto a los controles, mientras que la comparación entre pacientes con EA leve y moderada mostró un grado de significación estadística inferior, principalmente en la de recuerdo diferido ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, los pacientes con EA leve alcanzaron además valores significativamente inferiores a los de los controles ( $p < 0,01$ ) en los tests de función ejecutiva.

La valoración de la praxis visuoconstructiva permitió discriminar a los pacientes con EA moderada de los pacientes con demencia leve y los controles ( $p < 0,001$ ). El test de denominación de Boston únicamente mostró diferencias significativas entre el grupo con EA moderada y los controles ( $p < 0,001$ ).

Se compararon las puntuaciones alcanzadas en los tests neuropsicológicos y los valores de los índices de perfusión regional en ambos hemisferios cerebrales obtenidos con SPECT en los 34 pacientes con EA encontrándose asociaciones estadísticamente significativas entre ambas exploraciones (tabla IV). De los subtests de la batería CERAD evaluados, el déficit de memoria se correlacionó con una hipoperfusión fundamentalmente temporo-parietal y la alteración en la praxis con una afectación temporal posterior, ambas con un nivel de significación estadística y número de regiones implicadas superior en el lado derecho. Las localizaciones topográficas de los déficits de FSRC asociados al deterioro de memoria, presentaron diferencias entre los tres subtipos evaluados. El deterioro en el aprendizaje de una lista de palabras se asoció a la hipoperfusión de la corteza parietal y temporal junto a una débil correlación ( $p = 0,47$ ) con la hipo-perfusión frontal izquierda, alteración esta última que no estaba presente en los otros subtipos de memoria valorados. Por su parte, el test de recuerdo referido demostró una correlación predominante con la corteza temporal, mientras que la fluencia verbal lo fue con la parietal. Sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas entre el resto de las funciones cognitivas evaluadas (denominación, función ejecutiva) y los defectos de FSRC.

Los resultados del análisis de contingencia realizado exclusivamente con los 16 pacientes con EA leve (tabla V) demostraron una asociación entre la hipoperfusión parieto-temporal e incluso frontal con la memoria de aprendizaje, temporal con la memoria de recuerdo diferido, y temporal posterior con la praxis visuoconstructiva. No obstante, la fluencia verbal, así como la denominación y la función ejecutiva, no presentaron una correlación estadísticamente significativa con los déficits de SPECT.

## **DISCUSIÓN**

En los estudios de SPECT de pacientes con demencia tipo Alzheimer se ha observado una disminución generalizada de la perfusión de la corteza de asociación en relación a sujetos sanos de la misma edad, hipoperfusión que es más marcada a nivel temporo-parietal<sup>4,16</sup>. Sin embargo, existe una indudable influencia de la severidad de la enfermedad en la localización y extensión de la hipoperfusión cortical en el SPECT. Los resultados expuestos anteriormente demuestran que los pacientes con EA en las fases iniciales (EA leve) presentan una disminución significativa del FSRC a nivel temporal respecto a los controles, mientras que los pacientes con enfermedad moderada se diferencian por la extensión temporo-parietal e incluso frontal. El valor discriminante de

la hipoperfusión temporal ha sido argumentada también por otros grupos<sup>17-19</sup>, algunos de los cuales la han focalizado en estructuras mesiales del lóbulo temporal<sup>20</sup>. Por tanto, la principal utilidad de este hallazgo se centra en el apoyo diagnóstico especialmente en fases precoces de la EA, mientras que la lesión parietal y sobre todo frontal tendrían un mayor interés como indicadores de progresión o severidad. Sin embargo, no existe un completo acuerdo entre los diferentes autores sobre cuál o cuáles son las regiones que marcan la severidad de la enfermedad. Jagust y cols. observaron una asociación significativa entre la puntuación del MMSE y la hipoperfusión temporal en pacientes con EA severa, mientras que en pacientes con EA leve y moderada dicha asociación no se producía a nivel temporal sino con áreas parietales y frontales<sup>18,21,22</sup>. Son varios los estudios realizados con un seguimiento longitudinal de los pacientes<sup>23,24</sup> que coinciden en el valor predictivo de la hipoperfusión temporal sobre el deterioro cognitivo, basándose en la correlación significativa observada entre la hipoperfusión temporal y la tasa de disminución del MMSE o tasas de deterioro de diferentes esferas cognitivas. Por otro lado, Brown y cols. recientemente han publicado un estudio realizado entre 1989 y 1993 en el que demuestran que aunque en la evolución de la EA se produce una disminución de la perfusión en todas las regiones corticales, es la hipoperfusión frontal la que mayor influencia exhibe sobre el deterioro cognitivo global<sup>25</sup>.

El enfermo con EA presenta un cuadro clínico que incluye síntomas de disfunción del lenguaje, las praxias, la percepción visuoespacial y, especialmente, alteraciones de memoria, así como particulares trastornos de conducta. Dentro de las diferentes funciones cognitivas evaluadas en el presente estudio, la memoria es la que mayor valor ha demostrado en la discriminación de los tres grupos estudiados, aunque con un grado de significación estadística proporcional a la severidad de la enfermedad, de modo que el recuerdo diferido mostró mayor utilidad en la diferenciación de la EA leve ( $p < 0,001$ ) y menor en la EA moderada ( $p < 0,05$ ). Por otra parte, la alteración en la praxis visuoconstructiva fue superior en la distinción entre los pacientes con enfermedad moderada y leve. Son numerosos los autores que han observado que la memoria es la función de mayor utilidad en la diferenciación entre sujetos control y pacientes con EA leve y moderada. Sin embargo, no resulta tan útil en la evaluación de la progresión de la enfermedad puesto que el rendimiento en los tests mnésicos, en particular en el de recuerdo diferido, alcanzan un valor mínimo en fases precoces (efecto suelo)<sup>26-28</sup>. En este sentido, Welsh y cols. en un estudio longitudinal realizado sobre pacientes en diferentes estadios de EA, aplicando la batería de test CERAD, concluyen que el trastorno en el test de recuerdo diferido es un indicador muy sensible de EA en estadios precoces resultando por tanto de gran utilidad en el diagnóstico, mientras que otros tipos de tests como el de aprendizaje y fluencia verbal, así como el de praxis visuoconstructiva son más útiles en el estadiaje de la enfermedad<sup>29</sup>. Otros autores como Storandt y cols. señalan junto a la memoria el interés de los tests de atención-función ejecutiva en las fases precoces<sup>30</sup>. En nuestro trabajo, el test trail making (atención-función ejecutiva) demostró también ser útil en la diferenciación entre paciente con enfermedad leve y controles. Sin embargo, en estadios más avanzados resulta una prueba difícil de ejecutar por los pacientes, por lo que no resulta adecuada en el estadiaje de la enfermedad.

La asociación entre las puntuaciones en los diferentes tests de memoria utilizados en este trabajo y la hipoperfusión temporal y parietal bilateral en pacientes con EA coincide con los resultados publicados por otros autores<sup>25,31-33</sup>. No obstante, resultan interesantes las diferencias observadas entre las correlaciones de los subtipos de

memoria. El test de recuerdo diferido, cuya mayor utilidad se ha demostrado en las fases iniciales de la EA<sup>27</sup>, se correspondió con una hipoperfusión en el SPECT fundamentalmente temporal, única región que permitió discriminar entre los controles y los pacientes con EA leve. El test de aprendizaje de una lista de palabras se correlacionó con la hipoperfusión de áreas parietales y temporal derecha y también con la hipoperfusión frontal izquierda, lo que confirma que el dominio cortical de la memoria es difuso y no restringido a las regiones posteriores del cerebro. Por otro lado, el deterioro de la praxis visuoconstructiva se asoció a un déficit de perfusión temporal posterior bilateral y no parietal, tal y como era de esperar a la vista de los estudios previos<sup>33</sup>. No obstante, es probable que la ausencia de pacientes con demencia severa en el grupo de población estudiado esté condicionando que el grado de deterioro de la praxis sea menos marcado y que, por tanto, exista un predominio de la afectación temporal sobre otras regiones (efecto de solapamiento).

Los resultados obtenidos de la comparación entre los índices de FSRC y los tests neuropsicológicos en el subgrupo de 16 pacientes con EA leve demuestran que existe también una correlación estadísticamente significativa entre la hipoperfusión de la corteza de asociación y el deterioro de memoria e incluso de la praxis de dicha población. De estas destaca la correlación observada entre la hipoperfusión frontal y el déficit de memoria, sobre todo teniendo en cuenta que dicho defecto de perfusión no alcanzaba un grado de significación estadística entre el grupo control y los pacientes con EA leve. Cabe pensar que en las etapas iniciales de la enfermedad la hipoperfusión frontal, aunque esté presente, no es lo suficientemente extensa e intensa como para permitir discriminar a los pacientes con EA de los controles. Sin embargo, la existencia de referencias en la literatura que demuestran déficits significativos de perfusión frontal en pacientes con EA leve<sup>18,27</sup>, indica que concurren también razones de tipo técnico (utilización de equipos de SPECT con diferentes resoluciones espaciales), así como la inclusión de pacientes con diferentes tipos de deterioro cognitivo que pueden explicar estas diferencias. Por tanto, debemos considerar la posibilidad de que la hipoperfusión frontal esté presente desde el inicio, siendo la SPECT una técnica capaz de poner de manifiesto las características de la organización cortical de la función cognitiva y, en consecuencia, la heterogeneidad de la distribución de la patología de la EA<sup>28,34,35</sup>.

Los diferentes grupos de población incluidos en este estudio presentan unas características que es preciso comentar. En primer lugar, ningún sujeto del grupo de pacientes cuenta con un diagnóstico de certeza de EA debido a que todavía no se dispone de una comprobación histopatológica de la enfermedad. Por tanto, hay que tener presente la limitación que puede suponer establecer estas conclusiones sobre criterios diagnósticos exclusivamente clínicos (CERAD). Éstos incluyen la evaluación neuropsicológica como soporte del diagnóstico de EA probable, introduciendo, por tanto, un factor distorsionante en la comparación de los resultados de los tests neuropsicológicos con los índices de perfusión cortical de SPECT. Asimismo, la inclusión de sujetos con un trastorno subjetivo de memoria dentro del grupo control puede introducir también una desviación estadística en la diferenciación entre grupos.

Por último, no hay que olvidar que la ejecución de los tests neuropsicológicos supone un ejercicio de activación cerebral, mientras que los estudios de SPECT se realizaron en condiciones basales. Es por tanto asumible que aquellos pacientes con mínima enfermedad tengan una afectación cortical insuficiente para causar un déficit de perfusión en el SPECT de reposo. De forma análoga al estudio de isquemia miocárdica

con <sup>201</sup>Talio en el que se realiza un SPECT tras un estrés físico o farmacológico y otro en reposo, las tareas de activación cortical durante la realización del SPECT cerebral pueden incrementar significativamente su sensibilidad en la EA inicial. Hasta el momento son escasos los trabajos realizados con SPECT de activación en EA<sup>36,37</sup>, aunque es deseable que en el futuro se establezca su utilidad para que, conjuntamente con la evaluación neuropsicológica, permitan al clínico la máxima fiabilidad en el diagnóstico precoz de los pacientes con sospecha de padecer EA, así como en el seguimiento y evaluación terapéutica.

Conclusiones. Los resultados de este estudio confirman al SPECT cerebral como técnica de neuroimagen capaz de diferenciar los pacientes con demencia tipo Alzheimer leve y moderada de sujetos control con una edad similar, constatando que la hipoperfusión de la corteza temporo-parietal es la más sugestiva de esta patología. Por otro lado, las correlaciones encontradas entre los déficits de perfusión corticales y el deterioro de las funciones neuropsicológicas evaluadas apoyan la relación entre la organización cortical y la función cognitiva en diferentes grados de severidad de la EA, ratificando el papel confirmatorio de la SPECT en el establecimiento de la causa de demencia en vida desde las etapas más iniciales del deterioro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morris JC, McKeel DW, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;24:17-22.
2. Assesment of brain SPECT. Report of the therapeutics and technology assesment committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46:278-85.
3. Holman BL, Johnson KA, Gerada B, Carvalho PA, Satilin A. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study and technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1992;33:181-5.
4. Domper M, Richter JA, Lacruz F, Arbizu J, Manubens JM, García MJ y cols. Tomografía de emisión de fotones cerebral. Valor del índice corticocerebeloso y patrones gammagráficos en la enfermedad de Alzheimer y otras infecciones. *Med Clin* 1991;96:1-5.
5. Talbot PR, Testa HJ. The value of SPECT imaging in dementia. *Nucl Med Commun* 1995;16:425-37.
6. Jagust WJ, Johnson KA, Holman BL. SPECT perfusion imaging in the diagnosis of dementias. *J Neuroimag* 1995;5:s45-s52.
7. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-59.
8. Waldemar G, Bruhn P, Schmidt E, Kristensen M, Lassen NA, Paulson OB. Cognitive profiles and regional cerebral flow patterns in dementia of the Alzheimer type. *Eur J Neurol* 1994;1:81-9.
9. Chui HC, Teng EL, Henderson VW, Moy AC. Clinical subtypes of dementia of the Alzheimer's type. *Neurology* 1985; 35:1544-50.
10. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Van Belle G, Fillenbaum G y cols. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assesment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1159-65.



11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
12. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Cohen LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
13. Arbizu J, García Velloso MJ. Radiotrazadores en SPECT cerebral. *Rev Neurol* 1994;22 Suppl 1:s19-s26.
14. Martí JM. Aplicación de colimadores convergentes en SPECT cerebral. *Rev Esp Med Nucl* 1995;14:267-78.
15. Martí JM, Arbizu J, Maldonado A, García-Velloso MJ, Richter JA. Effects of region of interest selection in HMPAO SPECT normalized values. *Eur J Nucl Med* 1995;22:800 (abstr).
16. Johnson KA, Mueller ST, Walshe TM, English RJ, Holman BL. Cerebral perfusion imaging in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987;44:165-8.
17. Claus JJ, Van Harskamp F, Breteler MMB, Krenning EP, De Koning I, Van der Cammen TJM y cols. The diagnostic value of SPECT with TC 99m HMPAO in Alzheimer's disease: a population based study. *Neurology* 1994;44:454-61.
18. Eberling JL, Jagust WJ, Reed BR, Baker MG. Reduced temporal lobe blood flow in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992;13:483-91.
19. Reed BR, Jagust WJ, Seab P, Ober BA. Memory and regional cerebral blood flow in mildly symptomatic Alzheimer's disease. *Neurology* 1989;39:1537-9.
20. Villa G, Cappa A, Tavolozza M, Gianotti G, Giordano A, Clagagni ML y cols. Neuropsychological test and [<sup>99m</sup>Tc]-HMPAO SPECT in the diagnosis of Alzheimer's dementia. *J Neurol* 1995;242:359-66.
21. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987;44:258-62.
22. Jagust WJ, Reed BR, Seab JP, Kramer JH, Budinger TF. Clinical-physiologic correlates of Alzheimer's disease and frontal lobe dementia. *Am J Physiol Imaging* 1989;4:89-96.
23. Wolfe N, Reed BR, Eberling JL, Jagust WJ. Temporal lobe perfusion on single photon emission computed tomography predicts the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:257-62.
24. Arias JJ, Gómez E, Pardo C, Del Barrio A, Sánchez JA. Estudio longitudinal de la enfermedad de Alzheimer con SPECT y <sup>99m</sup>Tc-HMPAO. *Rev Esp Med Nucl* 1996;15:371-6.
25. Brown DRP, Hunter R, Wyper DJ, Patterson J, Kelly RC, Montaldi D y cols. Longitudinal changes in cognitive function and regional cerebral function in Alzheimer's disease: a SPECT blood flow study. *J Psychiatr Res* 1996;30:109-26.
26. Hupper FA, Beardsall L. Revealing the concealed: multiple measures of memory in dementia. In: Grunebreg MM, Morris PE, Sykes RN (eds). *Practical aspects of memory: current research and issues*. Wiley: Chichester; 1988. p. 34-9.
27. Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A. Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures. *Arch Neurol* 1991; 48:278-81.
28. Greene J, Miles K, Hodges JR. Neuropsychology of memory and SPECT in the diagnosis and staging of dementia of Alzheimer type. *J Neurol* 1996;243:175-90.
29. Welsh K, Butters N, Hughes JP, Mohs RC. Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992;49: 448-52.

30. Storandt M, Botwinick J, Danzinger WL, Berg L, Huges CP. Psychometric differentiation of mild senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1984;41:497-9.
31. Goldenberg G, Podreka I, Suess E, Deecke L. The cerebral localization of neuropsychological impairment in Alzheimer's disease: a SPECT study. *J Neurol* 1989;236:131-8.
32. Montaldi D, Broosk DN, McColl JH, Wyper D, Patterson J, Barron E y cols. Measurements of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1990;53:33-8.
33. O'Brien J, Eagger S, Syed GMS, Sahakian BJ, Levy R. A study of regional cerebral blood flow and cognitive performance in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:1182-7.
34. Waldemar G, Bruhn P, Kristensen M, Johnsen A, Paulson OB, Lassen NA. Heterogeneity of neocortical cerebral blood flow deficits in dementia of the Alzheimer type: a [<sup>99m</sup>Tc]-d,1-HMPAO SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57: 285-95.
35. Arbizu J. Enfermedad de Alzheimer y SPECT cerebral. *Rev Esp Med Nucl* 1996;15:402-6.
36. Riddle W, O'Carroll RE, Dougall N, Beck M van, Murray C, Curran SM y cols. A single photon emission computerised tomography study of regional brain function underlying verbal memory in patients with Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 1993;163:166-72
37. Knap WH, Dannenberg C, Marshall B, Zedlick D, Löschmann K, Bettin S, Barthel H, Seese A. Changes in local cerebral blood flow by neuroactivation and vasoactivation in patients with impaired cognitive function. *Eur J Nucl Med* 1996;23:878-88.

# Correlations between brain SPECT and neuropsychology assessments in mild and moderate stages of Alzheimer's disease

## **SUMMARY**

Thirty-four patients with a probable Alzheimer's Disease (AD) (mild AD = 16; moderate AD = 18) and 12 matched controls were evaluated using semiquantitative SPECT-<sup>99m</sup>Tc-HMPAO and neuropsychological tests (CERAD).

**Results:** Both temporal hypoperfusion ( $p < 0.01$ ) and memory tests ( $p < 0.001$ ) made it possible to differentiate the controls from mild AD patients. In these patients, significant correlations ( $p < 0.05$ ) were also found between: 1) delayed recall test/temporal hypoperfusion, 2) learning memory test/temporoparietal and frontal hypoperfusion and 3) visual constructive praxis/posterior temporal hypoperfusion. In contrast to mild AD, moderate AD patients showed higher temporal ( $p < 0.01$ ) parietal and frontal ( $p < 0.05$ ) hypoperfusion along with worsening of praxis ( $p < 0.001$ ) and memory tests ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** SPECT imaging and neuropsychology evaluation can distinguish controls from AD patients with mild and moderate grades of dementia, showing a strong correlation from the early stages of AD.

## **KEY WORDS**

SPECT. HMPAO. Cerebral blood flow. Dementia. Alzheimer's disease.

<b>Tabla I. Población</b>			
	<b>E. Alzheimer leve</b>	<b>E. Alzheimer moderada</b>	<b>Grupo control</b>
n	16	18	12
Edad	68,5 (52-71)	64,8 (60-78)	57,6 (45-72)
Sexo (v/h)	9/7	7/11	9/3
MMSE	22,75 (17-27)	11,44 (8-16)	29,5 (28-30)

<b>Tabla II. Diferencias entre grupos. Índices de SPECT. Se indican los valores de probabilidad con significación estadística (p)</b>						
<b>Índices de SPECT</b>	<b>Controles vs EA leve</b>		<b>Controles vs EA mod</b>		<b>EA leve vs EA mod.</b>	
	<b>Dcho</b>	<b>Izdo</b>	<b>Dcho</b>	<b>Izdo</b>	<b>Dcho</b>	<b>Izdo</b>
F. inferior			< 0,01			
F. superior			< 0,05			< 0,05
T. anterior			< 0,01			
T. inedia	< 0,01		< 0,01		< 0,01	
T. posterior			< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01
P. anterior			< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01
P. posterior			< 0,01	< 0,01	< 0,01	

vs: versus; mod: moderada; Dcho: hemisferio derecho; Izdo: hemisferio izquierdo; T: temporal; P: parietal; F: frontal.

<b>Tabla III. Diferencias entre grupos. Tests neuropsicológicos. Se indican los valores de probabilidad con significación estadística (p)</b>			
<b>Test</b>	<b>Controles vs EA leve</b>	<b>Controles vs EA mod</b>	<b>A leve vs EA mod</b>
LPAL	<0,001	< 0,001	< 0,01
RLPAL	< 0,001	< 0,001	< 0,05
FLVA	< 0,001	< 0,001	< 0,01
PRAXIS		< 0,001	< 0,001
Boston		< 0,001	
Trail-A	< 0,01		
Trail-B	< 0,01		

mod: moderada; vs: versus; LPAL: test de aprendizaje de una lista de palabras; RLPAL: test de recuerdo de una lista de palabras; FLVA: test de fluencia verbal.

**Tabla IV.** Correlaciones entre los test neuropsicológicos y los índices de SPECT en total de pacientes con EA. Se indican los valores de probabilidad con significación estadística (p)

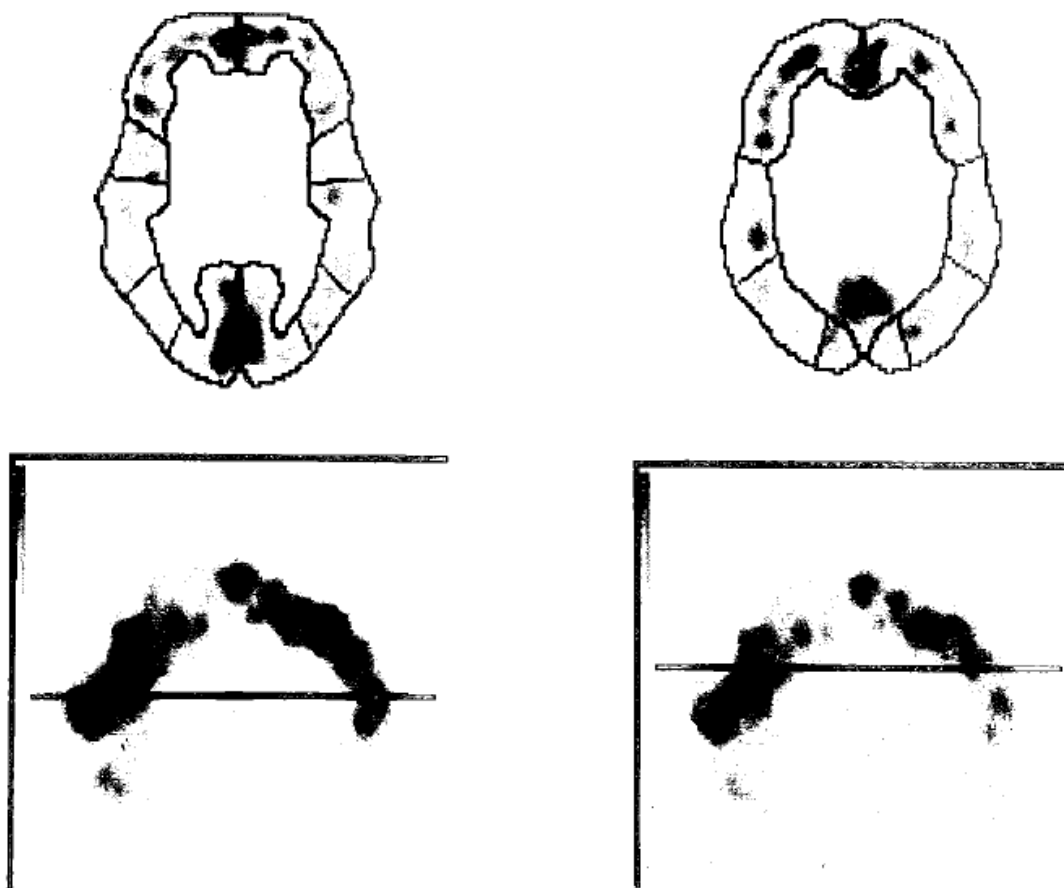
Índices de SPECT	Memoria						Praxis	
	LPAL		RLPAL		FLVA		ROSEN	
	Dcho	Izdo	Dcho	Izdo	Dcho	Izdo	Dcho	Izdo
P. inferior		< 0,05						
F. superior		< 0,05						
T. anterior	< 0,05		< 0,05					
T. medio	< 0,05		0,01	0,02	< 0,05		0,02	
T. posterior	< 0,05		0,01	0,03			< 0,05	< 0,05
P. anterior	< 0,05	< 0,05			0,02	< 0,05		
P. posterior	0,02	< 0,05	0,01		< 0,05			

Dcho: hemisferio derecho; Izdo: hemisferio izquierdo; T: temporal; P: parietal; F: frontal; LPAL: test de aprendizaje de una lista de palabras; RLPAL: test de recuerdo de una lista de palabras; FLVA: test de fluencia verbal.

**Tabla V.** Correlaciones entre los tests neuropsicológicos y los índices de SPECT en los 16 pacientes con EA leve. Se indican los valores de probabilidad con significación estadística (P)

Índices de SPECT	Memoria				Praxis	
	LPAL		RLPAL		ROSEN	
	Dcho	Izdo	Dcho	Izdo	Dcho	Izdo
F. inferior		< 0,05				
F. superior						
T. anterior			< 0,05			
T. medio	< 0,05		< 0,05	< 0,05		
T. posterior	< 0,05		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
P. anterior	< 0,05	< 0,05				
P. posterior			< 0,05			

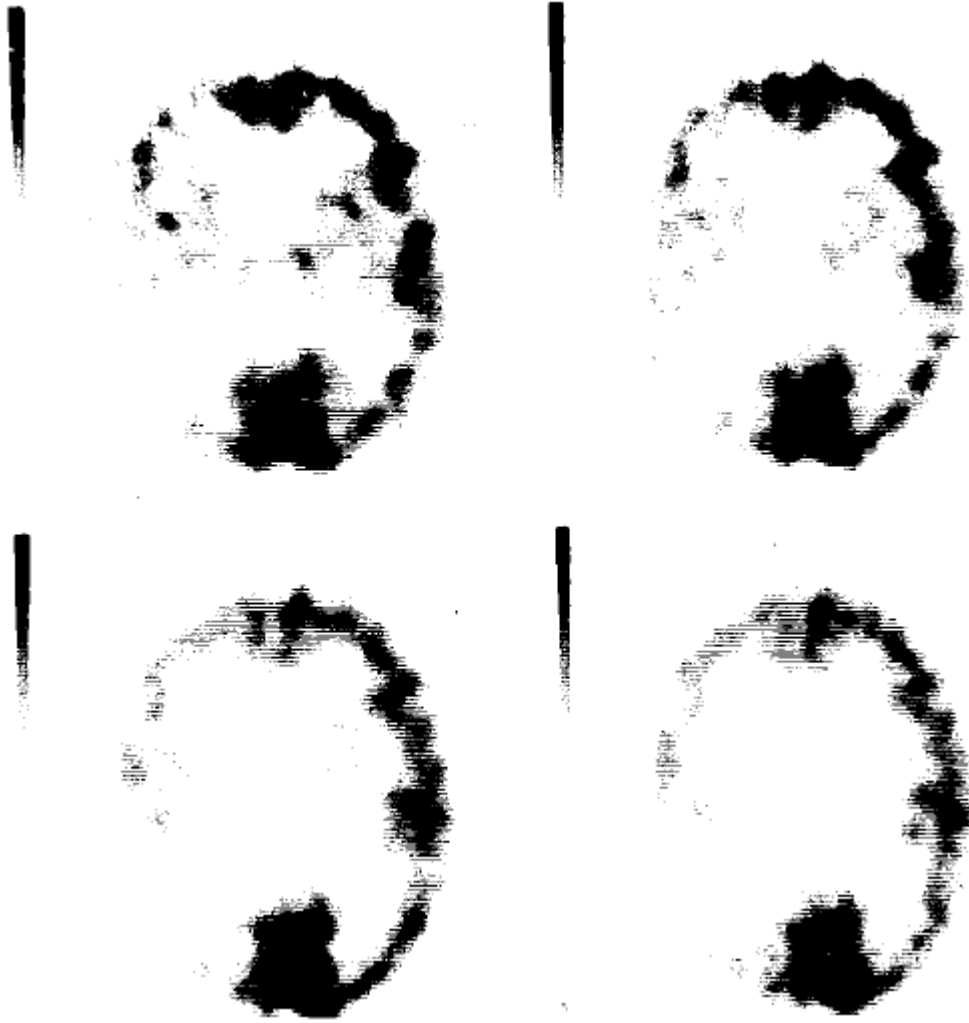
Dcho: hemisferio derecho; Izdo: hemisferio izquierdo; T: temporal; P: parietal; F: frontal; LPAL: test de aprendizaje de una lista de palabras; RLPAL: test de recuerdo de una lista de palabras.



**Figura 1.** Delimitación de las regiones de interés en el nivel de corte inferior (izquierda) y en el nivel de corte superior (derecha).



**Figura 2.** Hipoperfusión temporal bilateral en un paciente con sospecha de enfermedad de Alzheimer (MMSE: 24).



**Figura 3.** Paciente con diagnóstico clínico de EA moderada (MMSE: 13) que presenta un SPECT con hipoperfusión temporo-parietal y frontal de predominio derecho.