

ВОЗМОЖНОСТИ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ ДЕМЕНЦИЙ

А. К. Кондаков^{1,3} ✉, И. А. Знаменский^{1,2,3}, Д. Ю. Мосин^{2,3}, А. В. Гречко²¹ Кафедра лучевой диагностики и терапии, медико-биологический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва² Госпиталь для incurable больных – Научный лечебно-реабилитационный центр, Москва³ Отделение радионуклидных методов диагностики, Центральная клиническая больница РАН, Москва

В работе представлено мнение о применимости различных методов ядерной медицины для диагностики, в том числе дифференциальной, различных деменций. Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с эксаметазимом и позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой высокочувствительны и высокоспецифичны и рекомендуются для широкого применения в клинической практике. Эффективность визуализации распределения амилоида при выявлении болезни Альцгеймера остается под сомнением, так как накопление амилоида характерно для пациентов с другими деменциями. Визуализация распределения переносчиков дофамина с ¹²³I-иофлупаном крайне эффективна в диагностике болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви: ее результаты могут обуславливать коррекцию тактики лечения. Дальнейшее развитие методов, скорее всего, будет заключаться в разработке новых радионуклидных маркеров к таким мишеням, как клетки микроглии и нейрофибрилярные клубки.

Ключевые слова: ядерная медицина, ОФЭКТ, ПЭТ, эксаметазим, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, фронтотемпоральная дегенерация, сосудистая деменция, переносчики дофамина, визуализация амилоида

✉ **Для корреспонденции:** Кондаков Антон Кириллович
117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а; kondakov.a.k@gmail.com

Статья поступила: 16.08.2016 Статья принята к печати: 21.08.2016

NUCLEAR MEDICINE IMAGING IN DEMENTIA

Kondakov AK^{1,3} ✉, Znamensky IA^{1,2,3}, Mosin DY^{2,3}, Grechko AV²¹ Department of Radiology, Biomedical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Hospital for incurable patients – the Scientific Medical and Rehabilitation Center, Moscow, Russia³ Department of Radionuclide Imaging, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

In this work the authors share their opinion on the role of nuclear medicine imaging in the diagnosis and differential diagnosis of dementias. Perfusion single-photon emission computed tomography using ^{99m}Tc-exametazim and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography are highly sensitive and specific; they are recommended for a wide range of clinical applications. The efficacy of amyloid imaging in Alzheimer's is still a matter of discussion, because amyloid accumulation is also typical in patients with other dementias. Dopamine transporter imaging using ¹²³I-ioflupane is a very reliable diagnostic tool for Parkinson's disease and Lewy body dementia, and can help to adjust treatment strategies. Further evolution of nuclear medicine methods will most likely include the development of new radionuclide tracers for such targets as microglial cells' activation and neurofibrillary tangles.

Keywords: nuclear medicine, SPECT, PET, exametazim, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, Alzheimer's disease, Lewy body dementia, frontotemporal lobar degeneration, vascular dementia, dopamine transporters, amyloid imaging

✉ **Correspondence should be addressed:** Anton Kondakov
Litovsky bulvar, d. 1a, Moscow, Russia, 117593; kondakov.a.k@gmail.com

Received: 16.08.2016 Accepted: 21.08.2016

Рост средней продолжительности жизни населения приводит ко все большему распространению болезней, связанных со старением, в первую очередь — деменций. В западных странах их частота составляет около 1,5 %, причем до 70 % всех случаев деменции приходится на болезнь Альцгеймера (БА) и до 20 % — на сосудистую деменцию. В 2010 г. в мире жило около 35 млн человек с различными деменциями, а их наибольшая распространенность была зафиксирована в странах Латинской Америки [1].

Для диагностики деменций на ранних стадиях применяют методы ядерной медицины, в частности, однофотон-

ную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). При проведении ОФЭКТ головного мозга во всем мире, в том числе и в России, используют радиофармацевтический препарат (РФП) на основе технеция-99м — эксаметазим, визуализирующий регионарный мозговой кровоток (рМК), а при проведении ПЭТ — ¹⁸F-фтордезоксиглюкозу (ФДГ), позволяющую определить скорость утилизации глюкозы. При выборе метода ядерной медицины для наблюдения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями врачу следует опираться на особенности распределения РФП

в головном мозге, которые в значительной степени влияют на точность диагноза и возможность корректировать терапию на его основе. Ниже мы даем оценку некоторым методам радионуклидной нейровизуализации для дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения деменций, а также обсуждаем дальнейшее развитие этой области исследований.

Клиническая эффективность перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом

По нашему мнению, один из наиболее эффективных методов дифференциальной диагностики нейродегенеративных заболеваний — перфузионная ОФЭКТ с эксаметазимом. Она позволяет диагностировать и дифференцировать деменции за счет различий в паттернах распределения РФП в головном мозге (рис. 1) [2]. Паттерн, характерный для фронтотемпоральной дегенерации (ФТД) (преобладание гипоперфузии в лобных долях головного мозга) значительно отличается от паттерна БА (гипоперфузия в теменной области, префронтальной коре и задних отделах височных долей) [3]. При различении БА и деменции с тельцами Леви (ДТЛ) перфузионная ОФЭКТ наименее эффективна, поскольку паттерны этих патологий сходны между собой. Dougal и соавт. [4] сообщают о чувствительности и специфичности метода на уровне 71,5 и 78,2 % при дифференциальной диагностике БА и ФТД, на уровне 71,3 и 75,9 % — при дифференциальной диагностике БА и сосудистой деменции, на уровне 66,0 и 79,0 % — при диагностике БА сравнением паттернов больных и здоровых людей. Данные Yeо и соавт. [5] несколько отличаются: взвешенная чувствительность и специфичность метода при дифференциальной диагностике БА и ФТД составля-

ет 79,7 и 79,9 % соответственно, БА и сосудистой деменции — 74,5 и 72,4 %, БА и ДТЛ — 70,2 и 76,2 %, при диагностике БА сравнением паттернов больных и здоровых людей — 76,1 и 85,4 %.

Возможности перфузионной ОФЭКТ в области контроля качества лечения нейродегенеративных заболеваний исследованы недостаточно. Ефимова и соавт. [6] показали, что перфузия головного мозга и когнитивная функция улучшаются у пациентов на фоне антигипертензивной терапии при сравнении результатов обследования до лечения и через 6 месяцев после его начала. Исследование перфузии головного мозга на фоне гипертонической энцефалопатии, проведенное Мурашко [7], показало, что при терапии кавинтоном перфузия улучшается, но в исследовании была небольшая выборка и отсутствовала контрольная группа. Следует отметить работу Nobili и соавт. [8], которые проводили повторную перфузионную ОФЭКТ головного мозга через некоторое время после начала лечения БА ингибиторами ацетилхолинэстеразы. Ими было показано, что при сохранении когнитивного статуса пациентов паттерн перфузии головного мозга значительно не изменяется, в то время как у пациентов со снижением когнитивных возможностей на фоне терапии уменьшается рМК. Мы считаем, что перфузионная ОФЭКТ перспективна в качестве метода контроля эффективности медикаментозной терапии и прогнозирования исхода состояния пациента, однако требует проведения дополнительных продольных исследований.

В России применение метода ограничено его невключением в утвержденный стандарт оказания медицинской помощи и высокой стоимостью РФП. На наш взгляд, учитывая, что оборудование для проведения перфузионной ОФЭКТ доступно в большинстве региональных центров, профессиональному сообществу следует инициировать включение метода в стандарт оказания специализированной медицинской помощи при болезни Альцгеймера и других деменциях.

Клиническая эффективность ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой

Мы полагаем, что ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой может применяться в диагностике нейродегенеративных заболеваний по тем же показаниям, что и перфузионная ОФЭКТ, так как паттерны гипометаболизма глюкозы и гипоперфузии сходны между собой: метаболизм глюкозы связан с регионарной перфузией головного мозга [9]. Как области гипоперфузии при перфузионной ОФЭКТ с эксаметазимом, так и области гипометаболизма при ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ отражают структурные изменения в головном мозге [10]. При этом у ПЭТ выше разрешающая способность, а ¹⁸F-ФДГ — более стабильный, чем эксаметазим, препарат, что, по нашему мнению, обеспечивает этому методу более высокую точность. Это подтверждается результатами Davison и соавт. [11], сравнивших ПЭТ с ¹⁸F-ФДГ и перфузионную ОФЭКТ с эксаметазимом при дифференциальной диагностике деменций. В их обзоре указано, что чувствительность и специфичность перфузионной ОФЭКТ достигают 85,0 и 87,0 % соответственно, а ПЭТ — 99,0 и 93,0 %. Однако авторы отмечают недостаточное количество работ, подтверждающих эти данные, и указывают на необходимость проведения прямых проспективных сравнительных исследований.

Следует также отметить работу Kato и соавт. [12], которые в дополнение к уже известным паттернам снижения

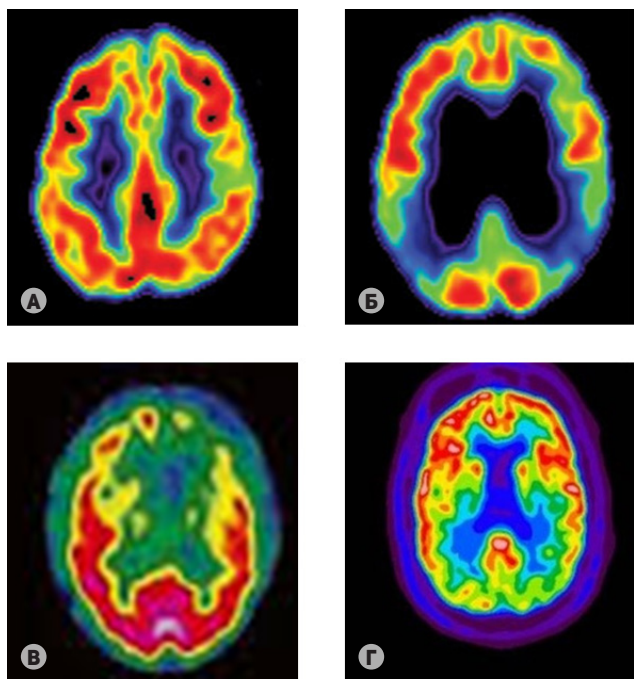


Рис. 1. Перфузионная ОФЭКТ головного мозга с эксаметазимом, аксиальные срезы. (А) Сохранная перфузия головного мозга. (Б) Паттерн перфузии, характерный для болезни Альцгеймера (со снижением перфузии в теменных долях). (В) Паттерн перфузии при фронтотемпоральной дегенерации (со снижением перфузии в лобных долях). (Г) Паттерн перфузии при деменции с тельцами Леви, схожий с паттерном для болезни Альцгеймера, однако отмечается также снижение перфузии затылочных долей (Dierckx и соавт., [2])

захвата глюкозы указывают на снижение перфузии в областях нижней теменной доли, предклинья и задней части поясной извилины в качестве предиктора прогрессии легкого когнитивного расстройства до болезни Альцгеймера.

По нашему мнению, ПЭТ-исследование для дифференциальной диагностики деменций следует проводить только при невозможности установить диагноз другими методами и при условии, что результат исследования окажет влияние на выбор терапии. В частности, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ может быть применена при диагностике БА, выявленной по результатам нейропсихологического тестирования, если по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии изменения вещества головного мозга не обнаружены, а результаты перфузионной ОФЭКТ сомнительны.

Визуализация амилоида с использованием ПЭТ

Для визуализации амилоида в головном мозге используют меченое ^{11}C Питтсбургское соединение В, первое клиническое применение которого было описано в 2004 г. [13]. В связи с коротким временем полураспада ^{11}C были разработаны РФП на основе ^{18}F : флорбетапир, флорбетабен и флютеметамол, — допущенные к применению Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США).

Мы считаем, что клиническая польза исследования с тропными к амилоиду РФП сомнительна. Этот метод в силу высокой стоимости не может быть включен в скрининговые программы. Мы не рекомендуем его и для дифференциальной диагностики деменций, так как амилоид может быть визуализирован у пациентов без БА или у пациентов с другими деменциями. Примерно в 20 % случаев накопление амилоида наблюдается у пациентов с клинически установленным диагнозом ФТД, что может быть объяснено схожестью симптомов БА и ФТД либо параллельным течением БА и ФТД [14]. Примерно у 89 % пациентов с ДТЛ определяется накопление тропных к амилоиду РФП, однако это не является ложноположительным результатом, а отражает реальную патофизиологическую картину [2].

Мы также не рекомендуем визуализацию амилоида для оценки тяжести деменции и эффективности терапии, так как отложение амилоида практически прекращается после развития легких когнитивных нарушений. С этого момента исследование амилоидной нагрузки становится неэффективным, так как далее ведущую роль в утрате когнитивных функций играет не накопление амилоида, а структурные изменения в мозге. Перфузионная ОФЭКТ или ПЭТ с ^{18}F -ФДГ будут лучше отражать течение заболевания.

Визуализация распределения переносчиков дофамина

Снижение количества переносчиков дофамина в скорлупе головного мозга — один из известных признаков болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. Прижизненная визуализация такого распределения стала возможна благодаря использованию меченого йодом-123 иофлупана. ^{123}I -иофлупан связывается с высокой афинностью с переносчиками дофамина, в частности, в полосатых телах, что при визуализации методом ОФЭКТ позволяет оценить снижение их количества (рис. 2) [15].

Этот метод может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику, так как показывает высокую диагностическую эффективность: чувствительность более 70,0 % и специфичность более 90,0 % в диагностике ДТЛ [16]. По нашему мнению, результаты исследования позво-

лят корректировать тактику лечения. Рандомизированное исследование Walker и соавт. [17] подтвердило, что при положительном (подтверждающем ДТЛ) результате лечащие врачи изменяют диагноз и, соответственно, тактику лечения. Применение метода в широкой клинической практике ограничивается высокой стоимостью ^{123}I -иофлупана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радионуклидные методы являются эффективными дополнительными методами диагностики и дифференциальной диагностики деменций, в том числе на ранних стадиях — до развития морфологических изменений в головном мозге. Доступные в России методы перфузионной ОФЭКТ и ПЭТ высокочувствительны и высокоспецифичны, а также достаточно эффективны для контроля течения нейродегенеративных заболеваний при сочетании с продольными исследованиями, однако их применение ограничено высокой стоимостью используемых радиофармацевтических препаратов.

Мы считаем, что визуализация распределения переносчиков дофамина в головном мозге высокоэффективна и эту технологию следует развивать не только для диагностики деменции с тельцами Леви, но и для других паркинсонических синдромов путем разработки новых радиофармпрепаратов. В то же время визуализация распределения амилоида в клиническую практику малоэффективна в связи с высокой стоимостью РФП и трудностью интерпретации результатов при дифференциальной диагностике различных деменций. Применение этого метода мы рекомендуем к внедрению только в нескольких медицинских центрах федерального значения для изучения сложных случаев деменций ранних стадий и проведения научных исследований с параллельной разработкой новых радиофармпрепаратов в циклотронно-радиохимических комплексах.

Дальнейшее развитие методов ядерной медицины для диагностики нейродегенеративных заболеваний, по нашему мнению, будет идти путем создания более специфичных радионуклидных маркеров, в том числе отражающих активацию клеток микроглии (^{11}C -ПК11195) [18]. Другая патофизиологическая мишень для диагностики деменций — нейрофибриллярные клубки, и для нее активно разрабатывают новые РФП. Однако один из таких препаратов, ^{18}F -FDDNP, пока менее эффективен в предсказании прогресса заболевания, чем Питтсбургское соединение В и ^{18}F -ФДГ [19].

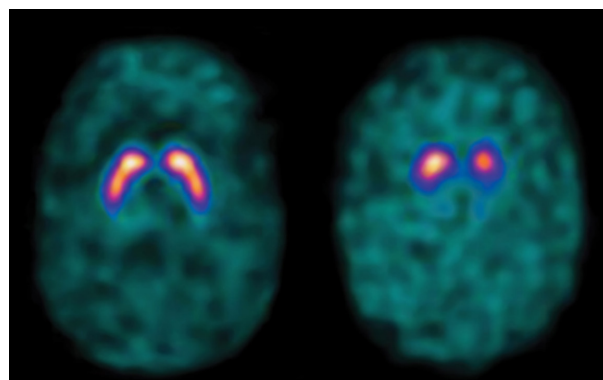


Рис. 2. ОФЭКТ с ^{123}I -иофлупаном отражает плотность распределения переносчиков дофамина. На рисунке представлены аксиальные срезы на уровне полосатого тела. Слева — срез головного мозга здорового добровольца, справа — срез головного мозга пациента с болезнью Паркинсона (Hauser и соавт., [15])

Литература

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan; 9 (1): 63–75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
2. Dierckx RAJO, Otte A, de Vries EFJ, van Waarde A, Leenders KL, editors. *PET and SPECT in Neurology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
3. Trollor JN, Sachdev PS, Haindl W, Brodaty H, Wen W, Walker BM. Regional cerebral blood flow deficits in mild Alzheimer's disease using high resolution single photon emission computerized tomography. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Jun; 59 (3): 280–90. doi: 10.1111/j.1440-1819.2005.01372.x.
4. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Nov–Dec; 12 (6): 554–70. doi: 10.1176/appi.ajgp.12.6.554.
5. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Oct; 263 (7): 539–52. doi: 10.1007/s00406-013-0426-z.
6. Ефимова Н. Ю., Чернов В. И., Ефимова И. Ю., Шнайдер О. Л., Попов С. В. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на когнитивную дисфункцию у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий: взаимосвязь с церебральной перфузией. *Вестн. аритмол.* 2008; (54): 15–9.
7. Мурашко Н. К. Однофотонная эмиссионная томография при хронической гипертонической энцефалопатии. *Клин. геронтол.* 2007; (8): 26–9.
8. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med*. 2002 Aug; 43 (8): 983–90.
9. Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron JC, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage*. 2003 Nov; 20 (3): 1894–8.
10. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec; 85 (12): 1426–34. doi: 10.1136/jnnp-2014-307662.
11. Davison CM, O'Brien JT. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jun; 29 (6): 551–61. doi: 10.1002/gps.4036.
12. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev*. 2016 Feb 11. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.003. [Epub ahead of print].
13. 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 Mar; 55 (3): 306–19. doi: 10.1002/ana.20009.
14. Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan 28. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.005. [Epub ahead of print].
15. Hauser RA, Grosset DG. [123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J Neuroimaging*. 2012 Jul; 22 (3): 225–30. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00583.x.
16. Baglio F, Preti MG, Farina E. Neuroimaging Findings in Dementia with Lewy Body: A Review. In: Bright P, editor. *Neuroimaging — Methods*. InTech; 2012. doi: 10.5772/24221. Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroimaging-methods/neuroimaging-findings-in-dementia-with-lewy-body-a-review>
17. Walker Z, Moreno E, Thomas A, Inglis F, Tabet N, Rainer M, et al. Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomised study. *Br J Psychiatry*. 2015 Feb; 206 (2): 145–52. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148643.
18. Okello A, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Kennedy J, Bullock R, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology*. 2009 Jan 6; 72 (1): 56–62. doi: 10.1212/01.wnl.0000338622.27876.0d.
19. Ossenkoppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaquib M, et al. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun; 39 (6): 990–1000. doi: 10.1007/s00259-012-2102-3.

References

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013 Jan; 9 (1): 63–75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
2. Dierckx RAJO, Otte A, de Vries EFJ, van Waarde A, Leenders KL, editors. *PET and SPECT in Neurology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014.
3. Trollor JN, Sachdev PS, Haindl W, Brodaty H, Wen W, Walker BM. Regional cerebral blood flow deficits in mild Alzheimer's disease using high resolution single photon emission computerized tomography. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Jun; 59 (3): 280–90. doi: 10.1111/j.1440-1819.2005.01372.x.
4. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Nov–Dec; 12 (6): 554–70. doi: 10.1176/appi.ajgp.12.6.554.
5. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Oct; 263 (7): 539–52. doi: 10.1007/s00406-013-0426-z.
6. Efimova NYu, Chernov VI, Efimova IYu, Shnaider OL, Popov SV. Vliyaniye implantatsii elektrokardiosimulyatora na kognitivnyuyu disfunktsiyu u patsientov s postoyannoi formoi fibrillyatsii predserdii: vzaimosvyaz' s tserebral'noi perfuziei. *Vestnik aritmologii*. 2008; (54): 15–9. Russian.
7. Murashko NK. Odnofotonnaya emissionnaya tomografiya pri khronicheskoi gipertonicheskoi entsefalopatii. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2007; (8): 26–9. Russian.
8. Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, Migneco O, Mariani G, Ebmeier K, et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med*. 2002 Aug; 43 (8): 983–90.
9. Rocher AB, Chapon F, Blaizot X, Baron JC, Chavoix C. Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons. *Neuroimage*. 2003 Nov; 20 (3): 1894–8.
10. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec; 85 (12): 1426–34. doi: 10.1136/jnnp-2014-307662.
11. Davison CM, O'Brien JT. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Jun; 29 (6): 551–61. doi: 10.1002/gps.4036.
12. Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K. Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. *Ageing Res Rev*. 2016 Feb 11. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.003. [Epub ahead of print].
13. 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 Mar; 55 (3): 306–19. doi: 10.1002/ana.20009.
14. Villemagne VL. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan 28. doi: 10.1016/j.arr.2016.01.005. [Epub ahead of print].
15. Hauser RA, Grosset DG. [123I]FP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J*

- Neuroimaging. 2012 Jul; 22 (3): 225–30. doi: 10.1111/j.1552-6569.2011.00583.x.
16. Baglio F, Preti MG, Farina E. Neuroimaging Findings in Dementia with Lewy Body: A Review. In: Bright P, editor. Neuroimaging — Methods. InTech; 2012. doi: 10.5772/24221. Available from: <http://www.intechopen.com/books/neuroimaging-methods/neuroimaging-findings-in-dementia-with-lewy-body-a-review>
 17. Walker Z, Moreno E, Thomas A, Inglis F, Tabet N, Rainer M, et al. Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomised study. *Br J Psychiatry*. 2015 Feb; 206 (2): 145–52. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148643.
 18. Okello A, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Kennedy J, Bullock R, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology*. 2009 Jan 6; 72 (1): 56–62. doi: 10.1212/01.wnl.0000338622.27876.0d.
 19. Ossenkuppele R, Tolboom N, Foster-Dingley JC, Adriaanse SF, Boellaard R, Yaqub M, et al. Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jun; 39 (6): 990–1000. doi: 10.1007/s00259-012-2102-3.