

08.00-10.00

Demansın Değerlendirilmesinde Nükleer Tıp Uygulamaları

Yavuz Narin

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nükleer Tıp Servisi

Demans özellikle Alzheimer Hastalığı (AH) tüm dünyada artan bir sorundur.1907'de Alois Alzheimer'ın 51 yaşındaki kadında ciddi olarak demans olgusunu ilk olarak tanımlandığından beri AH önemli bir sosyal sorun olarak kabul edilmektedir. Tüm AD olgularının sayısı ortalama yaşam süresinin uzaması nedeniyle gittikçe artmaktadır. Günümüzde ABD'de yaklaşık olarak 4 milyon kişi AH yakalanmış iken bu sayının 2050 yılında yaklaşık olarak 14 milyon kişinin AH olacağı tahmin edilmektedir. Bu durum çok ciddi sosyal sorunlar ve beraberinde maddi güçlükleri ortaya çıkaracaktır.

Günümüzde çok az ilaç AH tedavisi için kabul görmüştür. AH tanısı ve tedavisi birçok organizasyon standartların oluşturulması için çaba sarfetmektedirler. Detaylı öykü, fiziksel, nörolojik ve psikiyatrik muayaneler, psikometrik testler, kan tetkikleri (Vit-B12, hipotroidizm taramaları), Beyin omurilik sıvı çalışmaları, anatomik beyin görüntüleme (MRI, CT) yapılmaktadır. Bütün bu yaklaşımlar demansın tespit edilmesinde oldukça yararlıdır, ancak yinede erken AH ve predemans olgularını tespit etmede yetersiz kalmaktadır. Sonuçta erken AH tanısı tüm diğer tanısal metodların önüne geçecek onları geçersiz kılacaktır. SPECT ve PET ile fonksiyonel beyin görüntülemenin AH tanısında yeri hala tartışmalıdır. AH tanısında F-18 FDG PET görüntüleme SPECT'e oranla doğruluk oranı daha yüksektir, sensitivite ve spesifitesi PET için %87-90 ve %85-92, SPECT için %58-100 ve %60-100 arasında değişmektedir.

AH'da radyofarmasötiklerin beyin dokusundaki dağılımı SPECT ve PET için benzer yapıdadır. Genelde; posterior parietal loblarda ve temporal loblarda radiotraser dağılımında azalma mevcuttur. Bazı hastalarda özellikle yönetsel fonksiyon kaybı olanlarda frontal loblarda hipometabolizma belirgindir. Birincil olarak neokortikal alanlar sensoriomotor alanlarda dahil olmak üzere vizüel korteks ve subkortikal gri cevher kısmen

etkilenmiştir. Hastalığın ilerlemiş evrelerinde serebellar aktivitede artma mevcuttur. Erken AH'da radiotraser dağılımı oldukça asimetrik veya unilateraldir. Radiotraser dağılımı nörofizyolojik testler ile uyumludur. Günümüzde SPECT ve PET görüntüleme AH değerlendirilmesinde rutin uygulamada yoktur, ancak erken AH tanısında, AH'nın diğer demanslardan ayırıcı tanısında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olabilir.

AH'nın Erken Tanısı

AH erken tanısında oldukça çok sayıda PET çalışması ve diğer araştırmalar yapılmıştır. Apolipoprotein E (apoE) AH riski üzerine etkileri bildirilmiştir. APOE-4 varlığı riski artırmakla birlikte buna karşın APOE-2 aleli ters etki göstermektedir. APOE-4 alelinin varlığı tekbaşına AH tanısının koymaya yeterli değildir. Strimatter ve ark. AH hastaların senil plaklarda, vasküler amiloid ve nörofibrile tangles'larda immunohistokimyasal olarak tespit etmiştir. De Leon ve ark FDG PET çalışmasında hafif kognitif hasar (MCI) ve AH'ında APOE-4 ve entorial korteks metabolizmasında hızlı bir azalma ilişkisini bildirmiştir. Small ve ark; AH hastaların akrabalarından 12 APOE-4 alel pozitif, 9 APOE-4 alel negatif ve 7 olası AH olan olguda APOE-4 ve metabolizma ilişkisini araştırmıştır. AH hastalarının yakınları ve APOE-4 bulunanlarda bilateral parietal hipometabolizma tespit edilmiş ancak bu bulgunun AH hastalarındaki kadar belirgin olmadığı saptanmıştır.

Hafif Kognitif Hasar (MCI)

MCI normal yaşlanma ve çok hafif AH arasında kognisyon durumunu ve fonksiyonunu tanımlar.

Son zamanlarda sağlıklı bireylerin MCI veya normal olup olmadığı, AH'ın gelecekte başlangıcı olup olmayacağını tespit amacı önemli bir ilgi alanını oluşturmaktadır. Bazı araştırmacılar fonksiyonel beyin görüntülemesini MCI'lı hastaların AH'na doğru gidip gitmeyeceğini tespit etmek amacıyla kullanmaya başlamışlardır. Erken bulgular; PET görüntülemenin ilişkinin varlığını ve yerleşip yerleşmediği konusunda yardımcı olacağı şeklindedir.

De Santi ve ark; PET ve MRI kombine edilerek AH'lı olgular ve MCI'lı olgular normal grupla karşılaştırılmıştır. En iyi AH olgularda olmak üzere AH ve MCI neokortikal değişiklikler tespit edilmiş metabolik azalmanın MRI'da görülen volüm azalmasından daha büyük olduğunu gözlemlemiştir. De Leon ve ark. AH'lı ve MCI'lı hastalarda entorial korteks,hippocampus ve temporal neokorteks'te nöropatolojik bulguları tanımlamışlardır. FDG PET ve MRI kullanılarak 48 sağlıklı olgu üzerinde 3 yıllık periyotta yapılan çalışmada, başlangıçta EC metabolik aktivitesindeki azalma normal kognitif fonksiyonda MCI'a doğru ilerlemesini doğru bir şekilde tespit etmişlerdir. İlave olarak temporal neokorteks ve hipokampustaki azalmış metabolik aktiviteyi ve süreç içerisinde bellek kaybını bu metabolik aktivite değişiklikleri ile öngörmüşlerdir. Bu veriler EC'nin metabolik aktivitesi FDG PET ile ölçülebilir ve gelecekte oluşabilecek kognitif ve beyin metabolizmalarındaki azalmayı öngörebileceğini göstermiştir. Bu bulgular fonksiyonel görüntüleme metodları kullanılarak yapılan SPECT çalışmalarında da gösterilmiştir. Tanaka ve ark, 2 yıl sürede SPECT kullanılarak bellek kaybı olan fakat demansı olmayan 28 olguda yaptığı çalışmasında; 14 olguda AH gelişmiştir. Bu hastalar erken bellek hasarı olan olgular, diğer hastalarda normal ve çalışma süresi içinde stabil olarak kalmışlardır. İlginç olarak heriki grupta medial temporal ve posterior cingulate bölgelerinde azalmış traser tutulumu saptanmıştır. Bölgesel ilgi alanları ve SPM analizleri kullanılarak yapılan çalışmada, parietal ve anterior cingulate bölgelerinde hipoperfüzyon tespit edilen hastalarda AH'lığına doğru ilerleme saptanmıştır. Bu veriler SPECT'inde PET kadar AH hastalığı gelişme riski olan hastaları tespit etmede kullanılabileceğini göstermiştir. İlginç olarak AH olmayan

MCI'li hastalardaki perfüzyon dağılım bulguları hemen hemen aynı olarak bulunmuştur. Bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalar AH'lığı riski olan hastaların tespit edilmesini ve erken girişimlerde bulunulmasını sağlayacaktır. Görüntüleme çalışmaları PET/SPECT fonksiyonel beyin görüntülemenin henüz tam olarak istenilen yerde olmadığını göstermektedir. Silverman ve ark; erken demans değerlendirmesinde potansiyel maliyetini araştırmışlar. Sonuçta erken demansta FDG PET'in halen kullanılmakta olan konvansiyonel yaklaşımdan daha doğru ve maliyetinin daha ucuz olduğuna saptamışlar.

Demansın ayırıcı tanısı

AH hem toplum hemde bilim dünyası tarafından artan bir ilgi ile takip edilmektedir. Özellikle fonksiyonel beyin görüntülemesi ile uğraşanlar hastalığın karakteristik paternini tanımlamak için önemli çalışmalar yapmaktadırlar. AH'nın tedavisindeki yeni gelişmeler fonksiyonel görüntülemenin rolünü klinikte daha önemli hale getirmiştir. AH demanslar içinde en sık olmakla birlikte demansın diğer biçimleri nükleer tıp tarafından sunulan yöntemlerle araştırılmaktadır. Klinisyenlerin demans olarak düşündükleri hastalarda PET ve SPECT ile yapılan fonksiyonel beyin görüntülemesi önemli bilgiler verir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda her bir demans tipi için farklı bulgular tanımlanmaktadır. Ancak bütün bu yoğun çalışmalara ve literatür birikimine rağmen PET ve SPECT'in rolü konusunda tartışmalar devam etmektedir. Tartışmaların önemli bir kısmı AH dışı demanslardaki geniş çaplı sayılarla yapılan çalışmaların azlığı ve zorluğundan ortaya çıkmaktadır. Örnek olarak Hokoshi ve ark. Japonya'da AH'dan sonra en sık demans tipinin frontotemporal demans olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada primer dejeneratif demanslı total 134 olgudan sadece 16 olgu FTD ve 6 olguda FTD'nin semantik demans tipini oluşturmaktadır. 80'li yılların başından beri bir çok araştırmacı demansın farklı tiplerinin fonksiyonel görüntülenmesini PET veya SPECT ile çalışmış, bölgesel perfüzyon ve metabolizma paternlerini tanımlamışlardır. Talbot ve Ark; SPECT ile AH ve AH dışı lobar atrofisinin ayırıcı tanısının yapılabileceğini bildirmiştir. İlave olarak AH ile FTD, progressiv afazi ve semantik demansın ayırıcı tanısında katkıda bulunacağını bildirmiştir. Normal kontrol grupları ile hastalıklı bireylerin serebral kan akımları karşılaştırılmış. Birinci unsur; Hasta gruplarını birbirinden ayırmadan normal grupla hasta grupları karşılaştırılmış. İkinci temel unsur; AH için anterior-posterior bölgesel kan akımı paterni tespit edilmiş, lobar atrofi hastaları, FTD hastaları ve semantik demanslı hastaları kontrol gruplarından ayırt etmiş. Üçüncü temel unsur olarak; sağ sol asimetrisi ile progressif afazili hastaların diğer gruplardan ayırt edilmesini sağlamış. İstatiksel analizler sonucu SPECT'in AH'lı hastaları diğer demans gruplarından ayırmada önemli rol oynayacağı sonucuna varmıştır. Bu sonuçlar Varma ve ark, tarafındanda doğrulanmıştır. Sonuçta SPECT ve MRI birlikte kullanıldığında tanısız özgüllüğünün arttığı bildirilmiştir.

Diffüz Lewy Body Hastalığı (DLBD)

Lewy cisimciği ile oluşan demans beynin içinde lewy cisimciklerinin oluşturduğu anormal yapılarla birlikte daha çok yaşlı bireyleri etkileyen yavaş ilerleyen progressif dejeneratif bir hastalıktır. DLBD için klinik ve patolojik tanı kriterleri belirlenmiştir. Hastalığın ana belirtileri, görsel halusasyonlar, kognitif gerileme, gaita kaçırma ve parkinsonian semptomlardır. Lewy cisimciği oluşan demans semptomlar ve yapılar Parkinson hastalığında, AH'ında görülebilir ve araştırmacılar DLBD tek başına bir klinik durumu, yoksa AH'ın, Parkinson Hastalığı'nın bir tipi mi, yoksa herikisi mi? Henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. PET ve SPECT AH'ını DLBD'den ayırmada değerli olarak bulunmuştur. AH'ını DLBD'den ayırt etmek tedavi açısından önemlidir.

Donnemiller ve ark, AD ve DLBD hastalarda, SPECT kan akımı ve 2 beta karboksimetoksi-3 (4-iodofenil) tropan çalışmasında DLBD hastalarında Temporoparietal hipoperfüzyon ve oksipital lob hipoperfüzyonu saptanmıştır.

Ishii ve ark. AD ve olası DLBD'li hastalardaki SPECT kan akımı çalışması SPM analizinde oksipital hipoperfüzyon saptamıştır.

FDG PET çalışmaları SPECT ile benzer sonuçlar vermiş olup oksipital lobta metabolik azalma dikkati çekmiştir.

Vasküler Demans (VD)

VD ve multi infarkt demans AH ve FTD'de farklı bir etiyojjiye sahiptir. Bu demanslar iskemik olaylar sonucu gelişir non fokal AH lezyonlarından farklı karakterdedir. Lezyonlar tüm beyin içerisinde yayılmışlardır, korteks, caudate ve talamik nükleus, beyaz cevher, serebellumda görülebilirler. Lezyonlar simetrik değildir ve sınırları belirgindir ve infarktlar ile birlikte. Lokalizasyonları middle serebral arter ve posterior serebral arterlerin beslediği alanlardadır. VD hastaları AH ve FTD'li hastalara benzemez klinik bulguları önemli farklılıklar gösterir. Bulgular Hastalığın etkilendiği yer ile karakterizedir. Nükleer Tıp fonksiyonel görüntüleme AH'nı VD'dan ayırmada kullanılabilir. Pavics ve ark; SPECT ile acetazolamid aktivasyonu kullanarak ve kullanmayarak VD ve AH hastalarını karşılaştırmış. Aktivasyon çalışmalarının ayırıcı tanıda ilave katkı yaptığını saptamıştır. PET ve SPECT ayırıcı tanıda çok önemli katkı yapmakta olup buda tedavi kararı üzerinde olumlu etki yapmaktadır.

Frontotemporal Demans

FTD kompleks bir demans sürecidir. Temporoparietal bölgede bilateral simetrik bulgular mevcut olup kognitif fonksiyonun ilerleyici azalma paterni ile AH'dan farklıdır. FTD Pick hastalığı ile ilişkilidir, picks'in klinik belirtileri FTD kompleksinin bir parçasıdır. Duara ve Ark; FTD'li hastaların erken dönemde önemli kognitif değişiklikler göstermediğini ancak buna karşın önemli ölçüde davranış sorunu gösterdiklerini bildirmiştir. CT/MRI görüntülerinde genişlemiş sylvian fissür ile frontal atrofi bulmuşlar. SPECT ve PET görüntülerinde frontotemporal bölgede değişiklikler, karşıt olarak CT/MRI'da medial temporal lob atrofisi haricinde PET/SPECT'te bilateral parietotemporal bölgede azalmış perfüzyon ve metabolizma saptanmıştır. Miller ve Gearhart FTD'li 15 hastada SPECT ve MRI'ı karşılaştırmış frontal değişiklikleri herikiside tüm olgularda saptamış. Bu araştırmacılar nörogörüntülemenin frontotemporal dejenerasyonu tespit etmede oldukça duyarlı olduğunu söylemişlerdir. Benzer bulgular Sjogren ve ark. yaptığı çalışmada gösterilmiş ve anterior posterior oranları kullanılarak FTD'nin diğer demanslardan ayırıcı tanısında sensitivite %87.5 ve spesifite %78.6 olarak saptamışlardır. Bölgesel kan akımındaki en çok azalma polus frontalis yakınındaki frontal gyrus'ta gösterilmiştir. Charpentier ve ark yaptığı çalışmada FTD ve AH ayırıcı tanısında SPECT ile FTD'li 20 hastanın hepsinide doğru bir şekilde ayırt edilmiş iken AH'lı hastalarda %90 (18/20) olarak bulunmuştur.

Hodges'e göre FTD'de 3 major klinik sendrom mevcuttur. Sendromlar göreceli olarak herbiri farklı davranış gösterir ve bazen patolojik değişiklikler farklı bölgededir.

Birincisi FTD'nin frontal tipi; frontal lobun orbitobazal bölgesindeki patolojiden köken alır. Bu kortikal bölgedeki patoloji sonucu hastalar, sosyal davranışlarda ve kişiliklerinde önemli ölçüde negatif değişiklikler gösterir. İkinci alt tipi dil üretimi ve anlamada sorunlarla karakterize semantik demans veya progressif fluent afazi. Bu tip FTD'de patoloji anterolateral temporal loblarda asimetric atrofi bir miktarda hippokampus etkilenmiştir. Sol kesim sağdan daha fazla etkilenmiştir. Sağ hemisfer etkilendiği zaman spesifik olarak tanıdık yüzleri tanıyamama (prosopagnosia) şeklindedir. Mummery ve ark. PET aktivasyon çalışmasında dil fonksiyonunun azalmasının temporal lob ile bağlantısının kesilmesinin anlaşılmasına katkıda bulunmuşlardır. Bu bulguları Groszman ve ark. doğrulamışlardır. FTD'de gramatikal anlamının hasarının sol frontal ve anterior

frontal bölgedeki değişiklikler ile ilgili olduğunu saptamıştır. Üçüncü farklı tip ise progressiv nonfluent afazi veya primer progressive afazi, başlangıçta bellek korunmuştur. Bu FTD tipinde tipik atrofi sol perisylvian bölgededir ve hastalarda dil fonksiyonunun gramatik ses sisteminde sorun vardır. Bununla birlikte San Pedro ve ark. SPECT kan akımı çalışmasında 2 adet sağ elini kullanan sağ hemisfer patolojili primer progressiv afazi olgularını bildirmişlerdir. FTD ile birlikte dil bozukluğu olan primer progressive afazili olgularda PET ve SPECT ile yapılan çalışmalarında spesifik bir perfüzyon ve metabolizma azalması gösterilememiştir.

AIDS Demans Kompleksi

AIDS demans kompleksi (ADC) AIDS sendromu içerisinde her zaman tartışmalı bir konu olmuştur. Son zamanlarda HIV/AIDS hastaları için yeni geliştirilen ilaçların ortaya çıkması ile birlikte ADC'li hastalarda SPECT ve PET uygulamaları yeniden gündeme gelmiştir. Bazı çalışmalarda ADC'li kognitif hasarı olan hastalarda korteks ve beyaz cevherde SPECT görüntüleri ile değişiklikler gösterilmiştir. Szeto ve Ark. yaptığı pilot çalışmada ADC'li hastalarda atervirdin tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde SPECT'in rolü gösterilmiştir. Birçok çalışmada ADC'li hastalarda SPECT bulgularında hipoperfüzyon primer bulgudur. Ancak Christenson ve ark. kognitif testlerdeki kötü performans ile kortikal ve subkortikal alanlardaki artmış traser tutulumu arasında önemli bir ilişki tespit etmişlerdir. Bu durumu HIV enfeksiyonuna sekonder beynin artmış enflamatuar yanıtı olarak yorumlamışlardır.

Demansa neden olan bazı bozukluklarda PET'le en sık görülen bölgesel metabolizma değişiklikleri		
Hastalık	Bozukluk tarzı	Yorum
Alzheimer hastalığı (AH)	Simetrik yada asimetric bilateral temporoparietal ve posterior ciungulate'de hipometabolizma	Frontal asosiasyon korteks'de hipometabolik olabilir, primer sensorimotor korteks korunmuştur
Multi enfarkt demans (VD)	Çoğunlukla asimetric fokal hipometabolik alanlar	Anatomik görüntüleme ile korelasyon gösterir ancak enfarkt alanlarından daha yaygın olabilir
Demanslı Parkinson hastalığı	Simetrik veya asimetric bilateral temporoparietal hipometabolik alanlar	Frontal asosiasyon korteksi hipometabolik olabilir, primer sensorimotor korteks korunmuştur
Lewy cisimcikli demans	Simetrik yada asimetric bilateral temporoparietal ve posterior ciungulate'de ve oksipitalde hipometabolizma	Frontal asosiasyon korteksi hipometabolik olabilir, primer sensorimotor korteks korunmuştur
Pick Hastalığı	Frontal hipometabolizma	Bazal ganglionlar hipometabolik olabilir.
AH dışı frontal lob demansı	Frontal hipometabolizma	Anterior temporal lob bazan hipometabolik olabilir

Reseptör çalışmaları

Kolinerjik nöronların dejenerasyonu özellikle AH ve Parkinson hastalığında daha belirgin olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarda Q saptanmıştır. Kolinerjik ligandlar yapılan insan çalışmaları son derece sınırlıdır. Son yıllarda bu konuda yapılan araştırmalar bilimsel merak düzeyinde kalmıştır. C-11 ile işaretli piperidin analogları, N-metil-4-piperidil asetat (MP4A) ve N-metil-4-piperidil propiyonat (MP4P) ile serebral AchE PET görüntülemeleri yapılmıştır. Bu traserler ile AH'ında azalmış AchE aktivitesi saptanmıştır. Genellikle tüm kortikal alanlarda aktivitede azalma olmakla birlikte özellikle oksipital ve temporal loblarda azalma daha belirgindir.

Amiloid Görüntüleme

Demans üzerine araştırma yapan araştırmacıların, AH'nda amiloid birikiminin çok önemli bir fizyopatolojik bulgu olduğunu ortaya koymaları ile amiloid görüntüleme üzerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. Bu konudaki araştırmalar henüz çok yeni olması nedeni ile yapılan çalışma sayısı son derece sınırlıdır. F-18 ile işaretli FDDNP lipofilik olarak beyine girer ve amiloid beta fibriller'e bağlanır. Erken bulgular F-18 FDDNP'nin AH'lıklı olgularda yoğun bir tutulum ve yavaş klirens şeklindedir.

Diğer bir yaklaşım kongo kırmızısı ve tioflavinde olduğu gibi amiloidin histolojik boyama tekniği ile saptanması esasına dayanır. Tioflavin bazlı bileşiklerin, N-metil-C11-2 (4-metilaminofenil)-6-hidroksibenzotiazol'un (BTA-1) C-11 ile işaretlenerek PET görüntülemesi esasına dayanır. Bu madde aynı zamanda Pittsburg compound B (PIB) olarak adlandırılmıştır. Hayvan çalışmalarından sonra 2004 yılı başlarında ilk kez insan PET görüntülemesi yapılmıştır. AH'nda temporal, parietal, oksipital korteks'te ve striatumda artmış aktivite tutulumları saptanmıştır.

Sonuç

Demansın farmakolojik tedavisi için çok yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Donezepil gibi ilaçların rolü kognitif hasarın yavaşlatılarak ve sürecin uzatılması esasına dayanır. Bununla birlikte fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları bazı demansların beyin patolojilerinde önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Demans hastalarının tedavisinde amacımıza ulaşabilmek için en uygun yöntemlerle ayırıcı tanı gereklidir. PET ve SPECT ile fonksiyonel nörogörüntüleme, ayırıcı tanı ve beyin perfüzyon ve metabolizma değişiklikleri ile tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

1. Van Heertum RL, Tikofsky RS: Positron emission tomography and single photon emission computed tomography brain imaging in the evaluation of dementia, *Seminars in nuclear medicine* vol XXXIII, No 1: 77-85,2003
2. Herholz K,Herscovitch P, Diteer Heiss W: *Neuro PET, PET in neuroscience and clinical neurology*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2004
3. Terry R, Katzman R, Bick K, Sisoda S: *Alzheimer Hastalığı: Lippincott Williams& Wilkins 2nd ed.* 1999
4. Van Heertum RL, Tikofsky RS: *Functional Cerebral SPECT and PET imaging*(ed 3) New York.NY Lippincott Williams& Wilkins, 127-188, 2000
5. Strimatter WJ,Saunders AM, Schmechel D et al: ApolipoproteinE₄ High -avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *PNAS* 90: 1977-1981, 1993
6. De Leon MJ, Convit A. Wolf OT,etal: Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with F-18 FDG PET. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 10966-10971,2001
7. Small GW,Ercoli LM, SilvermanDHS,et al: Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 6037-6042, 2000
8. De Santi S, De Leon MJ, Rusinek, et al: Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 22: 529-539 2001
9. Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H,et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging* 12: 112-118, 2002
10. Silverman DHS, Gambhir SS, Huang H WC, et al: Evaluating early dementia with and without assesment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predict costs and benefits. *J Nucl Med* 43: 253-266.2002
11. Hokoshi K, Ikeda M Maki N, et al: Frontotemporal lobar degeneration: :A study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2: 393-399, 2001
12. Talbot PR, Snowden JS, Lloyd JJ, et al: The contribution of single photon emission tomography to the clinical differentiation of degenerative cortical brain disorders. *J Neurol.* 242: 579-586.1995
13. Varma AR, Adams W, Lloyd LL,et al: diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia.*Acta Neurol Scan* 05: 261-269, 2002
14. Donnemiller E, Heilmann J,Wenning GK, et al: Brain perfusion scintigraphy with 99mTc 99-HMPAO or 99mTc 99-ECD and 123I -beta-CIT single

-
- photon emission tomography in dementia of the Alzheimer– type and diffuse Lewy Body disease. *Eur J Nucl Med* 24: 320-325.1997
15. Pavics L, Grunwald F, Reichmann K, et al: Regional cerebral blood flow single photon emission tomography with ^{99m}Tc 99 –HMPAO and the acetazolamide test in the evaluation of vascular and Alzheimer’s dementia. *Eur J Nucl Med* 26: 239-245.1999
 16. Duara R, Baker W, Luis Ca: Frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease: Differential diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 37-42,1999 (suppl 1)
 17. Miller BL, Geahart R: Neuroimaging in the diagnosis of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 71-74.1999 (suppl 1)
 18. Sjögren M, Gustafson L, Wikkelso C, et al: Frontotemporal dementia can be distinguished from Alzheimer’s disease and subcortical white matter dementia by an anterior-to-posterior rCBF SPET ratio. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11: 275-285.2000
 19. Charpentier P, Lavenu I, Defebvre L, et al: Alzheimer disease and frontotemporal dementia are differentiated by discriminant analysis applied 99mTc 99 –HMPAO SPECT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 661-663.2000
 20. Hodges JR: Frontotemporal dementia, (Pick’s disease): Clinical features and assesment. *Neurology* 56: 177-184, 2001 (11suppl 4)
 21. Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, et al: Disrupted temporal lobe connection in semantic dementia. *Brain* 122: 61-73, 1999
 22. Grossman M, Payer F, Onishi K, et al: Language comprehension and regional cerebral defects in frontotemporal degeneration and Alzheimer’s disease. *Neurology* 50:57-63, 1998
 23. San Pedro EC, Deutsch G, Liu HG, et al: Frontotemporal decreases in rCBF correlate with degree of dyssomnia in progressive aphasia. *J Nucl Med.* 41: 228-233, 2000
 24. Szeto ER, Freund J, Brew BJ, et al: Cerebral perfusion scanning in treating AIDS dementia: Apilot study. *J Nucl Med.* 39: 298-302,1998
 25. Christensson B, Ljungberg B, Ryding e, et al: SPECT with ^{99m}Tc 99 –HMPAO in subjects with HIV infection: Cognitive dysfunction correlates with high uptake. *Scand J Infect Dis* 31: 349-354.1999
 26. Perry EK, Haroutinian V, et al *Neuroreport* 5 (7): 7497-749,1994
 27. Irie T, Fukishi T, et al. *J Nucl Med* 37: 649-655,1996
 28. Herholz K, Bauer b, et al. *J. Neural Transm* 12:1457-1468,2000