

SPECT en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento

Lazaro Alvarez González, Carlos Sánchez Catusas, Eduardo Alvarez González*

RESUMEN

Los autores hacen una revisión de utilidad de la técnica de SPECT, la cual permite evaluar funcional y metabólicamente las patologías que afectan a los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, la enfermedad de Huntington y otros parkinsonismos. Esta técnica tiene una alta sensibilidad aún en las etapas incipientes, cuando los estudios clásicos de imagen son normales o no demuestran alteraciones específicas, por lo que constituyen una herramienta adecuada en investigaciones clínicas o experimentales.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(3): 169-175

ABSTRACT

SPECT and other movement disorders. In Parkinson's disease. This is a review about the utility of SPECT in the study of Parkinson's disease and other disorders of basal ganglia, as Progressive Supranuclear Palsy, corticobasal degeneration, Huntington's disease and other Parkinsonisms. This technique allows functional and metabolic evaluation of basal ganglia disorders, with a high sensitivity even in early stages, when CT or MRI don't reveal anomalies or are normal. SPECT is a useful tool in clinical or experimental trials.

Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(3): 169-175

INTRODUCCION

El modelo actual de función de los ganglios basales plantea la existencia de dos circuitos segregados y en paralelo, de cuya interacción depende la correcta ejecución de los programas motores. Ambos circuitos, denominados vía directa y vía indirecta, respectivamente, se originan en el estriado y convergen en las estructuras de salida de los ganglios basales (*pálido medial* y *sustancia nigra pars reticulata*), modulando la actividad del tálamo motor, y por ende, la facilitación cortical. Este modelo postula que en la condición parkinsoniana, el déficit dopaminérgico origina hiperactividad de los núcleos eferentes, produciendo superinhibición talámica y pérdida de la facilitación de la corteza motora (sobre todo, área motora suplementaria, área frontal dorsolateral premotora y cingulada anterior). En la situación inversa, la corea, existe superinhibición palidal y exceso de facilitación de las mismas áreas corticales. De esta forma, se explican las dos situaciones extremas, la hipo y la hipercinesia. Los trastornos del movimiento constituyen una de las principales causas de consulta en Neurología. La prevalencia de estos trastornos y en particular la de la enfermedad de Parkinson (EP), se ha incrementado en los últimos 20 años. Esta es una de las razones que ha dado lugar al desarrollo de nuevas metodologías diagnósticas en este campo.

Un ejemplo es la creciente aplicación de las nuevas técnicas de imágenes para explorar el sistema nervioso central. Particularmente, las técnicas de Tomografía por emisión de Positrones (PT) y Tomografía por emisión de Fotón único (SPECT), por su carácter funcional/metabólico, son muy sensibles en los estadios incipientes de estas enfermedades, cuando las modalidades de tipo estructural clásica como la Tomografía oxial computada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) son normales o no muestran alteraciones específicas. También han hecho una importante contribución en el conocimiento de las bases fisiopatológicas que originan estas patologías, única forma racional de desarrollar tratamientos eficaces.

En este capítulo se presenta la utilidad de la SPECT cerebral en la EP y otros trastornos del movimiento, así como su valor en las investigaciones clínicas a partir de la SPECT con activación y la SPECT de neuroreceptores.

SPECT DE PERFUSIÓN EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO. ENFERMEDAD DE PARKINSON

Varios de los estudios de la perfusión cerebral en pacientes con EP, empleando las técnicas de SPECT o PET y distintos radiotrazadores vasculares, reportan resultados diferentes entre sí al nivel de los ganglios basales. Algunos autores han encontrado un aumento de la perfusión, mientras que otros han reportado una disminución o que no

*Centro Internacional de Restauración Neurológica, La Habana Cuba

existen diferencias significativas con relación a lo observado en individuos sanos apareados en edad.

No obstante, en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y una determinada lateralidad predominante, ha sido observado por varios autores un patrón asimétrico de la perfusión estriatal, siendo menor la perfusión contralateral al lado más afectado clínicamente (figura 1- a). Además, en los pacientes con tratamiento crónico con L-dopa se ha encontrado una perfusión estriatal significativamente mayor que en los pacientes sin tratamiento previo. Tan disímiles resultados sugieren que la disminución de dopamina en el estriado no origina por sí sola cambios específicos de la perfusión a nivel estriatal, lo cual hace suponer que en la EP la interacción entre actividad neuronal y perfusión es mucho más compleja de lo que se podría esperar. Varias hipótesis han sido consideradas para explicar estos hallazgos diferentes:

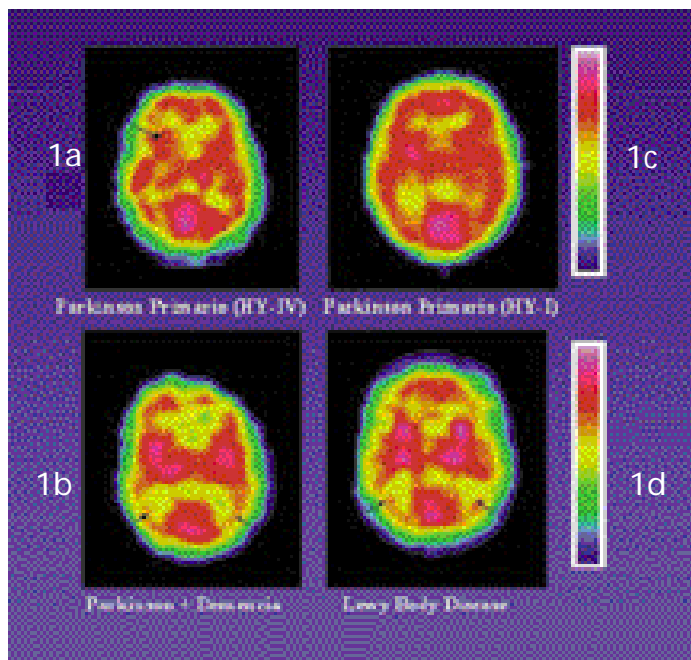
1) la relación entre la perfusión en la región estriada y la actividad dopaminérgica está condicionada por la acción de la L-dopa y su interacción con diferentes subgrupos de receptores de la dopamina, de modo que un desequilibrio de estos receptores, debido a la gravedad de la enfermedad o la cronicidad del tratamiento con L-dopa, puede condicionar la perfusión al nivel estriatal, lo cual, podría explicar que se observen asimetrías marcadas en los casos con severa sintomatología y perfusión aumentada en grupos de pacientes con tratamiento crónico con L-dopa.

2) aunque la deficiencia de dopamina es determinante en la EP, también se producen alteraciones de otros neurotransmisores (GABA, acetilcolina, serotonina, neuropéptidos y otros). De aquí que la perfusión estriatal puede ser el resultado global de la acción de varios neurotransmisores, cada uno participando en medidas diferentes en cada caso particular.

3) durante el envejecimiento normal tiene lugar una degeneración importante de las células que forman la sustancia nigra, y solo aparecen síntomas clínicos perceptibles si el número de células que degeneran rebasa entre 70 %-80 %, de manera que pequeñas diferencias distinguen al individuo asintomático supuestamente sano de un paciente con EP, y estas diferencias parecen no ser suficientes para producir cambios significativos de la perfusión, particularmente en los estadios menos avanzados de la enfermedad (figura 1-b).

ENFERMEDAD DE PARKINSON CON DEMENCIA ASOCIADA

En pacientes con demencia asociada se ha observado una disminución significativa bilateral de la perfusión en las regiones ténporo-parietales posteriores y frontales (figura 1-c). En particular,



la hipoperfusión ténporo-parietal bilateral, también observada en pacientes con la Enfermedad de Alzheimer (EA), y cierta similitud en los hallazgos reportados en estudios post-mortem de pacientes con EP demenciados y de pacientes con EA, han sugerido a varios autores que el desarrollo de demencia en pacientes con EP esté dado por la coexistencia de ambas enfermedades. Sin embargo, esta hipótesis no puede explicar del todo la presencia de un síndrome demencial en estos pacientes, puesto que se han reportado casos que tuvieron un marcado deterioro cognitivo y cuyos hallazgos histológicos post-mortem no fueron totalmente de tipo Alzheimer.

Por otro lado, las hipoperfusiones frontales observadas pueden ser el resultado del daño que se produce en varios núcleos subcorticales que proyectan hacia la corteza frontal. En primer lugar, la degeneración en la sustancia nigra altera el circuito relacionado con las funciones sicomotoras. Este circuito conecta la región rostromedial de la parte compacta de la sustancia nigra con el núcleo caudado, y desde aquí proyecta hacia la corteza frontal de asociación.

En segundo lugar, en la EP hay un compromiso de las células dopaminérgicas del mesencéfalo ventral, las cuales proyectan fibras al lóbulo frontal. Finalmente, la degeneración subcortical involucra no sólo el sistema dopaminérgico nigroestriado, sino además el sistema colinérgico formado por los núcleos de Meynert y la banda diagonal de Broca, los cuales también proyectan hacia la corteza frontal de asociación. Otra variante de parkinsonismo y demencia, es la enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (DCL) (figura 1-d). La DCL es una entidad no

sológica caracterizada por demencia y parkinsonismo asociado a la presencia de cuerpos de inclusión eosinófilos intracitoplasmáticos en las neuronas corticales y del tallo encefálico.

Esta enfermedad constituye un problema diagnóstico en su diferenciación de la EA y de la demencia asociada a la EP. Los estudios de SPECT de perfusión demuestran un patrón similar en los tres casos (figuras 1-c y 1-d). Afortunadamente, la SPECT con neuroreceptores con afinidad por D2 sí permite diferenciar estas entidades.

Como conclusión, aunque es frecuente encontrar déficit de la perfusión en la región estriada en pacientes con EP, estas alteraciones no revelan un patrón específico, lo cual indica que los cambios de la perfusión estriada obedece a múltiples causas en estos pacientes, y la necesidad de realizar investigaciones en series de individuos con características clínicas mucho más parecidas entre si.

Por otra parte, al nivel cortical sí se observa de modo consistente una reducción significativa de la perfusión en el ámbito temporal bilateral y asociado a la disfunción cognitiva global.

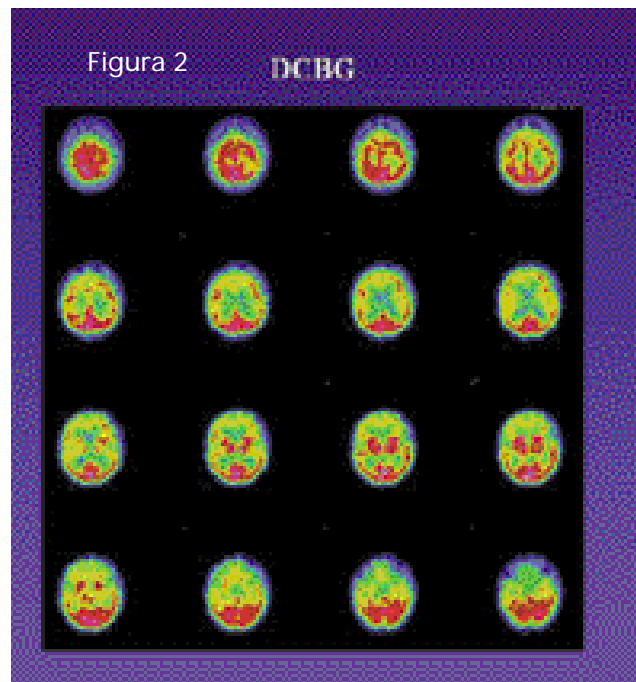
En particular, en los casos demenciados se observa que estas alteraciones se extienden a los lóbulos parietal y frontal, lo que sugiere que la técnica de SPECT de perfusión es especialmente útil como método para apoyar, junto a criterios clínicos y neurosicológicos, la presencia de un síndrome demencial en el paciente parkinsoniano.

PACIENTES TRASPLANTADOS

Existen algunos trabajos que reportan un incremento de la captación de 18F-L-6- fluorodopa en el estriado mediante PET en pacientes con EP después del implante de tejido fetal, lo cual se acompaña con mejoría clínica después de la cirugía, demostrando así, inequívocamente, la sobrevivencia del implante.

Nuestro grupo estudió los cambios de la perfusión a partir de la SPECT con Tc99m -HMPAO en cuatro pacientes con EP antes y después del implante unilateral de tejido fetal (1, 6 y 12 meses después), observando un incremento significativo de la perfusión estriada (sitio del implante) en los cuatro casos, (figura 2) a partir del sexto mes de la operación (16%, 11%, 9% y 14 %, respectivamente), en los cuales también se encontró mejoría clínica; particularmente, se constató disminución de las complicaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa y reducción de los requerimientos diarios de esta medicación.

Estos cambios parecen estar asociados a la viabilidad del tejido implantado y sugieren que la SPECT de perfusión puede ser una herramienta de valor para estudiar la supervivencia del implante.



Para su confirmación, sería necesario realizar estudios seriados con SPECT de perfusión y 18F-L-6- fluorodopa PET en un mismo grupo de pacientes.

OTROS PARKINSONISMOS.

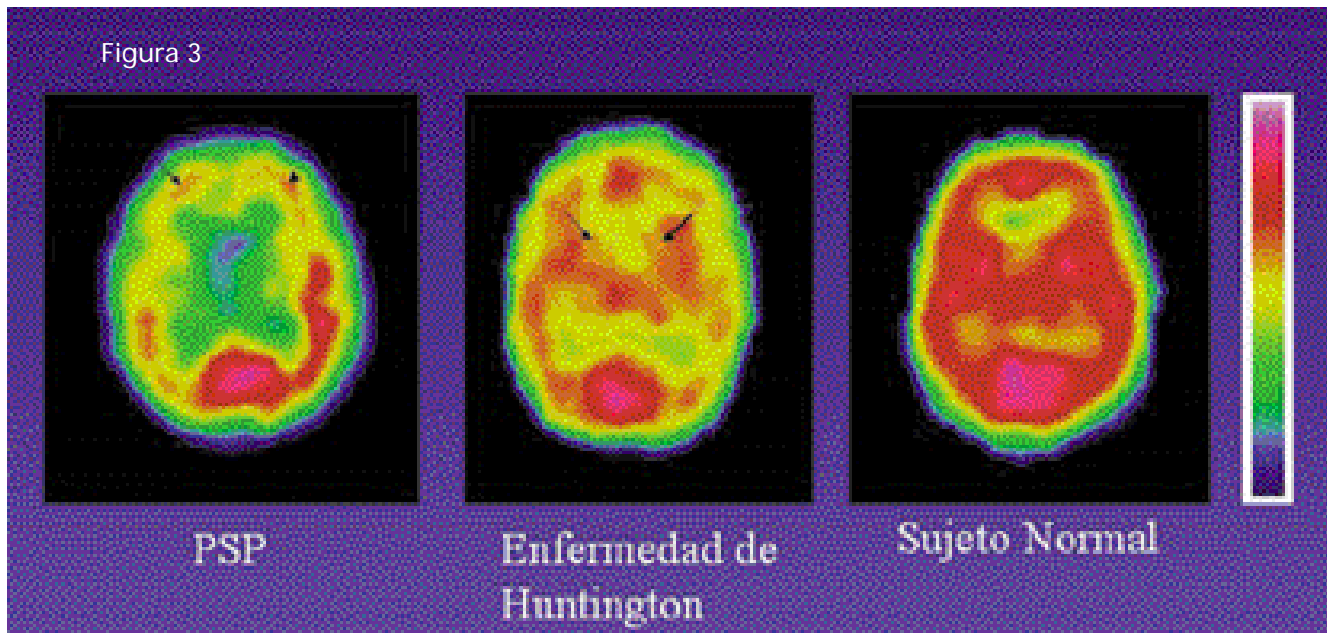
PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA A

La Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) clínicamente se caracteriza por la asociación de bradicinesia y rigidez, parálisis supranuclear de la mirada, distonía axial y demencia frontal. Los estudios anatómo-patológicos revelan muerte neuronal y gliosis en los ganglios de la base, tronco encefálico y núcleos cerebelosos. También puede existir afección de los lóbulos frontales y de la sustancia nigra. Los estudios con SPECT de perfusión ponen de manifiesto defectos asimétricos en los ganglios de la base y en la corteza de ambos lóbulos frontales, particularmente en las regiones superiores (figura 3-a).

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL.

Esta entidad posee hallazgos anatomopatológicos distintivos, con células acromiáticas que se localizan en la corteza temporal superior, frontal posterior y parietal inferior. Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan una dispraxia y un síndrome rígidoacinéutico de una extremidad en la que pueden aparecer además trastornos sensitivos. A medida que progresa la enfermedad pueden aparecer mioclonías, trastornos supranucleares de la mirada y un síndrome bulbar. Los síntomas no responden al tratamiento con levodopa y se extienden a los cuatro miembros. Como norma, no se produce afección de las funciones psíquicas

Figura 3



superiores, aunque en algunos casos puede aparecer afasia. Los estudios con SPECT de perfusión revelan una disminución del flujo sanguíneo en la corteza motora correspondiente y en los ganglios basales y el tálamo ipsilateral, lo cual puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre esta entidad y la EA en los estadios iniciales, en la que no se observa, generalmente, afección de los ganglios basales y el tálamo homolaterales.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO. ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurológica degenerativa poco frecuente, que se transmite de forma autosómica dominante. Los síntomas iniciales aparecen, generalmente, entre la tercera y cuarta década de la vida. La clínica de estos pacientes se caracteriza por movimientos anormales involuntarios de carácter progresivo que con frecuencia son de forma coreica, unido a un deterioro intelectual al que se asocian síntomas psiquiátricos (trastornos de la personalidad, depresión o reacciones paranoides).

En algunos casos, los síntomas psiquiátricos pueden preceder a la corea lo cual hace más difícil el diagnóstico si no se conocen los antecedentes familiares. De acuerdo a los hallazgos anatómo-patológicos, en la enfermedad de Huntington (EH) se produce una degeneración neuronal con muerte celular y gliosis reactiva que afecta bilateralmente la cabeza del núcleo caudado y en menor medida al putamen. Sólo en estadios avanzados de la enfermedad aparecen alteraciones de la corteza cerebral. Desde el punto de vista estructural, estas afecciones se revelan como una disminución del volu-

men de la cabeza de los núcleos caudados en las imágenes TAC y RM. En los estudios de SPECT de perfusión en pacientes con EH sintomática, se observa hipoperfusión estriatal bilateral al compararlos con individuos sanos apareados en edad (figuras 3-b y 3-c). Esta hipoperfusión se ha encontrado también en sujetos asintomáticos con riesgo familiar que tenían TAC y RM normales.

Por otra parte, al nivel cortical se han observado defectos de perfusión inespecíficos de forma difusa y que están limitados a las áreas de asociación. Estos defectos se ven generalmente en los estadios tardíos de la enfermedad en los que puede aparecer un síndrome demencial. Los patrones de hipoperfusión cortical son difusos y diferentes al patrón temporo-parietal posterior observado en la EA. Algunos investigadores señalan que la SPECT cerebral de perfusión puede ser útil para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Huntington cuando se combina con el estudio de los marcadores cromosómicos y los exámenes neuropsiquiátricos. Sin embargo, otros autores señalan que es necesario realizar estudios con un mayor número de casos para precisar el papel de la SPECT de perfusión en la identificación de probables portadores del gen de la EH. Otros trastornos del movimiento, como son las atrofias multisistémicas, la enfermedad de Wilson, el síndrome de Guilles de la Tourette y el hemibalismo, han sido también motivo de investigación mediante SPECT de perfusión, pero en su gran mayoría se trata de reportes de casos aislados que con frecuencia revelan resultados contradictorio

SPECT CON ACTIVACIÓN

La estrecha relación entre flujo sanguíneo y metabolismo cerebral y la posibilidad de estudiar

por separado distintas áreas y regiones cerebrales, le confieren a la PET y la SPECT la capacidad de evaluar los cambios de la actividad neuronal en distintas estructuras durante un acto o paradigma motor predefinido.

Estas pruebas son mucho más sensibles que los estudios de la perfusión basal y se correlacionan mejor con el grado de hipocinesia y la intensidad de las manifestaciones motoras de la EP u otros trastornos del movimiento. El ejemplo más común en la literatura es el estudio de individuos normales mientras realizan movimientos libres con una palanca de forma espontánea y no dirigida. En estos casos suele encontrarse un incremento de la perfusión en varias áreas corticales y en el núcleo lentiforme contralateral.

El patrón cortical más común es una hiperperfusión de la corteza sensitivomotora contralateral y de ambas cortezas cinguladas y laterales premotoras, siendo especialmente evidente un incremento bilateral de flujo en las áreas motoras suplementarias y la corteza prefrontal dorsolateral. Igual respuesta se observa con la extensión repetida del dedo índice y con algunas modificaciones en otras maniobras. Cuando esta metodología se aplica a sujetos parkinsonianos, en ausencia de medicación, se observa un patrón distinto de perfusión regional, caracterizado por un decremento de la perfusión contralateral en el núcleo lenticular (principalmente en el putamen) y en las regiones corticales específicas (área motora suplementaria, corteza cingulada anterior y corteza prefrontal dorsal). Estos hallazgos se han tratado de explicar por el vínculo anatomofuncional de estas regiones con los ganglios basales.

También la palidotomía ha sido evaluada en estudios con activación. En dos reportes utilizando PET de perfusión se ha demostrado la recuperación de la perfusión contralateral del área motora suplementaria durante una tarea motora.

Nuestro grupo realizó estudios mediante SPECT con activación motora, empleando Tc99m -HMPAO, en dos pacientes con EP y manualidad derecha antes y después de palidotomía izquierda. Además, se estudiaron dos individuos normales apareados en edad. Todos los sujetos fueron evaluados en condiciones de reposo y durante el movimiento de un control de video juegos con la mano derecha. Se calculó un índice de activación (IA) para diferentes regiones de interés córtico-subcorticales bilaterales e irregulares. Los individuos controles fueron evaluados dos veces en reposo, el segundo estudio inmediatamente después del primero empleando una única inyección, observándose un rango de variación para el IA de 6%. Los estudios en reposo y con activación fueron previamente corregidos para

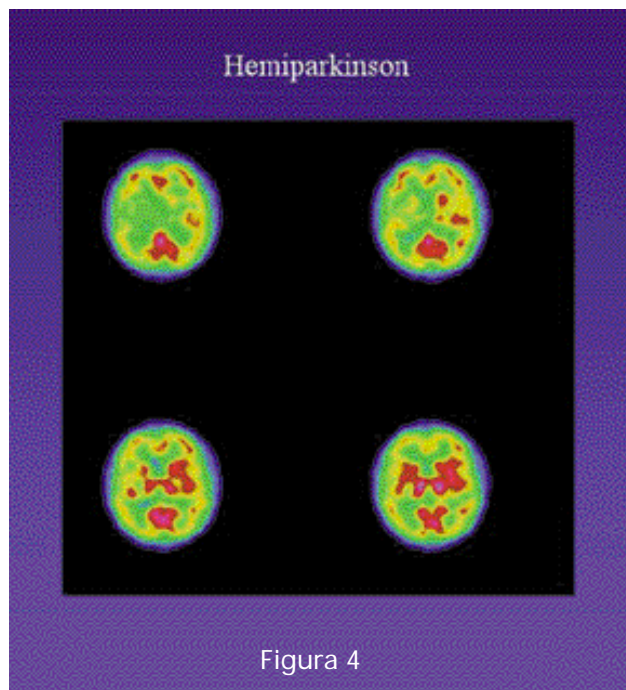


Figura 4

la comparación (figura 4). En los individuos sanos el IA observado fue mayor que +6% ("criterio de activación") en tálamo y cerebelo bilateralmente, putamen izquierdo, corteza premotora bilateralmente y corteza sensitivo-motora izquierda. En los pacientes con EP, el IA fue mayor que +6% en corteza sensitivomotora izquierda, corteza premotora lateral izquierda y derecha. En tálamo izquierdo el IA observado fue menor de -6% para ambos pacientes ("activación negativa"). Después de la palidotomía, los pacientes mostraron el mismo patrón de activación prequirúrgico excepto que ambos tálamos y putamen izquierdo tuvieron IA mayores que +6%, junto con una disminución de la acinesia.

SPECT DE NEURORECEPTORES. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS PARKINSONISMOS

El sistema dopaminérgico constituye un modelo excepcionalmente útil para la investigación con las técnicas de PET y SPECT, debido a que se conoce a profundidad su metabolismo, sus mediadores y su distribución en el sistema nervioso central. Este hecho ha permitido desarrollar marcadores muy sensibles y específicos para las neuronas y los receptores dopaminérgicos, permitiendo su estudio *in vivo*. Existen al menos cinco subgrupos de receptores dopaminérgicos que usualmente se agrupan en dos subclases: las de tipo D1, vinculadas a la enzima adenilciclase; y las de tipo D2 no vinculadas a ella. La exploración funcional con radioligandos de estos receptores ha sido estudiada en sujetos normales y parkinsonianos por técnicas de PET y SPECT,

demostrándose niveles normales de receptores D2 en pacientes con EP no tratados (SPECT con I_{123} -IBZM) y una disminución en su concentración a medida que avanza la enfermedad y se hace crónico el tratamiento de estimulación dopaminérgica.

Varios estudios mediante PET con C_{11} - Raclopride y SPECT con I_{123} -IBZM, han demostrado un aumento inicial de los receptores D2 en la EP y un decrecimiento posterior progresivo. A nuestro juicio, los cambios en la densidad de receptores D2 están más vinculados a la denervación que a la medicación crónica con L-dopa.

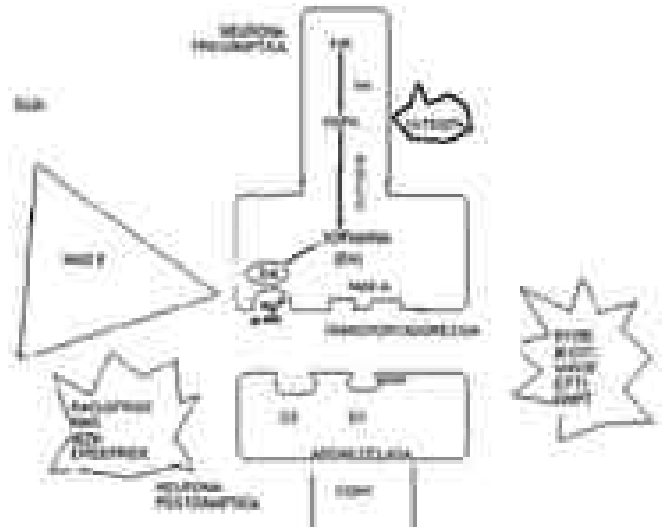
Recientemente, varios estudios de SPECT con I_{123} -lisuride o I_{123} -IBZM (ambos con afinidad por los receptores D2) han demostrado especificidad para evidenciar la depoblación de estos receptores y parecen lo suficientemente sensibles para diferenciar las atroñas multisistémicas y la PSP de los estadios moderados de otros parkinsonismos, particularmente de la EP.

En estudios posteriores se ha observado que esa depoblación de receptores D2 predomina en el putamen de parkinsonismos postsinápticos y se correlaciona con la intensidad clínica de los síntomas axiales y con la pobre respuesta a la L-dopa. En consecuencia, se ha propuesto que estos estudios pueden servir para predecir la respuesta a la L-dopa y para diferenciar *in vivo* estas entidades nosológicas distintas de la EP.

La extensión de estos estudios a otras entidades como la Enfermedad de Wilson, Degeneración Corticobasal y Neuroacantocitosis no han sido concluyentes, pero al menos coinciden en la sensibilidad del método para predecir la mala respuesta a la estimulación dopaminérgica.

ESTUDIOS PRESINÁPTICOS EN LOS PARKINSONISMOS

El metabolismo de la dopamina, el almacenamiento y transporte en vesículas y su recaptación constituyen las bases del estudio de la terminal presináptica dopaminérgica mediante PET y SPECT. Administrando F_{18} -Fluorodopa, es posible estudiar su conversión en F_{18} -dopamina y visualizar las terminales dopaminérgicas. Similarmente, utilizando C_{11} -dihidotetrabenazina se puede estudiar la densidad de vesículas de dopamina, o sea su tráfico en la terminal presináptica. Igualmente, el estudio con C_{11} -Nomfenesina permite identificar los sitios de recaptación de la dopamina y "marcar" la terminación axonal de la neurona dopaminérgica. En los últimos años, se ha comenzado a utilizar un radiotrazador que permite visualizar la terminal presináptica mediante la SPECT. Esta sustancia, conocida originalmente como RIT-55 (2 β -carbometoxy-3 β (4-1000 phenyltropane) y actualmente co-



mo β -CIT, es un derivado cocaínico que tiene la particularidad de unirse específicamente a transportadores presinápticos de dopamina (estriado y amígdala) y de serotonina (tallo encefálico). Este fármaco, marcado con I_{123} , permite estudiar las terminales dopaminérgicas en el estriado y otras áreas corticales.

Debido a que en la EP se produce una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la *pars compacta* de la sustancia nigra, el estudio de la pérdida de terminales presinápticas dopaminérgicas en el estriado, parece ser el método ideal para el diagnóstico de certeza *in vivo* y para investigar la eficacia de nuevos métodos terapéuticos restaurativos, como por ejemplo, los trasplantes de tejido nervioso.

En cuatro estudios publicados entre 1993 y 1995 se ha encontrado una correlación entre la reducción de la captación estriatal de I_{123} - β -CIT y la degeneración dopaminérgica nigroestriatal en sujetos parkinsonianos. Otros estudios más recientes han permitido diferenciar la EP de las AMS, a partir del patrón diferente de distribución del I_{123} - β -CIT + (EP, menor captación en putamen posterior; AMS, defecto de captación en todo el estriado). El procedimiento ha sido utilizado para estudiar otros trastornos del movimiento, como el temblor esencial y las distonías sin lograrse definir alteraciones características en ningún caso, excepto para diferenciar las distonías que responden a la L-dopa. Otros análogos de la cocaína o el tropano (I_{123} -FP-CIT y I_{123} -IPT) se unen a los sitios de recaptación de la dopamina y son útiles también para evaluar la integridad de las proyecciones dopaminérgicas en cualquier sitio del cerebro. La desventaja está en que estos estudios demoran hasta 24 horas para que el radiofármaco

alcance un estado de equilibrio. En conclusión, los estudios de neuroreceptores han incrementado sensiblemente el valor diagnóstico de la SPECT en los trastornos del movimiento. Además, constituyen una poderosa herramienta para las investigaciones clínicas y experimentales.

REFERENCIAS

1. Coté L, Crutcher MD. *The Basal Ganglia in principles of neural sciences*. Elsevier, New York, 3rd ed., 1992.
2. Pizzolato G, Dam M, Borsato N, et al. ^{99m}Tc- HMPAO SPECT in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 (Suppl 1): S101- S108, 1988.
3. Liu RS, Lin KN, Wang SJ, et al. Cognition and ^{99m}Tc- HM-PAO -SPECT in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 13: 744-748, 1992.
4. Costa DC, Eil PJ. rCBF SPECT imaging in disease, en: *Clinician's Guide to Nuclear Medicine. Brain Blood Flow in Neurology and Psychiatry*. Churchill-Livingstone, Edinburgh, pp. 64-72, 1991.
5. Sánchez Catasús C, Alvarez L, Rodríguez N, et al. Flujo sanguíneo cerebral mediante SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO en pacientes con enfermedad de Parkinson, *Rev Neurol Arg* 21:142-49, 1996.
6. Vingerhoets BJ, et al. Positron Emission Tomography of brain transplants for parkinsonism, en: *Neural Transplantation, CNS Neuronal Injury, and Regeneration: Recent Advances*. CRC Press, Boca Raton, pp.183-193, 1994.
7. Luquín MR, García de Casasola MC, Domínguez J. SPECT cerebral y enfermedades de los ganglios basales. *Rev Neurol* 22 (Suppl 1): S57-S64, 1994.
8. Sánchez Catasús C, Rodríguez Mesa N, Alvarez L, et al. Regional Cerebral Blood Flow by Brain SPECT (^{99m}Tc)-HMPAO in patients with Parkinson's disease before and after fetal tissue transplantation. Report of four cases, en: *Tomograph in Nuclear Medicine, Present Status and Future Prospects*. IAEA Press, Vienna, 1995.
9. Jenkins IH, Brooks JH, Nixon PD. Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J Neuropsych* 19:3775-3790, 1994.
10. Sánchez Catasús C, Alvarez L, Maragoto C. Motor activation studies by brain SPECT [^{99m}Tc]-HMPAO in two patients with Parkinson's disease before and after pallidotomy. *J Neurol Sci* 150 (Suppl): S193, 1997.
11. Rebel MS. Brain SPECT 123I-IBZM distribution analysis in the differentiation of patients with Parkinsonian Syndromes, en: *A textbook of SPECT in Neurology & Psychiatry*. John Libbey, London, Paris, Rome, Sidney, pp. 181-186, 1997.
12. Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, et al. The application of 123I- CIT in the diagnosis of movement disorders, en: *A textbook of SPECT in Neurology & Psychiatry*. John Libbey, London, Paris, Rome, Sidney, pp. 187-194, 1997.
13. Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by PET in healthy volunteer subjects and patients with PD. *Arch Neurol* 47: 1290-1298, 1990.
14. Brucke T, Asenbaum S, Roveras A, et al. Dopaminergic nerve cells loss in Parkinson's disease quantified with 123I-CIT and SPECT correlates with clinical findings. *Mov Disord* 9 (51): 120, 1994.
15. Brooks DJ. PET and SPECT studies in Parkinson's disease. *Bailliere's Clinical Neurology* 6 (1): 125-146, 1997.

