

Nuklearnomedicinske preiskave pri diagnosticiranju demence in parkinsonizmov

Nuclear Medicine Investigations in Dementia and Parkinsonism

Tomaž Rus,¹ Jan Jamšek,² Rok Berlot,¹ Katarina Šurlan Popovič,³ Marko Grmek,² Maja Trošt^{1,2,4}

¹ Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinika za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

⁴ Katedra za nevrologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Tomaž Rus, e: tomaz.rus@kclj.si

Ključne besede:

metabolizem možganov; scintigrafija dopaminskega prenašalca; ¹⁸F-FDG PET možganov; amiloidni PET možganov; neurodegenerativne bolezni

Key words:

brain metabolism; dopamine transporter scintigraphy; brain ¹⁸F-FDG PET; brain amyloid PET; neurodegenerative disorders

Prispelo: 15. 3. 2019

Sprejeto: 6. 9. 2019

Izvleček

Neurodegenerativne bolezni možganov, ki se klinično izrazijo kot demenca ali parkinsonizem, postajajo s staranjem prebivalstva vse pogostejše. Zgodnja in pravilna postavitev diagnoze je pomembna zaradi izključevanja ozdravljivih vzrokov, ustreznega simptomatskega zdravljenja, socialnih ukrepov in vključevanja bolnikov v klinične raziskave. Povsem dokončno diagnozo večine neurodegenerativnih bolezni možganov lahko postavimo le na podlagi patohistološkega vzorca možganovine. Za živa pa so nam v veliko pomoč funkcijske nuklearnomedicinske preiskave, s katerimi lahko prikažemo spremenjeno področno presnovo možganov, motnje na ravni neurotransmitrskih sistemov in patomorfološki substrat bolezni – tj. kopičenje patoloških beljakovin. Glede na značilne spremembe regionalne presnove možganov, ki jih preučujemo s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) možganov z radioaktivnim fluorom (¹⁸F) označene deoksiglukoze, lahko razlikujemo med Alzheimerjevo boleznijo, demenco z Lewyjevim telesci, frontotemporalno demenco in redkejšimi vzroki kognitivnega upada ter med Parkinsonovo boleznijo in drugimi neurodegenerativnimi parkinsonizmi. Z ugotavljanjem integritete dopaminergičnega sistema (npr. scintigrafijo dopaminskega prenašalca, DaTSCAN) lahko razlikujemo med neurodegenerativnimi parkinsonizmi in drugimi možnimi vzroki težav. Amiloidni PET možganov nam prikaže prisotnost in značilno razporeditev čezmernega kopičenja amiloida pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo že pred pojavom kliničnih znakov bolezni. V prispevku predstavljamo nuklearnomedicinske preiskave, obravnavamo indikacije in značilne spremembe ter omejitve teh preiskav pri diagnosticiranju neurodegenerativnih bolezni možganov.

Abstract

The incidence of neurodegenerative brain disorders presenting as dementia or parkinsonism is increasing with population aging. Early and correct diagnosis is essential for the exclusion of potentially curable causes, to optimize symptomatic treatment, social care and to select patients for clinical trials. Final diagnosis of most neurodegenerative brain diseases can only be made by histopathological examination of the brain tissue. However, functional nuclear-medicine investigations contribute greatly to the diagnosis *in vivo*. Changes in regional brain metabolism, neurotransmitter system dysfunction and misfolded protein deposition can be observed. Based on specific changes in regional brain metabolism measured with ¹⁸F-FDG PET, we can distinguish between Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, and between Parkinson's disease and other neurodegenerative parkinsonisms. Dopaminergic system imaging (e.g. dopamine transporter scintigraphy, DaTSCAN) enables us to discriminate neurodegenerative parkinsonism from alternative causes. Excessive deposition of amyloid-β, a pathological hallmark of Alzheimer's disease, can be identified by amyloid PET already in preclinical subjects. Nuclear medicine imaging methods, indications, characteristic findings and limitations of these investigations in neurodegenerative brain disorders are presented in this article.

Citirajte kot/Cite as: Rus T, Jamšek J, Berlot R, Šurlan Popovič K, Grmek M, Trošt M. [Nuclear Medicine Investigations in Dementia and Parkinsonism]. *Zdrav Vestn.* 2020;89(3–4):203–22.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2935

1 Uvod

Bolezenske procese živčevja, za katere je značilno napredujoče propadanje nevronov, poimenujemo s skupnim izrazom neurodegenerativne bolezni. Klinično se neurodegenerativne bolezni možganov najpogosteje izrazijo s kognitivnim upadom in/ali z motnjami gibanja (1). Njihov skupni patogenetski mehanizem je kopičenje patoloških beljakovin v živčevju, ki poškodujejo nevrone in njihove povezave (2).

Dokončno diagnozo neurodegenerativnih parkinsonizmov lahko postavimo na podlagi patohistološkega pregleda vzorca možganovine po bolnikovi smrti. Za živa pa diagnoza sicer temelji na klinični sliki, pomagamo pa si lahko z izvidi slikovnih preiskav. Pri diagnosticiranju demenc se vse bolj uveljavljajo biološki označevalci, s pomočjo katerih lahko že za živa dokažemo patološke procese v možganih. Tako poznamo označevalce neurodegeneracije, kopičenja patoloških beljakovin – amiloida beta in beljakovine tau (3).

Pravilna in zgodnja klinična diagnoza je pomembna, saj so od nje odvisni izbira zdravljenja, napoved izida, dolgoročni načrti bolnika in svojcev in nenazadnje izbor ustreznih bolnikov za raziskave, kar lahko pomembno prispeva k uspehu kliničnih raziskav (4,5). Poleg kliničnega nevrološkega in nevropsihološkega pregleda, laboratorijskih preiskav krvi in likvorja, strukturnega slikanja in v nekaterih primerih nevrofizioloških preiskav pri postavitvi diagnoze pomagajo tudi funkcijske slikovne metode. S pozitronsko emisijsko tomografijo (PET)

uporabo fluorodeoksiglukoze, označene z radioaktivnim fluorom (^{18}F -FDG), lahko preučujemo presnovo oziroma sinaptično aktivnost možganov in s tem dokažemo morebitno neurodegeneriranost v možganih. Druge funkcijske slikovne preiskave lahko prikažejo integriteto neurotransmitrskih sistemov (npr. scintigrafija dopaminskega prenašalca ali dopaminskih receptorjev) ali pa kopičenje patoloških proteinov (npr. amiloida beta in beljakovine tau) (6). Možgansko aktivnost lahko posredno preko sprememb možganskega pretoka preučujemo tudi s funkcijskim magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) ali s perfuzijsko scintigrafijo.

Prispevek vsebuje pregled slikovnih metod, predvsem nuklearnomedicinskih funkcijskih preiskav, ki jih uporabljamo pri diagnosticiranju neurodegenerativnih bolezni možganov, ki jih na podlagi prevladujočih simptomov delimo v dve skupini: demenca in parkinsonizmi (1).

1.1 ^{18}F -FDG PET možganov

Preiskava PET možganov s ^{18}F -FDG (^{18}F -FDG PET) je nuklearnomedicinska slikovna metoda, ki se v klinični praksi najpogosteje uporablja pri diagnosticiranju onkoloških, vnetnih in infekcijskih ter kardioloških bolezni (7), v zadnjem desetletju pa je postala zlati standard tudi pri diagnosticiranju neurodegenerativnih bolezni možganov (8-10).

Radiofarmak ^{18}F -FDG je strukturni analog glukoze, ki je glavni energijski substrat možganskih celic. Kopičenje

^{18}F -FDG v možganih je posledica visokega privzema glukoze v nevronih in astrocitih. Po privzemu v možganske celice se ^{18}F -FDG fosforilira z encimom heksokinaze. ^{18}F -glukoza-6-fosfat se dalje ne presnavlja in ostane ujet v celicah, kar nam omogoča prikaz presnovne aktivnosti možganovine z uporabo PET. Privzem ^{18}F -FDG v možganovini je tesno povezan z nevronske sinaptično aktivnostjo zlasti v področju sive možganovine in bazalnih ganglijev ter predstavlja presnovno aktivnost možganov (11). Pri bolnikih z nevrodegenerativnimi boleznimi se funkcijske spremembe na ^{18}F -FDG PET možganov navadno pojavijo več let pred vidnimi znaki atrofije pri strukturnem slikanju možganov z računalniško tomografijo (CT) in MRI tomografijo (12).

^{18}F -FDG PET možganov v klinični praksi uporabljamo pri diagnosticiranju demenc oziroma kognitivnih motenj (8,10) in parkinsonizmov (9), pri katerih lahko razločimo številne za določen sindrom specifične vzorce kopičenja ^{18}F -FDG, povezane s klinično sliko. Vloga CT pri ^{18}F -FDG PET je pomembna zlasti za korigiranje atenuacije PET-slik, hkrati pa nam omogoča anatomsko koregistracijo; v ta namen uporabljamo t. i. lokalizacijski ali nizkodozni CT. Vse sodobne PET/CT naprave omogočajo tudi zajem CT slik v diagnostični kakovosti, čeprav je glavni namen ^{18}F -FDG PET preiskave opredelitev delovanja posameznih področij možganov. Vloga diagnostičnega CT pri teh boleznih pa se omejuje predvsem za izključitev drugih bolezenskih stanj (npr. možganskih tumorjev).

^{18}F -FDG PET možganov v Sloveniji izvajamo v skladu s smernicami Evropskega združenja za nuklearno medicino (*angl.* European Association of Nuclear Medicine, EANM) (13). Bolniki morajo biti pred preiskavo obvezno vsaj štiri ure tešči, morajo biti zmožni sodelo-

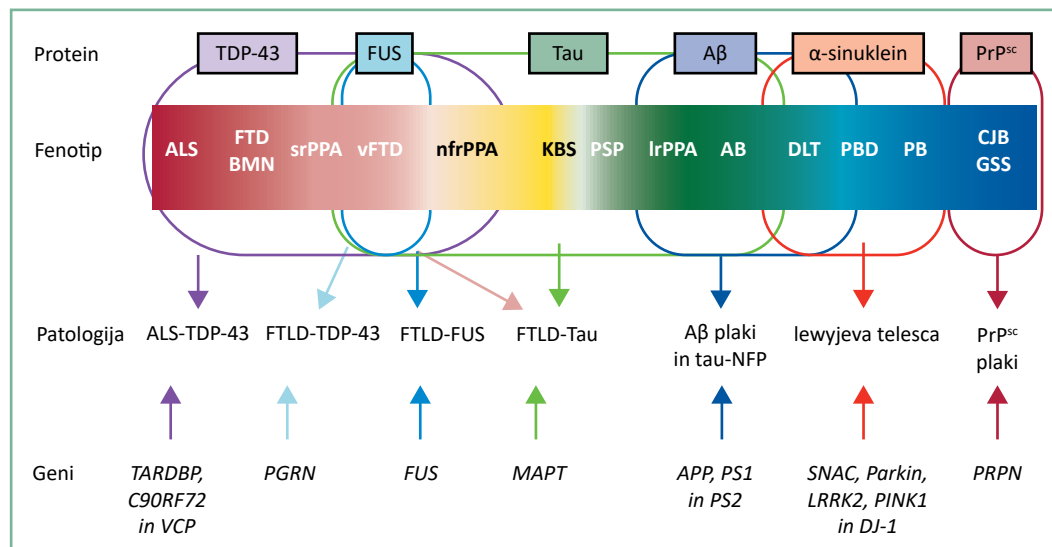
vanja (tj. mirno ležati vsaj 45 min) in ne smejo imeti hude klavstrofobije.

Za optimalno izvedbo preiskave je ključno, da je raven krvnega sladkorja (KS) pred vnosom ^{18}F -FDG ustrezno urejena. Naš center je mejo določil < 10 mmol/l, smernice pa priporočajo mejo KS < 160 mg/dl, kar znaša približno 9 mmol/l (13). Visoka raven KS namreč zmanjša privzem ^{18}F -FDG v možganovini, zaradi česar so lahko končne PET slike slabše kakovosti za diagnostične namene. Pri ravni KS > 10 mmol/l se preiskava lahko izvede ob ustrezni pripravi bolnika s kratko delujočim inzulinom.

Po intravenskem vnosu radiofarmaka morajo bolniki 30 minut mirno ležati v zatemnjenem prostoru z odprtimi očmi (13), čemur sledi slikanje, ki traja 10–15 min. Za optimalni izvid preiskave je priporočljivo, da ga skupaj pripravita specialist nuklearne medicine in nevrolog.

1.2 Slikovni prikaz integritete dopaminergičnega sistema

Poleg sprememb presnove možganov lahko pri nevrodegenerativnih boleznih z nuklearnomedicinskimi slikovnimi metodami ugotavljamo tudi integriteto dopaminergičnega sistema. Pri parkinsonizmih propadajo dopaminergični nevroni v substanci nigri, katerih živčni končiči projicirajo v striatum. Upad dopaminergičnih nevronov in s tem povezano presinaptično okvaro dopaminergičnega sistema lahko za živa prikažemo z radiofarmaki, ki se vežejo na presinaptične nevrone v striatumu oz. jih ti selektivno privzemajo (14). Z radiofarmakom ^{18}F -fluorodopa prikažemo aktivnost dopa-dekarboksilaze ter zmožnost shranjevanja dopamina v presinaptičnih nevronih (14). Podoben podatek o stanju presinaptičnega dopaminergičnega sistema dobimo pri



Slika 1: Genetski, patološki in klinični kontinuum neurodegenerativnih bolezni – proteinopatij. Prikazane so bolezni, ki jih povežemo s posameznimi proteini, patološkimi substrati in geni, ki posredno ali neposredno vplivajo na odlaganje posameznega proteina v možganovini. Razvidno je prekrivanje proteinopatij pri različnih kliničnih sindromih. ALS – amiotrofična lateralna skleroza. FTD BMN – frontotemporalna demenca z boleznijo motoričnega nevrona, srPPA – semantična različica primarne progresivne afazije, vFTD – vedenjska različica frontotemporalne demence, nfrPPA – nefluentna različica primarne progresivne afazije, KBS – kortikobazalni sindrom, PSP – progresivna supranuklearna paraliza, lrPPA – logopenična različica primarne progresivne afazije, AB – Alzheimerjeva bolezen, DLT – demenca z Lewyjevimimi telesci, PBD – parkinsonova bolezen z demenco, PB – Parkinsonova bolezen, CJB – Creutzfeldt-Jakobova bolezen, GSS – Gerstmann–Sträussler–Scheinkerjev sindrom, NFP – neurofibrilarne pentlje. Prirejeno po Villemagne, 2015 (18).

uporabi radiofarmakov, ki se selektivno vežejo na dopaminski prenašalec na presinaptičnih nevronih (membranski kanalček, ki skrbi za ponovni privzem dopamina iz sinapse; (*angl.* dopamin transporter, DAT). V klinične namene sta Evropska agencija za zdravila (EMA) in ameriški Zvezni urad za hrano in zdravila (FDA) odobrila radiofarmak ^{123}I -ioflupan (^{123}I -β-CIT-FP) – lastniško ime DaTSCAN, ki ga rutinsko uporabljamo tudi v Sloveniji. Tretja tarčna beljakovina, s katero lahko preučujemo gostoto presinaptičnih nevronov, je vezikularni monoaminski prenašalec tipa 2 (VMAT₂), proteinski kompleks na membrani neurotransmiterskih ve-

ziklov, ki sodeluje pri prenosu monoaminskih živčnih prenašalcev, tudi dopamina (15).

V raziskovalne namene lahko preučujemo tudi integriteto postsinaptičnih dopaminergičnih nevronov v bazalnih ganglijah z radiofarmaki, ki se vežejo na dopaminski receptor D₂: ^{11}C -racloprid in ^{123}I -iodobenzamide (IBZM) (14,16). Čeprav lahko na osnovi te preiskave do določene mere ločimo med Parkinsonovo boleznijo (PB) in drugimi neurodegenerativnimi parkinsonizmi, pa ima to slikanje dosti manjšo moč razlikovanja kot ^{18}F -FDG PET možganov (17) in se za namen razlikovanja med parkinsonizmi ne uporablja.

1.3 Slikovni prikaz patoloških proteinov v možganih

Za nevrodegenerativne bolezni je značilno odlaganje različnih patoloških proteinov na specifičnih mestih v možganih. V patofiziološki proces so najpogosteje vključeni amiloid beta, tau in alfa-sinuklein (α -syn). Amiloid beta se v možganih odlaga pri cerebralni amiloidni angiopatiji ter skupaj z beljakovino tau pri Alzheimerjevi bolezni (AB). Med tauopatije, oziroma bolezni, pri katerih se čezmerno kopiči protein tau, uvrščamo frontotemporalno demenco (FTD), kortikobazalno degeneracijo (KBD) in progresivno supranuklearno paralizo (PSP) (slednji bolezni klinično uvrščamo med t.i. parkinsonizme plus). V možganovini se odlaga α -syn pri PB, demenci z Lewyjevim telesci (DLT) ter pri multipli sistemski atrofiji (MSA) (2). Kopičenje določenega proteina torej ni značilno le za eno bolezen oziroma sindrom, temveč se lahko patološki proteini kopičijo v raznovrstnih kombinacijah pri različnih nevrodegenerativnih sindromih. Tako lahko govorimo o kontinuumu proteiнопатij z različnimi kliničnimi slikami (Slika 1) (18).

Do nedavnega je bil neposreden dokaz odlaganja posamezne beljakovine možen le s patohistološkim pregledom vzorca možganovine z imunohistokemijskimi metodami. Na podlagi teh metod je več skupin razvilo radiofarmake, ki se za živa vežejo na patološke beljakovine. Prvi radiofarmak, ki se specifično veže na amiloid-beta, so razvili na prelomu tisočletja, t.i. *Pittsburgh compound B* (^{11}C -PiB) (19). ^{11}C -PiB se zaradi tehničnih omejitev (označen je s kratkoživim radioaktivnim elementom ^{11}C) lahko uporablja le v ustanovah, ki imajo ciklotron v neposredni bližini. V zadnjih letih sta EMA in ameriški FDA za klinično uporabo odobrila uporabo treh

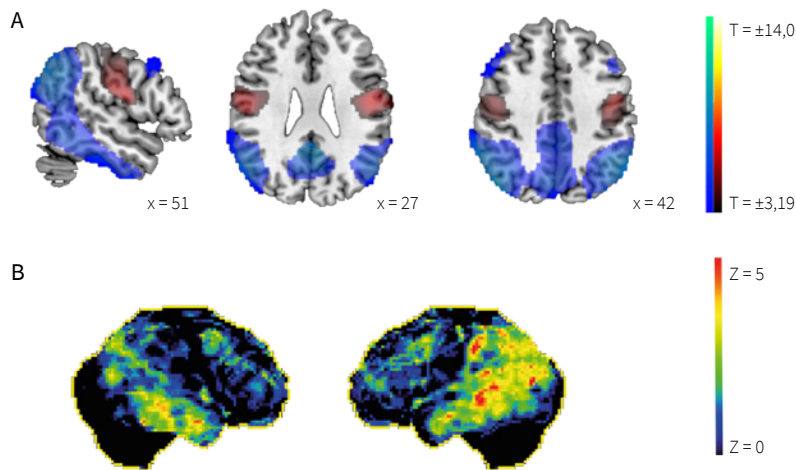
radiofarmakov, označenih z ^{18}F , ki se vežejo na amiloid beta: ^{18}F -flutemetamol, ^{18}F -florbetaben in ^{18}F -florbetapir (20-22). Uporaba radiofarmakov, označena s ^{18}F , ki ima daljšo razpolovno dobo (110 minut) in se zato lahko prevaža v ustanove, ki so do nekaj 100 km oddaljene od ciklotrona, je omogočila prehod amiloidnega slikanja v klinično prakso.

Razvoj radiofarmakov, ki se vežejo na beljakovino tau, je kompleksnejši, saj se le-ta nahaja znotraj živčnih celic in obstaja v šestih izoformah. Tau se na različne načine posttranslacijsko modificira. Odlaga se v različnih fibrilnih oblikah, v različnih celicah in predelih možganov (23). V raziskovalne namene se uporablja več molekul (najpogostejše so ^{18}F -AV1451, ^{18}F -THK5317, ^{18}F -THK5351 in ^{11}C -PBB3 (6)), najbolj raziskana je uporaba pri diagnosticiranju AB, nekoliko manj pa pri diagnosticiranju drugih tauopatij (KBD, PSP, FTL-17) (23).

Razvoj radiofarmakov z vezavo na α -syn (PB, MSA, DLB) še poteka. Težava je predvsem v specifičnosti radiofarmaka ter farmakokinetičnih lastnosti doslej uporabljenih molekul. Poleg tega je koncentracija α -syn v možganovini pri alfa-sinukleopatijah, tj. boleznih, pri katerih prihaja do čezmernega kopičenja α -syn, sorazmerno nizka, kar lahko predstavlja težavo pri zajemanju PET slik (24).

1.4 Odčitavanje nuklearnomedicinskih preiskav možganov

Pri ocenjevanju ^{18}F -FDG PET možganov v kliničnodiagnostične namene sodelujeta specialista nuklearne medicine in nevrologije. Po vidni (kvalitativni) oceni slike si pomagamo tudi s statističnimi metodami za analizo slike. Slike posameznika ali skupine bolnikov primerjamo z zdravimi preiskovanci oz. z drugo skupino bolnikov. Predpogoj za



Slika 2: Prikaz razlik med bolniki z Alzheimerjevo boleznijo in zdravimi preiskovanci s statističnimi metodami. A – univariatna analiza z uporabo statistične parametrične kartografije (*angl.* Statistic parametric mapping, SPM; verzija SPM12, primerjava med 48bolniki z AB in 40 zdravimi preiskovanci, modra področja pomenijo sorazmerno znižano, rdeča pa sorazmerno povišano presnovno aktivnost možganovine, $p = 0,001$) (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana), B – stereotaktična projekcija statističnih razlik v presnovi možganov med bolnikom z AB in skupino zdravih preiskovancev na možgansko skorjo (3D-SPP Neurostat); predstavljena so le področja s sorazmerno znižano presnovno aktivnostjo (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana).

primerjavo je prostorska normalizacija, pri kateri sliko posameznika prostorsko prilagodimo splošnemu vzorcu. Z univariatnimi metodami, med katerimi se najpogosteje uporablja statistična parametrična kartografija (*angl.* Statistical Parametric Mapping, SPM (25)) primerjamo posamezne »vokse« obeh skupin preiskovancev in rezultat predstavimo v obliki normaliziranih t- oz. z-kart (Slika 2a). Prostorska razporeditev sprememb je še bolj povedna, če tako pridobljeni rezultat stereotaktično projiciramo na možgansko skorjo, kar nam omogoča npr. program 3D-SPP Neurostat (*angl.* Three-dimensional Stereotactic Surface Projections (26). Glej Sliko 2b). Podobne programe za statistično obdelavo slik vsebujejo tudi paketi programske opreme, ki jih zagotavljajo proizvajalci kamere gama in PET (npr. Scenium, Siemens Molecular Imaging Ltd.).

Z naprednejšimi multivariatnimi metodami analize ^{18}F -FDG PET možganov lahko prepoznamo za sindrom specifične presnovne vzorce funkcijsko povezanih predelov možganov. Ena od tovrstnih metod je multivariatna mrežna analiza, ki temelji na analizi osnovnih komponent (*angl.* scaled subprofile mapping – principal component analysis, SSM-PCA) (27). Glej Sliko 8). Ta metoda je namenjena identificiranju vzorcev in tudi prospektivnemu spremljanju izraženosti presnovnih vzorcev pri posameznih preiskovancih (28).

2 Vloga nuklearnomedicinskih preiskav pri diagnosticiranju demenc ^{18}F -FDG PET možganov

2.1 Alzheimerjeva bolezen

AB je najpogostejša neurodegenerativna bolezen možganov in najpogostejši vzrok za demenco. Večinoma zbolijo starejši od 65 let (1). Število obolelih v Sloveniji ocenjujejo na okoli 25.000 ljudi (29). Klinično je za bolezen značilen napredujoč kognitivni upad, ki se na začetku kaže z motnjo kratkoročnega spomina in vidno-prostorske orientacije, postopno pa opešajo vse kognitivne funkcije, kar privede do invalidnosti. To povzroči veliko breme za svojece, zdravstveni sistem in družbo nasploh. Bolezenski procesi se v možganih prično desetletja pred pojavom demence.

Povzetek tipičnih sprememb možganske presnove pri AB na ^{18}F -FDG PET možganov predstavljata Tabela 1 in Slika 3B (8,10,30).

Spremembe se najprej pojavijo v posteriornem delu girusa cinguli (31). Z napredovanjem se pojavi značilen parieto-temporalni hipometabolizem (Tabela

1), pri napredovali bolezni pa pride tudi do upada presnove v predfrontalni skorji. Spremembe so običajno asimetrične in najbolj prizadenejo posteriorne dele neokorteksa.

S pomočjo ^{18}F -FDG PET možganov lahko spremljamo potek AB, saj se z napredovanjem bolezni področja znižane presnove razširijo na večji predel neokorteksa, upad pa postaja izrazitejši. Uporaba ^{18}F -FDG PET možganov nam je poleg zgodnje postavitve diagnoze v pomoč tudi pri razlikovanju med različnimi tipi demenc, katerih klinična slika se, predvsem v začetnih stadijih bolezni, lahko med seboj prekriva (32).

Pri bolnikih z blago kognitivno motnjo (BKM) nam ^{18}F -FDG PET možganov omogoča napoved napredovanja v demenco s približno 90 % občutljivosti in specifičnosti (33). Pri bolnikih z BKM v sklopu AB opazimo hipometabolizem v področjih, značilnih za AB (Tabela 1) (31).

Tabela 1: Presnovne značilnosti Alzheimerjeve bolezni.

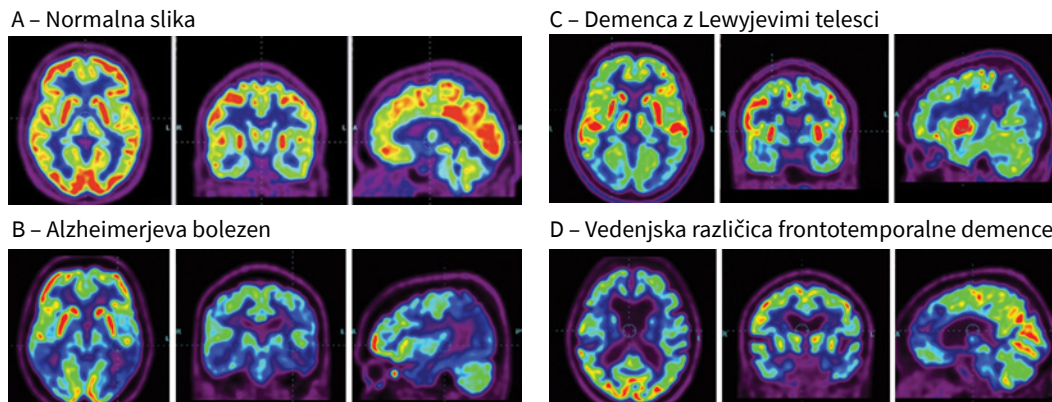
Znižano kopičenje radiofarmaka v:
parietalnem režnju,
posteriornem temporalnem režnju,
posteriornem delu girusa cinguli,
prekuneusu,
medialnem temporalnem režnju in
predfrontalni skorji (pri napredovali bolezni).
Ohranjeno kopičenje radiofarmaka v:
bazalnih ganglijih,
talamusu,
malih možganih,
primarni senzorno-motorični skorji in
okcipitalnem režnju.

Podtipi AB, kot sta posteriorna kortikalna atrofija (PKA) in logopenična različica primarne progresivne afazije (lrPPA), imajo značilno razporeditev presnovnih sprememb. Pri PKA ugotavljamo hipometabolizem okcipitalne skorje, ki v veliki meri sovпада s hipometabolizmom pri DLT (34). Med obehma sindromoma lahko ločimo s slikanjem dopaminskega prenašalca (npr. DaTSCAN), ki je pri AB in PKA ohranjen, pri DLT pa okvarjen (35,36). Za lrPPA je značilen hipometabolizem levega temporalnega režnja (zgornji, srednji in spodnji temporalni girus), levega superiornega in inferiornega parietalnega lobusa in prekuneusa (37). Spremembe presnove pri drugih oblikah primarne progresivne afazije so opisane v poglavju frontotemporalnih demenc.

2.2 Demenca z Lewyjevimimi telesci

DLT je druga najpogostejša neurodegenerativna demenca pri bolnikih, starejših od 65 let (1,36). Zanj je značilen nihajoči potek slabšanja kognitivnih sposobnosti, parkinsonizem, vidne halucinacije zgodaj v poteku bolezni, občutljivost na nevroleptike in motnje spanja v fazi REM (36).

Izrazita prizadetost okcipitalnih režnjev nam pomaga pri razlikovanju od AB z občutljivostjo 83–90 % in specifičnostjo 80–87 % (32,38). Dodatno nam pri razločevanju od AB pomaga tudi sorazmerno ohranjena presnova glukoze v posterornem delu girusa cinguli (znak otočka cinguli, *angl.* cingulate island sign) (39) ter v medialnem temporalnem režnju (v področju hipokampusu) (40). Značilna razporeditev presnovnih sprememb, ki jih pri DLT zaznamo z ^{18}F -FDG PET možganov, je predstavljena v Tabeli 2 in na Sliki 3C.



Slika 3: ^{18}F -FDG PET možganov pri (A) zdravem preiskovancu, (B) osebi z Alzheimerjevo boleznijo, (C) demenco z Lewyjevim telesci in (D) vedenjsko različico frontotemporalne demence (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana).

2.3 Parkinsonova bolezen z demenco

Bolniki s PB pozno v poteku bolezni pogosto razvijejo demenco; po 20 letih bolezni je ta prisotna pri kar 83 % (41) bolnikov; govorimo o PB z demenco (PBD).

Tabela 2: Presnovne značilnosti demence z Lewyjevim telesci.

Znižano kopičenje radiofarmaka v:
• primarni vidni skorji,
• okcipitalni asocijski skorji in
• manj izrazito v parietalni in frontalni skorji ter anteriornem delu girusa cinguli.
Ohranjeno kopičenje radiofarmaka v:
• bazalnih ganglijih,
• talamusu,
• malih možganih,
• primarni senzorno-motorični skorji,
• medialnih temporalnih režnjah in
• posteriornem delu girusa cinguli (znak otočka cinguli).

Bolniki s PBD imajo znižan privzem ^{18}F -FDG v različnih predelih možganske skorje. V primerjavi z bolniki s PB brez demence imajo izrazitejši hipometabolizem v parietalni in frontalni skorji možganov (42).

Presnovne značilnosti PBD se deloma prekrivajo z DLT. Razlikovanje med PBD in DLT je mogoče predvsem na podlagi hipometabolizma glukoze v okcipitalnem režnju, ki je navadno mnogo izrazitejši pri bolnikih z DLT. Dodatno razlikovanje med DLT in PBD omogoča tudi hipometabolizem lateralne temporalne skorje, ki je pri PBD manj izrazit kot pri DLB. Kljub temu je razlikovanje med obema boleznima s preiskavo ^{18}F -FDG PET možganov včasih zapleteno in nezanesljivo. Ločimo ju predvsem klinično glede na časovni potek nastopa motnje gibanja in kognitivnega upada. Pri DLT slednji pogosto nastopi že pred motnjo gibanja ali najkasneje eno leto po pričetku gibalnih težav. Klinične in presnovne podobnosti med obema boleznima niso presenetljive, saj gre v obeh primerih za alfasinukleinopatijo s kopičenjem Lewyjevih telescev v možganski skorji.

2.4 Frontotemporalna demenca

Pri bolnikih, mlajših od 65 let, je FTD druga najpogostejša oblika demence takoj za AB (1). Klinično sta zanjo značilna osebnostna spremenjenost in kognitivni upad z motnjo pozornosti, govora in izvršilnih sposobnosti. Glede na klinično sliko delimo FTD na vedenjsko različico (vFTD) in dve obliki primarne progresivne afazije (PPA): nefluentno (nfrPPA) in semantično različico PPA (srPPA).

Razlikovanje med AD in vFTD (Slika 3C) s preiskavo ^{18}F -FDG PET možganov je v večini primerov enostavno. Značilna razporeditev presnovnih sprememb, ki jih zaznamo z ^{18}F -FDG PET možganov

Tabela 3: Značilnosti najpogostejših podtipov frontotemporalne demence (FTD) na ^{18}F -FDG PET možganov. vFTD – vedenjska različica FTD (44-46), srPPA – semantična različica primarne progresivne afazije (PPA) (37,47), nfrPPA – nefluentna različica PPA (43).

vFTD:
Znižano kopičenje radiofarmaka v:
<ul style="list-style-type: none"> frontalnih režnjih (orbitofrontalno, frontopolarno, medialno frontalno, dorzolateralno, lateralno inferiorno frontalno in v anteriornem delu girusa cinguli); temporalnih režnjih in subkortikalnih strukturah sive možganovine (napredovala bolezen).
srPPA:
Znižano kopičenje radiofarmaka v:
<ul style="list-style-type: none"> levem anteriornem temporalnem režnju.
nfrPPA (relativno heterogena skupina):
Znižano kopičenje radiofarmaka v:
<ul style="list-style-type: none"> frontalni skorji levo (spodnja in srednja frontalna, dorzolateralna predfrontalna in frontopolarna skorja, Brocovo področje); temporalni skorji levo (Wernickejevo področje, srednje in inferiorne temporalne regije); v začetnih stadijih bolezni hipometabolizem leve inzule in frontalne operkularne regije.
Ohranjeno kopičenje radiofarmaka v:
<ul style="list-style-type: none"> hipokampusih in amigdaloidnem jedru.

pri treh podtipih FTD, je predstavljena v Tabeli 3 (37,43-47).

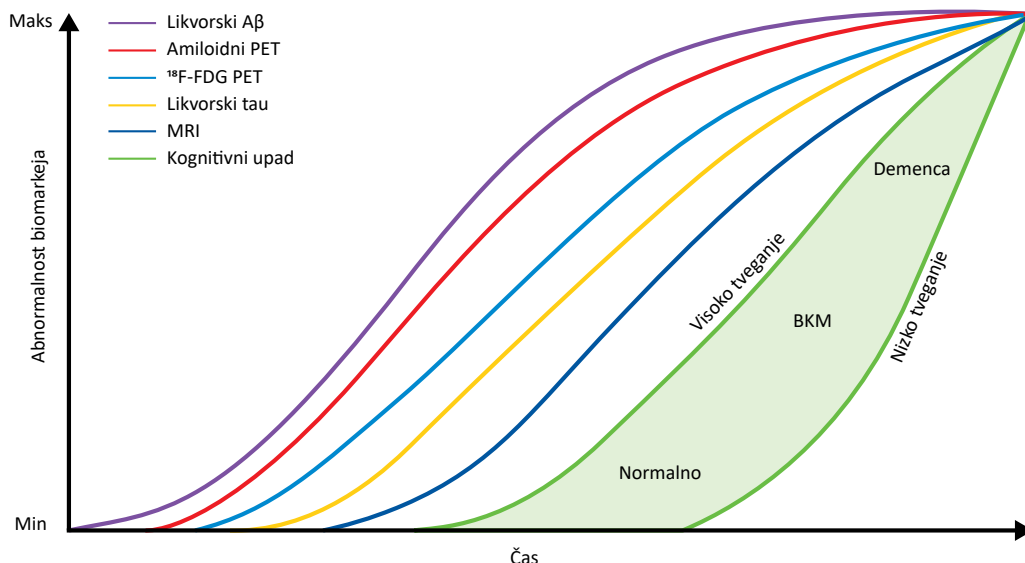
2.5 Vaskularna demenca

Diagnozo vaskularne demence navadno postavimo na podlagi klinične slike ob pristnosti žilnih sprememb na morfoloških slikovnih preiskavah (CT in MRI). V specifičnih okoliščinah je smiselno opraviti ^{18}F -FDG PET možganov za ugotavljanje hkratne prisotnosti AB ali drugih nevrodegenerativnih bolezni (30).

Vzorec kopičenja radiofarmaka je odvisen od velikosti in povirja prizadetega žilja. Če je prizadeta večja možganska arterija, bo izpad metabolizma viden v prizadetem povirju v skladu s spremembami na strukturnih slikah (48). Pri multiinfarktne prizadetosti subkortikalnih struktur bo vzorec kopičenja ^{18}F -FDG lahko zelo variabilen in bo navadno koreliral z ishemičnimi spremembami, vidnimi na morfoloških slikovnih preiskavah. V primerjavi z AB je za vaskularno demenco značilen drugačen vzorec z znižanim kopičenjem subkortikalno in v primarni senzorno-motorični skorji, nasprotno pa so manj prizadeta asocijska področja (49).

2.6 Sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen

Sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen (CJB) je redka hitro potekajoča nevrodegenerativna bolezen, ki nastane kot posledica odlaganja patološkega prionskega proteina v možganovini. Klinično se kaže kot hitro potekajoči kognitivni upad, ki z napredovanjem bolezni napreduje do akinetičnega mutizma (50). ^{18}F -FDG PET možganov prikaže obsežna področja hipometabolizma možganov, ki je lahko razmeroma asimetričen in najbolj izrazit v frontal-



Slika 4: Sosledje patofizioloških procesov pri Alzheimerjevi bolezni (12). A β – amiloid beta, BKM – blaga kognitivna motnja. Prirejeno po Jack, 2010 (53) in Petersen, 2010 (54).

nih, parietalnih režnjih (predvsem medialno), v glavi kaudatusa in talamusih. Metabolizem temporalnega režnja in malih možganov je sorazmerno ohranjen (51).

3 Slikovni prikaz kopičenja patoloških proteinov v možganih

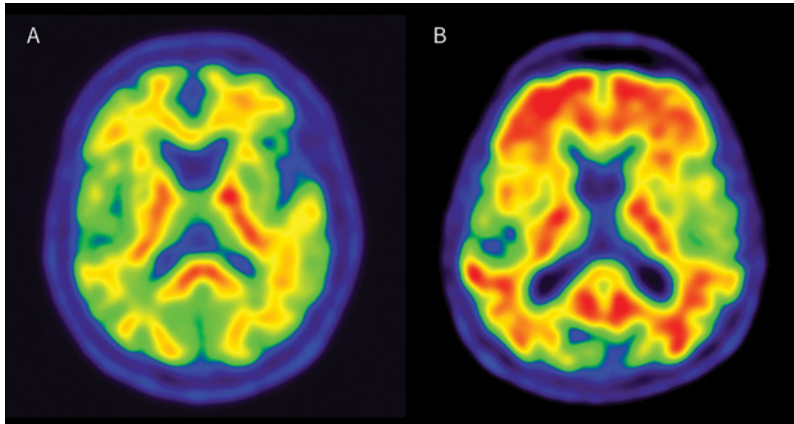
3.1 Amiloidno slikanje možganov pri diagnosticiranju demence

Osnovne patomorfološke značilnosti AB so znotrajcelične neurofibrilarne pentlje, sestavljene iz hiperfosforilirane beljakovine tau in amiloidni plaki, ki sestojijo iz amiloida beta (52). Alzheimerjevo bolezen danes razumemo kot kontinuum patoloških procesov, ki se začno desetletja pred pojavom prvih kliničnih znakov. Kopičenje patoloških proteinov sproži niz procesov, ki

z leti privedejo do kognitivnega upada in demence. Znižanje možganske presnove topografsko korelira s kopičenjem proteina tau oziroma nevrodegeneracije, še preden strukturno slikanje razkrije znake atrofije. Kognitivni upad nastopi z zakasnitvijo; od subjektivne kognitivne pritožbe preko BKM do polno razvite demence (Slika 4) (12,53). Proteinopatijo lahko torej dokažemo pred pojavom kliničnih znakov.

Patološke beljakovine lahko poleg s slikanjem določamo tudi v likvorju; za AB so značilne znižane vrednosti amiloida beta in povišane vrednosti beljakovine tau in fosforilirane beljakovine tau (p-tau) (55). Občutljivost preiskave za postavitev diagnoze AB je 91–93 %, specifičnost pa 81–84 % (56). V Sloveniji je preiskava na voljo v terciarnih nevroloških centrih.

Prednost slikanja z uporabo radiofarmakov, ki se vežejo na amiloid beta in beljakovino, je v neinvazivnosti preiskave. Spremljamo pa lahko tudi prostorsko in



Slika 5: Amiloidni PET z ^{18}F -flutemetamolom (Vizamyl) pri zdravem preiskovancu (A) in pri bolniku z AB (B). Pri zdravem preiskovancu se radiofarmak nespecifično veže v globoki beli možganovini in v nekaterih globokih jedrih, v možganski skorji pa ni kopičenja. Pri bolniku z AB je meja med sivo in belo možganovino zabrisana, kopičenje radiofarmaka je prisotno vse do roba možganske skorje (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana).

časovno razporeditev amiloida beta (6). Po drugi strani je preiskava v primerjavi z likvorsko diagnostiko dražja. Glavni pomen dokazovanja patološkega substrata za živa je v zgodnji in pravilni diagnozi. Zgodnja diagnoza s pomočjo bioloških označevalcev je tudi predpogoj za izbor preiskovancev v kliničnih študijah AB za spremljanje učinkovitosti specifičnih zdravljenj (57). Velik klinični pomen pa bodo imele tovrstne preiskave v prihodnosti, ko bo na voljo vzročno zdravljenje in bo morda mogoče osebe z AB zdraviti že v predklinični fazi bolezni (6).

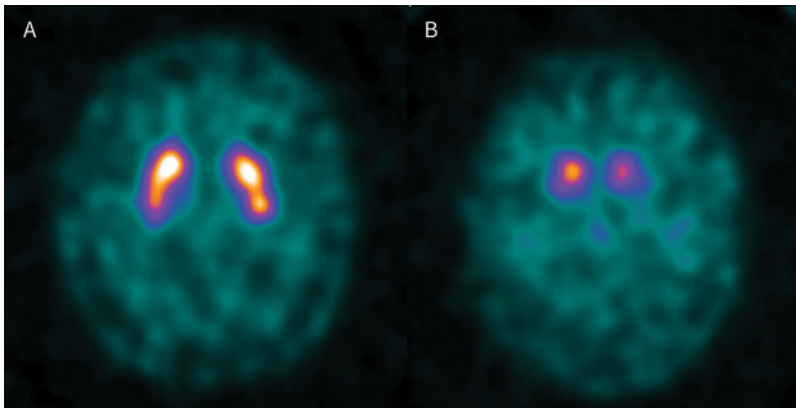
Zaradi etičnih dilem, ki jih prinašajo preiskave, ker lahko potrdijo diagnozo hude in neozdravljive bolezni, so bile pripravljene natančne smernice z indikacijami za amiloidne slikovne preiskave (58,59). Slikanje je na mestu pri bolnikih z napredujočo BKM, pri bolnikih z atipičnim potekom ter pri bolnikih z demenco, ki so mlajši od 65 let. Preiskava pa ni smiselna pri starejših

bolnikih s klasično klinično sliko demence pri AB, za opredelitev stopnje demence, prav tako ne pri zdravih preiskovancih s pozitivno družinsko anamnezo in pri osebah s subjektivno kognitivno pritožbo (59).

Prvi in najbolj raziskani specifični amiloidni radiofarmak ^{11}C -PiB (19) se pri AB kopiči predvsem v frontalni možganski skorji, v cingulatnem girusu, prekuneusu, striatumu, parietalni in lateralni temporalni možganski skorji. Okcipitalna, somatosenzorna in meziotemporalna skorja kopiči manj radiofarmaka, prav tako tudi skorja malih možganov (60). Ta vzorec se ujema z rezultati patohistoloških študij razporeditve amiloida beta. Vrednotenje amiloidnega slikanja je ne glede na opisani vzorec razporeditve kopičenja amiloida beta dihotomno: izvid je bodisi pozitiven bodisi negativen (Slika 5). Za uporabo v klinični praksi so registrirani trije radiofarmaki, označeni z ^{18}F : ^{18}F -flutemetamol (Vizamyl), ^{18}F -florbetaben (NeuraCeq) in ^{18}F -florbetapir (AMYVID). Pri bolnikih z AB imajo podobno razporeditev kot ^{11}C -PiB in prav tako dobro ločijo med AB in zdravimi osebami (60). Radiofarmak florbetapir se klinično najpogosteje uporablja, občutljivost preiskave z njegovo uporabo pa je 92 %, specifičnost pa 90,5–100 % (61).

Tudi pri podtipih AB, kot sta npr. posteriorna kortikalna atrofija (PKA) ali logopenična različica primarne progresivne afazije (lrPPA), amiloidno slikanje prikaže kopičenje amiloida beta. Razporeditev amiloida v možganih je podobna pri vseh podtipih AB.

Amiloid beta je osnovni patofiziološki dejavnik tudi pri cerebralni amiloidni angiopatiji (CAA), pri kateri se kopiči v mediji in adventiciji leptomeningealnih in kortikalnih arterij in arteriol v centralnem živčevju. Posledica tega procesa je vaskulopatija z ishemič-



Slika 6: Scintigrafija dopaminskega prenašalca z ^{123}I -ioflupanom (DaTSCAN) pri zdravem preiskovancu (A) in bolniku s Parkinsonovo boleznijo (B) (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana).

nimi dogodki in možganskimi krvavitvami. Z amiloidnim slikanjem lahko dokažemo kopičenje amiloida beta tudi pri CAA, vzorec kopičenja pa je nekoliko drugačen kot pri AB; več se ga kopiči okcipitalno (62).

Amiloidno slikanje je pozitivno tudi pri okoli 50 % bolnikih z DLT (63). Vzorec kopičenja je pri DLT podoben kot pri AB, intenzivnost pa je nižja (60). Za DLT je sicer značilno kopičenje α -syn. Pri FTD in CJB z amiloidnimi slikovnimi preiskavami kopičenja amiloida beta ne zaznamo.

3.2 Slikanje proteina tau pri demencah

Poleg amiloidnega slikanja je v zadnjih letih na voljo slikanje tau, za zdaj le v raziskovalne namene. Na voljo je več radiofarmakov, najpogosteje je v uporabi AV1451. Razporeditev tau pri AB in drugih tauopatijah za razliko od amiloida beta dobro korelira s klinično sliko, zato je slikanje tau primerno tudi za spremljanje napredovanja bolezni (60).

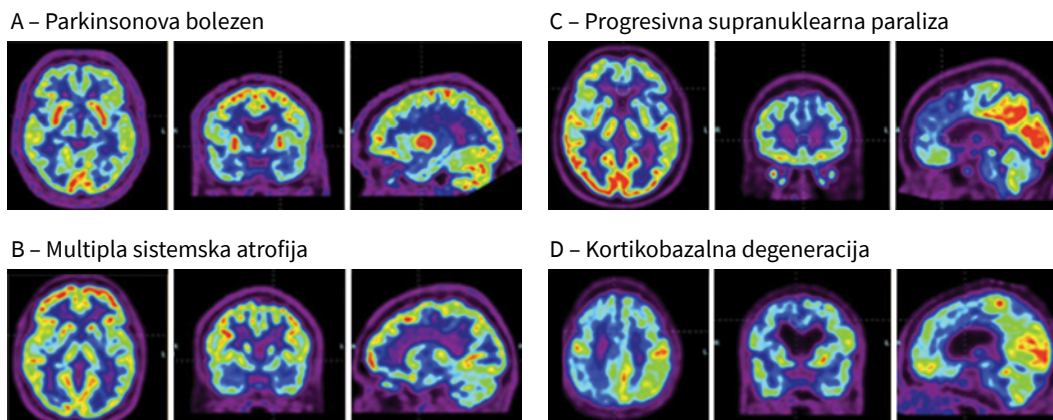
4 Vloga nuklearnomedicinskih preiskav pri diagnosticiranju neurodegenerativnih parkinsonizmov

Parkinsonizem je klinični sindrom bradikineze s pridružno okorelostjo in/ali tremorjem v mirovanju (64). Je osrednja klinična značilnost skupine neurodegenerativnih bolezni, med katerimi je najpogostejša Parkinsonova bolezen (PB). Redkejši so tako imenovani parkinsonizmi plus, pri katerih poleg parkinsonizma klinično ugotovimo dodatne simptome in znake. Mednje uvrščamo multiplo sistemsko atrofijo (MSA), progresivno supranuklearno paralizo (PSP), kortikobazalno degeneracijo (KBD) in demenco z Lewyjevim telesci (DLT).

MSA tako kot PB in DLT uvrščamo med alfasinukleopatije, v nasprotju s PB pa so zanjo značilni: slabši odziv na zdravljenje z levodopo, avtonomna in pri nekaterih oblikah cerebelarna prizadetost (1,65). PSP in KBD uvrščamo med tauopatije. Z razliko od PB je za PSP značilen na levodopo slabo odziven parkinsonizem s pridružno zgodnjo posturalno motnjo oziroma padci, motnjami vertikalnih očesnih gibov in kognitivnim upadom (1,66). KBD od PB ločimo glede na izrazito asimetrično klinično sliko, pri kateri so parkinsonizmu pridruženi distonija, mioklonizmi, orobukalna apraksija in apraksija udov, kortikalni senzibilitetni izpad in sindrom tujega uda (*angl.* alien limb syndrome) (1,67).

4.1 Slikovni prikaz integritete dopaminergičnega sistema

Diagnozo PB in ostalih parkinsonizmov lahko s precejšnjo natančnostjo postavimo klinično (64). Včasih pa je



Slika 7: ^{18}F -FDG PET možganov pri (A) Parkinsonovi bolezni, (B) multipli sistemski atrofiji, (C) progresivni supranuklearni paralizi in (D) kortikobazalni degeneraciji (vir: Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana).

klinično težko ločiti med esencialnim ali distoničnim tremorjem in tremorjem pri PB oz. drugih parkinsonizmih ali pa med neurodegenerativnim in iatrogenim parkinsonizmom (68,69). V teh primerih nam lahko ključno pomaga scintigrafija dopaminskega prenašalca z ^{123}I -ioflupanom (DaTSCAN, Slika 6). Preiskava je primerna tudi za razlikovanje med AB in DLT (36,69), saj gre pri bolnikih z DLT, podobno kot pri drugih neurodegenerativnih parkinsonizmih, za presinaptično dopaminergično okvaro. Včasih je smiselna tudi pri diagnosticiranju parkinsonizma, ki dlje časa ne napreduje, ali vaskularnega parkinsonizma, pri katerem je izvid praviloma normalen, razen če gre pri bolniku za vaskularno spremembo v substanci nigri ali nigro-striatalnih povezavah. Pri razlikovanju med esencialnim tremorjem in PB dosega DaTSCAN specifičnost in občutljivost okoli 95 % (70), pri razlikovanju med DLT in drugimi demencami pa 85 % oz. 95 % (35).

Nekatera zdravila lahko nekoliko vplivajo na izid DaTSCAN (stimulanti centralnega živčevja, nekateri antidepresivi, opiodi, med dopaminergičnim

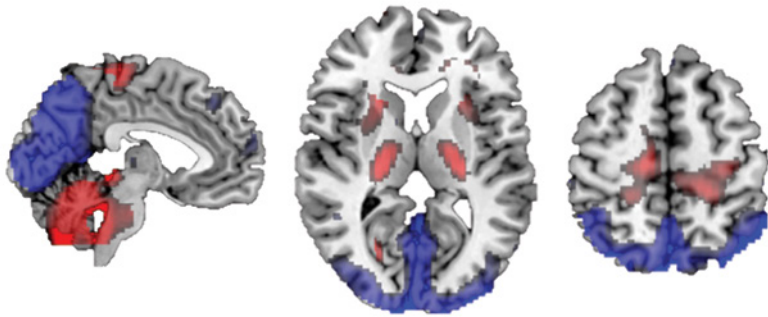
zdravili rotigotin), vendar je ta vpliv sorazmerno majhen, zato jih pred preiskavo večinoma ne ukinjamo (71).

Ker je presinaptični dopaminergični sistem okvarjen pri vseh neurodegenerativnih parkinsonizmih, ta preiskava ni primerna za razlikovanje med njimi. V ta namen moramo proučiti presnovo celotnih možganov z ^{18}F -FDG PET s poudarkom na ugotavljanju aktivnosti v bazalnih ganglijev.

4.2 ^{18}F -FDG PET možganov pri parkinsonizmih

V nasprotju s parkinsonizmi plus je za PB značilna ohranjenost oz. celo povišana presnovna aktivnost v bazalnih ganglijih (predvsem putamnu in globusu pallidusu), kar je posledica motnje na ravni inhibicijskih nevronov, ki projicirajo iz substance nigre (72) (Slika 7A). Bolniki s PB imajo globalno znižano presnovo možganske skorje (73). Z napredovanjem bolezni in kognitivnim upadom se hipometabolizem skorje pogloblja, kot je opisano v poglavju PB z demenco.

S statistično mrežno analizo (metoda SSM-PCA, opisana prej) so v več neod-



Slika 8: Presnovni vzorec Parkinsonove bolezni (PDRP), identificiran na vzorcu slovenskih bolnikov (75).

visnih kohortah bolnikov s PB identificirali za PB značilen kovariatni presnovni vzorec (*angl.* Parkinson's disease related pattern, PDRP) na Sliki 8, ki ga zaznamuje izrazit hipometabolizem parieto-okcipitalno in v predmotorični skorji ter z njim povezan hipermetabolizem v področju putamnov, talamusa, možganskega debla, centralnega dela malih možganov in primarnega senzomotoričnega korteksa (74,75).

Pri bolnikih z MSA ^{18}F -FDG PET možganov prikaže znižan metabolizem glukoze v področju striatuma (predvsem v posteriornih delih putamnov), v možganskem deblu in malih možganih (76). Z ^{18}F -FDG PET možganov lahko ločimo tudi razlike med podtipoma MSA: parkinsonskim (MSA-P), pri katerem v klinični sliki prevladuje parkinsonizem (izraziteje znižan metabolizem v področju bazalnih ganglijev) in cerebelarnim (MSA-C), pri katerem je v ospredju ataksija (izraziteje znižan metabolizem v področju malih možganov) (Slika 7B) (77).

Za PSP je značilen izrazit hipometabolizem bilateralne medialne frontalne skorje, predmotoričnih in prefrontalnih področij ter striatuma (izraziteje na področju caput nuclei caudati), v talamusu in možganskem deblu (Slika 7C) (78).

Pri KBD ^{18}F -FDG PET možganov skladno s klinično sliko prikaže izrazito asimetrične spremembe v možganovini z izrazitejšim upadom presnovne aktivnosti na nasprotni strani od bolj prizadete strani. Hipometabolizem je navadno najbolj izrazit v parietalni skorji, prisoten pa je tudi v primarni somatosenzorični skorji, medialnem in lateralnem predmotoričnem področju, striatumu in talamusu (Slika 7D) (78).

Na presnovno aktivnost možganov vplivajo številna zdravila. Klinično so pomembni antipsihotiki (tako klasični kot novejši), saj pomembno povečajo presnovno aktivnost v bazalnih ganglijih (79). Ob sumu na nevrodegenerativni parkinsonizem je zato v izogib za PB značilnemu lažno pozitivnemu izvidu ^{18}F -FDG PET možganov potrebno opozoriti, da bolnik prejema antipsihotik. Druga zdravila nimajo večjega vpliva in jih pred preiskavo ne ukinjamo.

Med parkinsonizmi lahko ločimo na osnovi ocene ^{18}F -FDG PET možganov, natančnost pa se pomembno zviša z uporabo statističnega algoritma, ki pri vsakem posameznem preiskovancu izračuna izraženost vseh parkinsonskih vzorcev. Na osnovi izraženosti vzorcev algoritem izračuna verjetnost obolenosti za določen parkinsonizem (28).

5 Vloga MRI pri postavitvi diagnoze in vzporednice z metabolnim slikanjem

V članku smo predstavili možnosti za uporabo funkcijskih nuklearnomedicinskih slikovnih preiskav za izboljšanje zanesljivosti postavljene klinične diagnoze. Navedenih preiskav ne izvajamo rutinsko pri vseh bolnikih, saj niso dostopne v vseh centrih, tudi v terciarnih ustanovah jih praviloma uporabljamo, ko se soočimo s klinično dilemo

oz. s specifičnim kliničnim vprašanjem. Nasprotno pa strukturno slikanje, kot sta računalniška tomografija (CT) ali magnetno resonančno slikanje (MRI), predstavlja priporočeno presejalno metodo za izključitev morebitnega ozdravljivega vzroka kognitivnega upada (80). Ocena strukture možganov lahko prispeva k izboljšani natančnosti klinične diagnoze. Če ni kontraindikacij, je MRI metoda izbire zaradi višje ločljivosti in možnosti prikaza raznolikih lastnosti tkiv. Natančna ocena in mnenje specialista nevroradiologa sta v obravnavi nepogrešljiva, sistematični pristop pregledovanja MRI posnetkov pa je v pomoč pri postavitvi diagnoze tudi zdravnikom drugih specialnosti.

V predlaganem poenostavljenem algoritmu pregledovanja MRI možganov se lahko najprej osredinimo na prisotnost sprememb, ki jih v možganovini ne pričakujemo (80). Na ta način izključimo prisotnost t. i. kirurškega vzroka kognitivnega upada, ki je lahko ozdravljiv. V to skupino sodijo predvsem znotrlobanjski tumorji in subduralni hematomi. Tudi povečana količina sicer intrakranialno normalno prisotne strukture, tj. cerebrospinalnega likvorja, ki se kaže s povečanjem možganskih prekatov, lahko nakazuje vzrok za kognitivne motnje. V diferencialni diagnostiki kognitivnih motenj ali parkinsonizmov ob takšnem izvidu strukturnega slikanja in ustrezni klinični sliki največkrat pomislimo na normotenzivni hidrocefalus.

V naslednjem koraku se osredinimo na spremembo signala, ki je praviloma znotraj bele in sive možganovine enakomeren. Zvišana intenziteta signala bele možganovine na T2 in FLAIR (*angl.* fluid attenuation inversion recovery) poudarjenih sekvencah lahko kaže na vaskularno etiologijo kognitivne motnje ali parkinsonizma, dodatno pa lahko k diagnozi prispeva prisotnost drugih zna-

kov bolezni drobnih žil, kot so lakune ali nemi infarkti (81). Magnetno dovetno poudarjeno slikanje (*angl.* susceptibility weighted imaging, SWI) je novejša MR-pulzno zaporedje, ki omogoča boljšo kontrastnost zaradi različne magnetne dovetnosti snovi, kot so železo, kri in razpadni produkti hemoglobina ter kalcij (82). Spremembe signala na SWI lahko kažejo na prisotnost mikroravavitev v sklopu bolezni drobnih žil ali amiloidne angiopatije. Prisotnost železa ali kalcinacij je lahko tudi nespecifičen kazalec nevrodegenerativne patologije pri demencah in različnih motnjah gibanja (83). Za diagnozo CJB je občutljivo difuzijsko MR slikanje (*angl.* diffusion weighted imaging, DWI), pri katerem najdemo v predelu možganske skorje (t. i. kortikalni trak) in bazalnih ganglijev zvišan signal zaradi omejenega gibanja molekul vode (50).

V tretjem koraku ocenimo vzorec atrofije, pri čemer pregledamo 3D-T1 poudarjene sekvence gradientnega odmeva v različnih ravninah. Za AB je najznačilnejša atrofija medialnih temporalnih režnjev, vendar so pri napredovali AB atrofični tudi drugi predeli, vključno s parietalnim in frontalnim režnjem (84). Pri oblikah FTD, pri katerih izstopa motnja govora, je vzorec atrofije asimetričen – atrofija je izrazitejša v levi hemisferi: temporalno pri srPPA in lrPPA oz. frontalno pri nfrPPA (85). Pri vFTD se atrofija izrazi predvsem frontalno. Za vse demence pa je značilno, da z napredovanjem bolezni hkrati z javljanjem simptomov prizadetosti novih kognitivnih domen prihaja tudi do širjenja atrofije, zaradi česar je strukturno slikanje v napredovali fazi bolezni manj povedno. Simetrična generalizirana atrofija lahko spremlja recimo AB, DLT in vaskularno demenco, v manjši meri pa je lahko izražena tudi pri zdravem staranju (80).

Medtem ko pri bolnikih z idiopatsko PB brez pridružene demence atrofija na MRI ni posebej izrazita, pa lahko specifični vzorci atrofije prispevajo k razlikovanju idiopatske PB od ostalih parkinsonizmov oz. med posameznimi parkinsonizmi plus. Za PSP je značilna atrofija mezencefalona in frontalnega režnja. Pri KBD MR preiskava največkrat razkrije asimetrično atrofijo frontoparietalno, lahko pa je atrofija frontalnega režnja tudi razmeroma simetrična. Za MSA je značilna pontocerebelarna atrofija (86).

Med vzorci atrofije na strukturni MR preiskavi in hipometabolizmom na posnetkih ^{18}F -FDG PET možganov lahko potegnemo precej vzporednic – za atrofična področja je navadno značilna nižja presnovna aktivnost in obratno. Kljub temu pa lahko kombinacija obeh metod pomembno prispeva k zaznavi patoloških sprememb in postavitvi diagnoze (87). Metabolnemu PET slikanju so komplementarne tudi nekatere novejši MRI metode, ki jih v klinični praksi še ne uporabljamo redno. S funkcijskim MRI v mirovanju lahko prepoznamo t.i. privzeto možgansko omrežje. Sestavljajo ga možganska področja, ki so najbolj aktivna v t.i. »stanju mirovanja« (88). Za nekatere nevrodegenerativne bolezni, med drugim za AB, je značilna razgradnja tega vzorca (89). Z merjenjem možganskega pretoka krvi, ki je neposredno odvisen od presnovne aktivnosti možganovine, pa lahko tudi z MRI pridobimo podobne informacije kot z ^{18}F -FDG PET možganov. Pri tem največkrat uporabljamo različne MRI perfuzijske metode, kot sta T2* in T1 perfuzijska metoda, pri katerih bolniku dovajamo gadolinijevo kontrastno sredstvo (Gd-KS). Podobne rezultate lahko pridobimo z metodo arterijskega označevanja spinov (*angl.* arterial spin labeling), ki ne potrebuje Gd-KS.

6 Zaključek

Slikovni biološki označevalci nevrodegenerativnih bolezni možganov postajajo vse pomembnejše orodje klinika pri zgodnji postavitvi natančne diagnoze kot tudi v raziskavah. Nuklearnomedicinske slikovne preiskave lahko z dokazom možganske patologije na neinvaziven način pomembno izboljšajo natančnost diagnoze nevrodegenerativnih bolezni možganov. Z razvojem radiofarmakov se možnosti prikaza patoloških procesov v možganih stalno širijo.

Zaradi raznolike in prekrivajoče se klinične slike nevrodegenerativnih proteinopatij diagnozo teh bolezni vse pogosteje postavljamo z biološkimi označevalci. V raziskovalne namene tako diagnoze AB ne postavimo več na podlagi kliničnih meril, temveč z rabo t.i. klasifikacije A/T/N, ki temelji na izvidu nalaganja amiloida -beta (A) in proteina tau (T) v možganovini ter dokaza okvare živčnih celic oziroma nevrodegeneracije (N) (90). Glede na vse večjo vlogo bioloških označevalcev pričakujemo, da bodo v prihodnosti diagnoze nevrodegenerativnih bolezni temeljile predvsem na teh spoznanjih.

7 Pravopisno pojasnilo

Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU v uradnem stališču svetuje uporabo velike začetnice tudi pri poimenovanjih bolezni vselej, ko je lastno ime, po katerem se neka bolezen imenuje, še v splošni, zlasti strokovni zavesti. To stališče torej odpravlja razlago, da bi bilo treba tovrstna poimenovanja tolmačiti zvrstno, ne lastniško. Zato so uredniki pogosto uveljavili pisanje z malo začetnico. Zdravniški vestnik upošteva novo uradno stališče in uporablja veliko začetnico za npr. Parkinsonovo in Alzheimerjevo bolezen.

Literatura

1. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a033118.
2. Kovacs GG. Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):189.
3. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al.; Contributors. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
4. Vanderschaeghe G, Schaeverbeke J, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Dierickx K. Amnesic MCI patients' experiences after disclosure of their amyloid PET result in a research context. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):92.
5. LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, Ojemann SG, Flaherty AW, Eskandar EN, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol.* 2011;10(4):309-19.
6. Villemagne VL, Doré V, Bourgeat P, Burnham SC, Laws S, Salvado O, et al. β -amyloid and Tau Imaging in Dementia. *Semin Nucl Med.* 2017;47(1):75-88.
7. Lin EC, Alavi A. PET and PET/CT- a clinical guide. In: Lin EC, Alavi A, eds. Thieme Medical. New York: Thieme; 2009. pp. 3-11.
8. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1228(1):81-92.
9. Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of movement disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1228(1):93-108.
10. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics.* 2014;34(3):684-701.
11. Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58(4):332-43.
12. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 2013;12(2):207-16.
13. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al.; European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18 F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(12):2103-10.
14. Antonini A, DeNotaris R. PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2004;5(2):201-6.
15. Stoessl AJ, Martin WW, McKeown MJ, Sossi V. Advances in imaging in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):987-1001.
16. Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I- β -CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(3):438-45.
17. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, et al. [18 F]FDG-PET is superior to [123 I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79(13):1314-22.
18. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015;14(1):114-24.
19. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-19.
20. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al.; AV45-A07 Study Group. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology. *JAMA.* 2011;305(3):275-83.
21. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al.; Florbetaben Phase 3 Study Group. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement.* 2015;11(8):964-74.
22. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, Kazi H, Grady MS, Trojanowski JQ, et al. Association between *in vivo* fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and *in vivo* cerebral cortical histopathology. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1398-403.
23. Mathis CA, Lopresti BJ, Ikonovic MD, Klunk WE. Small-molecule PET Tracers for Imaging Proteinopathies. *Semin Nucl Med.* 2017;47(5):553-75.
24. Bagchi DP, Yu L, Perlmutter JS, Xu J, Mach RH, Tu Z, et al. Binding of the Radioligand SIL23 to α -Synuclein Fibrils in Parkinson Disease Brain Tissue Establishes Feasibility and Screening Approaches for Developing a Parkinson Disease Imaging Agent. *Plos One.* 2013;8(2):e55031.
25. Friston KJ, Ashburner J, Kiebel S, Nichols T, Penny WD. Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images. Cambridge: Academic Press; 2007.
26. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1995;36(7):1238-48.
27. Spetsieris PG, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using PCA-based functional imaging features. *Neuroimage.* 2009;45(4):1241-52.
28. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):149-58.
29. Strategija obvladovanja demence v Sloveniji do leta 2020. Available from: https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/Preventiva-in-skrb-za-zdravje/nenalezljive-bolezni/Strategija_obvladovanja_demence.pdf

30. Ishii K. PET approaches for diagnosis of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(11):2030-8.
31. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997;42(1):85-94.
32. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med.* 2008;49(3):390-8.
33. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1625-32.
34. Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD, Drubach DA, Senjem ML, Spychalla AJ, et al. 18F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Med.* 2017;58(4):632-8.
35. Papathanasiou ND, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(3):225-9.
36. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100.
37. Cerami C, Dodich A, Greco L, Iannaccone S, Magnani G, Marccone A, et al. The Role of Single-Subject Brain Metabolic Patterns in the Early Differential Diagnosis of Primary Progressive Aphasias and in Prediction of Progression to Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(1):183-97.
38. Ishii K, Soma T, Kono AK, Sofue K, Miyamoto N, Yoshikawa T, et al. Comparison of regional brain volume and glucose metabolism between patients with mild dementia with lewy bodies and those with mild Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007;48(5):704-11.
39. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1638-45.
40. Ishii K, Soma T, Kono AK, Sofue K, Miyamoto N, Yoshikawa T, et al. Comparison of regional brain volume and glucose metabolism between patients with mild dementia with lewy bodies and those with mild Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007;48(5):704-11.
41. Hely M, Reid W, Adena M, Halliday G, Morris J. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord.* 2008 Apr 30;23(6):837-844. *Mov Disord.* 2008;23(6):837-44.
42. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol.* 2007;14(12):1357-62.
43. Perneczky R, Diehl-Schmid J, Pohl C, Drzezga A, Kurz A. Non-fluent progressive aphasia: cerebral metabolic patterns and brain reserve. *Brain Res.* 2007;1133(1):178-85.
44. Salmon E, Garraux G, Delbeuck X, Collette F, Kalbe E, Zuendorf G, et al. Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia. *Neuroimage.* 2003;20(1):435-40.
45. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagust WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130(Pt 10):2616-35.
46. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, Bornschein S, Riemenschneider M, Förstl H, et al. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study. *Neurobiol Aging.* 2007;28(1):42-50.
47. Desgranges B, Matuszewski V, Piolino P, Chételat G, Mézenge F, Landeau B, et al. Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging.* 2007;28(12):1904-13.
48. Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, Holthoff V, Baron JC. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(9):1213-21.
49. Heiss WD, Zimmermann-Meinzingen S. PET imaging in the differential diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2012;322(1-2):268-73.
50. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2009;132(Pt 10):2659-68.
51. Rus T, Popović M, Grmek M, Ibrulj S, Zupančič Križnar N, Granda G, et al. Metabolic Biomarkers of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. In: Gregorič Kramberger M, ed. 8th Cognitive Day: Dementias and the Role of Fluid Biomarkers. Ljubljana: Center for Cognitive Impairments, Department of Neurology, Neurology Clinic, University Medical Centre Ljubljana; 2019.
52. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1(1):15056.
53. Jack CR, Wiste HJ, Vemuri P, Weigand SD, Senjem ML, Zeng G, et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133(11):3336-48.
54. Petersen RC. Alzheimer's disease: progress in prediction. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):4-5.
55. Skillbäck T, Farahmand BY, Rosén C, Mattsson N, Nägga K, Kilander L, et al. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- β 1-42 in patients with dementia. *Brain.* 2015;138(Pt 9):2716-31.
56. Duits FH, Teunissen CE, Bouwman FH, Visser PJ, Mattsson N, Zetterberg H, et al. The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):713-723.e2.
57. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50-6.

58. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, et al.; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):e-1-16.
59. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, Bohnen N, Djekidel M, Lewis DH, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1316-22.
60. Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Res Rev.* 2016;30:95-106.
61. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al.; AV-45-A16 Study Group. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012;11(8):669-78.
62. Charidimou A, Farid K, Tsai HH, Tsai LK, Yen RF, Baron JC. Amyloid-PET burden and regional distribution in cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis of biomarker performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(4):410-7.
63. Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Senjem ML, Tosakulwong N, Lesnick TG, et al. AV-1451 tau and β -amyloid positron emission tomography imaging in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol.* 2017;81(1):58-67.
64. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601.
65. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-6.
66. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 1996;47(1):1-9.
67. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503.
68. Isaacson SH, Fisher S, Gupta F, Hermanowicz N, Kremens DE, Lew MF, et al. Clinical utility of DaTscan™ imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):219-25.
69. Flisar D, Puklavec L, Grmek M, Trošt M. Slikanje SPECT dopaminskega prenašalca pri boleznih možganov. *Zdr Vestn.* 2008;77:635-40.
70. Hauser RA, Grosset DG. [123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J Neuroimaging.* 2012;22(3):225-30.
71. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu ÖL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123I)-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(2):443-50.
72. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):614-28.
73. Borghammer P, Chakravarty M, Jonsdottir KY, Sato N, Matsuda H, Ito K, et al. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct.* 2010;214(4):303-17.
74. Ma Y, Tang C, Spetsieris PG, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(3):597-605.
75. Tomše P, Jensterle L, Grmek M, Zaletel K, Pirtošek Z, Dhawan V, et al. Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson's disease: replication on a new European sample. *Neuroradiology.* 2017;59(5):507-15.
76. Taniwaki T, Nakagawa M, Yamada T, Yoshida T, Ohyagi Y, Sasaki M, et al. Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *J Neurol Sci.* 2002;200(1-2):79-84.
77. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage.* 2005;26(3):912-21.
78. Niccolini F, Politis M. A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(12):2244-54.
79. Berti V, Mosconi L, Pupi A. Brain: normal variations and benign findings in fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography imaging. *PET Clin.* 2014;9(2):129-40.
80. Harper L, Barkhof F, Scheltens P, Schott JM, Fox NC. An algorithmic approach to structural imaging in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(6):692-8.
81. Heiss WD, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. *BMC Med.* 2016;14(1):174.
82. Liu S, Buch S, Chen Y, Choi HS, Dai Y, Habib C, et al. Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions. *NMR Biomed.* 2017;30(4):e3552.
83. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA): an update on clinical presentations, histological and genetic underpinnings, and treatment considerations. *Mov Disord.* 2012;27(1):42-53.
84. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(5):630-5.
85. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76(11):1006-14.

86. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2012;27(14):1754-62.
87. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Barthel H, Möller HE, Villringer A, et al. Combined Evaluation of FDG-PET and MRI Improves Detection and Differentiation of Dementia. *PLoS One*. 2011;6(3):e18111.
88. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(27):9673-8.
89. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42-52.
90. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539-47.