

## 3. RESULTADOS

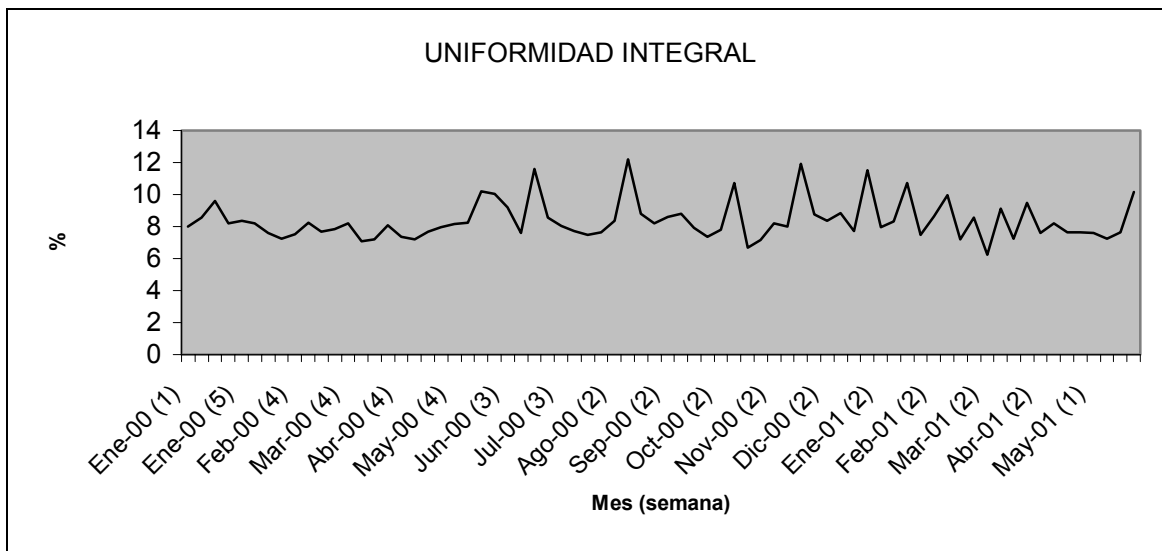
---

### 3.1. CONTROL DE CALIDAD DE LA GAMMACÁMARA

Mientras duró el proceso de optimización de la técnica de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y los estudios a pacientes y controles, se realizó un seguimiento de todos los parámetros de calidad de la cámara a la luz del RD 1841/1997 <sup>(BOE 1997)</sup>.

Se refieren a continuación los resultados de las determinaciones periódicas de los parámetros de calidad durante el desarrollo del estudio (Enero de 1999 a Mayo de 2001). Algunos de estos resultados se expresan de forma gráfica

Los valores de *uniformidad* extrínseca semanales obtenidos con 4000 Kc se mantuvieron constantes durante el periodo que duró el estudio (Media: 8,37 %; SD: 1,23) **(Figura 3-1)**.



**Figura 3-1.** Control de calidad de la uniformidad de la gammacámara. En el eje de las  $x$  se expresan el mes y la semana de cada determinación. En el eje de las  $y$  se expresan los valores de uniformidad integral extrínseca en el campo central de visión. Media: 8,37 %; SD: 1,23; valor máximo: 12,18 % (agosto de 2000); valor mínimo: 6,22 % (marzo de 2001).

La variabilidad de la sensibilidad con el colimador de alta resolución resultó mínima a lo largo del tiempo en que transcurrió el estudio. Se obtuvo un valor medio de 146 cpm/ $\mu$ Ci (SD= 2,6).

En cuanto a la *resolución espacial*, con el colimador de alta resolución la media de los valores de FWHM fue de 8,3 mm (SD= 0,68) a 10 cm de distancia de la fuente con el colimador.

La *resolución temporal* presentó un valor medio de  $R_{-20\%} = 51\,458$  cps (SD: 12\,573).

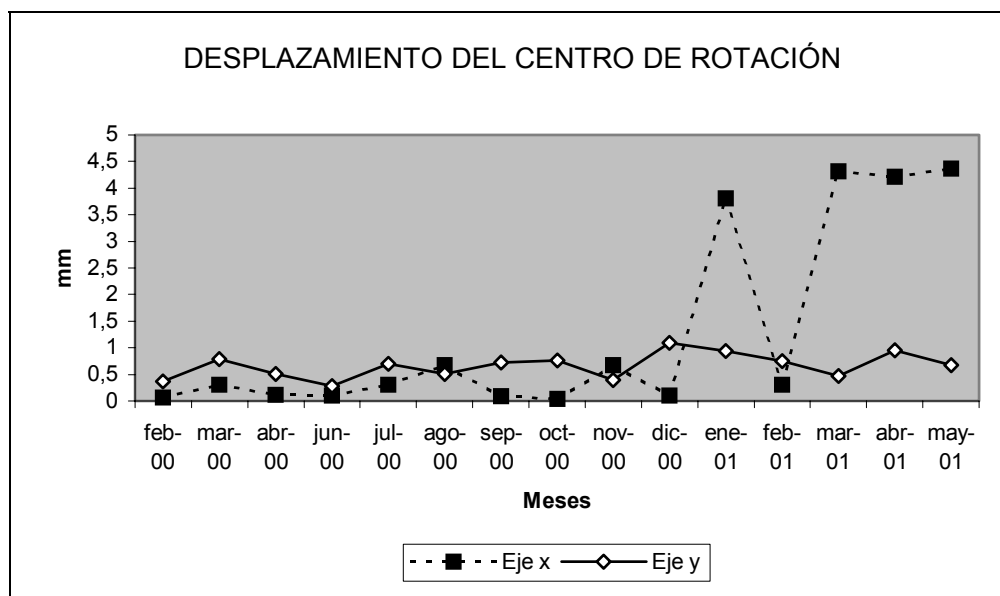
La *resolución energética* para el  $^{99m}\text{Tc}$  se mantuvo notablemente constante con el tiempo, con una media del 10,16% (SD: 0,15).

Las variaciones en el *tamaño del píxel* según el eje de las  $x$  y el de las  $y$ , siempre fueron inferiores al 5%. Con una matriz de 64 x 64, la media del citado parámetro fue de 6,79 mm (SD= 0.024)

Los valores de *uniformidad planar extrínseca para tomografía* (obtenidos con 30 000 Kc) mostraron un valor medio del 5,51 % (SD: 2,11). En las pruebas de calibración semestrales (calculadas de manera intrínseca) el valor de esta uniformidad presentó valores siempre inferiores al 3 %.

El *centro de rotación* se mantuvo sin desplazamientos evidentes hasta enero de 2001 (**Figura 3-2**). A partir de entonces aparecieron notables desplazamientos en el eje  $x$ , atribuibles (como veremos más adelante en el apartado de discusión) a un posicionamiento

anómalo del cabezal. No obstante esta alteración, los estudios realizados en el 2001 fueron válidos ya que se corrigió manualmente la posición del cabezal antes de cada exploración.



**Figura 3-2.** Control de calidad del desplazamiento del centro de rotación de la gammacámara. En el eje de las  $x$  se expresa el mes de cada determinación. En el eje de las  $y$  se expresan los valores medios de desplazamiento del centro de rotación en mm. *Eje x*: media: 1,30 mm; SD: 1,80; valor máximo: 4,36 mm (mayo de 2001); valor mínimo: 0,04 mm (octubre de 2000). *Eje y*: media: 0,66 mm; SD: 0,24; valor máximo: 1,10 mm (diciembre de 2000); valor mínimo: 0,28 mm (junio de 2000).

Finalmente, en cuanto a la *uniformidad tomográfica*, solamente se observaron anillos en los cortes tomográficos reconstruidos en abril de 2001. Esta anomalía coincidió con los desplazamientos del centro de rotación descritos en el apartado anterior.

### 3.2. OPTIMIZACIÓN DE LA PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN DEL TRAZADOR

En la **Tabla 3-1** se describe la metodología empleada en la preparación y administración del radiofármaco antes y después del proceso de optimización de la técnica.

**Tabla 3-1.** Metodología empleada en la elaboración y administración del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO antes y después del proceso de optimización.

	PRE OPTIMIZACIÓN	POST OPTIMIZACIÓN
<b><u>PREPARACIÓN DEL RADIOFÁRMACO</u></b>		
$^{99m}\text{Tc}$	$^{99m}\text{Tc}$ reciente (menor de dos horas) procedente de generador eluido al menos 24 horas antes.	Igual
Actividad inyectada	925 MBq	Igual
Control de calidad previo	Sí	Igual
<b><u>ADMINISTRACIÓN DEL RADIOFÁRMACO</u></b>		
Ausencia de sustancias neuroactivas previas	No se especificó	Se tuvo en cuenta
Inyección	Inyección directa	Cateterización de vena antecubital
Reposo, silencio y oscuridad	Sí	Sí
Tiempo entre reconstitución y administración	Menos de 10 minutos	Igual
Tiempo entre inyección y adquisición de imágenes	No controlado	Media de 45 minutos (rango de 30 a 90 minutos)
<small><math>^{99m}\text{Tc}</math>-HMPAO: tecnecio 99 metaestable- hexametil propilen amino oxima. <math>^{99m}\text{Tc}</math>: tecnecio 99 metaestable. MBq: megabequerelios.</small>		

En la tabla anterior se observa que las únicas modificaciones de la técnica fueron la evitación sistemática de sustancias neuroactivas (café, té, chocolate y tabaco), la inyección del trazador en una vena antecubital mediante cateterización con *palometa* y el notable aumento del tiempo medio entre administración y adquisición de las imágenes.

El tiempo entre la reconstitución del vial y la administración del trazador estaba condicionado por la necesidad de realizar el control de calidad del radiofármaco y el tiempo necesario en realizar el primer intento de la segunda tanda de movimientos de la

tarea neuropsicológica en los estudios de neuroactivación. En el estudio a pacientes y controles fue rara la inyección pasados cinco minutos de la preparación del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Solamente en dos casos se inyectó el trazador a los diez minutos debido a las dificultades de los pacientes en solucionar la primera tanda de movimientos de la TH.

El porcentaje medio de compuesto lipofílico del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO recién reconstituido y previo a la inyección en los sujetos del estudio fue del 93,64% ( $SD= 2,28$ ). El rango osciló entre un 87,5% y un 98,4%

No se observaron anomalías evidentes en la captación de trazador por estructuras del córtex visual relacionadas con activación por estímulos luminosos en los sujetos del estudio de la TH.

En ningún paciente o voluntario se objetivó la presencia de efectos secundarios o adversos relacionados con la administración del radiotrazador ni en el momento de la inyección, ni en las 24 horas siguientes.

### **3.3. OPTIMIZACIÓN DE LA TÉCNICA DEL SPECT CEREBRAL**

En este capítulo se refieren los resultados de la optimización de todos los parámetros que influyen en la realización de la tomografía cerebral relacionados con la adquisición, procesamiento y cuantificación de los estudios. Asimismo se exponen las características originales de los SPECT cerebrales a modo de punto de partida de la citada optimización.

#### **3.3.1. Optimización de la adquisición de las imágenes**

En cuanto al *posicionamiento de los sujetos* del estudio, se comprobó que el número de reorientaciones necesarias para la correcta definición de los planos eran mínimas tomando como referencia la línea cantomeatal y la punta de la nariz del sujeto. Los cortes según el eje frontooccipital prácticamente no mostraban variaciones intrasujeto entre la exploración

basal y la de neuroactivación. La fijación de la cabeza impidió movimientos de la misma, como se especificará más adelante

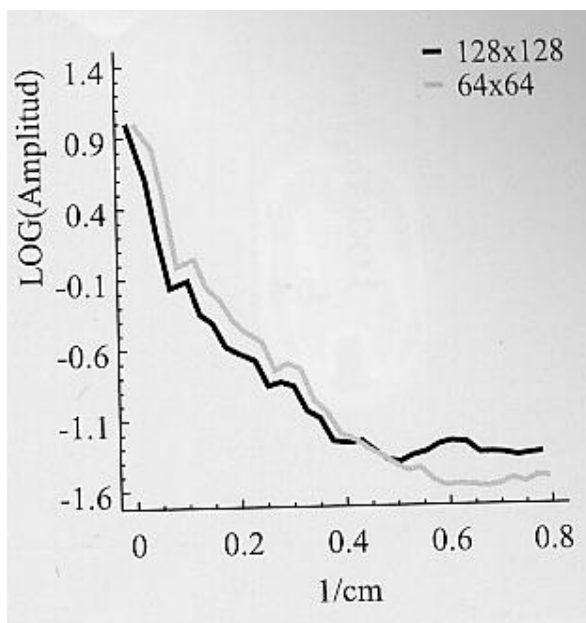
Al utilizar una *órbita* elíptica se mejoró la calidad de la adquisición al reducir al mínimo posible la distancia entre el colimador y el cerebro. En las exploraciones rutinarias ya se practicaban órbitas no circulares, por lo que no fue necesario modificar este aspecto.

La valoración de posibles *movimientos* de los sujetos o de la camilla durante la exploración en los estudios originales sólo se realizaba mediante la visualización de las proyecciones y el sinograma. El uso del linograma completó la evaluación de posibles alteraciones en los tres ejes del espacio. No se observó ningún movimiento anómalo en ninguna de las exploraciones del estudio con voluntarios y pacientes con TOC.

En cuanto al *colimador*, se utilizó el de mayor resolución. El resultado del cálculo de la FWHM con el citado colimador a la distancia de trabajo (20 cm) fue de 24,6 mm.

Se optó por una *ventana de adquisición* simétrica del 20% de la anchura total del fotopico del  $^{99m}\text{Tc}$  que prácticamente eliminó la contribución de la radiación Compton a la imagen.

La *matriz* empleada fue de 64 x 64. Tanto en el apartado de material y método, como en el de conclusiones se discute la utilidad de la citada matriz. No obstante la comprobación experimental de la calidad de imagen con diferentes matrices se expone en la **Figura 3-3**.



**Figura 3-3.** Espectros a la misma distancia obtenidos a partir de imágenes de 64 x 64 y de 128 x 128. Se observa que el espectro correspondiente a 64 x 64 se mantiene por encima del de 128 x 128 hasta alrededor de  $0,4 \text{ cm}^{-1}$ , indicando en esta caso que la imagen de 64 x 64 posee mejor relación señal / ruido que la de 128 x 128.

El *número de proyecciones* está relacionado con la matriz empleada (64 en este caso).

Finalmente, el *tiempo por proyección* elegido fue de 35 segundos, con lo que se obtuvo una media de 94 644 cuentas por proyección (media de 6 057 262 cuentas totales / 64 proyecciones).

### 3.3.2. Optimización del procesamiento de los estudios

En cuanto al método de *reconstrucción*, se muestran en la **Tabla 3-2** los resultados del estudio practicado con 17 voluntarios sanos, en el que se compararon las posibles diferencias en la cuantificación relacionadas con el método de procesamiento <sup>(FERNÁNDEZ A 2001)</sup>. En el citado estudio se observó diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los valores medios de IAR de los ganglios de la base según el método de reconstrucción empleado. En las regiones corticales no aparecieron diferencias.

En la conclusión del trabajo consideramos que, aunque parecía haber influencia del método de procesamiento en la cuantificación, probablemente lo que en realidad influía era la difícil delimitación de estructuras de pequeño tamaño (ganglios basales). Podía ocurrir que pequeños desplazamientos en la colocación del ROI resultaran en grandes modificaciones de la actividad.

Se decidió optar por la reconstrucción por retroproyección filtrada. Para tomar esta decisión se tuvo en cuenta que las diferencias *subjetivas* de calidad de imagen no eran demasiado grandes entre los dos métodos, la mayor experiencia y proceso de validación previa efectuado con la retroproyección filtrada, así como las limitaciones del método iterativo en cuanto a reorientación de las imágenes y ausencia de algoritmos de corrección por atenuación.

**Tabla 3-2.** Resultados de la comparación de los valores obtenidos mediante la cuantificación con un método de retroproyección filtrada (filtro Metz FWHM= 4, orden= 8) y un algoritmo de reconstrucción iterativa (OSEM = 2 iteraciones, 8 subsets)

Región cerebral	IAR medio $\pm$ SD algoritmo	IAR medio $\pm$ SD retroproyección	Significación
-----------------	------------------------------	------------------------------------	---------------

cuantificada	iterativo	filtrada	(t-Student) valor de "p"
Frontal D	97 ± 7,96	99 ± 8,53	0,373
Frontal I	97 ± 9,02	97 ± 8,06	0,902
Parietal D	99 ± 8,81	99 ± 9,70	0,923
Parietal I	100 ± 8,54	97 ± 9,92	0,317
Supraorbitario D	105 ± 10,93	101 ± 8,01	0,157
Supraorbitario I	102 ± 9,67	98 ± 7,81	0,076
Cíngulo	115 ± 10,61	112 ± 10,84	0,240
Temporal D	99 ± 9,34	99 ± 12,55	0,807
Temporal I	98 ± 8,95	96 ± 11,80	0,480
Caudado D	105 ± 11,98	110 ± 13,28	<b>0,017 SIG</b>
Caudado I	102 ± 9,59	109 ± 11,22	<b>0,003 SIG</b>
Tálamo D	92 ± 10,44	105 ± 11,88	<b>0,0007 SIG</b>
Tálamo I	94 ± 10,72	106 ± 12,86	<b>0,0005 SIG</b>

FWHM: "full width at half maximum". OSEM= "ordered subset of expectation maximisation method". IAR: índice de actividad regional. SD: "standard deviation" desviación estándar. D: derecho. I: izquierdo. SIG: diferencia estadísticamente significativa.

Para decidir cual era el *filtro* óptimo para aplicar durante la reconstrucción se procedió a analizar de forma visual las imágenes cerebrales de un voluntario sano por parte de todos los especialistas en medicina nuclear del servicio, aplicando diferentes técnicas de filtrado. Se tuvo en cuenta unos criterios de calidad predefinidos (contraste sustancia blanca / sustancia gris, buena delimitación de los ganglios basales y la inhomogeneidad de las estructuras corticales). Finalmente se decidió que el filtro con mejores resultados en la calidad de la imagen era el denominado *Metz*. Este filtro, como describíamos en el apartado de material y método, presenta características de restauración de la imagen, es



decir, que amplifica las frecuencias correspondientes a los bordes (centrales según el diagrama de frecuencias) modificando ligeramente las frecuencias de ruido y de fondo. Los parámetros óptimos del filtro en nuestro caso fueron los de una *FWHM de 3,5* (expresada en píxeles). Esta FWHM corresponde (en matriz de 64 x 64) a 23,6 mm, la cual está de acuerdo con la resolución del equipo a la distancia de trabajo real de 24,6 mm. El orden definido para el filtro fue de 8.

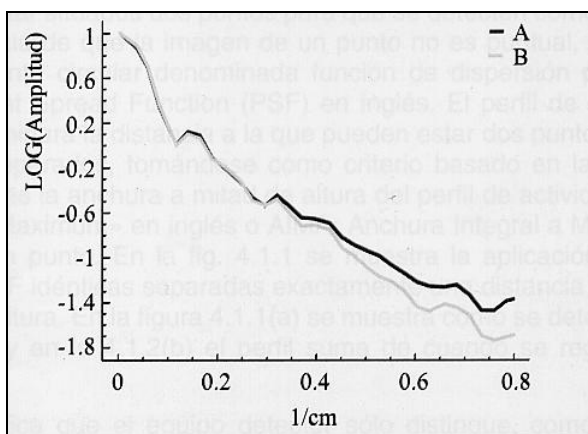
Este mismo filtro se aplicó en el prefiltrado de las proyecciones con el objeto de obtener un filtrado pseudotridimensional.

En cuanto a la *corrección por atenuación*, se realizó en todas las exploraciones ya que está ampliamente recomendada en la bibliografía (CARRIL JM 1994, ROSENTHAL MS 1995, JUNI JE 1998, HUDSON HM 1994, ROSENTHAL MS 1995), sobretodo en estudios de cuantificación cerebral. Se empleó el método de Chang.

### 3.3.3. Optimización de la representación de las imágenes

En la **Figura 3-4** se pone de manifiesto la degradación de una imagen producida por el proceso de reorientación tras la reconstrucción. Por ello, para la obtención de imágenes tomogammagráficas según los tres ejes del espacio se hizo hincapié en evitar la reorientación de los estudios mediante la informática del equipo.

Durante el transcurso del estudio solamente en tres casos se modificó la imagen reconstruida según el eje transversal ya que el posicionamiento de los pacientes fue muy riguroso.



**Figura 3-4.** Espectro de una imagen original (A) y reorientada (B) en el que se muestra una disminución de las amplitudes de la zona de altas frecuencias en la imagen B. Esto supone una *suavizamiento* (disminución artificial del ruido) que se traduce en una degradación de la imagen.

En la elección de la escala de color, tras realizar diversas pruebas con diferentes configuraciones, se decidió optar por la denominada por el fabricante como "cool". Esta escala es continua y presenta los siguientes colores ordenados de menor a mayor actividad: negro, verde, azul, violeta, naranja amarillo y blanco. El cambio de violeta a anaranjado se produce aproximadamente al 55-60% de la escala, consiguiéndose de este modo una excelente delimitación entre la sustancia gris y el resto del parénquima.

### 3.3.5. Optimización de la cuantificación

El *método de cuantificación* empleado para evaluar semicuantitativamente el FSCR fue el del cálculo de IAR mediante ROI manuales de cada región cerebral.

El *área de referencia* que se eligió para el cálculo de los IAR fue la media de actividad del ROI cortical global a nivel frontoparietal.

Uno de los aspectos que se tuvo en cuenta para esta elección fue el de los resultados del cálculo del coeficiente de variación como medida de la precisión de los IAR (**Tabla 3-3**):

Observamos que el CV en controles sanos en estado basal, es menor si utilizamos el área cortical global como referencia. Se han tenido en cuenta todos los IAR de cada sujeto en comparación con los del resto de la población (n= 30).

**Tabla 3-3.** Valores del coeficiente de variación porcentual de los IAR estudiados teniendo en cuenta una región de referencia cerebelosa o cortical global.

	CV VOL	CV PAC	MEDIA
<b>CEREBELO</b>	11,87	11,10	11,48
<b>GLOBAL</b>	9,83	7,55	8,69

CV: coeficiente de variación porcentual.

La delimitación de las *áreas de interés* se realizó de manera manual ya que el programa de cuantificación semiautomática proporcionado por el fabricante era demasiado cerrado y

no permitía hacer coincidir las regiones de interés predeterminadas entre el estudio basal y el de neuroactivación. Además la delimitación de los ganglios basales se tenía que realizar de manera manual por no estar definidas en la plantilla.

### 3.3.5. Resultado final del proceso de optimización

En la **Tabla 3-4** se especifican los parámetros de adquisición, procesamiento y representación de los estudios cerebrales antes y después del proceso de optimización.

Tras el trabajo experimental y de búsqueda bibliográfica se realizaron cambios en el posicionamiento de los pacientes (uso de puntos de referencia para la colocación de la cabeza y fijación habitual de la misma), valoración del movimiento mediante el linograma, aumento del tiempo de adquisición por proyección (35 segundos), filtro (Metz 3,5 / 8 y prefiltrado), aplicación de algoritmos de corrección por atenuación y escala de color ("cool").

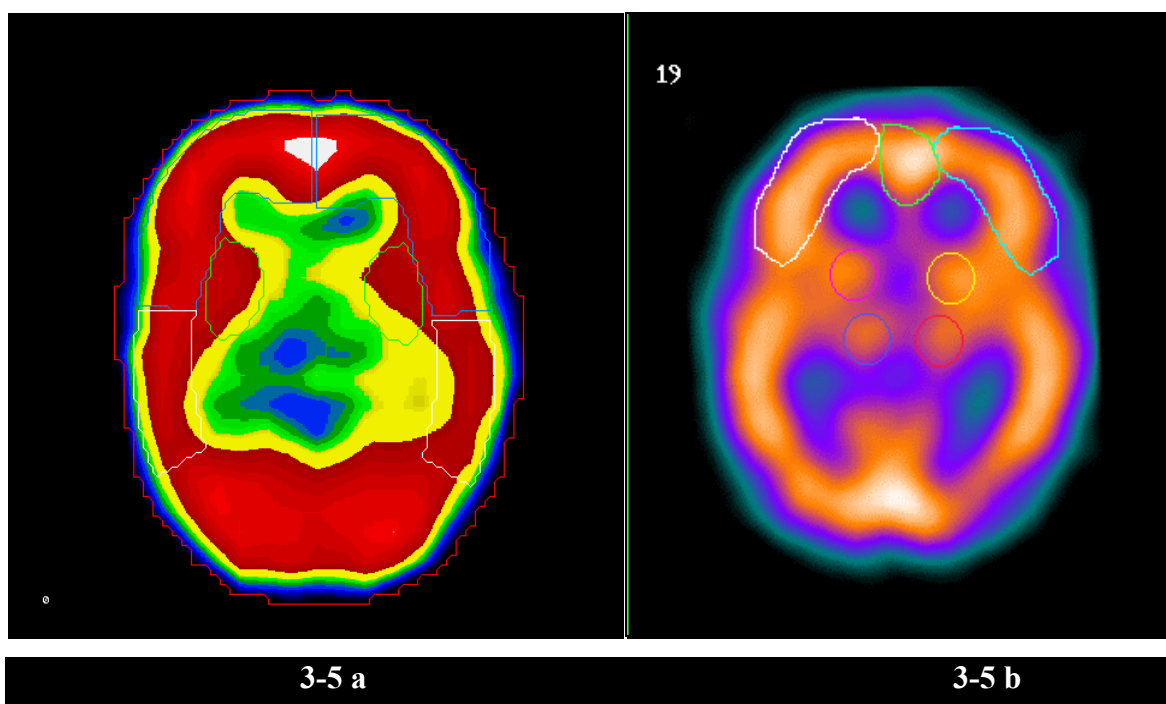
<b>Tabla 3-4.</b> Características originales de los SPECT cerebrales con <sup>99m</sup> Tc-HMPAO antes y después del proceso de optimización.		
	<b>PRE OPTIMIZACIÓN</b>	<b>POST OPTIMIZACIÓN</b>
<b><u>ADQUISICIÓN</u></b>		
Posicionamiento	Sin puntos de referencia y habitualmente sin fijación de la cabeza	Puntos de referencia anatómicos externos. Fijación de la cabeza
Órbita	360° no circular. Parada y adquisición.	Sin cambios
Valoración posibles movimientos	Visual y sinograma	Visual, sinograma y linograma
Colimador	Alta resolución	Sin cambios
Ventana de adquisición	140 Kev ± 10% (126 - 154 keV)	Sin cambios

**110 SPECT cerebral de neuroactivación con torre de Hanoi en el estudio del TOC**

Matriz	64 x 64 word	Sin cambios
Número de proyecciones	64	Sin cambios
Tiempo de adquisición por proyección	30 segundos	35 segundos
<b><u>PROCESAMIENTO</u></b>		
Método de reconstrucción	Retroproyección filtrada	Retroproyección filtrada
Filtro	Hann 0,5 / 5	Metz 3,5 / 8. Prefiltrado.
Corrección por atenuación	No	Sí
<b><u>REPRESENTACIÓN</u></b>		
Orientación espacial	Sin posicionamiento previo del sujeto. Reorientaciones	Posicionamiento previo del sujeto. Práctica ausencia de reorientaciones
Escala de color	Continua "rainbow"	Continua "cool"
<small><sup>99m</sup>Tc-HMPAO: tecnecio 99 metaestable- hexametil propilen amino oxima. keV: kiloelectronvoltio.</small>		

Como resultado final, en la **Figura 3-5** se muestra un corte transversal del cerebro de un voluntario antes y después de la optimización. Se observa una baja calidad de la exploración antes de la optimización, la cual aparece excesivamente suavizada. No se diferencian claramente las estructuras correspondientes a ganglios basales, siendo además el córtex demasiado homogéneo, sin las irregularidades propias de las circunvoluciones cerebrales.

Tras el proceso de mejora aumentó la calidad de la imagen, lo cual facilitó además la cuantificación de las estructuras cerebrales.



**Figura 3-5.** Resultado final de la optimización del SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Cortes transversos del cerebro de dos voluntarios sanos antes (a) y después (b) del proceso de optimización de la técnica. La segunda imagen está menos suavizada y se delimitan mejor tanto los lóbulos cerebrales como las estructuras correspondientes a ganglios de la base. La cuantificación mediante áreas de interés es, a priori, más fácil al aparecer las estructuras mejor definidas.

Finalmente, en la **Tabla 3-5**, se muestran los valores de cuentas obtenidas tanto globalmente como en el encéfalo previos y posteriores al proceso de optimización:

No se observaron diferencias significativas ( $p= 0,340$ ) entre los valores de cuentas totales de los estudios pre y postoptimización.

Cuando se analizaron las cuentas de cada exploración limitando el área de interés al encéfalo, si que se observaron diferencias significativas ( $p= 0,003$ ) entre la muestra antes y después de la optimización.

Aunque globalmente disminuyó el número de cuentas global, aumentó el conteo del área de interés encefálica tras las mejoras en el SPECT cerebral.

**Tabla 3-5.** Valores medios las cuentas obtenidas en el SPECT cerebral, antes y después del proceso de optimización.

Muestra	n	Media $\pm$ SD de cuentas totales	Media $\pm$ SD de cuentas en encéfalo

<b>PRE</b>	10 VS		
<b>OPTIMIZACIÓN</b>	7 Depresivos	6 340 608 ± 1 198 183	4 052 810 ± 912 505
	4 TOC		
<b>POST</b>	30 VS		
<b>OPTIMIZACIÓN</b>	30 TOC	6 057 262 ± 1 253 598	4 844 528 ± 1 180 912
	(estudios basales)		
n: sujetos analizados. SD: desviación estándar. VS: voluntarios sanos. TOC: pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo.			

### 3.4. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Para constatar que las dos poblaciones estudiadas (pacientes y controles), eran comparables y diferían únicamente en la variable objeto del estudio (enfermedad / no enfermedad) se analizaron estadísticamente las posibles diferencias.

En la **Figura 3-6** se expresan de forma gráfica las características de la población estudiada.

El *número de pacientes y controles* fue el mismo: 30 en cada grupo.

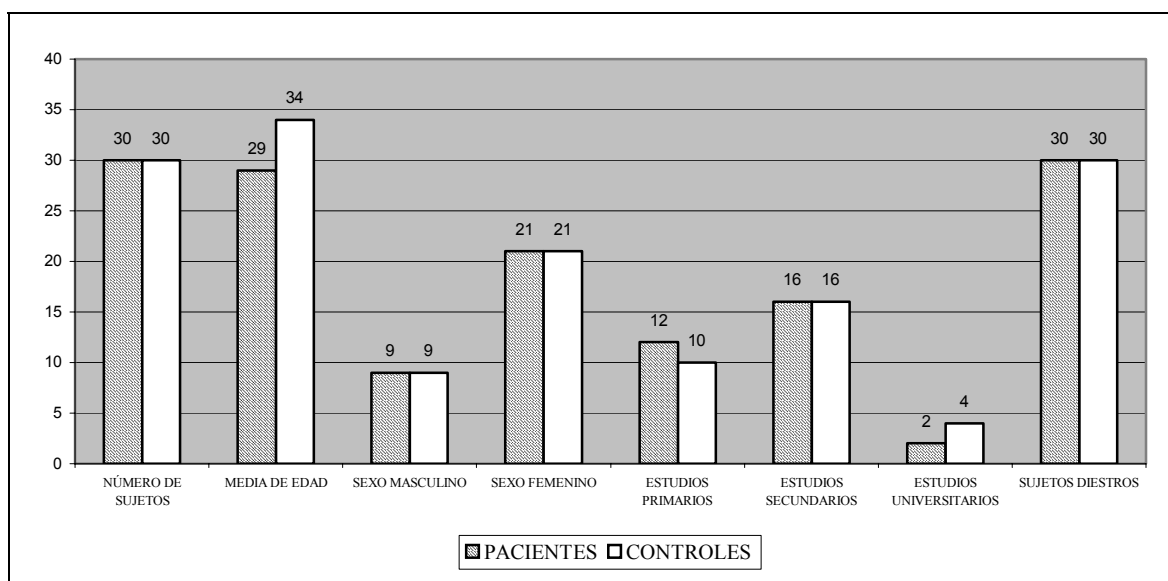
La media de *edad* de los pacientes fue de 29 años, con un rango de 18 a 50 años. En los controles la media fue de 34 años, con un rango de 19 a 57 años. No se observaron diferencias significativas ( $p= 0,077$ ) entre las dos poblaciones al aplicar la prueba estadística U de Mann-Whitney.

La distribución por sexos fue idéntica en los dos grupos: 21 mujeres y 9 hombres.

En el *nivel educacional* no se observaron diferencias significativas ( $p= 0,114$ ) entre pacientes y controles con la prueba estadística antes citada.

Todos los sujetos del estudio eran diestros.

El orden de los SPECT cerebrales fue aleatorio, por lo que la comparación entre los dos grupos carece de sentido.



**Figura 3-6.** Expresión gráfica de las variables poblacionales de los sujetos estudiados.

Analizando específicamente las características de los pacientes se observó que la edad de inicio de la sintomatología fue relativamente precoz y similar entre ambos sexos (18 años), con una también relativamente amplia desviación estándar (7 años).

La sintomatología más frecuentemente observada fue la de agresión / comprobación (en 17 pacientes como síntoma principal y en 11 como presente).

No se excluyó a ningún paciente ni control del estudio porque ninguno presentaba los criterios excluyentes predefinidos (presencia de esquizofrenia, enfermedades del sistema nervioso central, adicciones o limitaciones físicas).

### **3.5. RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN PSICOLÓGICA Y PSIQUIÁTRICA DE LOS SUJETOS**

Los resultados de las pruebas realizadas a pacientes y controles se resumen en la **Tabla 3-6**. Se especifica asimismo la existencia o no de diferencias estadísticas entre ambas poblaciones.

**Tabla 3-6.** Resultados de la evaluación psicológica y psiquiátrica de los sujetos del estudio.

Característica evaluada	Prueba empleada	Pacientes (Media $\pm$ SD)	Controles (Media $\pm$ SD)	Significación (t-de Student) Valor de "p"
<b>INTELIGENCIA GENERAL</b>	RAPMT <sup>(RAVEN JC 1996)</sup> Valor máximo: 12	8 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2	<b>0,007 SIG</b>
<b>ANSIEDAD</b>	STAI <sup>(SPIELBERGER CD 1982)</sup> Valor máximo: 60	37 $\pm$ 11	15 $\pm$ 8	<b>&lt;0,001 SIG</b>
<b>DEPRESIÓN</b>	HRDS <sup>(HAMILTON M 1967)</sup> Valor máximo: 84	14 $\pm$ 5	-	
<b>SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD OBSESIVA</b>	Y-BOCS <sup>(GOODMAN WK 1989)</sup>		OBSESIONES Valor máximo: 20 COMPULSIONES Valor máximo: 20 TOTAL Valor máximo: 40	14 $\pm$ 3 14 $\pm$ 3 28 $\pm$ 5

SD: desviación estándar. RAPMT: "Raven's Advanced Progressive Matrices Test" ó Prueba Avanzada de Matrices Progresivas de Raven. SIG: estadísticamente significativo. STAI: "State-Trait Anxiety Inventory " ó Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. HRSD: "Hamilton Rating Scale for Depression" ó Escala de Clasificación de la Depresión de Hamilton. Y-BOCS: "Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale" ó Inventario Obsesivo Compulsivo de Yale Brown.

Se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles en los niveles de ansiedad y en la inteligencia general.

El HRDS de los pacientes, como medida de depresión, mostró un valor medio de 14  $\pm$  5.

Finalmente, las puntuaciones de la prueba Y-BOCS de obsesiones y compulsiones fueron idénticas en el grupo de pacientes (14  $\pm$  3). El valor medio total resultó de 28  $\pm$  5.



### 3.6. RESULTADOS DE LA PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA

En general los pacientes presentaron más dificultades en ejecutar la prueba neuropsicológica de la Torre de Hanoi que los controles sanos (ver **Tabla 3-7**).

**Tabla 3-7.** Datos numéricos de la ejecución de la prueba de la Torre de Hanoi en 30 pacientes con TOC y 30 voluntarios sanos.

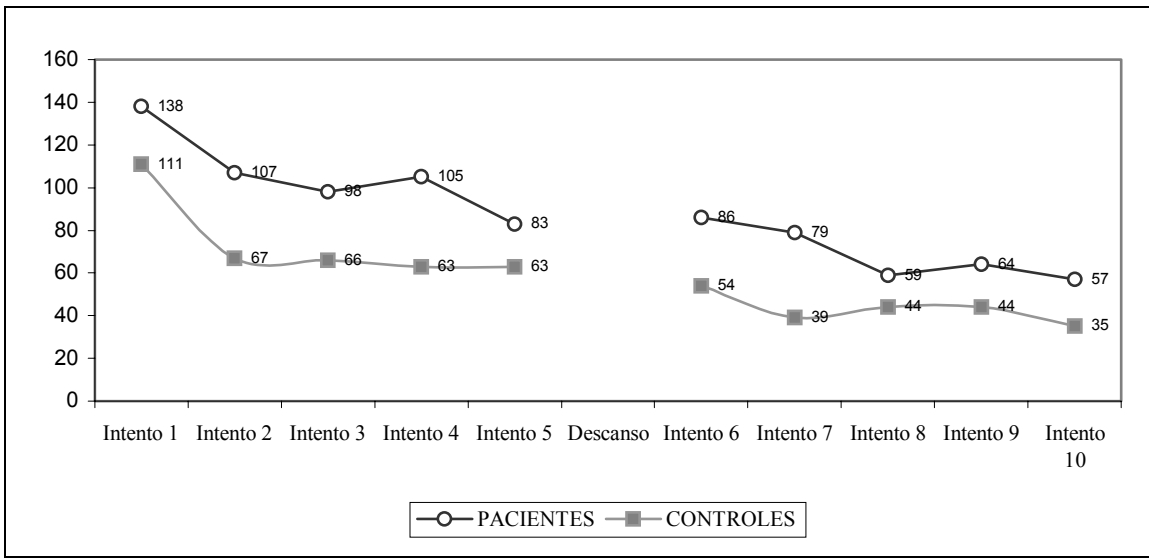
VARIABLES	PACIENTES (Media ± SD)	CONTROLES (Media ± SD)	Significación estadística ANOVA. Valor "p"
Movimientos ilegales	1,10 ± 2,37	0,83 ± 1,12	0,580
Reversiones	11,13 ± 8,68	7,03 ± 5,95	<b>0,038 SIG</b>
Tiempo de ejecución de los 5 primeros intentos (seg)	530 ± 348	370 ± 184	<b>0,047 SIG</b>
Tiempo de ejecución de los 5 segundos intentos (seg)	344 ± 279	215 ± 104	<b>0,022 SIG</b>
Nº de movimientos de los 5 primeros intentos	145 ± 37	155 ± 46	0,356
Nº de movimientos de los 5 segundos intentos	135 ± 48	126 ± 45	0,444

*SD*: desviación estándar. *SIG*: significativo. Seg: segundos. Nº: número.

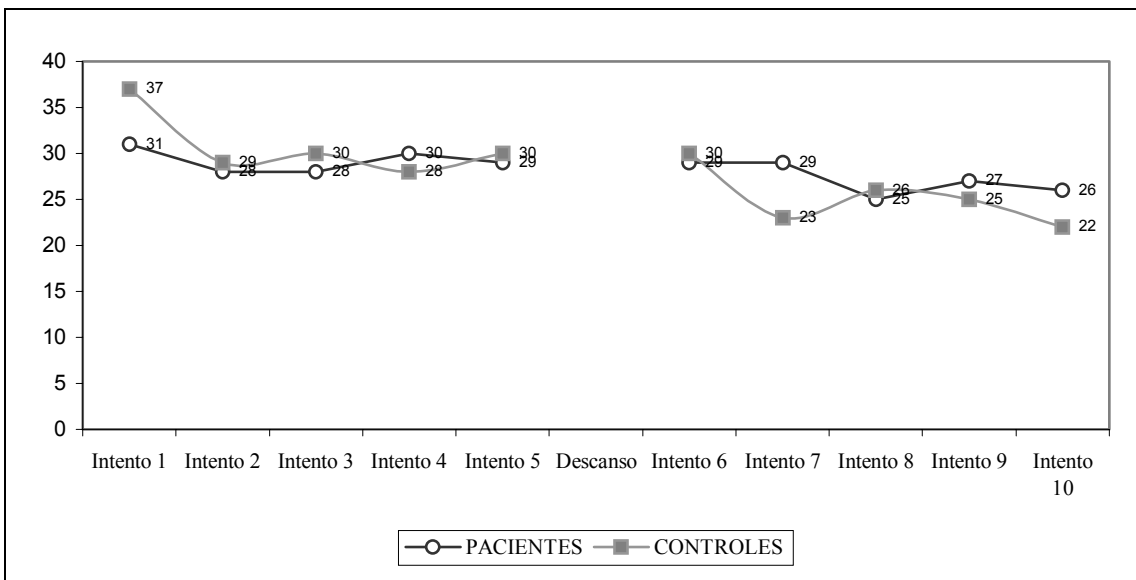
Los sujetos con TOC realizaron significativamente más reversiones ( $p= 0,038$ ) y tardaron más tiempo en ejecutar los cinco primeros y los cinco segundos intentos ( $p= 0,047$  y  $p= 0,022$  respectivamente) que los controles sanos.

No se observaron diferencias significativas entre los movimientos ilegales ni en el número total de movimientos realizados para finalizar el test.

En las **Figuras 3-7** y **3-8** se ha representado gráficamente los resultados de la tarea neuropsicológica en forma de tiempo y movimientos empleados.



**Figura 3-7.** Tiempo empleado en la ejecución de la tarea neuropsicológica por pacientes y controles. En el eje de abscisas el tiempo se expresa en segundos. Tanto en la primera tanda (cinco primeros intentos), como en la segunda (cinco segundos intentos), se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles ( $p= 0,047$  y  $p= 0,022$  respectivamente)



**Figura 3-8.** Movimientos en la ejecución de cada intento de la tarea neuropsicológica por pacientes y controles. En el eje de abscisas se expresa el número de movimientos. Tanto en la primera tanda (cinco primeros intentos), como en la segunda (cinco segundos intentos), no se observaron diferencias significativas entre pacientes y controles.

En cuanto al denominado porcentaje de reducción, en la **Tabla 3-8** se especifican sus valores teniendo en cuenta el número de movimientos y el tiempo empleado para la ejecución global de la tarea neuropsicológica.

**Tabla 3-8.** Datos numéricos de la ejecución de la prueba de la Torre de Hanoi en 30 pacientes con TOC y 30 voluntarios sanos en forma de porcentaje de reducción\*. Se da el valor "p" para la prueba estadística t-Student para muestras independientes. Se considera que existen diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

VARIABLES	PACIENTES (media $\pm$ SD)	CONTROLES (media $\pm$ SD)	Significación estadística t-Student. Valor de "p"
NÚMERO DE MOVIMIENTOS	6,06 $\pm$ 25,73	17,93 $\pm$ 20,20	<b>0,049 SIG</b>
TIEMPO DE EJECUCIÓN	32,19 $\pm$ 32,46	38,03 $\pm$ 21,84	0,410

*SD*: desviación estándar. *SIG*: diferencias significativas entre las medias.

\* porcentaje de reducción:  $\frac{\text{Tiempo en ejecutar 5 primeros intentos} - \text{tiempo en ejecutar 5 segundos intentos}}{\text{Tiempo en ejecutar 5 primeros intentos}} \times 100$   
(lo mismo con el número de movimientos)

Se observaron diferencias significativas ( $p= 0,049$ ) entre las medias de los porcentajes de reducción entre los pacientes y los controles teniendo en cuenta el número total de movimientos.

Con respecto al tiempo de ejecución, no aparecieron diferencias entre los dos grupos..

### 3.7. RESULTADOS DEL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL REGIONAL BASAL Y DURANTE LA NEUROACTIVACIÓN

En la **Tabla 3-9** se presentan los valores de la captación de trazador en cada región cerebral normalizada a la actividad del córtex global (IAR):

La prueba *t de Student* para medidas apareadas sugirió la presencia de diferencias significativas ( $p=0,039$ ) entre las medias de la actividad (IAR) de los pacientes y controles en cuanto a la activación del caudado izquierdo. Pudo observarse un incremento de la actividad tras la activación en la citada estructura en los controles sanos ( $134 \pm 9$  a  $140 \pm 13$ ), y no en los pacientes ( $136 \pm 10$  a  $135 \pm 13$ ).

No aparecieron diferencias en el resto de estructuras cerebrales estudiadas.

La prueba *t de Student* para muestras independientes de comparación de medias entre los valores intergrupo (controles / pacientes) en estado basal no mostró diferencias significativas en ninguna región cerebral.

**Tabla 3-9.** Media  $\pm$  SD de los IAR en las diferentes regiones cerebrales y en diferente status (basal y durante la ejecución de la prueba de la TH). 30 pacientes con TOC y 30 controles sanos. Se da el valor "p" para la prueba estadística t-Student para medidas apareadas. Se considera que existen diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ .

REGIÓN CEREBRAL	PACIENTES			CONTROLES		
	Basal	Activación	Significación t-Student valor de "p"	Basal	Activación	Significación t-Student valor de "p"
Frontal derecho	110 $\pm$ 7	111 $\pm$ 9	0,383 NS	112 $\pm$ 8	114 $\pm$ 10	0,327 NS
Frontal izquierdo	107 $\pm$ 6	107 $\pm$ 8	0,708 NS	110 $\pm$ 7	110 $\pm$ 12	0,837 NS
Parietal derecho	105 $\pm$ 8	106 $\pm$ 8	0,648 NS	108 $\pm$ 8	110 $\pm$ 10	0,456 NS
Parietal izquierdo	99 $\pm$ 8	100 $\pm$ 9	0,404 NS	103 $\pm$ 9	106 $\pm$ 10	0,274 NS
Supraorbitario der.	113 $\pm$ 9	113 $\pm$ 7	0,768 NS	112 $\pm$ 7	115 $\pm$ 11	0,229 NS
Supraorbitario izq.	110 $\pm$ 10	109 $\pm$ 7	0,395 NS	109 $\pm$ 7	111 $\pm$ 12	0,336 NS
Cíngulo anterior	120 $\pm$ 8	122 $\pm$ 7	0,122 NS	123 $\pm$ 8	127 $\pm$ 13	0,221 NS
Temporal lateral der.	108 $\pm$ 8	109 $\pm$ 10	0,503 NS	110 $\pm$ 11	114 $\pm$ 11	0,113 NS
Temporal lateral izq.	101 $\pm$ 8	102 $\pm$ 10	0,776 NS	102 $\pm$ 13	105 $\pm$ 12	0,182 NS
Caudado derecho	136 $\pm$ 10	139 $\pm$ 9	0,176 NS	141 $\pm$ 10	142 $\pm$ 16	0,761 NS
Caudado izquierdo	136 $\pm$ 10	135 $\pm$ 13	0,730 NS	134 $\pm$ 9	140 $\pm$ 13	<b>0,039 SIG</b>

<b>Tálamo derecho</b>	132 ± 10	135 ± 10	0,213 NS	134 ± 14	133 ± 12	0,900 NS
<b>Tálamo izquierdo</b>	133 ± 11	133 ± 13	0,918 NS	136 ± 13	134 ± 9	0,515 NS
<b>Temporal mesial der.</b>	117 ± 9	118 ± 8	0,754 NS	117 ± 12	120 ± 9	0,213 NS
<b>Temporal mesial izq.</b>	114 ± 10	115 ± 8	0,608 NS	114 ± 10	118 ± 10	0,110 NS

*SD*: desviación estándar. *IAR*: índice de actividad regional. *TH*: torre de Hanoi. *TOC*: trastorno obsesivo-compulsivo. *Der*: derecho. *Izq*: izquierdo. *NS*: no diferencias significativas entre las medias. *SIG*: diferencias significativas entre las medias.

En la **Tabla 3-10** se expresa de forma numérica los resultados del cálculo del porcentaje de incremento en cada una de las regiones cerebrales. Este porcentaje pone de manifiesto cual es la magnitud del aumento o disminución de la perfusión en un área determinada al someter al sujeto a una neuroactivación. Un valor negativo implica la disminución del FSCR en un área determinada tras la activación.

**Tabla 3-10.** Resultados del cálculo del porcentaje de incremento\* de cada una de las regiones cerebrales estudiadas de forma basal y tras la neuroactivación.

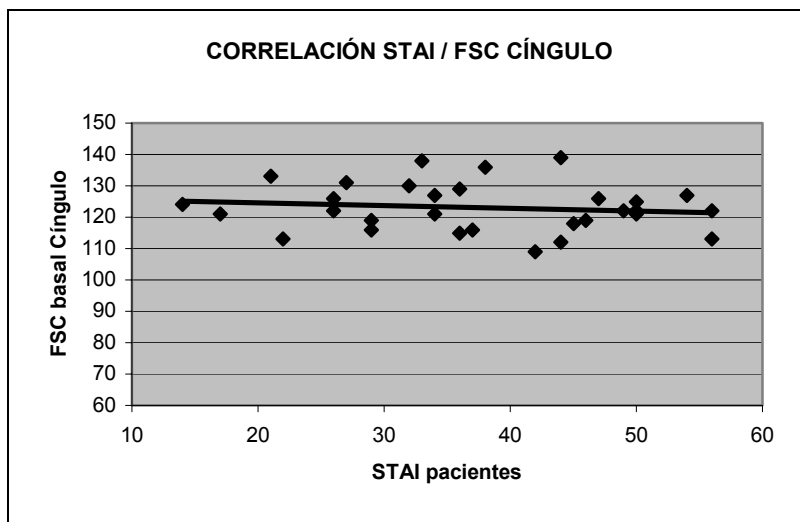
<b>REGIÓN CEREBRAL</b>	<b>PACIENTES (%)</b>	<b>CONTROLES (%)</b>
<b>Frontal derecho</b>	1,27	1,88
<b>Frontal izquierdo</b>	-0,43	0,39
<b>Parietal derecho</b>	0,57	1,63
<b>Parietal izquierdo</b>	1,18	2,68
<b>Supraorbitario derecho</b>	0,41	2,80
<b>Supraorbitario izquierdo</b>	-1,21	1,96
<b>Cíngulo anterior</b>	1,72	2,82
<b>Temporal lateral derecho</b>	1,27	3,76
<b>Temporal lateral izquierdo</b>	0,56	2,24
<b>Caudado derecho</b>	1,78	0,78
<b>Caudado izquierdo</b>	-0,66	<b>4,45</b>
<b>Tálamo derecho</b>	2,23	-0,27
<b>Tálamo izquierdo</b>	0,18	-1,28
<b>Temporal mesial derecho</b>	0,54	-0,91
<b>Temporal mesial izquierdo</b>	0,85	0,12

\* porcentaje de incremento:  $\frac{\text{Valor medio de cada IAR en activación} - \text{Valor medio de cada IAR basal}}{\text{Valor medio de cada IAR basal}} \times 100$

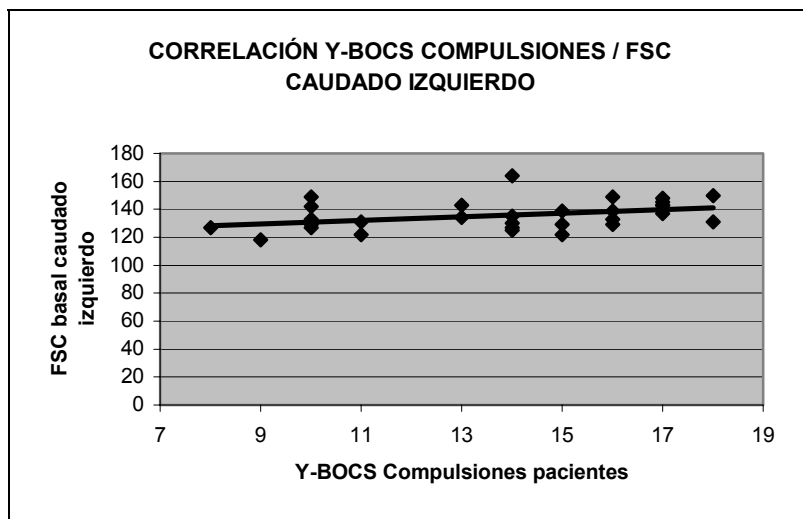
El máximo valor de porcentaje de incremento se produjo en el núcleo caudado izquierdo de los controles (4,45%).

En cuanto a la correlación entre variables clínicas de los pacientes en estado basal y los valores de FSCR, se observó que aparecían correlaciones significativas ( $\rho$  de Pearson) entre el STAI y el cíngulo ( $\rho= 0,362$ ;  $p= 0,019$ ) y los Y-BOCS de compulsiones y el caudado izquierdo ( $\rho=0,375$ ;  $p= 0,041$ ). Los valores de HRDS se correlacionaron significativamente con el FSCR supraorbitario derecho ( $\rho= 0,407$ ;  $p= 0,026$ ) y con el de los temporales laterales derecho e izquierdo ( $\rho= 0,420$ ;  $p= 0,021$  y  $\rho=0,363$ ;  $p= 0,049$  respectivamente) (**Figuras 3-11 a 3-14**).

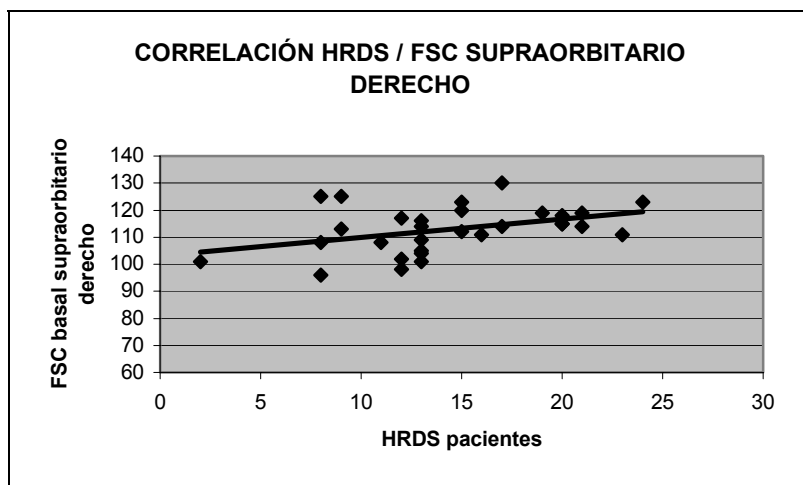
El FSCR del estado de neuroactivación no mostró correlaciones significativas con los parámetros clínicos.



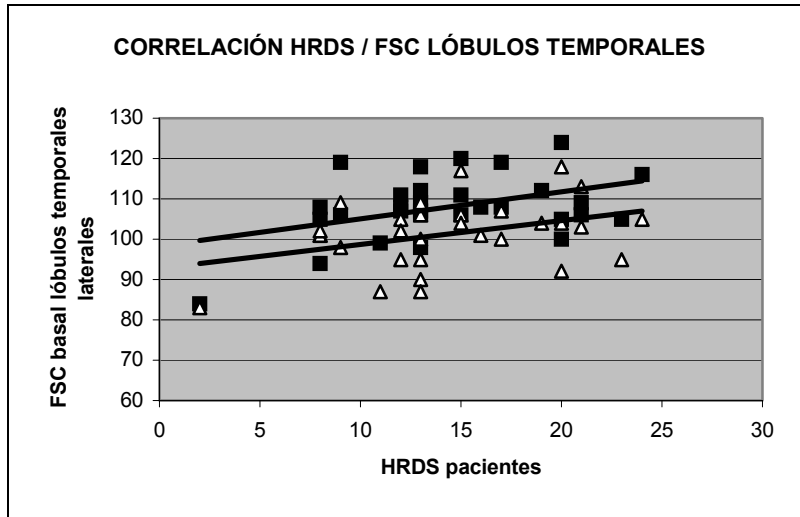
**Figura 3-11.** Correlación ( $\rho$  de Pearson) entre los valores de ansiedad (STAI) de los pacientes y el flujo sanguíneo basal del cíngulo. La correlación fue significativa ( $p= 0,049$ ) con un valor de  $\rho$  de 0,362.



**Figura 3-12.** Correlación ( $\rho$  de Pearson) entre la valoración clínica de las compulsiones (Y-BOCS compulsiones) de los pacientes y el flujo sanguíneo basal del núcleo caudado izquierdo. La correlación fue significativa ( $p= 0,041$ ) con un valor de  $\rho$  de 0,375.

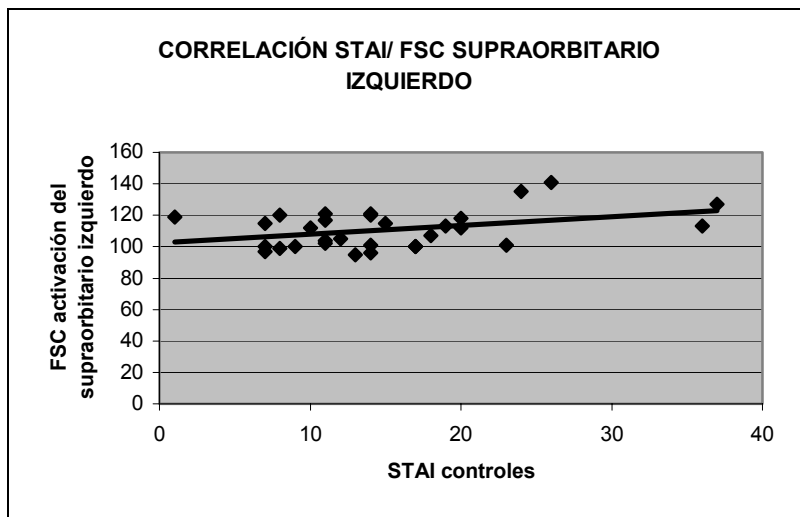


**Figura 3-13.** Correlación ( $\rho$  de Pearson) entre la valoración clínica de la depresión (HRDS) de los pacientes y el flujo sanguíneo basal del córtex supraorbitario derecho. La correlación fue significativa ( $p= 0,026$ ) con un valor de  $\rho$  de 0,407.



**Figura 3-14.** Correlación ( $\rho$  de Pearson) entre la valoración clínica de la depresión (HRDS) de los pacientes y el flujo sanguíneo basal de los lóbulos temporales laterales derecho (■) e izquierdo (△). La correlación fue significativa en ambos. Temporal derecho:  $p=0,021$ , con  $\rho$  de 0,420. Temporal izquierdo:  $p=0,049$ , con  $\rho$  de 0,363.

Finalmente, la correlación entre el valor de neuroactivación del FSC de la región supraorbitaria izquierda de los controles se correlacionó significativamente ( $p=0,038$  y  $\rho=0,381$ ) con los resultados de la escala clínica de ansiedad (STAI) (**Figura 3-15**)



**Figura 3-15.** Correlación ( $\rho$  de Pearson) entre la valoración clínica de la ansiedad (STAI) de los controles y el flujo sanguíneo del córtex supraorbitario izquierdo activado. La correlación fue significativa ( $p=0,038$ ) con un valor de  $\rho$  de 0,381.





## 4. DISCUSIÓN

---

Como ya se ha comentado en la introducción del presente trabajo, el objetivo principal ha sido analizar la presencia de alteraciones del FSCR en pacientes con TOC mediante el SPECT cerebral de neuroactivación.

Para cumplir este objetivo fue necesario optimizar el proceso de adquisición del SPECT cerebral en el servicio de Medicina Nuclear del hospital de Bellvitge. Para realizar una cuantificación de la actividad cerebral lo más válida posible era necesario disponer de imágenes óptimas y de una cuidadosa metodología que garantizase la reproducibilidad de las exploraciones.

En este proceso de optimización se intentó tener en cuenta todos los elementos relacionados con el SPECT cerebral. Se analizó tanto el control de calidad de los aparatos, como todos los pasos de la adquisición. Posteriormente se optimizó también el sistema de procesado y cuantificación de los estudios.

A continuación se discute cada uno de los aspectos antes citados, así como los resultados de los estudios neuropsicológico y de análisis del FSCR mediante el SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. También se reflexiona sobre el valor de los estudios de neuroimagen en la valoración de la enfermedad obsesiva.

### 4.1. OPTIMIZACIÓN DEL SPECT CEREBRAL CON $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO

#### 4.1.1. Valoración del seguimiento de los parámetros de calidad de la gammacámara

Según las especificaciones del Real Decreto 1841/1997 <sup>(BOE 1997)</sup>, se determinaron los controles periódicos cuya valoración global se refiere a continuación.

Los valores de la *uniformidad extrínseca* diaria estaban dentro de los límites definidos por el fabricante como correctos durante la duración del estudio. Estos valores se determinaron diariamente y, en el momento en que aparecía alguno fuera de los márgenes especificados por la propia gammacámara, no se practicaba ninguna exploración hasta la resolución del problema. Generalmente las alteraciones que aparecieron se debían a artefactos por contaminación radiactiva del cabezal.

En cuanto a los valores de *uniformidad integral extrínseca* (semanales obtenidos con 4000 Kc), fueron constantes a lo largo del estudio. La *uniformidad planar integral extrínseca para tomografía* también fue notablemente constante a lo largo del estudio, con un valor medio del 5,510 % (SD: 2,110). Este valor es superior al recomendado como máximo en la literatura (3,5%) <sup>(O'CONNOR MK 1991 1996)</sup>, aunque si tenemos en cuenta los valores semestrales calculados de manera *intrínseca* (< 3%), sí que se está dentro del límite.

La *sensibilidad* media con el colimador de alta resolución fue similar a la esperada durante todo el desarrollo del estudio (146 cpm /  $\mu$ Ci vs 152 cpm /  $\mu$ Ci recomendada).

En cuanto a la *resolución espacial*, con el colimador de alta resolución la media de los valores de FWHM (a 10 cm de distancia) fue de 8,3 mm (SD= 0,68). Este valor de FWHM es mayor que los 5 mm recomendados por diversos autores <sup>(MUELLER SP 1996, MADSEN MT 1992)</sup>.

Tanto la *resolución energética*, como la *resolución temporal*, mantuvieron sus valores por debajo o próximos a los recomendados en las determinaciones semestrales, sin que se observaran variaciones significativas en el periodo del estudio.

Las variaciones en el *tamaño del píxel* según el eje de las x y el de las y, siempre fueron inferiores al 5%. Con una matriz de 64 x 64, la media del citado parámetro fue de 6,79 mm (SD= 0.024)

La uniformidad tomográfica fue correcta, exceptuando la determinación de abril de 2001, en la que aparecieron anillos en los cortes reconstruidos. Esta anomalía coincidió con desplazamientos del centro de rotación que se explican a continuación.

En la determinación de la constancia del centro de rotación comenzaron a aparecer anomalías a partir de Enero de 2001. Hasta entonces, los desplazamientos habían sido mínimos (menores de 1 mm, o sea menores de la mitad del tamaño de píxel en matriz de 128 x 128, que es de 3,4 mm). A partir de Enero de 2001 los valores se aproximaban a 4-5 mm. Desde la primera determinación anómala se objetivó que la causa provenía de un problema con el cabezal detector. En la posición de 0° el cabezal no estaba nivelado según el eje longitudinal de la camilla. Es decir, que era una lectura falsa, correspondiendo la posición nivelada a -5° aproximadamente. Afortunadamente, en las exploraciones con los sujetos del estudio y pacientes se practicó la adquisición con el colimador nivelado de forma manual, obviándose así la anomalía hasta la resolución del problema por el técnico. Gracias a la alteración de un determinado parámetro de calidad (en este caso el centro de rotación) pudo subsanarse una anomalía que podía incidir en el resultado final de los estudios.

Hasta hace poco tiempo, el mayor problema en la reproducibilidad de la técnica de SPECT (especialmente el cerebral) ha sido la estabilidad mecánica y electrónica de los sistemas de adquisición. Con un sistema de SPECT bien calibrado, los controles de calidad referentes al centro de rotación y uniformidad pueden ser realizados semanal o mensualmente. Posiblemente la sensibilidad sí que tendría que analizarse antes de cada exploración <sup>(ROSENTHAL MS 1995)</sup>. Las medidas de sensibilidad pueden variar como mucho en un 10% de un día para otro. Si no existen fuentes extrañas que afecten al fondo, es posible realizar una corrección mediante un factor obtenido a partir del maniquí usado habitualmente para los controles de calidad <sup>(HAWKINS WG 1991)</sup>.

Globalmente puede concluirse que el seguimiento de los parámetros del control de calidad de la gammacámara incide en dos aspectos fundamentales. En primer lugar permite asegurar la calidad y reproducibilidad de las exploraciones; y en segundo lugar ayuda a detectar precozmente y subsanar problemas que no son evidentes al visualizar una exploración tras el proceso de adquisición. Estas pequeñas anomalías pueden influir en la validez de una prueba diagnóstica y, sobretodo, en exploraciones de investigación que precisan de una metodología muy rigurosa.

#### 4.1.2. Preparación y administración del trazador

Tanto en PET como en SPECT el flujo cerebral puede alterarse por cafeína y nicotina (DAGER SR 2000), por lo que los sujetos han de ser instruidos en la evitación de estas sustancias en las 24 horas previas a la exploración. Del mismo modo, la medicación psicoactiva debe limitarse dentro de lo posible, exceptuando quizá la ansiolítica ya que, como se verá más adelante, la ansiedad puede influir en la activación de áreas cerebrales más que los efectos de la medicación. También es importante por lo anteriormente expuesto respecto a la ansiedad, que los sujetos conozcan suficientemente la exploración que se les va a realizar.

Desde el momento en el que se eluye un generador de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato hasta que se inyecta el radiofármaco en el sujeto hay un proceso que puede llegar a ser determinante en la calidad final de la exploración. En los estudios cerebrales con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO este procedimiento cobra aún mayor importancia debido a la inestabilidad del compuesto y a las especiales circunstancias que exige el estudio del FSCR.

La reconstitución del HMPAO a partir del eluido de  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetato debe realizarse con precisión y meticulosidad para mantener óptimo el carácter lipofílico del compuesto. El tecnecio 99 originado por la evolución del metaestable, puede unirse a la molécula de HMPAO produciéndose un compuesto inútil para la imagen (NEIRINCKX RD 1987). El hecho de utilizar un eluido reciente (menor de dos horas) procedente de un generador previamente eluido 24 horas antes resultará en una mínima presencia de tecnecio 99 no metaestable. En este aspecto se ha sido muy riguroso a lo largo del estudio, obteniéndose un porcentaje de compuesto lipofílico mayor del 90 % en la práctica totalidad de dosis. Además, cuanto más breve sea el intervalo entre la reconstitución y la inyección, mayor será la calidad del radiofármaco administrado. En este estudio fue rara la inyección pasados cinco minutos de la preparación del  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Solamente en dos casos se inyectó el trazador a los diez minutos debido a las dificultades de los pacientes en solucionar la primera tanda de movimientos de la TH.

La cromatografía de fase líquida en dos fases (cloroformo / salina) resultó ser un excelente método de valoración de la calidad del compuesto inyectado, principalmente por su rapidez. De este modo se aseguró que únicamente se inyectaba un producto de calidad adecuada a los sujetos.

Para la inyección del trazador se tuvo en cuenta la ubicación del paciente en un ambiente de mínima estimulación visual y auditiva para evitar la activación de áreas cerebrales sensoriales. Este es un aspecto esencial para la reproducibilidad de los hallazgos de cuantificación del FSCR.

El uso de la cateterización de una vía venosa en lugar de la inyección directa del trazador supuso facilitar la administración del radiofármaco (sobre todo en condiciones de semioscuridad) y disminuir de la ansiedad de los sujetos ya que el mínimo trauma del pinchazo se había realizado con anterioridad.

El tiempo entre la inyección de la dosis y la adquisición de las imágenes se prolongó desde los 5-10 minutos de las exploraciones antes del proceso de optimización hasta la media de 45 minutos recomendados por algunos autores <sup>(JUNE JE 1998)</sup>.

Aunque la *dosis* recomendada en el prospecto de Ceretec <sup>®</sup> era de 350 a 500 MBq <sup>(NYCOMED AMERSHAM 1998)</sup>, nos constaba que en ningún centro nacional o extranjero se empleaba de manera habitual esa actividad. Se realizó una extensa búsqueda bibliográfica (la mayoría de artículos sobre SPECT cerebral referidos en la introducción, así como más específicamente textos de uso clínico <sup>(THRALL H 1995, VERBRUGGEN 1994)</sup>) y, ciertamente, se administraban usualmente como mínimo dosis de 740 MBq. Se contactó incluso con el laboratorio productor del fármaco para exponerles la discrepancia entre lo recomendado y lo habitualmente utilizado. Consideramos que la dosis de 925 MBq es la idónea en la práctica del SPECT cerebral teniendo en cuenta nuestro equipo detector. Hay que tener en cuenta que, en condiciones reales, la actividad estimada en el cerebro de un sujeto es de unos 50 MBq ya que la máxima captación es de un 5 % de la dosis inyectada <sup>(PODREKA I 1987, NEIRINCKX RD 1987, MESSA C 1990)</sup>.

Los cambios metodológicos que se implementaron en la preparación y administración del trazador con respecto a los estudios originales fueron la evitación de sustancias neuroactivas, la inyección mediante catéter intravenoso y el aumento del tiempo medio entre la inyección y la adquisición de las imágenes. Esta última mejora incidió probablemente en un aumento del contraste entre la sustancia gris y la blanca cerebrales, aunque este fenómeno no se cuantificó.

### 4.1.3. Adquisición de las imágenes

Una vez inyectado el radiofármaco y transcurrido un tiempo determinado hay que *posicionar* al sujeto cuidadosamente. La comodidad durante la exploración repercutirá en la ausencia de movimientos. Estos movimientos, aún siendo mínimos, pueden producir artefactos e incidir en un empeoramiento de la calidad del estudio. Del mismo modo, si se coloca la cabeza del sujeto de tal forma que no sean necesarias reorientaciones posteriores para la obtención de imágenes en los tres ejes del espacio, conseguiremos un resultado mejor tal y como se demuestra en el análisis del espectro frecuencial de una imagen basal y otra reorientada (**Figura 3-4**). Además, si el posicionamiento se basa en puntos de referencia externos, aumenta la reproducibilidad tanto intra como intersujetos.

En nuestro estudio ni los pacientes ni los controles movieron la cabeza durante la adquisición, tal y como lo demuestra el análisis del sinograma y del linograma de cada exploración. Además las reorientaciones fueron mínimas para obtener cortes transversales, coronales y sagitales. El posicionamiento estricto siguiendo la línea cantomeatal y la fijación cefálica repercutió en la ausencia de reorientaciones.

La *ventana de adquisición* en el presente estudio estaba centrada en 140 KeV (la energía media del  $^{99m}\text{Tc}$ ), tenía una forma simétrica y una amplitud del 20% de la anchura del fotopico. De este modo se adquirían principalmente los fotones del citado fotopico, reduciéndose los resultantes de la radiación Compton. Como los sujetos del estudio eran colaboradores, pudo optarse por este tamaño de ventana siguiendo los criterios que se especificaban en la introducción de este trabajo acerca de que con ventanas pequeñas puede mejorarse la resolución espacial, aún cuando se requiera prolongar la duración del estudio (CARIDE VJ 1990).

El *radio de rotación* fue el mínimo posible usando un colimador de alta resolución. Gracias al uso de una órbita elíptica, se consiguió mantener la media de los 14 cm recomendados desde el centro del cerebro (CARRIL JM 1994).

Como se ha comentado anteriormente, el *colimador* utilizado fue el de alta resolución. El uso de estos colimadores en estudios cerebrales está limitado por el número de cuentas. Con un número de más de 4 000 000 de cuentas en el área cerebral (tal y como se estimó en el análisis previo al estudio), la utilización del colimador de alta resolución resulta válida (JUNI JE 1998).

Para sistemas con una resolución en anchura a la mitad de la altura del perfil de actividad (FWHM) mayor de 10 mm es suficiente una *matriz de adquisición* de 64 x 64 (JUNIEJE 1998). Con nuestra configuración del sistema de adquisición, la FWHM presentaba un valor medio de 4,5 mm. En principio, parecía recomendable la aplicación de una matriz de 128 x 128 por la mejor resolución que podría obtenerse con el tamaño de píxel correspondiente (que estaría alrededor de 3 mm en nuestro caso). Sin embargo ello implicaba obtener un número altísimo de cuentas para mantener la misma estadística de recuento, hecho este que no se consiguió por emplearse una única cabeza detectora. Al no obtenerse suficiente número de cuentas se introducía un importante ruido estadístico con la matriz de 128 x 128. Este fenómeno fue comprobado experimentalmente tal y como se muestra en la **Figura 3-3** (PUCHAL R 1997). Como se observa en la figura, la imagen de 64 x 64 tiene una mejor relación señal / ruido que la obtenida con matriz de 128 x 128. Dichas imágenes se adquirieron a igual distancia y con la misma actividad del maniquí. En el estudio de 1995 del grupo de (KOTZKI PO 1995) se concluía que, con un número de cuentas adquiridas por proyección menor de 100 000 (en nuestro caso resultaron 94 644 cuentas), la matriz óptima es la de 64 x 64 (tamaño de píxel de 6,8 mm) debido al importante ruido estadístico originado.

En cuanto al número de proyecciones, como ya se comentó en la introducción, para una matriz de 64 x 64 se recomiendan 64 proyecciones (CARRIL JM 1994).

El *tiempo de adquisición* empleado en el presente estudio fue de 35 segundos por proyección. Esta duración era posible ya que los pacientes y controles eran sujetos colaboradores. En la práctica clínica diaria es dudosa la aplicación de un tiempo tan largo. El objetivo era aumentar el número de cuentas. No obstante, como se observa en el análisis de las diferencias de número de cuentas entre estudios cerebrales preoptimización (30 segundos / proyección) y los postoptimización (35 segundos / proyección) (**Tabla 3-5**), no hubo diferencias significativas en el número de cuentas global de los estudios con diferentes tiempos. Las diferencias se observaron en las cuentas limitadas al área encefálica, hecho este que tiene más relación con la calidad del radiofármaco que con el tiempo por proyección.

Se eligió la adquisición en modo *parada y adquisición*, en detrimento de la continua. El ahorro de tiempo de esta última (10 %) no era limitante en el estudio por las características poblacionales.



Gracias al esmerado posicionamiento con puntos de referencia externa y a la utilización de un sistema de fijación cefálica, se optó por las *adquisiciones repetidas* (basal / neuroactivación) en días diferentes. De este modo pudo administrarse la misma dosis en las dos exploraciones, haciéndose innecesaria la sustracción de la actividad residual; y eliminado posibles problemas en relación con el conteo. Hay que tener en cuenta que en las dosis fraccionadas 1:3 inyectadas el mismo día: o la dosis inferior no es suficiente para obtener un número adecuado de cuentas, o la superior es excesiva en términos dosimétricos.

Si se pretende optimizar la resolución de las imágenes se tiene que tener en cuenta que los límites de ésta vienen determinados por la resolución planar del sistema. Se puede jugar con los siguientes parámetros que influyen directamente en esta resolución planar: 1) utilización del colimador con la mayor resolución posible, 2) reducción máxima de la distancia entre el colimador y la cabeza, y 3) adecuado tamaño de píxel de la matriz utilizada. Asimismo, si lo que se quiere optimizar es el número de cuentas (para indirectamente obtener una mayor resolución) hay que valorar: 1) la actividad de la dosis administrada, 2) la eficiencia de reconstitución y marcaje, 3) el número de proyecciones, 4) el tiempo de adquisición por proyección, 5) el diseño del colimador, y 6) el número de cabezas detectoras <sup>(CARRIL JM 1994)</sup>.

En lo que se refiere a los *equipos multidetectores* hay que hacer constar que los mismos no tienen *per se* una mayor resolución como erróneamente se cree, aunque en general se obtienen resultados superiores a los de cabezal único. Como se ha comentado en la introducción de la tesis, la resolución tomográfica está en relación con la planar, y ésta es fija para cada cabezal. Lo que sí presentan los cabezales múltiples es la posibilidad de obtener un número mayor de cuentas para cada proyección en el mismo tiempo de adquisición que una gammacámara de cabezal único obteniéndose así un mejor contraste. No obstante, con una meticulosa atención en el proceso de adquisición, pueden obtenerse imágenes de gran calidad con un solo cabezal si se emplea un tiempo de adquisición lo suficientemente largo para obtener un total de  $5 \times 10^6$  cuentas o más <sup>(JUNI JE 1998)</sup>.

En definitiva, la calidad de un SPECT depende del dominio y mejor aprovechamiento (optimización) de todas las variables (tecnológicas o metodológicas) relacionadas con el estudio <sup>(CARRIL JM 1994)</sup>.

En una carta al editor publicada en 1993 por Harris y Godfrey <sup>(HARRIS GJ 1993)</sup> se sugiere que las diferencias en la resolución de la gammacámara tienen poca relevancia en la

cuantificación ya que las regiones de interés son mucho más grandes que la resolución del sistema. Una muy alta resolución no presenta cambios sustanciales cuando los ROI son de gran tamaño. La mayor resolución del PET por ejemplo, no tiene un peso significativo en la calidad de la cuantificación. No obstante, una baja resolución puede influir en el contraste de lesiones de pequeño tamaño ya que puede falsear el verdadero tamaño de la misma <sup>(ROSENTHAL RS 1995)</sup>.

En resumen, los aspectos optimizados en la adquisición del SPECT cerebral fueron el uso de puntos de referencia anatómicos externos con fijación cefálica, la valoración de movimientos mediante linograma y sinograma y el aumento del tiempo por proyección de 30 a 35 segundos. El factor más importante para la mejora de la imagen probablemente ha sido el uso de referencias externas que hacían innecesaria la reorientación y aumentaban la reproducibilidad de los estudios. El aumento del tiempo por proyección no supuso un aumento significativo de la calidad.

#### **4.1.4. Procesamiento de los estudios**

Como se ha comentado en el apartado de resultados, se optó por la reconstrucción por retroproyección filtrada.

El resultado del estudio practicado por nuestro grupo con 17 voluntarios sanos, en el que se comparó las posibles diferencias en la cuantificación relacionadas con el método de procesamiento <sup>(FERNÁNDEZ A 2001)</sup>, puso de manifiesto diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en los valores medios de IAR de los ganglios de la base según el método de reconstrucción empleado. En las regiones corticales no aparecieron diferencias. La explicación de estos resultados podría estar en relación tres factores: 1) dificultades en la delimitación de estructuras de pequeño tamaño (ganglios basales), lo que pudo provocar desplazamientos en la colocación de los ROI interestudios; 2) en el programa de reconstrucción iterativa del que se disponía para realizar el estudio no estaba implementada la corrección por atenuación, corrección que si se aplicó tras la retroproyección filtrada; y 3) el filtro empleado (Metz) tenía características de restauración, por lo que se produjeron modificaciones en la distribución de las cuentas según la profundidad de las estructuras

estudiadas. Esta incertidumbre apoyó la decisión de procesar los estudios mediante el método de retroproyección, con el que se contaba con mayor experiencia.

El *filtro* empleado en la reconstrucción fue el denominado Metz (*FWHM 3,5; orden 8*). Con un elevado número de cuentas ( $N > 100\ 000$  por proyección) la aplicación de un filtro Parzen o Hanning resulta ser lo óptimo <sup>(KOTZKI PO 1995)</sup>. El filtro de Butterworth logra resultados aceptables con bajos número de cuentas. Con un número inferior a 100 000 (en los estudios de esta tesis la media fue de 94 644) se considera adecuado un filtro con características de restauración. Este filtro amplifica las frecuencias correspondientes a los bordes de la imagen (centrales según el diagrama de frecuencias) modificando ligeramente las frecuencias de ruido y de fondo.

El filtrado fue pseudotridimensional mediante la aplicación de un prefiltro en el preprocesamiento de las imágenes. Este filtro fue el mismo que se empleó tras la retroproyección.

La reconstrucción se efectuó en todas las exploraciones con la máxima resolución de píxel, es decir, con un grosor de corte de un píxel. Los cortes seleccionados para el dibujo de las ROI se sumaron de tres en tres una vez finalizada la reconstrucción y la reorientación tal como recomienda el grupo de Juni y cols. <sup>(JUNI JE 1998)</sup> para evitar diferencias de actividad originadas por pequeñas inclinaciones de los planos transversos al cortar estructuras de pequeño tamaño tales como los ganglios de la base. Se puso el máximo cuidado en reconstruir *todo* el encéfalo, procurando no excluir el ápex o el cerebelo en ningún caso.

En cuanto a la *corrección por atenuación*, al no disponer de fuentes externas, no pudo utilizarse el método de corrección mediante transmisión <sup>(BAILEY DL 1987)</sup>. La corrección de la degradación de la imagen por la atenuación de los fotones profundos se realizó mediante el método de Chang <sup>(CHANG LT 1978)</sup>. Este método tiene la limitación de que la corrección en las regiones apicales o caudales, donde es menor el área de cada corte es poco precisa. No obstante, este método es válido sobretudo en estudios repetidos en el mismo sujeto y lo que intentamos demostrar son cambios entre dos estados diferentes. En este caso, las posibles alteraciones metodológicas se producen de la misma manera en los dos estudios, principalmente si se trabaja a partir de índices de actividad relativos intrasujeto / interestudio.

Puede concluirse que en el procesamiento de los estudios es donde se modificaron aspectos más fundamentales durante el proceso de optimización del SPECT cerebral. La

elección del filtro adecuado (Metz 3,5 / 8) probablemente fue el elemento clave de la mejora de la calidad final de las imágenes. Anteriormente existía un suavizado excesivo que impedía la correcta definición de las estructuras corticales y ganglios basales.

La corrección por atenuación aplicada sistemáticamente a todas las exploraciones cerebrales también facilitó la individualización de las estructuras profundas, dando una mayor validez a los valores de cuantificación.

#### 4.1.5. Representación de las imágenes

Como ya se comentó en un apartado anterior, el meticuloso posicionamiento de la cabeza de los sujetos durante el SPECT permitió obtener cortes tomogammagráficos en los tres ejes del espacio sin necesidad de reorientar los estudios tras la reconstrucción. Para no tener la necesidad de reorientar el cerebro según el plano transversal se asumió que la línea intercomisural (definida por RMN) se correspondía con la línea frontooccipital del SPECT cerebral y ésta, a su vez, con la línea que une el canto externo ocular con el conducto auditivo externo. Ciertamente, orientando la cabeza de los sujetos según una línea vertical que uniera las estructuras últimamente citadas, las reorientaciones necesarias fueron mínimas. Sólo en tres casos se modificó la imagen reconstruida según el eje transversal.

En cuanto a la *escala de color*, la elección entre un sistema de representación en una escala de grises o en una escala policromática es un tema controvertido. Hay expertos que justifican y defienden una u otra escala exclusivamente o incluso proponen el uso del gris en imágenes de alta resolución y del color cuando hay mala calidad (mala resolución, conteo bajo, etc.) (CARRIL JM 1994).

Una escala bien diseñada debe permitir una buena visualización de los diferentes tejidos así como de las posibles lesiones sin necesidad de una manipulación excesiva de las imágenes. En el caso que nos ocupa, la escala seleccionada fue la denominada por el fabricante como "*cool*". Esta escala es continua, presentando un cambio de color de violeta a anaranjado aproximadamente al 55-60% de la escala, consiguiéndose de este modo una excelente delimitación entre la sustancia gris y el resto del parénquima. Con esta escala no era necesario modificar el umbral inferior la delimitación de los ROI resultó fácil resiguiendo la línea violeta de separación.

En este contexto puede concluirse que la optimización del procesamiento de las imágenes condujo a cambios en el posicionamiento para evitar reorientaciones y a la utilización de una escala de color que permitía una clara diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca. Estas modificaciones repercutieron notablemente en el resultado final de mejora de las imágenes.

#### 4.1.6. Cuantificación

Tras la optimización de la técnica de SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO y la práctica de las exploraciones a pacientes y controles se procedió a cuantificar el FSCR. Para la citada cuantificación y para la comparación entre los estados basal y de activación se tuvo que optar entre dos métodos: la determinación de IAR mediante la práctica de ROI o la aplicación del denominado "Statistical Parametric Mapping" (SPM).

El SPM es el método de procesamiento aparentemente óptimo para el SPECT cerebral principalmente en términos de número de sujetos analizados y posibilidad de múltiples repeticiones de tareas de activación. Los métodos clásicos de análisis mediante ROI de los estudios de neuroactivación son más lentos de ejecutar, tienen mayor posibilidad de sesgo y en muchas ocasiones son subjetivos (operador-dependientes). Además, el análisis mediante ROI tiene menos poder en distinguir variaciones regionales entre diversas imágenes debido al efecto de dilución dependiente del tamaño de las regiones escogidas (AUDENAERT K 2000).

El SPM constituye una herramienta con una enorme flexibilidad para diseñar experimentos, sin embargo esta flexibilidad hace que su utilización no sea sencilla. Además, concretamente en el SPECT cerebral, el usuario ha de ser consciente de las limitaciones debidas al bajo número de sujetos y que debe centrarse en los resultados significativos y no estar nunca tentado a elucubrar basándose en resultados negativos. El que no se haya encontrado un efecto no permite concluir que no esté allí (ACTON PD 1998). Del mismo modo, el hecho de encontrar un efecto tampoco significa que exista realmente. Hay que tener en cuenta que todo aumento de sensibilidad de una técnica puede repercutir en una disminución de la especificidad. Si el SPM es capaz de responder a cambios mínimos píxel a píxel, se ha de ser muy prudente al dar significación a los mismos. Un estudio de

Kim y cols. <sup>(KIM JJ 2001)</sup> sobre pacientes obsesivos mostró múltiples anomalías en RMN usando el SPM en áreas corticales y subcorticales. Entre ellas había zonas implicadas fisiopatológicamente en el circuito del TOC (frontoorbitarias y tálamos), pero otras que no lo estaban.

El SPM fue diseñado originalmente para el análisis de imágenes procedentes de RMN. La elevada resolución de las RMN permite un análisis píxel a píxel y una comparación estadística convincente. En el SPECT cerebral las imágenes presentan una resolución notablemente menor que las de RMN, por lo que esta comparación píxel a píxel resulta menos exacta.

Como ya se ha comentado anteriormente, el análisis mediante ROI tiene menos poder en distinguir variaciones regionales entre diversas imágenes debido al efecto de homogeneización dependiente del tamaño de las regiones escogidas <sup>(AUDENAERT K 2000)</sup>. Si se enfoca desde el punto de vista contrario, el hecho de que en una región cerebral aparezcan diferencias significativas mediante el estudio con ROI (método robusto aunque con limitaciones) hace que el valor de dichos cambios sea notable. En nuestro estudio han aparecido diferencias en el FSC del núcleo caudado izquierdo entre los estados basal y activado en controles lo que, cuando menos, orienta a un efecto *detectable* de la tarea de neuroactivación con TH.

La delimitación de las *áreas de interés* se realizó de manera manual siempre por el mismo operador ya que el programa de cuantificación semiautomática proporcionado por el fabricante era demasiado cerrado y no permitía hacer coincidir las regiones de interés predeterminadas entre el estudio basal y el de neuroactivación. Además la delimitación de los ganglios basales se tenía que realizar de manera manual por no estar definidas en la plantilla. No obstante los ROI siempre eran los mismos para cada paciente, dependiendo únicamente del operador la colocación sobre el corte cerebral seleccionado.

La cuantificación mediante métodos operador dependientes tiene limitaciones, tal y como demuestra un estudio de van Laere <sup>(VAN LAERE K 1999)</sup> en el que se analizaron las posibles divergencias entre diversos sistemas de cuantificación sobre una misma serie de voluntarios sanos. Este estudio mostró diferencias en la reproducibilidad intra observador 4% y del 1% según se utilizase un método de cuantificación operador dependiente o automático. El grupo de Machlin y cols. <sup>(MACHLIN SR.1991)</sup> también describió que el método automático reducía notablemente la variabilidad de las medidas. En 15 ensayos repetidos,

en los que se midió el valor de las regiones frontales, la varianza fue de 9,35 con el método manual y 0,73 con el automático.

En la cuantificación semiautomática, la elección del *área de referencia* usada para normalizar la actividad de cada región cerebral es muy importante. Los efectos de la elección de la región de referencia (cerebelo o actividad global de un corte medio del cerebro) pueden resultar en discrepancias de los resultados entre diferentes grupos de estudio o, incluso, en el mismo paciente. La elección de la región estándar, dependiendo de las características del grupo que estudiemos, puede reducir estas discrepancias (SYED GMS 1992). Por ejemplo, en pacientes con alteraciones corticales (enfermedad de Alzheimer, procesos vasculares, etc.) pueden resultar dudosamente aplicables índices basados en actividades corticales globales. Recientemente han sido descritas alteraciones en cerebelo de los pacientes afectos de TOC mediante RMN, que podrían influir en los hallazgos de los estudios que comparan a los mismos con sujetos normales (KIM JJ 2001). Del mismo modo se han encontrado variabilidades elevadas (de hasta un 10% en sujetos sanos) en los resultados de cuantificación usando el cerebelo como referencia (BARTENSTEIN P 1997). La causa de esta elevada variabilidad no es clara, pudiendo estar relacionada con problemas relacionados con el efecto de volumen parcial o con el sistema de corrección por atenuación empleado. Estos factores pueden introducir cierta incertidumbre estadística en el valor de actividad obtenido en el cerebelo con respecto a otras regiones de referencia (SAUR HB 1994).

Un ejemplo que ilustra la necesidad de adecuación del área de referencia y las características de los pacientes es un estudio del grupo de Bartenstein y cols. (BARTENSTEIN P 1997) en voluntarios sanos y pacientes con Alzheimer. En el citado trabajo, tras analizar la variabilidad observada entre los valores de FSCR de los sujetos normales según el área de referencia utilizada (córtex global, cerebelo o tálamo), determinaron que en el córtex global eran dónde menos porcentaje de variación aparecía (aproximadamente un 7%). No obstante, como los pacientes que posteriormente analizaron tenían Alzheimer (enfermedad con frecuentes y extensas lesiones corticales) tuvieron que decidirse por elegir el área talámica como referencia. Obviamente, si se estudian pacientes con TOC, en los cuales fisiopatológicamente pueden estar implicados los ganglios basales, no sería lógico emplear los mismos como región de referencia tal y como se ha hecho en otros estudios con diferente patología (TALBOT PR 1994, BARTENSTEIN P 1997).

En nuestro trabajo se confirman los resultados anteriormente descritos ya que observamos que el coeficiente de variación (en pacientes y en controles a nivel basal) era menor si se utilizaba el área cortical global como referencia (8,69%) en lugar del cerebelo (11,48%).

## **4.2. EVALUACIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETO DEL ESTUDIO**

Una vez en condiciones de realizar exploraciones mediante un SPECT cerebral de suficiente calidad, se pasó a practicar estudios a pacientes y controles. Se discuten a continuación los resultados de la batería de pruebas psicológicas, psiquiátricas y de determinación del FSCR.

### **4.2.1. Datos demográficos**

Los 30 pacientes estudiados cumplían los criterios descritos por el DSM-IV <sup>(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION 1994)</sup> para el trastorno obsesivo compulsivo y mostraban clínica lo suficientemente florida para ser atendidos por un servicio psiquiátrico de referencia en el TOC. La inclusión de los pacientes fue realizada de manera consecutiva, lo cual caracteriza el estudio como prospectivo. No se incluyó a sujetos que en la visita realizada por el psiquiatra componente del equipo presentasen sintomatología de esquizofrenia, enfermedades del sistema nervioso central, adicciones a drogas o medicamentos u otras alteraciones físicas o psíquicas significativas. Se excluyeron pacientes de una edad inferior a 18 años. La edad avanzada no fue un motivo de exclusión ya que se supuso la baja incidencia de casos a partir de los 60 años. De hecho en nuestra serie el paciente de mayor edad tenía 50 años.

Se estudiaron también 30 controles sanos voluntarios reclutados entre el personal del Hospital de Bellvitge y familiares o conocidos de los investigadores. La selección



mediante conocidos tiene ventajas e inconvenientes. Al escoger personas conocidas podrían existir sesgos de selección, problema este que se elimina siendo muy riguroso en el aparejamiento con los pacientes. La ventaja de este sistema de conocidos es que en principio se pueden descartar sujetos con antecedentes psiquiátricos o de otro tipo sin necesidad de una exploración psicométrica exhaustiva.

Los controles se aparejaron lo más estrictamente posible con los pacientes en edad, sexo, educación y dominancia manual, procurando que las poblaciones fueran similares. Obviamente, en estos estudios la edad y el sexo deben ser similares para que las posibles variaciones del FSCR no sean explicables por diferencias de género o por alteraciones degenerativas o de desarrollo. Además, es fundamental que el nivel educativo de controles y pacientes sea también parecido ya que de esta forma también será semejante el grado de cumplimiento de la tarea psicométrica de NA <sup>(CATAFAU AM 1994)</sup>. En nuestra serie no se observaron diferencias significativas entre la media de edad ni en el nivel educacional de los pacientes y controles.

En cuanto a la dominancia manual de los sujetos del estudio, no es fácil en ocasiones determinar el hemisferio dominante, sobretodo si realiza actos motores de manera indistinta con diferentes extremidades superiores o inferiores. Afortunadamente todos los sujetos del estudio eran diestros, evitándose así posibles interferencias por lateralización de estructuras dominantes. Esta dominancia manual se determinó en pacientes y controles mediante el "Edinburgh Handedness Inventory" <sup>(OLDFIELD R 1971)</sup>, ó Cuestionario de Dominancia Manual de Edimburgo el cual explora exhaustivamente la lateralización.

En general, el trastorno tiene una prevalencia igual entre hombres y mujeres. No obstante en nuestra serie la distribución de sexos fue la misma en el grupo control y en de los pacientes con TOC (21 mujeres y 9 hombres).

La edad de inicio de la sintomatología obsesivo-compulsiva fue relativamente precoz (18 años), con una también relativamente amplia desviación estándar (7 años). Esto es concordante con los datos epidemiológicos que describen al TOC como un trastorno de inicio infanto-juvenil en el cual entre dos tercios y la mitad de los pacientes refieren los primeros síntomas antes de los 18 años y es poco frecuente el inicio de la clínica después de los 35 años <sup>(VALLEJO J 1998)</sup>. Sin embargo, en algunos trabajos se ha observado que en los varones el inicio de la clínica es más precoz <sup>(ANGST J 1993)</sup>, hecho este que no se confirma en nuestra serie ya que no se observaron diferencias en la media de la edad de inicio entre pacientes masculinos y femeninos (18 años en ambos).

La sintomatología más frecuentemente observada en los pacientes de nuestra serie fue la de agresión / comprobación ya que en 17 sujetos fue el síntoma principal y en 11 estaba presente como secundario. Este hecho también discrepa ligeramente con datos bibliográficos (INSEL TR 1985), en los que el subgrupo clínico más frecuente es el de contaminación / limpieza.

Puede concluirse que los grupos control y de pacientes eran estadísticamente comparables y que no era de esperar la aparición de diferencias explicables por factores demográficos, educacionales o de dominancia manual.

#### 4.2.2. Evaluación psicométrica

En cuanto a la evaluación de la inteligencia general mediante el test del RAPMT, se observaron diferencias significativas entre controles y pacientes. Esta diferencia es de difícil valoración y se explica probablemente por la presencia de ansiedad (véase más adelante) durante la realización de la prueba. Resulta atractivo pensar que en la realización de esta prueba haya un déficit de ejecución relacionado con la presencia del TOC, pero no tenemos suficiente información para extraer esta conclusión. El hecho de que los pacientes tengan como media similar nivel de estudios pero menores valores en el RAMP que los controles, aboga sobre un factor exógeno como motivo las diferencias descritas. Finalmente, y como anécdota, en un caso clínico descrito por Daniele y cols (DANIELE A 1997) (el cual se analizará posteriormente) se relaciona un daño selectivo de los ganglios basales con alteraciones del FSCR frontal y una severa alteración en tests neuropsicológicos como el WCST, fluencia verbal, matrices de Raven y una apraxia de las tareas constructivas. ¿Existe una relación entre el circuito córticoestriatal y la resolución del test de Raven tal y como se sugiere en este estudio anterior y en el objeto de esta tesis?

Se ha descrito que el grado de *ansiedad* puede producir cambios en el FSCR no relacionados con la NA (WARACH S 1987). En nuestro estudio los pacientes y controles difirieron significativamente en los valores de ansiedad (STAI) evaluados inmediatamente antes de la tarea neuropsicológica (puntuación media en los pacientes superior al doble que en los controles). La enfermedad obsesiva se acompaña habitualmente de un grado elevado de ansiedad que posiblemente esté mediado por el sistema límbico o paralímbico (JENIKE MA

<sup>1998</sup>). Lo extraño por lo tanto hubiera sido encontrar puntuaciones bajas de los pacientes en la prueba de STAI.

Alteraciones en el FSCR del cerebelo han sido asociadas con fenómenos relacionados con la ansiedad (<sup>O'CARROLL 1993</sup>), existiendo además referencias sobre cambios en la actividad del cerebelo tras una activación psicológica (<sup>BUSSATTO 1994</sup>). Estos factores apoyan la elección de una actividad global cortical como referencia, tal y como se hizo en este estudio.

Queda por dilucidar hasta que punto esta ansiedad habrá influido en la ausencia de modificaciones del FSCR de los pacientes, sobretodo teniendo en cuenta que aparecieron correlaciones significativas entre el STAI de ansiedad y el FSC del cíngulo a nivel basal, como se explicará más adelante.

La depresión puede enmascarar las alteraciones típicas del TOC, siendo este un factor que explicaría hallazgos de hipometabolismo o hipoperfusión publicados por algunos autores (<sup>SANTOSH PJ 2000</sup>). La captación de <sup>99m</sup>Tc-HMPAO puede estar reducida en pacientes con TOC debido a factores intrínsecos del estriado o por la presencia de síntomas depresivos en los pacientes, no siempre excluidos de los estudios (<sup>SAXENA S 1998a</sup>).

En el presente trabajo los pacientes con TOC no mostraron signos de depresión. Los valores obtenidos con el test de Hamilton mostraron un valor medio de 14, comparable con otros estudios publicados en los cuales los pacientes con TOC se consideraron como no deprimidos (HRDS<16) (<sup>ALPTEKIN K 2001</sup>).

Por último, todos los pacientes mostraron valores elevados (media de 28 y en numerosas ocasiones superiores a 30) en la evaluación de la severidad sintomática de la enfermedad obsesiva mediante el cuestionario Y-BOCS.

En resumen las pruebas psicométricas confirmaron la presencia de la enfermedad obsesivo compulsiva, permitieron descartar la depresión y mostraron diferencias entre controles y pacientes a nivel de ansiedad e inteligencia general de difícil interpretación.

### 4.2.3. Test neuropsicológico de la Torre de Hanoi

En los últimos años un número significativo de estudios neuropsicológicos han sido aplicados a pacientes con TOC (<sup>SAVAGE CR 1998</sup>). En general, estos estudios han sido

consistentes con el modelo frontoestriatal y han suministrado información sobre déficit sutiles y selectivos en las habilidades visuoespaciales, memoria no verbal y funciones ejecutivas. En contraste, la vasta mayoría de los trabajos no han encontrado alteraciones en otros aspectos cognitivos como la inteligencia general verbal o habilidades lingüísticas en general.

Por lo menos han sido identificados dos tipos de aprendizaje de procedimientos. Primeramente, la adquisición o retención de tareas motoras sencillas, tales como las lecturas en espejo o los seguimientos visuales. En segundo lugar, aprendizajes de procedimientos que demandan una mayor implicación cognitiva, tales como la Torre de Hanoi. Este último test es una prueba que clásicamente evalúa la función frontal, la cual está reconocidamente implicada en el razonamiento espacial complejo y que también se emplea en el estudio de la comprensión de tareas. No obstante, si la prueba se presenta a los sujetos de manera repetida, podría considerarse a la TH como una medición del aprendizaje cognitivo de procedimientos. Esto es debido a que, con la práctica, los sujetos aprenden a resolver el problema más eficientemente, reduciendo el número de errores y movimientos superfluos y adoptan estrategias más sofisticadas (COHEN NJ 1985, SAINT-CYR JA 1988, GOLDBERG TT 1990, MATAIX-COLS IN PRESS). Por lo tanto, la TH estudia dos componente cognitivos: tareas de resolución de problemas espaciales, y aprendizaje de la resolución del puzzle a través de la práctica. Algunos autores han propuesto que la versión de tres discos del puzzle (ver material y método) no es una medida pura del aprendizaje de procedimientos, sino simplemente una tarea de solución de problemas. Sumando un cuarto disco al test, quizá se añade la dimensión del verdadero aprendizaje de procedimientos ya que se introduciría un factor de "aprender mientras se hace" (SAINT-CYR JA 1988, GOLDBERG TT 1990).

El test de la TH se ha aplicado a pacientes esquizofrénicos (GOLDBERG TT 1990). Según nuestro conocimiento el presente es el primer estudio en el que se ha establecido una relación entre el TOC y la neuroimagen funcional de activación a través de la citada prueba neuropsicológica. Un estudio previo (LUCEY JV 1997a) puso de manifiesto correlaciones significativas entre la ejecución del test de Wisconsin y el FSC frontal inferior y del caudado izquierdo.

En nuestro trabajo se han encontrado diferencias significativas en la ejecución de la prueba de la TH comparando pacientes y controles. Los pacientes realizaron más reversiones ( $p= 0,038$ ) que los controles pero no más movimientos ilegales ( $p= 0,58$ ). Del

mismo modo, hubo diferencias relacionadas en el tiempo requerido en la ejecución de las dos tandas de movimientos ( $p= 0,047$  y  $p= 0,022$  respectivamente), pero no en el número de movimientos de cada tanda ( $p= 0,356$  y  $p= 0,444$ ).

Por lo menos dos estudios previos han encontrado aumento del tiempo de ejecución de la TH sin diferencias en el número de movimientos en pacientes con TOC con respecto a controles sanos<sup>(VEALE DM 1996, PURCELL R 1998)</sup>, así como disminución global de la capacidad de los sujetos en la resolución del test<sup>(CAVEDINI P 2001)</sup>. Resultados similares se han referido también en otros estudios que analizaban diferentes patologías mediante la TH<sup>(GLOSSER G 1990)</sup>.

Los resultados del análisis del porcentaje de reducción muestran diferencias significativas del número de movimientos global. Los controles redujeron significativamente más que los pacientes los movimientos (17,93% vs 6,06%;  $p= 0,049$ ), pero no el tiempo de ejecución del test (38,03% vs 32,19%;  $p= 0,410$ ). Estos resultados representan diferencias basales en cuanto a la ejecución de la TH entre los dos grupos. En los controles, aunque no hay diferencias significativas en la media de movimientos con respecto a los pacientes, sí que hay una ligera disminución de los mismos en la segunda tanda (en el límite de la significación estadística): ¿aprendizaje?

#### **4.2.4. Evaluación del flujo sanguíneo cerebral regional mediante SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO**

En la presente tesis, y como continuación de la presentación preliminar de nuestro grupo en el año 2000<sup>(MARTÍN COMIN J 2000)</sup>, se han estudiado a 30 pacientes y 30 controles sanos mediante SPECT cerebral con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO en un estado basal y tras NA con TH. No se observaron diferencias significativas del FSCR entre controles y pacientes en estado basal. Durante la estimulación sí hubo diferencias significativas entre controles y pacientes ( $p= 0,039$ ) en el caudado izquierdo. Esta estructura presentó un porcentaje de incremento en los voluntarios sanos del 4,45% desde el estado basal al de activación. No se observó este aumento de actividad en ninguna otra área cerebral ni en los pacientes. Estos cambios tienen localización similar (aunque se describen en pacientes y no en controles) que los descritos por el grupo de Lucey<sup>(LUCEY JV 1997a)</sup> en la misma enfermedad pero con diferente

paradigma de activación. Se estudió la relación entre los errores en la ejecución del test de Wisconsin y las alteraciones del FSCR en pacientes con TOC y controles. En el estudio de Lucey y cols. los pacientes cometieron más errores, perseveraron más en ellos y tuvieron que realizar más intentos para solucionar la prueba que los voluntarios sanos. Los errores de clasificación se correlacionaron significativamente con el FSCR frontal inferior izquierdo y con el caudado del mismo lado. Hay que tener en cuenta que la prueba de Wisconsin estudia predominantemente la función neuropsicológica frontal y que por ello se aplica en pacientes esquizofrénicos. Probablemente los test de Hanoi y Wisconsin midan circuitos neuronales diferentes.

Cabe citar que una prueba similar a la TH, como es la denominada Torre de Londres, ha implicado al córtex prefrontal y el estriado en la planificación y en la selección de movimientos. Un estudio reciente <sup>(DAGHER A 2001)</sup> comparó los patrones de activación neuropsicológica en pacientes con enfermedad de Parkinson y controles sanos usando PET. En los dos grupos se aumentó el flujo cerebral de diversas áreas cerebrales pero, mientras el núcleo caudado derecho se activó en el grupo control, no hizo lo propio en los enfermos con Parkinson. Este patrón guarda una interesante similitud con los resultados obtenidos en nuestro estudio, sobretodo si tenemos en cuenta que, aunque la enfermedad de Parkinson es diferente al TOC, en ella es evidente una alteración primaria de los ganglios basales implicada en su patogenia. Siguiendo en la misma línea, el grupo de Daniele y cols <sup>(DANIELE A 1997)</sup> describe el caso clínico de un paciente parquinsoniano que, a raíz de un accidente vascular cerebral con afectación de putamen izquierdo, desarrolló un progresivo y florido cuadro obsesivo-compulsivo. La citada lesión se objetivó con RNM a los seis meses del comienzo de la clínica motora y a los cuatro del inicio de la clínica obsesivo-compulsiva. El SPECT cerebral de perfusión mostró una considerable reducción del FSCR en las regiones corticales frontales izquierdas y en la totalidad de los ganglios basales también izquierdos incluyendo el tálamo. Los hallazgos del SPECT sugerían una disfunción cortical en relación con un daño selectivo de los ganglios basales. También se objetivó una severa alteración en los tests neuropsicológicos el WCST, fluencia verbal, matrices de Raven y una apraxia de las tareas constructivas.

Como se ha comentado con anterioridad las tareas diseñadas para NA cognitiva obtienen incrementos del FSCR más bajos, del 7% medidos con RMN <sup>(PUJOL J 1996)</sup> y hasta del 2-3% con SPECT <sup>(CATAFAU AM 1994)</sup> que los de NA sensorial o motora (18% o 59% respectivamente según se midan mediante SPECT <sup>(CATAFAU AM 1996, PANTANO P 1992)</sup>, o RMN

(EDELMAN RR 1994). El valor del 4,45% de incremento de actividad obtenido en el presente trabajo con TH en el caudado izquierdo de los voluntarios sanos se asemeja a los descritos en la literatura.

En el aspecto concreto de los estudios de NA mediante SPECT cerebral, cabe plantearse dos cuestiones sobre la posibilidad de dar valor a la cuantificación: 1) ¿es la prueba lo suficientemente sensible para detectar las áreas con aumento de FSCR o metabolismo tras la tarea? y 2) ¿influye la variabilidad intrasujeto en la evaluación de la cuantificación?

El grupo de Rivera-Luna y cols. (RIVERA-LUNA H 1991) propuso un estudio sobre si el SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO era lo suficientemente sensible para identificar la activación de áreas cerebrales durante el paradigma de conflicto atencional de Stroop. Analizaron a 5 voluntarios sanos inyectando  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO a los dos minutos del comienzo de la prueba. El análisis de los cambios regionales se realizó mediante MANOVA para mediadas repetidas. Se observaron cambios significativos con incrementos del 5 al 9,5% en el cíngulo, putamen izquierdo, área precentral izquierda y córtex motor también izquierdo (regiones implicadas en el procesamiento de la nominación del color). También encontraron cambios significativos en el caudado izquierdo, tálamo del mismo lado y temporal derecho. Concluyeron que el SPECT cerebral puede identificar cambios en la perfusión causados por estudios de activación tales como la prueba de Stroop y puede ser utilizado para identificar regiones cerebrales implicadas en la realización de otras tareas cognitivas.

Con respecto a la segunda cuestión antes planteada, el grupo de Mountz y cols (MOUNTZ JM 1992) estudió el efecto de la variabilidad intrasujeto en pruebas repetidas realizando dos SPECT cerebrales con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO separados 48 horas en idénticas condiciones a 7 sujetos normales. Los resultados mostraron una media de diferencias intraregional (36 regiones) en cada sujeto en los dos estudios de 2,4% (rango= 0-6%). Los cambios intraregionales intrasujeto entre los dos SPECT no fueron significativamente diferentes para cada región. Entre sujetos, la variación de cada región expresada como coeficiente de variación, fue como media del 10% (rango= 7-15%). Concluyeron que la relativamente pequeña variación intrasujetos en el FSCR apoya la utilidad del SPECT cerebral con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO en los estudios de activación repetidos (basal / activación). Es poco probable por lo tanto que las variaciones observadas en un retest sean debidas a un artefacto. Otros autores han demostrado variabilidades de hasta el 5% (SMITH GS 1993). En otro estudio relativamente reciente (PODREKA I 1991) se investigó si el cálculo de la captación

cerebral de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO medida con el SPECT era reproducible y si la información cuantitativa en los cambios del FSCR podía ser derivada de esos valores. Se practicaron dos SPECT a 17 sujetos (5 voluntarios y 12 pacientes con enfermedades degenerativas cerebrales) separados por una media de 8 días. La reproducibilidad de la captación regional de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO fue evaluada mediante 17 ROI por hemisferio. Los coeficientes de correlación fueron significativos ( $r= 0,881-0,973$ ,  $p<0,001$ ) en todas las ROI. Este resultado pone de manifiesto que los valores de captación cerebral de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO son altamente reproducibles.

Otro aspecto que se debe analizar es si el orden de las exploraciones (basal y neuroactivación) influye en los resultados. Teniendo en cuenta los resultados del grupo de la Dra. Catafau y del Dr. Lomeña <sup>(CATAFAU AM 1996b)</sup>, específicamente en la NA cognitiva, se obtuvieron los mismos resultados practicando primero el SPECT basal y posteriormente el de activación que a la inversa. No obstante se aconsejaba la aleatorización del orden si se querían evitar errores metodológicos. En el estudio objeto de esta tesis, no solamente se tuvo en cuenta la citada aleatorización, sino que se procuró disminuir la ansiedad anticipatoria de los sujetos debida al desconocimiento de la técnica mostrándoles una exploración *en curso*.

Los ejemplos anteriores muestran la preocupación generalizada que existe sobre los aspectos metodológicos que influyen en la evaluación de los resultados del SPECT cerebral cuantificado en tareas de NA. Es necesaria una validación previa de la técnica antes de plantearse cualquier estudio de este tipo, por lo que la optimización realizada y el rigor metodológico empleado en esta tesis dan más valor a los hallazgos en el FSCR.

En cuanto a la relación entre los valores de FSCR y las variables clínicas, cabe citar que la correlación entre los valores de ansiedad (STAI) y el FSC cingular de los pacientes a nivel basal guarda cierto paralelismo con los resultados del grupo de McGuire <sup>(McGUIRE PK 1994)</sup> en un estudio de provocación de síntomas en pacientes con TOC. El citado autor refirió correlaciones positivas entre los síntomas obsesivo-compulsivos y el FSCR del córtex inferofrontal derecho, estriado, núcleo pálido, tálamo, hipocampo izquierdo y cíngulo posterior. Como conclusión sugirió que la correlación positiva entre la severidad de los síntomas y el FSCR del córtex frontal, estriado, pálido y tálamo podían estar relacionados en la ejecución de movimientos compulsivos, mientras que la correlación positiva con las circunvoluciones del hipocampo y del cíngulo lo estaban con la ansiedad, más que con el TOC *per se*.



La correlación entre los valores de la prueba Y-BOCS de compulsiones y el caudado izquierdo, así como entre la depresión (HRDS) y los lóbulos temporales y supraorbitario derecho son de un significado incierto. Quizás un estudio clínico dimensional relacionado con parámetros de FSCR diera mayor información sobre el tema.

#### **4.3. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN EL TOC Y SU RELACIÓN CON LOS ASPECTOS ETIOPATOGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD**

Los modelos neurobiológicos actuales del TOC y otros procesos relacionados han dado forma a una gran cantidad de resultados de neuroimagen, al igual que la información procedente de otras formas de estudio. Estos modelos se han revisado extensamente en la introducción de la tesis. Los modelos neuroanatómicos del TOC han ido resultando influenciados de forma progresiva por las investigaciones que delinearon la naturaleza de la anatomía y la fisiología corticoestriatal (ALEXANDER GE 1986).

La conjunción de hallazgos de neuroimagen, la hipótesis etiológica de la disfunción del circuito córticoestriatal y las alteraciones de las pruebas neuropsicológicas (principalmente en la valoración de la capacidad ejecutiva) permiten establecer un supermodelo neuropsicológico / funcional / estructural de la etiopatogenia del TOC. Este modelo está brillantemente desarrollado por el Dr. Savage en la obra de Jenike, Baer y Minichiello (JENIKE MA 1998) y se ha explicado exhaustivamente en la introducción de esta tesis.

Los estudios de neuroimagen estructural y funcional han implicado específicamente a los circuitos que conectan el núcleo caudado, el tálamo y el córtex fronto-orbital en la mediación de los síntomas y de los desórdenes cognitivos asociados en el TOC. Este modelo frontoestriatal está cada vez más aceptado por la comunidad científica y ha sido apoyado desde varios frentes, incluyendo la asociación entre TOC y el síndrome de Tourette (PAULS DL 1986, LEONARD HL 1992, RAUCH SL 2001), la corea de Sydenham (SWEDO SE 1994) y la presencia de comportamientos obsesivo-compulsivos en pacientes con afectación de los ganglios basales o lesiones frontoestriatales (CUMMINGS JL 1996).

Aparentemente existe una teórica participación de disfunciones en el núcleo caudado en la etiopatogenia del TOC, quizás dentro del circuito córtex-ganglios basales-tálamo-córtex frontal (BAXTER L Jr 1992, MODELL JG 1989, RAPOPORT JL 1990, WISE SP 1988). Una hipótesis es que el citado núcleo (uno de los ganglios basales implicado en los procesos cognitivos) es hipoactivo, por lo que los pensamientos, sensaciones y/o acciones inútiles generados por el córtex orbital no son normalmente suprimidos. Un cortocircuito de los impulsos orbitocorticales al núcleo pálido y tálamo puede entonces ocurrir, por lo que el "input" talámico incrementado sobre el córtex resulta en un circuito anormal (automultiplicado) (BAXTER LR 1992).

Se han usado métodos de neuroimagen estructurales (TAC o RMN) para el estudio del TOC en los cuales el núcleo caudado tiene relevancia y que se resumen en la **Tabla 4-1**.

**Tabla 4-1.** Hallazgos cuantitativos en caudados mediante neuroimagen estructural de pacientes con TOC. Estudios paciente / control. (Modificado de AYLWARD EH 1996)

Estudio, año	Método de neuroimagen	Nº de pacientes	Hallazgos en caudados
Luxemberg JS 1988	TAC volumen	10 TOC 10 controles	TOC menor tamaño que control
Garber HJ 1989	RMN T1	32 TOC 14 controles	Simetría en señal T1 en controles y TOC
Scarone S 1992	RMN volumen	20 TOC 16 controles	TOC (D) > control (D) TOC (I) = control (I) TOC (I) = TOC(D)
Calabrese G 1993	RMN T1	20 TOC 16 controles	Simetría en señal T1 en controles Asimetría en señal T1 en TOC
Breiter HC 1996	RMN (Provocación de síntomas)	13 TOC 6 controles	Activación córtex orbital bilateral, cíngulo, córtex frontotemporal, ínsula, amígdalas y caudados en TOC
Rosemberg DR 1997	RMN	19 niños TOC 19 controles	Menor volumen de estriado y mayores 3º ventrículos en TOC
Ebert D 1997	RMN espectroscopia	10 TOC 10 controles	Disminución del N-acetilaspártato en el estriado derecho en TOC
Bartha R 1998	RMN espectroscopia	13 TOC 13 Controles	Disminución de N-acetilaspártato en el estriado izquierdo en TOC
Rauch SL 2000a	RMN (Tras cingulectomía anterior)	9 TOC	Reducción significativa del volumen de caudados
Bolton J	RMN	12 TOC	Modificaciones de Colina en caudados

## 150 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

2001	(Tras medicación)		tras medicación
Rauch SL	RMN funcional	10 TOC	Controles activaron el estriado
2001	(Aprendizaje de secuencia implícita)	10 controles	TOC activaron el temporal mesial

TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. SD: desviación estándar. RVSC: ratio ventrículo / sustancia cerebral TAC: tomografía axial computerizada. RMN: resonancia magnética nuclear. T1: secuencia potenciada en T1. NS: no significativo.

Aunque en un metaanálisis realizado por el grupo de Aylward (AYLWARD EH 1996) sobre neuroimagen funcional revisando la literatura (estudios con grupos de control: pacientes [n=105] controles [n=143]) no se encontraron evidencias claras de alteraciones metabólicas o de perfusión en los núcleos caudados (BAXTER LR 1987 and 1988 NORDAHL TE 1989, SWEDO SE 1989, MARTINOT JL 1990, RUBIN RT 1992, HARRIS GJ 1994, PERANI D 1995) (**ver Tabla 4-2**), algunos estudios de SPECT / PET cerebral si que sugieren que en el TOC existe una hiperperfusión cortical y una anomalía en el flujo sanguíneo de los ganglios basales. Se han hallado diferencias significativas a nivel de diversas regiones entre las que estaba incluido el caudado (BENKELFAT C 1990, LUCEY JV 1997b, SAXENA S 2002). Uno de estos estudios observó una perfusión disminuida en el caudado con un radiotrazador, pero perfusión normal con otro (RUBIN RT 1992). Otro de ellos describió un metabolismo normal de la glucosa en el núcleo caudado (detectado con PET) en un estudio (NORDAHL TE 1989), pero posteriormente mostraban el metabolismo aumentado en una publicación posterior (BENKELFAT C 1990).

**Tabla 4-2.** Significación estadística de las medidas relativas de los núcleos caudados mediante SPECT y PET en pacientes afectados de TOC. Estudios paciente / control. (Modificado de AYLWARD EH. 1996)

Estudio, año	Método de neuroimagen	Región de normalización	Nº de pacientes	p
Baxter LR 1987	PET FDG	Media del hemisferio	14 TOC 14 controles	D > 0,2 I > 0,2
Baxter LR 1988	PET FDG	Media del hemisferio	10 TOC 10 controles	D > 0,2 I < 0,2
Nordahl TE 1989	PET FDG	Media del córtex	8 TOC 30 controles	D > 0,2 I > 0,2
Swedo SE 1989	PET FDG	Media del córtex	18 TOC 18 controles	D > 0,2 I > 0,2
Martinot JL 1990	PET FDG	Media del córtex	16 TOC 8 controles	Media de ganglios > 0,2

Benkelfat C 1990	PET FDG	Media del córtex (estudio post tratamiento)	8 TOC 30 controles	D > 0,05 I = <b>0,04</b>
Rubin RT 1992	SPECT HMPAO	Cerebelo	10 TOC 10 controles	D = <b>0,05</b> I > 0,05
	SPECT Xenon-133	Absoluto	10 TOC 10 controles	> 0,05
Harris GJ 1994	SPECT HMPAO	Media del córtex	10 TOC 8 controles	D > 0,2 I > 0,2
Perani D 1995	PET FDG	Media del córtex	11 TOC 15 controles	Media de caudados > 0,2
Lucey JV 1997b	SPECT HMPAO	Cerebelo	15 TOC 15 controles	D < <b>0,05</b> I > 0,05
Saxena S 2002	PET FDG	Media del córtex	25 TOC 16 controles	D < <b>0,05</b> I > 0,05

Nº: número. PET: tomografía de emisión positrónica. FDG: 18-F lfluorodesoxiglucosa. TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. SPECT: tomografía de emisión de fotón único. HMPAO: hidroximetilpropilnaminooxima.

Los estudios de imagen funcional han permitido avanzar en la comprensión de la mediación del circuito orbitofrontal-subcortical en el TOC, no obstante queda mucho por determinar. La heterogeneidad fenotípica de la enfermedad podría explicar muchas de las inconsistencias entre estos estudios de neuroimagen. Se ha sugerido que las alteraciones de este circuito orbitofrontal-subcortical en el TOC pueden ser el resultado de un desarrollo neuroanatómico anormal de estas estructuras o un fallo en la purga de las conexiones neuronales entre estructuras, hecho que ocurre en el desarrollo normal, pero no hay estudios neuroanatómicos post-mortem que lo demuestren (SAXENA S 2000).

La idea de que la función psicológica influye en la función cerebral se ve apoyada por estudios con PET que muestran una normalización del metabolismo en los pacientes con TOC tras el tratamiento adecuado, ya sea farmacológico o conductual (controlando las obsesiones y compulsiones) (BAXTER LR Jr 1992, SCHWARTZ JM 1996). Nuestros resultados de los tests psicométricos y de disminución del FSCR (FERNÁNDEZ A 1998) apoyan esta teoría.

Estudios de activación funcional han observado un incremento en la actividad del caudado derecho en respuesta a provocación de síntomas obsesivo-compulsivos (RAUCH SL 1994, McGUIRE PK 1995)

En contraste con alteraciones definidas en los núcleos caudados de los pacientes con TOC, un aumento de la actividad relativa ha sido descrita en el córtex mediofrontal <sup>(BAXTER L 1992, SWEDO SE 1989, RUBIN RT 1992, MACHLIN SR 1991)</sup>, frontal derecho <sup>(HARRIS GJ 1994, SWEDO SE 1989, NORDAHL TE 1989, BENKELFAT C 1990)</sup>, cíngulo anterior <sup>(SWEDO SE 1989, PERANI D 1995)</sup> y córtex orbitofrontal <sup>(BAXTER LR 1987, NORDAHL TE 1989, RUBIN RT 1992, BENKELFAT C 1990)</sup>. Estos hallazgos son consistentes con teorías sobre anormalidades prefrontales que provocan la disfunción fisiológica y psiquiátrica en el TOC <sup>(BAXTER LR 1991, HOEHN-SARIC R 1994, INSEL TR 1992)</sup>.

En cuanto a la NA mediante una *tarea cognitiva*, Rauch y cols. <sup>(RAUCH SL 1997a)</sup> analizaron los patrones de activación cerebral en pacientes con TOC *versus* controles sanos durante la realización de una tarea de aprendizaje procedural. Observaron que los controles activaban de manera bilateral el estriado inferior, mientras que los pacientes con TOC activaban la región mesial de los temporales y no modificaban la actividad del estriado. Este resultado sugería que en los TOC existe una disfunción córticoestriatal con alteración de los mecanismos involucrados en la memoria explícita.

La hiperfunción frontal está inversamente correlacionada con la ansiedad en los pacientes con TOC <sup>(HARRIS GJ 1994, MACHLIN SR 1991)</sup>, lo cual sugiere que esas observaciones no reflejan únicamente hiperansiedad en los pacientes. Se postula incluso que el TOC refleja un déficit de la regulación frontal-caudado específicamente localizada en el hemisferio izquierdo <sup>(FLOR-HENRY 1990)</sup>. Esta conclusión se basa tanto en el análisis de diversos estudios de neuroimagen como, sobretudo, en técnicas neurofisiológicas tales como el EEG y los potenciales evocados.

Las limitaciones actuales de la neuroimagen, con resultados divergentes entre diversos autores, no permiten asegurar o descartar con certeza la existencia de disfunciones en los núcleos caudados de los pacientes con TOC. Además, los hallazgos de un reciente estudio de familias con la enfermedad confirma que la enfermedad es de condición heterogénea <sup>(PAULS DL 1995)</sup>, y el grado de la anormalidad de los ganglios basales puede diferir en diversos subgrupos, particularmente en relación con la severidad de los signos neurológicos.

Anormalidades sutiles de las conexiones de los ganglios basales con otras regiones, o quizás modulación aberrante entre regiones frontales y ganglios basales, podrían ser un componente de la patogenia del TOC. Sin embargo, estas anormalidades no tienen necesariamente que estar asociadas con el tamaño de los núcleos basales, su actividad metabólica o su flujo sanguíneo, por lo que no serían constatables con RMN, PET o SPECT.

A la vista de lo anteriormente descrito, los resultados del presente trabajo en cuanto a la activación del caudado izquierdo en controles y no en pacientes, proponen una original relación patogénica. Los cambios en el núcleo caudado descritos no demuestran que este núcleo sea anormal en un estado basal, sino que los cambios en el citado núcleo son debidos al resultado real de una provocación. El núcleo caudado se activa normalmente en la neuroactivación con TH en respuesta a una necesidad de reclutar neuronas para el aprendizaje cognitivo del procedimiento. Esta activación no se produciría en los pacientes por una inhibición de la actividad del caudado causada por un estímulo excitatorio desde el córtex frontal, lo cual concuerda con el modelo propugnado en la hipótesis etiopatogénica de Baxter <sup>(BAXTER LR 1990)</sup>.

#### **4.4. VALORACIÓN DE LA CONSECUCIÓN DE LOS OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL**

- *Se ha optimizado la práctica totalidad de los aspectos relacionados con la técnica de SPECT cerebral. Se ha tenido en cuenta tanto el control de calidad de los aparatos y del radiofármaco, como la metodología de adquisición, procesamiento y representación de los estudios. El resultado final ha sido una notable mejora en la calidad de las imágenes.*
- *Se han demostrado influencias del método de procesamiento de las imágenes en la obtención de los índices de actividad regional. La elección del área de referencia cerebelosa o cortical, la delimitación de las áreas de interés y aspectos relacionados con la adquisición o procesamiento de los estudios pueden modificar el valor del cálculo de FSCR. No obstante al estudiar poblaciones de manera homogénea (con los mismos parámetros de estudio en todos los sujetos) pueden minimizarse las posibles variaciones.*

- *La determinación de los IAR en el diagnóstico del TOC con métodos de neuroimagen ha mostrado una relativamente amplia variabilidad de hallazgos en la revisión bibliográfica.*
- *En nuestro estudio no se ha observado diferencias basales en el FSCR entre pacientes afectados de TOC y sujetos normales.*
- *Durante la neuroactivación aparecieron diferencias significativas entre controles y pacientes ( $p= 0,039$ ) en el caudado izquierdo. Esta estructura presentó un porcentaje de incremento en los voluntarios sanos del 4,45% desde el estado basal al de activación. No se observó este aumento de actividad en ninguna otra área cerebral ni en los pacientes.*
- *Se ha observado relación significativa entre el FSCR de algunas áreas a nivel basal y parámetros clínicos evaluados mediante tests psicológicos: cíngulo y ansiedad, caudado izquierdo e Y-BOCS de compulsiones y lóbulos temporales / supraorbitario derecho y depresión.*
- *Las limitaciones de la neuroimagen, con resultados divergentes entre diversos autores, no permiten concluir que existen anormalidades específicas cerebrales en el TOC. No obstante nuestros resultados apoyan la posibilidad de una disfunción del caudado en estos pacientes.*
- *Analizando específicamente el objetivo principal de la tesis, se puede decir que el mismo se ha alcanzado parcialmente. La modificación del flujo sanguíneo cerebral regional en el SPECT cerebral durante la activación se ha observado en los controles, y no en los pacientes con TOC. Esto puede orientar hacia un déficit en el reclutamiento de estructuras cerebrales durante la tarea de NA por parte de los pacientes.*

**En resumen:**

La optimización de la metodología que permite la obtención de estudios de alta calidad y elevado número de cuentas en una cámara de cabezal único, así como el rigor metodológico empleado en la selección de pacientes y controles, en los tests psicométricos y en el procesado de las imágenes; permiten valorar positivamente los resultados obtenidos y extraer las **conclusiones** que se exponen en el siguiente capítulo.



## 5. CONCLUSIONES

---

Para la elaboración de las conclusiones de la tesis se ha tenido en cuenta las hipótesis planteados previamente al estudio tal y como se especifica en el capítulo de introducción.

Según los resultados obtenidos en la presente tesis, se puede concluir que:

- *Las imágenes obtenidas mediante la técnica de SPECT cerebral con gammacámara de cabezal único son válidas para la valoración semicuantitativa del flujo sanguíneo cerebral regional siempre que sea riguroso en la metodología y exista un proceso de validación previo.*
- *Las variaciones en la técnica de procesamiento de las imágenes pueden modificar los resultados obtenidos en la valoración semicuantitativa del flujo sanguíneo cerebral regional.*
- *En los pacientes con trastorno obsesivo compulsivo parece existir una alteración del flujo sanguíneo cerebral en los ganglios basales (déficit de activación objetivado al ejecutar una tarea visuoespacial) que puede evidenciar una disfunción en circuitos neuronales de comunicación entre el córtex prefrontal y las citadas estructuras. Durante la neuroactivación con Torre de Hanoi aparecieron diferencias significativas entre controles y pacientes (con un*

## 2 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

valor de  $p= 0,039$ ) en el caudado izquierdo. Esta estructura presentó un porcentaje de incremento en los voluntarios sanos del 4,45% desde el estado basal al de activación. No se observó este aumento de actividad en ninguna otra área cerebral ni en los pacientes.

- *En las tareas de neuroactivación con Torre de Hanoi no se produce una variación en el flujo sanguíneo cerebral regional relativo del córtex prefrontal en los pacientes.*
- *No existen diferencias entre la distribución del flujo sanguíneo cerebral regional entre voluntarios sanos y pacientes con trastorno obsesivo compulsivo a nivel basal.*
- *Existen correlaciones del flujo sanguíneo cerebral regional entre el estado basal y aspectos clínicos de los pacientes. Estas correlaciones no se objetivan durante la tarea de neuroactivación.*

# 6. BIBLIOGRAFÍA

---

## **Criterios de citación:**

- Las citas bibliográficas se han reproducido según los "uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals" del "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)". Última versión actualizada: 5ª edición de 1997. *JAMA*. 1997;277:927-934.
- Las referencias en el texto se han expresado mediante el apellido e iniciales del primer autor. En la lista de bibliografía, las citadas referencias se han ordenado alfabéticamente.

## **Bases de datos consultadas:**

- *EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Hasta el 4º trimestre de 2002.
- *All EBM Reviews-Cochrane DSR, ACP Journal Club, DARE y CCTR*. Desde 1991 hasta Octubre de 2002.
- *PreMEDLINE y MEDLINE*. Desde 1966 hasta Diciembre de 2002.

### **Buscadores de Internet:**

- Buscadores generales:  
*Google* (<http://www.google.es>), *Altavista* (<http://www.altavista.com>)
- Buscadores de bases de datos médicas:  
*Ovid* (<http://.comb.es/cat/barrimedib/redib/ovid.htm>) y *Pubmed*  
(<http://ncbi.nlm.gov/PubMed>)

### **Limitaciones de búsqueda:**

- Tipo de literatura: revistas de ciencias de la salud y literatura gris (documentación no indexada). Texto completo, resúmenes, artículos de revisión y revisiones de medicina basada en la evidencia.
  - Idioma: inglés, castellano, alemán y francés.
- 
- 

**Adams BL**, Warneke LB, McEwan AJB. Single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *J Psychiatry Neuroscience* **1993**;18:109-112.

**Acton PD**, Friston KJ. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *Eur J Nucl Med* **1998**;25:663-667.

**Alexander GE**, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neuroscience* **1986**;9:357-381.

**Alptekin K**, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E et al. Tc-99mHMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry Res* **2001**;107:51-56.

**American Psychiatric Association**. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ed 4. Washington, DC: American Psychiatric Association, **1994**.

**Andersen AR**, Friberg HH, Schmidt JF. Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and 99mTc-D-L-HMPAO compared to 133-Xenon. *J Cereb Blood Flow Metab* **1988**;8(suppl):69-81.

**Andreasen NC**, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P et al. Hypofrontality in neuroleptic naive patients and in patients with chronic schizophrenia: assessment with Xenon-133 single photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* **1992**;49:943-958.

**Angst J**. The epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B, editors. *Insights in Obsessive-Compulsive Disorder*. New York; **1993**.

**Audenaert K**, Brans B, van Laere K, Lahorte P, Versijpt J, van Heeringen K et al. Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using <sup>99m</sup>Tc-ECD brain SPET. *Eur J Nucl Med* **2000**;27:1800-1808.

**Aylward EH**, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Godfrey D et al. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* **1996**;53:577-584.

**Bailey DL**, Hutton BF, Walker PJ. Improved SPECT using simultaneous emission and transmission tomography. *J Nucl Med* **1987**;28:844-851.

#### 4 SPECT cerebral de neuroactivación con Torre de Hanoi en el estudio del TOC

**Bartenstein P**, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Mösch D. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer disease by SPECT. *J Nucl Med* **1997**;36:1095-1101.

**Bartha R**, Stein MB, Williamson PC, Drost DJ, Neufeld RW, Carr TJ et al. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* **1998**;155:1584-1591.

**Baxter LR**, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* **1987a**;44:211-218.

**Baxter LR**, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH et al. Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **1988**;145:1560-1563.

**Baxter LR**, Schwartz JM, Guze BH, Bergman K, Szuba MP. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: seeking the mediating neuroanatomy. In: Jenike MA, Baer L, Minichiello WE editors. *Obsessive Compulsive Disorder: Theory and Management*. 2nd ed. Chicago, Ill: Mosby; **1990**. p. 167-188.

**Baxter LR**. PET studies of cerebral function in major depression and obsessive-compulsive disorder: the emerging prefrontal cortex consensus. *Ann Psychiatry* **1991**;3:103-109.

**Baxter LR Jr**, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1992**;49:681-689.

**Behar D**, Rapoport JL, Berg CJ. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **1984**;141:363-369.

**Belliveau JW**, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* **1991**;254:716-719

**Benkelfat C**, Murphy DL, Zohar J, Hill JL, Grover G, Insel TR. Clomipramine in the obsessive-compulsive disorder: further evidence for a serotonergic mechanism of action. *Arch Gen Psychiatry* **1989**;46:23-28.

**Benkelfat C**, Nordahl TE, Semple WE, King C, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* **1990**;47:840-848.

**Black A**. The natural history of obsessional neurosis. In: Beech H (dir). *Obsessional states*. London: Methuen, **1974**.

**BOE: Boletín Oficial del Estado**. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. **1993**; núm 114:14346-14362.

**BOE: Boletín Oficial del Estado**. Real Decreto 1841/1997, de 5 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad en medicina nuclear. **1997**; núm 303:37137-37143.

**Bolton J**, Moore GJ, Mc Millan S, Stewart CM, Rosenberg DR. Case study: caudate glutamatergic changes with Paroxetine persist after medication discontinuation in pediatric OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2001**;40:903-906.

**Brady TJ**. Future prospects for MR imaging. *Proc Soc Magn Reson Med* **1991**;1:2.

**Breiter HC**, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1996**;53:595-606.

**Brody AL**, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy versus pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **2000**;84:1-6.

**Busatto GF**, Costa DC, Ell P, Pilowsky LS, David LS, Kerwin RW. Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation: a 99mTc-HMPAO single photon emission tomography (SPET) study. *Psychological Med* **1994**;24:663-672

**Busatto GF**, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET et al. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry Res* **2000**;99:15-27.

**Busatto GF**, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus MF, Rosario-Campos MC et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2001**;40:347-354.

**Calabrese G**, Colombo C, Bonfanti A, Scotti G, Scarone S. Caudate nucleus abnormalities in obsessive-compulsive disorder: measurements of MRI signal intensity. *Psychiatry res* **1993**;50:89-92.

**Caride VJ**, Prokop EK, Lange RC, Barry S, Rzasas PJ. Manual de procedimientos en medicina nuclear. 2ª ed. Barcelona: Salvat Editores S.A.: **1990**.

**Carril JM**, Catafau AM, Roca I, Montz R. Comisión de normalización de la técnica. In: Recomendaciones y guía para la realización del SPECT cerebral. *Rev Esp Med Nuclear* **1994**;13:231-236.



**Catafau AM**, Parellada E, Lomeña F et al. Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium-99m-HMPAO SPECT patterns in young neuroleptic-naive patients with acute disease. *J Nucl Med* **1994**;35:935-941.

**Catafau AM**, Parellada E, Lomeña F et al. Baseline, visual deprivation and visual stimulation 99mTc-HMPAO-related changes in visual cortex can be detected with a single-head SPET system. *Nucl Med Comm* **1996a**;17:480-484.

**Catafau AM**, Parellada E, Lomeña F et al. Assessment of frontal and cingulate blood flow changes during Wisconsin card sorting test by a randomised 99Tc-HMPAO SPECT study in a normal subjects[Abstract]. *Eur J Nucl Med* **1996b**;23:1084.

**Catafau AM**, Lomeña F, Pavía J et al. Regional cerebral blood flow patterns in normal young and aged volunteers: a 99Tc-HMPAO SPET study. *Eur J Nucl Med* **1996c**;23:1329-1337.

**Cavedini P**, Cisima M, Riboldi G, d'Annunzi A, Bellodi L. A neuropsychological study of dissociation in cortical and subcortical functioning in obsessive-compulsive disorder by Tower of Hanoi Task. *Brain and Cognition* **2001**;46:357-363.

**Chang LT**. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* **1978**;25:638-643.

**Christensen KJ**, Kim SV, Dysken MW, Hoover KM. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **1992**;31:4-18.

**Cohen NJ**, Squire L. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* **1980**;210:207-210.

**Cottraux J**, Gerard D, Cinotti L, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D et al. A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Res* **1996**;60:101-112.

**Crespo-Facorro B**, Cabranes JA, López-Ibor Alcocer MI, Paya B, Fernández Pérez C, Encinas M et al. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without chronic tic disorder. A SPECT study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosciences* **1999**;249:156-161.

**Cummings JL**. Obsessive-compulsive behavior in basal ganglia disorders. *J Clin Psychiatry* **1996**;57:495-498.

**Dager SR**, Friedman SD. Brain imaging and the effects of caffeine and nicotine. *Annals of Medicine* **2000**;32:592-599.

**Dagher A**, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* **2001**;124:1020-1032.

**Daniele A**, Bartolomeo P, Casseta E, Bentivoglio AR, Gainotti G, Albanese A et al. Obsessive-compulsive behaviour and cognitive impairment in a parkinsonian patient after left putaminal lesion [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **1997**;62:288-289.

**de Jong BM**, van Royen EA. Uptake of SPECT radiopharmaceuticals in neocortical brain cultures. *Eur J Nucl Med* **1989**;15:16-20.

**de Jonge FAA**, Blokland KAK. Statistical tomographic reconstruction: how many more iterations to go? *Eur J Nucl Med* **1999**. 26:1247-1250.

**Dolberg OT**, Iancu Y, Hendler Y, Sasson Y, Zohar J. Farmacoterapia del Trastorno Obsesivo-Compulsivo. In: den Boer JA, Westenberg HGM editors. *Trastornos del Espectro Obsesivo-Compulsivo*. Amsterdam: Syn-Thesis Publishers; **1997**.

**Dougherty DD**, Baer L, Cosgrove GR, Cassem EH, Price BH, Nierenberg AA et al. Prospective long-term follow-up of 44 patients who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **2002**;159:269-275.

**Ebert D**, Speck O, König A. H-magnetic resonance spectroscopy in obsessive compulsive disorder: evidence for neuronal loss in the cingulate gyrus and the right striatum. *Psychiatry Research: neuroimaging* **1997**;74:173-176

**Edelman RR**, Siewert B, Darby DG. Qualitative <<mapping>> of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* **1994**;192:513-520.

**Edmonstone Y**, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, et al. Uptake of <sup>99m</sup>Tc-exametazime shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* **1994**;90(4):298-303.

**Fernández A**, Mora J, Benítez A, Muñoz A, Puchal R, Alonso P, Vallejo V, Martín Comín J. Changes in regional brain bloodflow (RCBF) in obsessive-compulsive (OCD) patients pre and post treatment. Comparison with normal population [Abstract]. *Eur J Nucl Med* **1998**;25:1077.

**Fernández A**, Martín Comín J, Alonso P, Vallejo J, Puchal R, Castell M. Influencia de la técnica de reconstrucción de estudios cerebrales en el cálculo de índices de actividad regional.[Abstract]. *Rev Esp Med Nucl* **2001**;20:214

**Flor-Henry P**, Yeudall LT, Koles Z, Howath BG. Neuropsychological and power spectral EGG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiatry* **1979**;14:119-129.

**Flor-Henry P**. Le syndrome obsessionnel-compulsif: reflet d'un défaut de régulation fronto-caudale de l'hémisphère gauche? *L'Encéphale* **1990**;16:325-329

**Garber HJ**, Ananth JV, Chiu LC, Griswold VJ and Oldendorf WH. Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **1989**;146:1001-1005.

**George MS**, Ring HA, Costa DC, Ell PJ, Kouris K, Jarrit PH. Neuroactivation and neuroimaging with SPECT. London: Ed Springer-Verlag **1991**:157-171.

**Gilbert AR**, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LD, Narula V, McMaster FP et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking Paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* **2000**;57:449-456.

**Glosser G**, Goodglass H. Disorders in executive control functions among aphasic and other brain-damaged patients. *J Clin & Exp Neuropsychology* **1990**; 12: 485-501

**Gold JM**, Berman KF, Randolph C. PET validation of a novel prefrontal task: delayed response alternation. *Neuropsychology* **1996**;10:3-10.

**Goldberg TT**, Saint-Cyr JA, Weinberger DR, Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by Tower of Hanoi type tasks. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* **1990**;2:165-173.

**Goodglass H**, Kaplan E. Assessment of cognitive deficit in the brain-injured patient. In: M.S. Gazzaniga Ed. *Handbook of behavioral neurology*. New York: Plenum Publishing; **1979**: (Vol 2) 3-22.

**Goodman WK**, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleishmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *Arch Gen Psychiatry* **1989**;46:1006-1016.

**Gur RC**, Gur RE, Resnick SM, Skolnick BE, Alavi A, Reivich M. The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* **1987**;7:173-178.

**Hamilton M**. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Social & Clin Psychology* **1967**; 6:278-296.

**Hamlet:** Acto segundo, escena II, línea 25. Shakespeare, tragedias. Barcelona: RBA eds; **1994**.

**Hansen ES**, Hasselbalch S, Law I, Bolwig TG. The caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder. Reduced metabolism following treatment with paroxetine: a PET study. *Int J Neuropsychopharmacol* **2002**;5:1-10

**Harris GJ**, Pearlson GD, Hoehn-Saric R. Single photon emission computed tomography in obsessive-compulsive disorder [Letter]. *Arch Gen Psychiatry* **1993**;50:498-501.

**Harris GJ**, Hoehn-Saric R, Lewis RW, Pearlson GD, Streeter C. Mapping of SPECT regional cerebral perfusion abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Hum Brain Map* **1994**;1:237-248.

**Harvey N**. Neurological factors in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **1987**;150:567-568.

**Hawkins WG**, Yang NC, Leichner PK. Validation of the circular harmonic transform (CHT) algorithm for quantitative SPECT. *J Nucl Med* **1991**;32:141-150.

**Hines H**, Kayayan R, Colsher J, Hashimoto D, Schubert R, Fernando J et al. Recommendations for implementing SPECT instrumentation quality control. Nuclear Medicine Section - National Electrical Manufacturers Association (NEMA). *Eur J Nucl Med* **1999**;26:527-532.

**Hohen-Saric R**, Pearlson GD, Harris GJ, Machlin SR, Camargo EE. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* **1991a**;148:1243-1245.

**Hohen-Saric R**, Harris GJ, Pearlson GD, Cox CS, Machlin SR, Camargo EE. Fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive-compulsive patient. *Am J Psychiatry* **1991b**;52:131-133.

**Hohen-Saric R**, Benkelfat C. Structural and functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Olivier B. *Current Insights in Obsessive-compulsive Disorder*. New York NY: John V & sons Inc; **1994**. p. 183-211.

**Hoehn-Saric R**, Schlaepfer TE, Greenberg BD, McLeod DR, Pearlson GD, Wong SH. Cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with major depression: effect of treatment with sertaline or desipramine on treatment responders and non-responders. *Psychiatry Res* **2001**;108:89-100.

**Hollander E**, Prohovnik I, Stein DJ. Increased cerebral blood flow during m-CPP exacerbation of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry clin neurosciences* **1995**;7:485-489.

**Hudson HM**, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Transactions On Medical Imaging* **1994**;13:601-609.

**Hugo F**, van Heerden B, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. Functional brain imaging in obsessive-compulsive disorder secondary to neurological lesions. *Depression & Anxiety* **1999**;10(3):129-36.

**Insel TR**, Murphy DL, Cohen RM, Altman I, Kilts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* **1983**;40:605-612.

**Insel TR**, Donnelly TF, Lalakea ML. Neurobiological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **1983b**;18:741-751.

**Insel TR** . Obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **1985**;8:105-117.

**Insel TR.** Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Psychiatry* **1992**;49:739-744.

**Jaszczak RJ,** Chang LT Murphy PH. Single photon emission computed tomography using multi-slice fan beam collimators. *IEEE Trans Nucl Sci* **1979**;26:610-618.

**Jenike MA,** Breiter HC, Baer L. Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. A quantitative morphometric magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* **1996**;53:625-632.

**Jenike MA,** Baer Lee, Minichiello WE editors. *Obsessive-Compulsive Disorders*. 3rd ed. Chicago: Mosby Inc; **1997**.

**Juni JE.** Waxman AD. Devous MD. Tikofsky RS. Ichise M. Van Heertum RL et al. Procedure guideline for brain perfusion SPECT using technetium-99m radiopharmaceuticals. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* **1998**;39:923-926.

**Kelles JW Jr.** SPECT and artifacts: in search of the imaginary lesion [Editorial]. *J Nucl Med* **1991**;32:875-877.

**Kellner CH,** Jolley RR, Holgate RC, Austin L, Lydiard RB, Laraia M et al. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **1991**; 36:45-49.

**Kim JJ,** Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* **2001**;179:330-334.

**Kim MC,** Lee TK, Son BC, Choi CR, Lee C. Regional cerebral blood flow changes in patients with intractable obsessive compulsive disorders treated by limbic leukotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* **2001**;76:249-255

**Kotzki PO**, Mariano-Goulart D, Quinquere M, Lyonnet F, Zanca M, Rossi M. Optimum tomographic reconstruction parameters for HMPAO brain SPECT imaging: a practical approach based on subjective and objective indexes. *Eur J Nucl Med* **1995**;22:671-677.

**Kufferle B**, Brucke T, Topitz-Schratzberger A, Tauscher J, Gossler R, Vesely C et al. Striatal dopamine-2 receptor occupancy in psychotic patients treated with risperidone. *Psychiatry Res* **1996**;68:23-30.

**Kwon JS**, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS, et al. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **2003**;122:37-47.

**Kwong KK**, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **1992**;89:5675-5679.

**Leonard HL**, Lenane MC, Swedo SE, Rettew DC, Gershon ES, Rapoport JL. Tics and Tourette's disorder: a 2- to 7-year follow up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry* **1992**;149:1244-1251.

**Lezak MD**. Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv* **1994**;41:23-55.

**Lezak MD**. Executive functions and motor performance. In: Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, Inc; **1995**. p. 650-670.

**Lomeña F** y Catafau AM. SPECT cerebral: estudios de neuroactivación e intervención farmacológica. *Rev Esp Med Nuclear* **1996**;15:325-333.



**Lucey JV**, Costa DC, Blanes T. Regional cerebral blood flow in obsessive compulsive disordered patients at rest: differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Br J Psychiatry* **1995**;167:629-634.

**Lucey JV**, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ et al. Wisconsin card sorting task errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Br J Med Psychology* **1997a**70:403-411.

**Lucey JV**, Costa DC, Adshead G. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia and post-traumatic stress disorder on 99mTcHMPAO single photon emission tomography (SPECT). *Br J Psychiatry* **1997b**;171:345-350.

**Luxemberg JS**, Swedo SE, Flament MF, Friedland RP, Rapoport J, Rapoport SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative x-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* **1988**;145:1089-1093.

**Machlin SR**, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry* **1991**;148(9):1240-1242.

**MacLean PD**. Brain evolution relating to family, play, and the separation call. *Arch Gen Psychiatry* **1985**;42:405.

**Madsen MT**, Chang W, Hichwa RD. Spatial resolution and count density requirements in brain SPECT imaging. *Phys Med Biol* **1992**;37:1625-1636.

**Maier M**. In vivo magnetic resonance spectroscopy. *Br J psychiatry* **1995**;167:299-306.

**Martín Comín J**, Fernández A, Alonso MP, Benítez A, Puchal R, Vallejo J. 99mTc-HMPAO brain SPECT with stimulation test (Hanoi Tower) in the obsessive-compulsive disorder (OCD) [Abstract]. *Eur J Nucl Med* **2000**;27:1101.

**Martinot JL**, Allilaire JF, Mazoller BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F et al. Obsessive compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* **1990**;82:233-242.

**Mataix-Cols D**. Declarative and procedural learning in individuals with sub-clinical obsessive-compulsive symptoms. **In press**.

**McGuire PK**, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RSJ, Dolan RJ et al. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* **1994**;164:459-468.

**Messa C**, Zito F, Colombo F, Rosseti C, Taddei G, Lucignani G et al. Preliminary evaluation of the rCBF tracer <sup>99m</sup>Tc d,l CB-PAO in human volunteers. In Nicolini M, Bandoli G and Mazzi U editors. *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Verona: Cortina International; **1990**. pp. 699-702.

**Milner B**. Effects of brain lesions on card sorting. *Arch Neurol* **1963**;9:90-100

**Mindus P**, Nyman H, Mogard J. Orbital and caudate glucose metabolism studied by positron emission tomography (PET) in patients undergoing capsulotomy for obsessive-compulsive disorder (OCD). In: Jenike MA and Asberg M editors. *Understanding obsessive-compulsive disorder*. Hogrefe and Huber publishers; **1991**. pp. 52-57.

**Modell JG**, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry clin Neurosciences* **1989**;1:27-36.

**Morris ED**, Fisher RE, Alpert NM. In vivo imaging of neuromodulation using positron emission tomography: optimal ligand characteristics and task length for detection of activation. *Humm Brain Map* **1995**;3:35-55.

**Morris ED**, Fisher RE, Rauch SL. PET imaging of neuromodulation: designing experiments to detect endogenous transmitter release. In: Myers R, Cunningham V, Bailey

D, Jones T, editors. Quantification of brain function using PET. San Diego: Academic Press; **1996**.

**Mountz JM**, Modell JG, Deutsch G, Harris JM. Within-subject test:retest r-CBF variability using Tc-99m HM-PAO brain SPECT [abstract]. J Nucl Med **1992**;33:826.

**Mueller SP**, Pollak JF, Kijewski MF, Holman BL. Collimator selection for SPECT brain imaging: the advantage of high resolution. J Nucl Med **1986**;27:1729-1738.

**Nauta WJH**. The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. J. Psychiatric Res **1971**; 8:167-187

**Neirinckx RD**, Canning LR, Piper IM et al. Technetium-99m D, 1 -HMPAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. J Nucl Med **1987**;28:191-202.

**Nordahl TE**, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen MR. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology **1989**;2:23-28.

**Nycomed-Amersham**. SPC Ceretec. Fecha de aprobación / revisión: Julio de **1998**.

**O'Carroll RE**, Mofoot APR, van Beck M, Dougall M, Murray C, Ebmeir KP et al. The effect of anxiety on the regional uptake of 99mTc-Exametazime in simple phobia as shown by single photon emission tomography (SPET). J Affective Disorders 1993; 28:203-210.

**O'Connor MK**, Vermersch C. Critical examination of the uniformity requirements for single-photon emission computed tomography. Med Phys **1991**;18:190-197.

**O'Connor MK**. Instrument- and computer-related problems and artifacts in nuclear medicine. Semin Nucl Med **1996**;26:256-277.

**Ogawa S**, Lee TM, Kay AR. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA **1990**;87:9868-9872.

**Oldfield R**. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. Neuropsychologia **1971**;9:97-113.

**Pantano P**, Di Piero V, Ricci M, Fieschi C, Bozzao L, Lenzi GL. Motor stimulation response by technetium-99m hexamethyl-propylene amine oxime split-dose method and single photon emission tomography. Eur J Nucl Med **1992**;19:939-945.

**Pauls DL**, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GEP, Cohen DJ. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder: evidence supporting a genetic relationship. Arch Gen Psychiatry **1986**;43:1180-1182.

**Pauls DL**, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry **1995**;152:76-84.

**Perani D**, Colombo C, Bressi S, Bonfanti A, Grassi F, Scarone S et al. [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder: a clinical/metabolic correlation study after treatment. Br J Psychiatry **1995**;166:244-250.

**Piccinelli M**, Pinni S, Bellantuono, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in Obsessive-Compulsive disorder: a metaanalytic review. Br J Psychiatry **1995**;166:424-443.

**Podreka I**, Suess E, Goldenberg G. Initial experience with Technetium-99m HMPAO brain SPECT. J Nucl Med **1987**;28:1657-1666.

**Podreka I**, Asenbaum S, Brucke T, Wenger S, Lang W, Goldenberg G et al. Test-retest results of HMPAO brain uptake [abstract]. J Nucl Med **1991**;32 (suppl) 991.

**Porteus SD**. New applications of the **Porteus** Maze tests. Perceptual & Motor Skills **1968**; 26: 787-98.

**Puchal R.** Filtros de imagen en medicina nuclear. 1ª ed. Madrid: Nycomed Amersham (Amersham Ibérica) Ediciones Eurobook S.L.; **1997**. p. 34-100.

**Pujol J,** Vendrell P, Dens J. Frontal lobe activation during word generation studied by functional MRI. *Acta Neurol Scan* **1996**;93:403-410.

**Purcell R,** Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry* **1998**;43:348-357.

**Rapoport JL.** Obsessive compulsive disorder and basal ganglia dysfunction. *Psychol Med* **1990**;20:465-469.

**Rasmussen SA,** Eisen JL. Clinical and epidemiologic findings of significance to neuropharmacologic trials in OCD. *Psychopharmacol Bull* **1988**;24:466-470.

**Rauch SL,** Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HCR, Savage CR et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* **1994**;51:62-70.

**Rauch SL.** Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder and related disorder. In: Jenike MA. Recent developments in neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry* **1996**;57:492-495.

**Rauch SL,** Savage CR, Alpert NM. Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosciences* **1997a**;9:568-573.

**Rauch SL,** Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* **1997b**;42:446-452.

**Rauch SL**, Kim H, Makris N, Cosgrove GR, Cassem EH, Savage CR et al. Volume reduction in the caudate nucleus following stereotactic placement of lesions in the anterior cingulate cortex in humans: a morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* **2000 a**;93:1019-1025.

**Rauch SL**. Neuroimaging research and the neurobiology of obsessive-compulsive disorder: where do we go from here? *Biol Psychiatry* **2000 b**;47:168-170.

**Rauch SL**, Whalen PJ, Curran T, Shin LM, Coffey BJ, Savage CR et al. Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. *Adv Neurol* **2001**;85:207-224.

**Rauch SL**, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* **2002**;27:782-791.

**Raven JC**, Court JH y Raven J. Raven, Matrices progresivas. Escala superior (adaptación española de APM: Advanced Progressive Matrices). Madrid: TEA ediciones S.A.; **1996**.

**Ring HA**, George M, Costa DC, Ell PJ. The use of cerebral activation procedures with single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* **1991**;18:133-141.

**Rivera-Luna H**, Camargo EE, Sostre S, Hoehn-Saric R, Pearlson GD, McLeod DR et al. [99m]Tc-HMPAO SPECT imaging identifies cerebral activation changes during the Stroop test [abstract]. *J Nucl Med* **1991**;32 (suppl)991.

**Robinson D**, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1995**;52:393-398.

**Ros D**, Juvells I, Pavía J, Falcón C. Tècniques de reconstrucció d'imatges en SPECT. Revista de Física **1995**;1<sup>er</sup> semestre:15-22.

**Rosemberg DR**, Keshavan MS, O'Hearn KM. Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry **1997**;54:824-830.

**Rosemberg DR**, Hanna GL. Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: potential implications for treatment development. Biol Psychiatry **2000**;48:1210-1222.

**Rosemberg DR**, Amposah A, McMillan S, Moore GJ. Increased medial thalamic choline in pediatric obsessive-compulsive disorder as detected by quantitative in vivo spectroscopy imaging. J Clin Neurol **2001**;16:635-641

**Rosenthal MS**, Cullom J, Hawkins W, Moore SC, Tsui BNW, Yester M. Quantitative SPECT imaging: a review and recommendations by the focus committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council. J Nucl Med **1995**;36:1489-1513.

**Rubin D**, Holm S, Friberg L. Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophreniform disorder. A regional cerebral blood flow study. Arch Gen Psychiatry **1991**;48:987-995.

**Rubin RT**, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral Technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched control subjects. Arch Gen Psychiatry **1992**;49:695-702.

**Rubin RT**, Ananth J, Villanueva-Meyer J, Trajmar PG, Mena I. Regional Xenon 133 cerebral blood flow and cerebral Technetium 99m HMPAO uptake in patients with obsessive-compulsive disorder before and during treatment. Biol Psychiatry **1995**;38:429-437.

**Saint-Cyr JA**, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* **1988**;111:941-959.

**Santosh PJ**. Neuroimaging in child and adolescent psychiatric disorders. *Arch Dis Child* **2000**;82:412-419.

**Saur HB**, Bartenstein P, Oberwittler C, Lerch H, Masur H, Schober O. Comparison of D2 receptor binding (I-123 IBZM) and rCBF (Tc-99m HMPAO) in extrapyramidal disorders. *Nuklearmedizin* **1994**;33:184-188.

**Savage CR**. Neuropsychology of OCD: research findings and treatment implications. In: Jenike MA, Baer L and Minichiello WE editors. *Obsessive-compulsive disorders: practical management*, 3rd ed. St Louis, MO: Mosby; **1998**. p. 254-275

**Sawle GV**, Hymas NF, Lees AJ, Frackowiak RSJ. Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* **1991**;114:2191-2202.

**Saxena S**, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **1998a**;173 (suppl):26-37.

**Saxena S**, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S et al. Localized frontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* **1998**;21:683-93.

**Saxena S**, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **2000**; 23:563-586.

**Saxena S**, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Maidment KM, Zohrabi N et al. Differential cerebral metabolic changes with Paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* **2002**;59:250-261.



**Scarone S**, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M et al. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* **1992**;45:115-121.

**Schwartz JM**, Stoessel PW, Baxter LR. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1996**;53:109-113.

**Shallice T**. Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1982**; B289: 199-209.

**Shepp LA**, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Im* **1982**;1:113-122.

**Simon HA**. The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychol* **1975**;7:268-288

**Smith GS**, Martino J, Kramer EL. Test-retest variability of 99mTc-HMPAO SPECT brain perfusion studies in normal human subjects. *J Nucl Med* **1993**;34-36.

**Sopha Medical Systems**. DS7 acquisition guide. **1994**.

**Sopha Medical Systems**. XT processing guide. **1994**.

**Spielberger CD**, Gorsuch RL, Lushene RE. Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (adaptación española del Manual for the State-Trait Anxiety Inventory) Madrid: TEA ediciones S.A; **1982**.

**Stein DJ**, Hollander E, Chan S, DeCaria CM, Hilal S, Liebowitz MR et al. Computed tomography and neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **1993**;50:143-150.

**Stein DJ**, Van Heerden B, Wessels CJ, Van Kradenburg J, Warwick J, Wasserman HJ. Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin auto-receptor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **1999**;23:1079-1099.

**Swedo SE**, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **1989**;46:518-523.

**Swedo SE**, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberg EL et al. Cerebral glucose metabolism in children-onset obsessive-compulsive disorder: revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* **1992**;49:690-694.

**Swedo SE**. Sydenham's chorea: a model for childhood autoimmune non psychiatric disorders [clinical conference]. *JAMA* **1994**;272:1788-1791.

**Syed GMS**, Eagger S, Toone BK, Levy R, Barret JJ. Quantification of regional blood flow (rCBF) using 99Tcm-HMPAO and SPECT: choice of the reference region. *Nucl Med Comm* **1992**; 13:811-816.

**Talbot PR**, Lloyd JL, Snowden JS, Neary D, Testa H. Choice of reference region in the quantification of single-photon emission tomography in primary degenerative dementia. *Eur J Nucl Med* **1994**;21:503-508.

**Thrall JH**, Ziessman HA. *Nuclear medicine: the requisites*. 1st ed. Sant Louis: Mosby; **1995**. p. 267.

**Tippin J**, Henn FA. Modified leukotomy in the treatment of intractable obsessional neurosis. *Am J Psychiatry* **1982**;139:1601-1603.

**Vallejo J**, Berios G. Estados obsesivos. 2nd ed. Barcelona: Ed. Masson; **1995**.

**Vallejo J**. Trastornos obsesivos. In: Vallejo J, director. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 4th ed. Barcelona: Ed. Masson; **1998**. p. 437-451.

**van Laere K**, de Sadeleer C, Dobbeleir A, Bossuyt A, de Deyn P, Dierckx R. Quantification of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO brain SPET in two series of healthy volunteers using different triple-headed SPEC configurations: Normal databases and methodological considerations. Nucl Med Comm **1999**;20:1031-1040.

**Veale DM**, Sahakian BJ, Owen AM, Marks IM. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Psychol Med **1996**;26:1261-1269.

**Verbruggenn AM**. Lipophilic tracers for the study of regional cerebral blood flow. In: Murray IPC, Ell PJ editors. Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; **1994**. p. 468.

**Verhoeff G**, Buell U, Costa DC, Kirsch G, Lottes G, Moretti JL et al. Basics and recommendations for Brain SPECT. Nucl Med **1992**;31:114-131.

**Warach S**, Gur C, Gur RE, Skolnick BE, Obrist WE, Reivich M. The reproducibility of the  $^{133}\text{Xe}$  inhalation technique investing studies: task order and rex related effects in healthy young adults. J Cereb Blood Flow **1987**;7:702-708.

**Ward CD**. Transient feelings of compulsion caused by hemispheric lesions: three cases. J Neurol Neurosurg and Psychiatry **1988**;51:266-268.

**Wechsler D**. Wechsler Intelligence Scale for Children (third edition). UK. Sidcup: The Psychological Corporation Ltd, **1992**.

**Weinberger DR**. Neuroimaging in the postgenome era. Biol Psychiatry **2000**;47:1.

**Wise SP**, Rapoport JL. Obsessive-compulsive disorder: is it basal ganglia dysfunction? In: Rapoport JL, editors. Obsessive-compulsive Disorder in children and Adolescents. Washington DC: American Psychiatric Press Inc; **1988**. p. 327-344.

**Woods SW**, Hegeman IM, Zubal G, Krystal JH, Koster K, Smith EO. Visual stimulation increases Technetium-99m-HMPAO distribution in human visual cortex. J Nucl Med **1991**;32:210-215.

**Zielinski CM**, Taylor MA, Juzwin KR. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatry, Neuropsychology and Beh Neurol **1991**;4:110-126.

**Zohar J**, Insel T, Berman K, Foa E, Hill J, Weinberger D. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: dissociation of central from peripheral and subjective measures. Arch Gen Psychiatry **1989**;46:505-510.