



Savremene dijagnostičke metode u nuklearnoj medicini - detekcija CNS oboljenja PET metodom

Halil Ćorović, Nusret Salkica, Belma Tukić, Elvira Dozo

Klinika za nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCUS

Corresponding author: Halil Ćorović, Klinika za nuklearnu medicinu i endokrinologiju KCUS, Bolnička 25, 7100 Sarajevo, Email: halilcorovic@live.com

Abstract

Nowadays PET is intensively used in the research of different disorders of central nervous system (CNS). A whole series of the positron radiopharmaceuticals has been developed for the noninvasive examination of the brain metabolism of glucose, cerebral blood flow, neurotransmitter systems, usually labeled as ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F . The positron emission tomography (PET) is an important method in the functional imaging of the brain that enables *in vivo* researches of brain functions, and it is possible to research almost every aspect of brain functions due to present-day development. In clinical practice, but in researches, as well, the most used is ^{18}F -fluoro-deoxyglucose (FDG). Physical characteristics enable easier production and usage, and it is used for studying and estimation of disorders of glucose metabolism in many pathological conditions of the brain.

In the past PET was mostly used in the researches because of relatively high cost and complexity of accompanying infrastructure, such as cyclotrons, PET camera and radiochemical laboratory. In the last few years due to the development in the technology and prevalence of PET cameras, PET is more and more used in clinical neurology enabling the better comprehension of the disease and pathogenesis, it facilitates establishing a diagnosis, it enables prognostics following the development of the disease, as well as the response to the applied therapy.

Special advantages of the molecular imaging lie in the fact that sophisticated biological processes and specific ways in certain disease can be explained on cellular and molecular level in human and other living systems. Besides, molecular imaging can provide the information on clinical changes before the pathological factors appear, thus enabling the diagnosis of the disease in the early stages and the help in the therapeutic examinations of many CNS disorders.

Apstrakt

Danas se PET intenzivno koristi u proučavanju različitih poremećaja centralnog nervnog sistema (CNS). Cijeli niz pozitronskih radiofarmaceutika razvijen je za neinvazivno ispitivanje moždanog metabolizma glukoze, cerebralnog protoka krvi, neurotransmiterskih sistema, najčešće obilježeni s ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F . Pozitronska emisijska tomografija (PET) je važna metoda u funkcijskom oslikavanju mozga koja omogućuje *in vivo* ispitivanja moždanih funkcija, a današnjim napretkom moguće je istražiti gotovo svaki aspekt moždanih funkcija. U kliničkom radu, ali i u istraživanjima najčešće se koristi ^{18}F -fluoro-dožoksiglukoza (FDG). Fizičke karakteristike omogućuju lakšu proizvodnju i upotrebu, a koristi se za proučavanje i procjenu poremećaja metabolizma glukoze mnogih patoloških stanja u mozgu.

U prošlosti se PET uglavnom koristio u istraživanjima zbog relativno visokih troškova i složenosti prateće infrastrukture, kao što su ciklotroni, PET kamera i radiohemijski laboratoriji. U posljednjih nekoliko godina, zbog napretka u tehnologiji i rasprostranjenosti PET kamera, PET se sve više koristi u kliničkoj neurologiji omogućujući tako bolje razumijevanje bolesti i patogenezu, olakšava postavljanje dijagnoze, omogućava prognostiku prateći razvoj bolesti kao i odgovor na primijenjenu terapiju.

Posebne prednosti molekularnog imaging-a leže u tome da se sofisticirani biološki procesi i specifični putevi u određenoj bolesti mogu razjasniti na staničnom i molekularnom nivou u ljudskim i drugim živim sistemima. Osim toga, molekularno oslikavanje može pružiti informacije o kliničkim promjenama prije pojave patoloških faktora, omogućujući dijagnosticiranje bolesti u ranom stadiju, i pomoć u terapijskim ispitivanjima mnogih CNS poremećaja.



PET u kliničkoj neurologiji

PET se danas intenzivno koristi u proučavanju različitih poremećaja centralnog nervnog sistema (CNS). Cijeli niz pozitronskih radiofarmaceutika razvijen je za neinvazivno ispitivanje moždanog metabolizma glukoze, cerebralnog protoka krvi, neurotransmiterskih sistema, najčešće obilježenih s ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F . Pozitronska emisijska tomografija (PET) je važna metoda u funkcijskom oslikavanju mozga koja omogućuje in vivo ispitivanja moždanih funkcija, a današnjim napretkom moguće je istražiti gotovo svaki aspekt moždanih funkcija. U kliničkom radu, ali i u istraživanjima, najčešće se koristi ^{18}F -fluorodoksiglukoza (FDG). Njene fizičke karakteristike omogućuju lakšu proizvodnju i upotrebu, a koristi se za proučavanje i procjenu poremećaja metabolizma glukoze mnogih patoloških stanja u mozgu.

U prošlosti se PET uglavnom koristio u istraživanjima zbog relativno visokih troškova i složenosti prateće infrastrukture, kao što su ciklotroni, PET kamera i radiohemijski laboratoriji. U posljednjih nekoliko godina, zbog napretka u tehnologiji i rasprostranjenosti PET kamera, PET se sve više koristi u kliničkoj neurologiji omogućujući tako bolje razumijevanje bolesti i patogenezu, olakšava postavljanje dijagnoze, omogućava prognostiku prateći razvoj bolesti kao i odgovor na primjenjenu terapiju.

Radiološke metode neuroimaging-a su magnetska rezonanca (MRI), kompjutorska tomografija (CT), pozitronska emisijska tomografija (PET) i kompjutorizirana tomografija s jednim fotonom (SPECT) omogućile su neinvazivno identificiranje temeljnih bioloških bolesti CNS-a.

Posebne prednosti molekularnog imaging-a leže u tome da se sofisticirani biološki procesi i specifični putevi u određenoj bolesti mogu razjasniti na staničnoj i molekularnoj razini u ljudskim i drugim živim sistemima. Osim toga, molekularno oslikavanje može pružiti informacije o kliničkim promjenama prije pojave patoloških faktora, omogućujući dijagnosticiranje bolesti u ranom stadiju, i pomoć

u terapijskim ispitivanjima mnogih CNS poremećaja.

Iako postoji nekoliko modaliteta molekularnih imaginga, usredotočit ćemo se na PET/SPECT tehnike zbog njihove velike primjene u kliničkoj neurologiji. PET i SPECT su značajno doprinijeli procjeni fiziološke funkcije i biohemijskih promjena molekularnih ciljeva. Obje tehnike temelje se na mjerenju raspodjele radionuklida, tokom kojeg će se emitirati pozitron ili γ -zrak i tako generirati fotografije. PET i SPECT imaju mnoge prednosti kao što su visoka osjetljivost, dobra prostorna rezolucija i neograničena dubina prodiranja, što dovodi do njihove vitalne uloge u molekularnom snimanju i za pretkliničke i za kliničke studije.

PET bilježi parove visoko-energetskih γ -zraka koji se emitiraju indirektno iz raspada radioizotopa kao što su ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O i ^{18}F koji se apliciraju pacijentu. Pozitroni emitirani iz radioizotopa putuju nekoliko milimetara kroz okolno tkivo, a zatim njihova kinetička energija brzo gubi. Kasnije se polako kreću i stupaju u interakciju s elektronima kako bi generirali dva 511 keV γ -zrake (poznate kao anihilacijsko zračenje) koje putuju u gotovo suprotnim smjerovima. Radioizotopi moraju brzo biti aplicirani pacijentu jer imaju kratak vijek trajanja, odnosno poluvrijeme (vrijeme potrebno za 50% radioaktivnosti na raspadanje) kao što je ^{18}F : $t_{1/2}=109,8$ minuta ili čak ultra- kratki poluživot, kao što je ^{11}C : $t_{1/2}=20,3$ minute i ^{15}O : $t_{1/2}=2,04$ minute. Među svim radioizotopima ^{15}O , ^{11}C i ^{18}F su najčešće korišteni izotopi za snimanje mozga.

Trodimenzionalne slike funkcionalnih procesa u mozgu konačno su konstruirane iz PET detektora kompjutorskom analizom. PET je visoko učinkoviti alat za molekularno snimanje koji se široko koristi u kliničkoj upotrebi, predkliničkim istraživanjima i temeljnim istraživanjima u području neurologije, neuro-onkologije zbog svoje osjetljivosti i neograničene dubine prodiranja. PET skeniranje s metaboličkim tragom [^{18}F] -2-fluoro-2-deoksi-D-glukoze (^{18}F FDG) se koristi u kliničkoj onkologiji za otkrivanje tumora, postavljanje dijagnoze karcinoma i praćenje terapije.

Koristi se u kao važan biomarker karcinoma, jer se može izmjeriti brži metabolizam glukoze u kanceroznim ćelijama u usporedbi s normalnim ćelijama.



PET se također može koristiti za istraživanje poremećaja i bolesti mozga. Zapravo, normalan mozak treba konzumirati veliku količinu glukoze, međutim, u patološkom mozgu, metabolizam glukoze i kisika će se značajno smanjiti.

Stoga, [18F] FDG može biti učinkovit marker za uspješno identificiranje Alzheimerera i rano dijagnosticiranje frontotemporalne demencije. Osim kliničke aplikacije, PET se također može primijeniti u pretkliničkim ispitivanjima za proučavanje farmakologije *in vivo* i malih životinjskih modela. Danas je minijaturni PET skener dovoljno mali za snimanje glodavaca, konstruiran je životinjski PET (RatCAP) koji može omogućiti skeniranje male životinje bez anestezije. Posebno dizajnirani PET skener označava mikroPET i ima prostornu rezoluciju od 1-2 mm.

Tablica 1. Često korišteni radiofarmaci i njihove specifične aplikacije

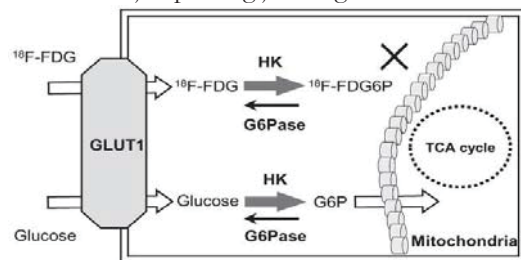
Cerebralni protok krvi	$H_2^{15}O$
Metabolizam kisika	$^{15}O_2$
Metabolizam glukoze	^{18}F -2-deoksiglukoza (18F FDG)
Pobrana dopamina	^{18}F -6-fluorodopa (18F-dopa)
Dopaminski D1 receptori	^{11}C -SCH23390
Dopaminski D2 receptori	^{11}C -racloprid
Centralno vezanje benzodiazepina	3C -flumazenil
Vezanje opioida	3C -diprenorfin
Nakupljanje aminokiselina	3C -metionin
Aktivirana mikroglija	3C (R)-PK11195
Amiloidni plakovi	^{11}C -6-0H-BTA1 (PIB), 18F-Florbetapir

Cerebralni metabolizam glukoze

Porast i opadanje sinaptičke aktivnosti mozga prate proporcionalne promjene kapilarne perfuzije i lokalne potrošnje glukoze.

Gubitak neurona može dovesti i do smanjenja potrošnje glukoze u udaljenim područjima mozga zbog diferencijacije, a isto tako zbog aktivacije aferentnih neurona može doći do porasta potrošnje regionalne glukoze.

S obzirom da je glukoza praktički jedini izvor energije u mozgu (osigurava 95% potrebe ATP) 18F FDG akumulacija je visoka u poređenju s drugim tkivima u tijelu te održava ukupni neurološki integritet kako moždane funkcije, tako i temeljne patologije mozga.



Slika 1. Prikaz ćelijskog metabolizma glukoze i FDG-a

Uticaj na metabolizam glukoze (FDG-a) u mozgu

- Inzulin stimulira 18F-FDG nakupljanje u somatskim ćelijama pa ubrizgavanje inzulina rezultira smanjenim nakupljanjem 18F-FDG u mozgu.
- Benzodiazepani se nekad koriste kako bi se smanjio ulazak RF u smeđe masno tkivo tako da mogu smanjiti nakupljanje FDG-a u mozak.
- Kod novorođenčadi se vidi smanjen metabolizam samo u frontalnim i parijeto-temporalnim kortikalnim područjima, dok u drugim **uptake** je sličan odraslim osobama.
- Starenje također može mjenjati raspodjelu FDG-a.

Poremećaj pokreta

Parkinsonova bolest je gubitak pigmentiranih neurona u substanciji nigri i lokusu ceruleusu, a karakterizira je bradikinezija, tremor i rigidnost.

Taj gubitak pigmentiranih neurona dovodi do smanjene proizvodnje dopamina, redukcije pohrane i disfunkcije nigrostrijatalnog sistema.

PET pruža uvid u proučavanje moždanog metabolizma kod PB, ali i mogućnost ispitivanja dopaminskog sistema, 18F-6-Fluorodopa je jedan od najčešće korištenih spojeva za funkcijsko oslikavanje dopaminskog sistema u poremećajima pokreta.

Terminali dopaminskih neurona vežu 18F-dopu nakon aplikacije, a dopa dekarboksilaza ga konvertira u 18F-dopamin, te potom i u druge metabolite dopamina.

Tako možemo pratiti transport radiofarmaceutika u terminalima neurona, odnosno aktivnost dekarboksilaze i kapacitet pohrane.

Drugim riječima, 18F-dopa PET je *in vivo* pokazatelj funkcije i integriteta presinaptičkih dopaminskih terminala.

PET 18F-dopa je razvijena kao biološki marker stupnja i progresije bolesti kod PB-a. Redukcija u nakupljanju 18F-dopa korelira s postmortalnom gustoćom dopaminskih ćelija u substanciji nigri, ali i sa prosječnim motornim oštećenjem.

Longitudinalno praćenje bolesnika je pokazalo da je prosječna progresija bolesti 9 do 12 % godišnja redukcija u nakupljanju radiofarmaceutika. Čini se da u početku bolesti



postoji pretjerana stimulacija dopaminskih receptora, a kako bolest napreduje, dolazi do smanjenja regulacije i stimulacije.

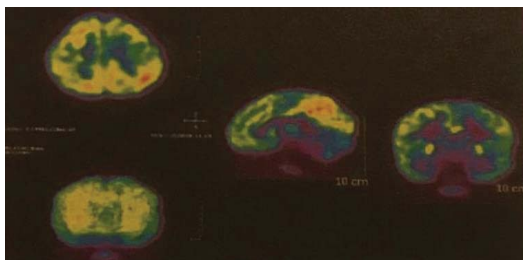
Razlikovanje raznih vrsta parkinsonovih sindroma klinički, posebno u ranim etapama bolesti, je često otežano.

Konvencionalne metode slikovnog prikaza (CT, MR) obično ne otkrivaju odstupanja od normale.

Epilepsija

Epilepsija zahvaća 0,5 do 1% populacije, može uzrokovati žarišne ili generalizirane konvulzije, a najčešće počinje u djetinjstvu. Općenito govoreći, tokom epileptičnog napada dolazi do signifikantnog porasta moždanog metabolizma i protoka krvi. Žarišta parcijalnih napada se mogu detektirati 18F-FDG PET-om, jer su to područja povećanog metabolizma tokom napada, te (u većini slučajeva) smanjenog metabolizma u interiktalnim periodima. Istraživanja su pokazala da se ta područja patološkog hipometabolizma mogu otkriti u 55 do 80% bolesnika s fokalnom EEG patologijom.

MR detektira izvor napada kod većine bolesnika s parcijalnim napadima, 20 – 30% potencijalnih kandidata sa žarišnim epilepsijama imaju normalan MR.



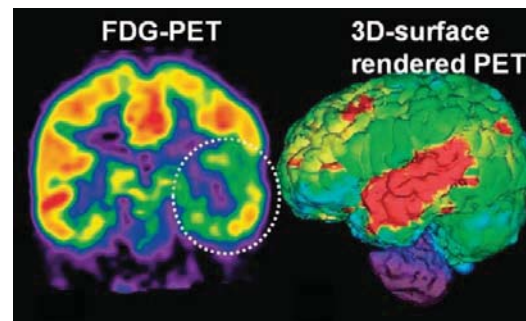
Slika 2. Epilepsija.

U parcijalnim napadima vidljiv je porast metabolizma glukoze i regionalnog cerebralnog protoka u području žarišta. Nakon napada hiperperfuzija i patološki hipermetabolizam se postupno vraćaju na početne vrijednosti ali metabolizma glukoze može ostati povišen 24-48h nakon EPI napada. Pouzdanost precizne lokalizacije se povećala korištenjem (PET/MR) i 3D softvera.

Dijete s izraženom kliničkom slikom trzaja desne ruke i povlačenja desne noge koje nije pokazivalo promjene na EEG-u tokom šest mjeseci praćenja, niti na 24-satnom videomonitoringu, uz uredan

MR nalaz mozga (1,5 T). 18F-FDG hipometabolizam parietalne regije ukazuje na moguće EPI žarište.

PET može smanjiti upotrebu invazivnih EEG pretraga u sklopu preoperativnih lokalizacija epileptogenih žarišta, neki već preporučuju 18F-FDG PET kao dio rutinske preoperativne pripreme, a najkorisniji je u slučajevima gdje je MR uredan. 18F-FDG PET nije toliko učinkovit kod primarno generaliziranih napada. Tokom napada postoji globalni porast cerebralnog metabolizma glukoze, dok je interiktalni metabolički obrazac obično uredan. PET nije od koristi jer se unos radiofarmaka u moždane ćelije događa kroz više minuta nakon intravenske primjene.



Slika 3. FDG-PET nalaz kod jedanaestogodišnjeg pacijenta s lijevostranom temporalnom epilepsijom. Vidi se hipometabolizam u epileptogenoj regiji.

Demencije

Nove spoznaje o patofiziologiji demencija tek zadnjih desetljeća promijenile su praktično višestoljetno uvjerenje da su to bolesti nepoznatoga uzroka, rijetke, da su terapijski rezistentne te da završavaju letalno.

Podatak da oko 50% populacije starije od 85 godina razvije Alzheimerovu demenciju čini ovu bolest najčešćom bolesti starije životne dobi.

Jedna od najvažnijih upotreba pozitronske emisijske tomografije u neurologiji je izučavanje i dijagnosticiranje poremećaja moždanih funkcija u primarnim demencijama, a PET može biti vrlo učinkovito sredstvo za rano dijagnosticiranje i diferencijaciju različitih vrsta demencija. Najbolje su istraženi poremećaji metabolizma glukoze, posebno kod Alzheimerove demencije, a 18F-FDG PET u dijagnostici AD-a je jedna od važnijih pretraga u nuklearnomedicinskom funkcijskom snimanju mozga.

Uz funkcionalne molekularne metode oslikavanje testa je upotreba i morfološkog, strukturnog oslikavanja (CT, MR). Funkcijske i



morfološke metode daju različite i komplementarne informacije, a najbolja je njihova kombinirana istovremena upotreba, posebno izražena u novim hibridnim metodama oslikavanja (PET/CT, MR/CT).

Alzheimerova demencija

Alzheimerova demencija (AD) najčešća je od svih demencija i najviše je istraživana. Nekoliko je hipoteza kojima se nastoji objasniti uzrok bolesti.

Najpoznatija je amiloidna hipoteza, a gomilanje beta amiloidnih plakova u mozgu već je opisao i Alois Alzheimer izvještavajući o prvim prepoznatim bolesnicima. Beta amiloidni plakovi stvaraju se u ekstracelularnim prostorima i u normalnim fiziološkim okolnostima. Beta amiloid je potreban za modulaciju sinaptičke aktivnosti i preživljavanje neurona. Od poznatih beta amiloidnih peptida različitih dužina, beta amiloid 1-40 i beta amiloid 1-42 nakupljaju se u plakovima. Upitno je da li se radi o plakovima različitog sastava ili o različitim stepenima razvoja plakova. Amiloidni plakovi mogu se nakupljati i u zidovima malih krvnih žila mozga, a taj proces se naziva amiloidna angiopatija.

Vrlo je poznata i tzv. holinergična hipoteza koja je osnova danas dostupnih terapija za AD, a tvrdi da je uzrok AD-a reducirana sinteza neurotransmitera acetilholina. Djelomična učinkovitost takvih terapija razlog su slabije prihvaćenosti te hipoteze. Opisivani su drugi holinergički efekti, npr. generalizirana neuroinflamacija kao posljedica masivnog taloženja amiloida.

Što ranije postavljanje tačne dijagnoze AD jedan je od primarnih ciljeva. Kriteriji za dijagnozu AD precizno su definirani i zahtijevaju dokaz progresivnog i hroničnog kognitivnog deficita kod sredovječnih i starijih bolesnika bez jasno prepoznatljivog uzroka.

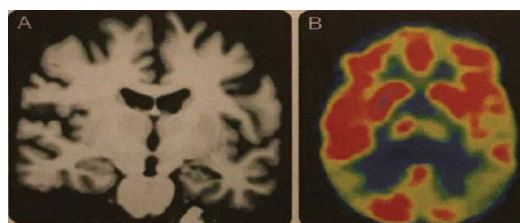
Posebno je otežano postavljanje dijagnoze kod bolesnika s blagim kognitivnim oštećenjima, a upravo to PET studije mogu pomoći u postavljanju dijagnoze i razjašnjavanju mehanizama koji su u podlozi poremećaja. Potreba za što ranijom dijagnozom AD-a postala je još važnija uvođenjem novih lijekova za AD u svakodnevnu praksu. Najveća je korist novih terapija u samim počecima bolesti, a pokusi s inhibitorima kolinesteraze pokazali su da je moguće odgoditi degradaciju kognitivnih sposobnosti kod AD pacijenata.

Studije su pokazale da upotreba isključivo morfoloških metoda snimanja mozga (CT, MR) nije dovoljna. Takve su pretrage svakako od koristi kod pacijenata suspektnih na AD, i pomažu u detekciji lezija druge etiologije, koje

su prisutne kod 5% AD pacijenata. Međutim, najčešće je nalaz u granicama normale.

Velika multicentrična studija je pokazala da je kod pacijenata kod kojih je dijagnosticirana vaskularna demencija, ista bila prisutna kao isključivi uzrok bolesti kod samo 30 posto slučajeva, dok je većina pacijenata (55%) imalo AD, što je i patohistološki dokazano.

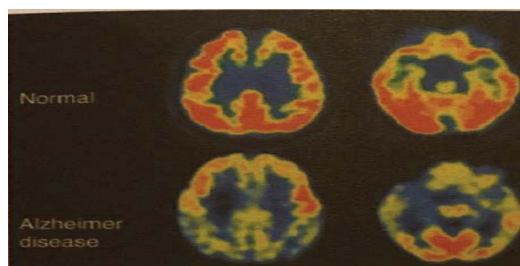
Već su prve studije poremećaja metabolizma glukoze pokazale 20%-tnu redukciju ukupnog moždanog metabolizma kod pacijenata s AD, a isticao se obostrano smanjen metabolizam parijetalnih i temporalnih režnjeva. Obostrani patološki hipometabolizam parijetalnih i temporalnih režnjeva tipičan je metabolički obrazac koji reprezentira pojavu AD, a parijetalni hipometabolizam može biti posebno naglašen kod pacijenata mlađih od 65 godina.



Slika 4. Bolesnik s AD: MR bez značajnijih morfoloških promjena (A), a FDG PET-om se registrira hipometabolizam temporoparietalnih regija, izraženo lijevo (B).

Kod pacijenata s AD-om obim i intenzitet hipometabolizma korelira s težinom bolesti. Uzrok zahvaćenosti i intenziteta hipometabolizma kod AD-a vjerojatno je kombinacija neuronalnog gubitka i smanjene sinaptičke aktivnosti.

Radovi pokazuju da je osjetljivost 18F FDG PET-a u detekciji AD od 94% do 100%, a specifičnost od 73 % do 97%.



Slika 5. Fiziološki metabolizam FDG-PET-a (A) i izražen hipometabolizam temporoparietalnih regija kod bolesnika s uznapredovalom AD(B).

Meta analize istraživanja s patohistološkom potvrdom pokazale su osjetljivost od 92%, a specifičnost od 71%.



Velika multicentrična studija pokazala je osjetljivost u dijagnostici AD od 95%, specifičnost od 71%, a ukupnu pouzdanost od 89%.

Zbog visoke dijagnostičke pouzdanosti koja se kreće od 86% do 100% 18F-FDG PET je prepoznat kao jedna od najvažnijih dodatnih metoda u kliničkoj dijagnostici demencija.

Neurofarmakologija

PET omogućuje korištenje in vivo tehnika za proučavanje farmakodinamike i biodistribuciju novih agensa, npr. sposobnost lijeka da prođe kroz hematoencefalnu barijeru i veže se za specifične receptore u mozgu.

Studija o potpunosti receptorskih mjesta pruža informacije o potrebnoj dozi ispitivanog lijeka, njegovoj farmakokinetici, te određivanju optimalne doze.

Zaključci

- PET danas ima ključnu ulogu u kliničkim i istraživačkim programima bolesti i poremećaja CNS-a. Koristan je u početnoj dijagnozi bolesnika koji imaju neke neurološke simptome u utvrđivanju najboljeg toka liječenja, a kasnije je važan u ispitivanju odgovora na terapiju.
- Cijeli je niz PET radiofarmaceutika koji su u razvoju ili već dostupni te mogu dati važne odgovore o patofiziološkim procesima u mozgu. Uvođenje novih radiofarmaceutika i novih terapija dodatno će unaprijediti upotrebu PET funkcijskog oslikavanja mozga u kliničkoj neurologiji.
- Potencijalni budući razvoj PET-a u kliničkoj neurologiji svakako uključuje što precizniju preoperativnu detekciju i lokalizaciju žarišta epileptičkih napada, naročito kod pacijenata s dvoznačnim MR nalazima; a jedna od vjerovatno najvažnijih upotreba će biti rano i presimptomatsko dijagnosticiranje osoba s rizikom za razvoj neurodegenerativnih poremećaja kao što su AD i PB.

Reference

1. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47:462-6; 1996.
2. Aisen PS. The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 1:279-84; 2002.

3. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, et al. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. *Am J Psychiatry* 159:738-745; 2002.
4. Anbisi D, Borroni B, Franceschi M, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62:1728-1733; 2005.
5. Bacsakai BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Imaging amyloid-beta deposits in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:1035-41; 2002
6. Barrington SF. Clinical uses of PET in neurology. *Nucl Med Commun* 21:237-40; 2000.
7. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, et al. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol* 51:1198-1204, 1994.
8. Bowcardi M, Penmanen C, Laakso MP, et al. Amygdaloid atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 335:139-143, 2002.
9. Bocti C, Swartz RH, Gao F-Q, et al. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 36:2126-2131, 2005.
10. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 343:450-456, 2000.
11. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1991.
12. Brooks DJ. Positron emission tomography studies in movement disorders. *Neurosurg Clin North Am* 9:263-82; 1998.
13. Brooks DJ. Imaging end points for monitoring neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53(suppl 3):S110-18; 2003.
14. Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 184 (suppl 1):S68-S79, 2003.
15. Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 43(12 suppl 6):S6-16; 1993.



16. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. *In-vivo measurement of activated microglia in dementia. Lancet* 358:461-7; 2001.
17. Cherry SR, Phelps ME. *Imaging brain function with positron emission tomography. In: Toga AW, Mazziotta JC, eds. Brain Mapping-The Methods. San Diego: Academic Press, 191-222; 1996.*
18. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al: *Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA* 305:275-283, 2011.
19. Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, et al: *Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. Acta Neurol Scand* 116:37-42, 2007.
20. Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al: *Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Brain* 130:1159-1166, 2007.
21. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, et al. *Combined evaluation of FDG-PET and MRI improves detection and differentiation of dementia. PLoS ONE. 6:e18111; 2011.*