



Demencias valoradas con tomografía por emisión de positrones y ^{18}F -fluordesoxiglucosa

Javier Altamirano Ley,* Gisela Estrada[‡]

Resumen

Introducción: La PET-FDG es la técnica reina de la medicina nuclear, con la cual obtenemos mapas numéricos de la actividad metabólica del cerebro humano "in vivo". Comentaremos las aplicaciones clínicas de la fluordesoxiglucosa. **Objetivo:** Exponer a los médicos relacionados con la neurología las aplicaciones clínicas de un estudio metabólico con un análogo de la glucosa en distintos tipos de demencias. **Técnica:** El paciente amerita de 4-6 horas de ayuno y abstenerse de tomar café, té, alcohol, no fumar y con glucemia normal. La ^{18}F -FDG, tiene una vida media de 110 minutos y se administra por vía intravenosa a razón de 1.0 - 2.5 MBq/kg. Al cabo de 30-60 minutos se adquieren las imágenes. Con cámaras de última generación y modo 3D, la adquisición suele durar 20 minutos. **Conclusiones:** Incluyendo esta nueva tecnología ya disponible en nuestro país en el algoritmo diagnóstico de las enfermedades del sistema nervioso central, se puede modificar el panorama diagnóstico de las enfermedades mentales en etapas más tempranas, pudiendo administrar con mayor certeza y precozmente un tratamiento específico, mejorando el pronóstico, la calidad de vida, la actividad laboral y la relación social y familiar de los enfermos, reduciendo costos e incapacidades.

Palabras clave: Demencia, tomografía por emisión de positrones, fluordesoxiglucosa.

Summary

Introduction: The PET-FDG is the queen technology of nuclear medicine, with which we obtain numerous maps of metabolic activity of the live human brain. We will comment on the most frequent clinical applications of the fluorodeoxyglucose. **Objective:** Inform the medical community related to neurology the clinical applications and advantages of doing a metabolic study with an analogy of glucose in patients with distinctive types of dementia. Patient needs to be 4-6 hours fasting, abstaining from coffee, tea, alcohol, and smoking and with normal glucose. A dose of 1.0 - 2.5 MBq/kg of ^{18}F -FDG, with a half life of 110 minutes, to be administered intravenously. Images should be taken after 30-60 minutes using the latest generation type 3D camera over a period of 20 minutes. **Conclusions:** Including these new technologies, now at our disposal in Mexico, in the diagnostic algorithm of central nervous system illnesses, one can modify the diagnostic panorama of mental illnesses at earlier stages and thus be able to administer more surely and quickly the specific treatment. In this way improving the prognosis, the quality of life, physical activity, family and social relations and reducing costs and incapacity.

Key words: Dementia, positron emission tomography. F-18 fluorodeoxyglucose.

* Jefe del Servicio de Medicina Nuclear y de la Unidad PET/CT. Hospital Ángeles Lomas. Médico adscrito al Servicio de Medicina Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

[‡] CT Scanner del Sur. Directora de Medicina Nuclear de la Unidad PET/CT.

Correspondencia:

Dr. Javier Altamirano Ley. Departamento de Imagen. Servicio de Medicina Nuclear y Unidad PET/CT. Hospital Ángeles Lomas. Avenida Vialidad de la Barranca s/n. Col. Valle de las Palmas 52763. Huixquilucan, Edo. de México.
Correo electrónico: draltaley@yahoo.com

Aceptado: 12-01-2009

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades neuropsiquiátricas, las alteraciones funcionales y neuroquímicas suceden antes que los cambios estructurales, es por ello que con la aparición de las técnicas de neuroimagen funcional se abre una nueva vía para mejorar el conocimiento de estas patologías, dando lugar a cambios de orientación en los conceptos y manejo de las enfermedades mentales. En este sentido, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética (RM) funcional son dos métodos de imagen de gran valor y no excluyentes, pues nos ofrecen información diferente que se complementa. La PET cuenta con una larga historia científica desde su inicio en 1970, proporciona información a nivel metabólico-bioquímico-molecular sobre el funcionamiento del cerebro humano “*in vivo*”, de forma no invasiva y constituye una excelente herramienta tanto para la investigación como para la valoración clínica de los pacientes. La gran diversidad de trazadores PET existentes permiten el estudio de numerosas funciones en el cerebro normal y patológico. Sin embargo, en este capítulo nos centraremos únicamente en las aplicaciones clínicas más frecuentes de la PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), ya que es el trazador más ampliamente utilizado y el que está en estos momentos comercialmente disponible en México.¹

En los estudios PET la fijación fisiológica de la FDG en el cerebro, es directamente proporcional al metabolismo cerebral y a la actividad neuronal, además es muy intensa debido a la baja proporción de glucosa-6- fosfatasa en los tejidos cerebrales y a que la glucosa es su única fuente de energía. En el cerebro normal la mayor captación de FDG la presentan la sustancia gris cortical y a nivel subcortical los núcleos caudados, putamen y tálamos. Normalmente el metabolismo cerebeloso es menos intenso que el del neocórtex cerebral, ganglios basales y tálamos. La sustancia blanca tiene una baja captación, y no se le puede diferenciar visualmente del sistema ventricular adyacente. Las actividades corticales y subcorticales suelen ser simétricas. Los estímulos auditivos o visuales y actividad motora durante o entre 10-20 minutos posteriores a la administración de la FDG pueden aumentar la intensidad de la captación en las áreas implicadas² (Figura 1).

Carreras et al² informan que el nivel de captación estándar SUV (Standardized Uptake Value) ayuda en la estimación del nivel general del metabolismo cerebral a pesar de que existen varios factores que influyen en él, como la glucemia, la constitución corporal y medicamentos que pueden influir en este parámetro. Sin embargo, la interpretación visual no es óptima para hacer el diagnóstico diferencial de las demencias neurodegenerativas, por lo que se recomiendan los métodos automáticos cuantitativos.³

La captación de FDG puede ser disminuida globalmente por algunos medicamentos como los corticoides y barbitúricos, también por cafeína y nicotina.⁴ Las benzodiazepinas conocidas por su potencial de inducir amnesia, disminuyen la perfusión cortical (se supone también el metabolismo) global y regionalmente sobre todo prefrontal y en las zonas asociativas parietal y temporal⁵. También los niveles de glucemia plasmática influyen en la fijación de FDG; cuando existe hiperglucemia disminuye la captación del cerebro globalmente.

Las aplicaciones clínicas son múltiples, pero en este texto comentaremos las más aceptadas y que por tanto se realizan con mayor frecuencia en la práctica habitual.⁶

El término demencia deriva del latín de (privativo) y mens (inteligencia). Actualmente, se calcula que en el mundo existen 18 millones de personas con algún tipo de demencia, en donde el 66% de ellas vive en países en vías de desarrollo y se estima que para el año 2025 habrá 35 millones de pacientes con esta enfermedad.

Debido a que es una enfermedad de adultos mayores, entre el 2 y 10% de las personas de 65 años en adelante la padece, además de la disfunción que genera en el paciente y en la sociedad, la demencia es considerada actualmente como un problema de salud pública. De hecho, se está convirtiendo en el tercer problema de salud en países desarrollados, detrás de los accidentes cardiovasculares, el cáncer y a la par de los accidentes cerebrovasculares.

El porcentaje de frecuencia referido para la enfermedad de Alzheimer (EA) es de 60%, para la demencia vascular y de cuerpos de Lewy es de 15% respectivamente y 10% para otras.⁷

La demencia debida a enfermedad progresiva neurodegenerativa es extremadamente costosa tanto para los pacientes, sus familias y la sociedad en general. La evaluación de las demencias se realiza en combinación con exámenes de diagnóstico que incluyen historia clínica, examen físico, prueba del estado mental, examen neurológico detallado, pruebas de laboratorio, tomografía computada (TC), RM, PET/FDG y en algunos pacientes seleccionados electroencefalografía y análisis de líquido cefalorraquídeo.⁸

La PET se ha utilizado ampliamente para múltiples estudios del sistema nervioso central (SNC), los trastornos específicos en los que la PET puede influir en el manejo incluye convulsiones, tumores cerebrales, trastornos de movimiento, demencias, trauma craneal y depresión.⁹

OBJETIVO

Dar a conocer a la comunidad médica relacionada con la neurología las aplicaciones y ventajas de realizar un estudio metabólico con un análogo de la glucosa, como lo es

la fluordesoxiglucosa marcada con flúor 18 en pacientes con distintos tipos de demencias y sus ventajas sobre los métodos de diagnóstico convencionales, pues existe suficiente evidencia científica de la eficacia y eficiencia de la PET/FDG sobre las técnicas anatómicas, mostrando siempre mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, asimismo buena exactitud diagnóstica, por lo que es indispensable que el médico esté familiarizado con ella.

TÉCNICA DEL PET/FDG

La técnica PET-FDG para los estudios del SNC es sencilla, inocua y no molesta para el paciente. En términos generales es la siguiente: el paciente no necesita preparación alguna salvo 4-6 horas de ayuno y abstenerse de tomar café, té y alcohol, así como de no fumar, y en caso de diabetes normalización de la glucemia, (se recomienda ≤ 120 mg/dL). La ¹⁸F-FDG, tiene una vida media de 110 minutos y se administra por vía intravenosa a razón de 1.0 - 2.5 MBq/kg, una vez que el paciente se encuentre en condiciones de la mayor relajación neurosensorial posible, generalmente recostado en una camilla en una habitación en penumbra con los ojos cerrados y sin estímulos externos auditivos. Al cabo de unos 30-60 minutos en estas condiciones, se adquieren las imágenes con el paciente en decúbito supino y la cabeza inmovilizada en el centro del campo de detección. Con las cámaras de última generación y modo 3D la adquisición suele durar unos 20 minutos. En caso de paciente incapacitado para colaborar y en niños pequeños que no toleran la inmovilización puede ser necesaria una anestesia general.²

APLICACIONES CLÍNICAS

Enfermedad de Alzheimer

En 1907, Alois Alzheimer refirió por vez primera a la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre. La demencia es un proceso degenerativo de las células del cerebro. La causa de este problema es orgánica; es decir, se debe a un problema físico de alta incidencia que causa considerables discapacidades. Hasta el momento se trata de una enfermedad crónica e incurable. Se caracteriza por el deterioro de la capacidad intelectual, básicamente la memoria, la orientación, el reconocimiento de las personas, la capacidad de razonamiento, el habla y las habilidades motoras, presentándose también alteraciones de la conducta y de personalidad sin alteración de la conciencia.⁷

Según indicaciones del consenso de la Fundación Nacional para la Salud (FUNSALUD). En los estudios de neu-

roimagen estática (TC/RM) y/o funcional (SPECT/PET) en la EA se observa una marcada atrofia cortical, con dilatación ventricular y preservación parcial de estructuras subcorticales. Con la neuroimagen dinámica se detectan déficits funcionales en las regiones fronto-parieto-temporales del neocórtex. El diagnóstico de EA basado sólo en parámetros clínicos induce a un riesgo de error de 10-30%, mientras que la incorporación de un protocolo integrado permite una exactitud diagnóstica superior al 95%, aproximándose al 100% de fiabilidad cuando el diagnóstico se completa con un análisis genético, incluyendo todos los genes potencialmente relacionados con la EA. Sin embargo, el criterio histopatológico *post mortem* para el diagnóstico de la EA se basa en la presencia de placas seniles y marañas neurofibrilares en áreas específicas del cerebro.⁷

En México, se estima que el 6% de la población mayor de 60 años padece Alzheimer o algún otro tipo de demencia y en el Distrito Federal se estima que hay 41 mil personas con esta enfermedad, cifra que se incrementará proporcionalmente al aumento de la población adulta, calculando que esta cifra puede duplicarse cada cinco años. La prevalencia en México es de alrededor de 5% en personas mayores de 60 años, por lo que se calcula que en nuestro país existen alrededor de 300 mil personas que padecen algún tipo de demencia. Sin embargo, las estimaciones han considerado que la población de edad avanzada ha crecido y que la expectativa de vida ha aumentado y siendo el paso del tiempo el principal factor de riesgo para la enfermedad demencial, especialmente para la enfermedad de Alzheimer, este cálculo inicial está muy por debajo de la realidad actual. Un cálculo conservador nos arroja una existencia de más de 500,000 casos.⁷

La EA afecta a 4 millones de personas en los Estados Unidos y se estima que afectará a 14 millones conforme aumente la población geriátrica.

La TC y la RM son útiles para excluir infartos, tumor, u otras alteraciones estructurales, y en las demencias generalmente se reportan como normales o con hallazgos no específicos como atrofia cortical o cambios isquémicos. Los estudios con ¹⁸F-FDG muestran hipometabolismo focal que involucran al cíngulo posterior, especialmente a los lóbulos parietotemporales, aunque también se ha reportado hipoperfusión del lóbulo frontal, aunque no en ausencia de anomalías temporoparietales y generalmente se respetan los ganglios basales, tálamos y cerebelo.¹⁰

En los Estados Unidos la EA es la cuarta causa de muerte debido a enfermedad en mayores de 65 años. En el año 2000, 4.5 millones de personas fueron diagnosticadas con EA en ese país. Solamente del 50 al 60% de los pacientes presentaron EA pura, el resto se asoció a otras patologías como la demencia vascular, la demencia de

cuerpos de Lewy (DCL), y las demencias frontotemporales. Existe información limitada acerca de su etiología y su patogénesis; sin embargo, es causada por muchos mecanismos que involucran tanto la genética como los factores ambientales, reduciendo la esperanza de vida a la mitad.

La EA comienza a un nivel molecular, posiblemente décadas antes de que se detecten cambios neuropsicológicos. Los datos neuropatológicos y de neuroimagen sugieren que la acumulación de amiloide precede al establecimiento clínico de la EA.

Los estudios de PET pueden proporcionar medidas objetivas de la enfermedad preclínica y cuando se realizan de forma seriada se pueden evaluar los cambios postratamiento. La efectividad de la PET para distinguir a los pacientes con DCL de la EA puede ser mayor que con la evaluación clínica.¹¹

En la EA se ha mostrado que existe una disminución del metabolismo de un 20 a un 30% al compararlos con controles sanos de su misma edad. Otros estudios muestran hipometabolismo parietotemporal bilateral y el hipometabolismo es muy pronunciado en pacientes mayores de 65 años, aunque este hipometabolismo parietotemporal es altamente predictivo de enfermedad de Alzheimer, dicho patrón no es patognomónico, ya que puede presentarse en otras alteraciones como son la enfermedad de Parkinson, los hematomas subdurales bilaterales, enfermedad vascular cerebral bilateral y en terapia de radiación bilateral.

En pacientes con EA la magnitud y la extensión del hipometabolismo correlaciona con la severidad de los síntomas de demencia. Los pacientes moderadamente afectados muestran disminución del metabolismo en los lóbulos frontales parietales y temporales.⁹

Se informa que la PET puede predecir una demencia de curso progresivo con una sensibilidad de 91% y una especificidad de 75% en el grupo de enfermedades confirmadas histopatológicamente, la EA se identificó en el 70% de los casos, también detectó la presencia de enfermedad neurodegenerativa de cualquier tipo con una sensibilidad de 94%, especificidad de 78% y una exactitud diagnóstica del 92%.⁸ En otra publicación, Silverman et al¹⁰ obtiene cifras de sensibilidad y especificidad semejantes, además refiere que el hipometabolismo de la corteza asociativa puede predecir con certeza una disminución cognitiva ocurrida más rápidamente que lo esperado para un paciente normal durante los primeros años después de la evaluación con PET. La disminución de la memoria correlaciona con el grado inicial de hipometabolismo del parietal inferior, temporal superior y las regiones corticales del cíngulo posterior.

En la EA el metabolismo de la corteza visual y sensoriomotora, así como el del tronco cerebral suelen estar pre-

servados.^{3,10} También se ha informado reducción del flujo cerebral en regiones temporal, parietal, cíngulo posterior y prefrontales.¹²

El metabolismo de la corteza primaria sensitivomotora incluyendo los giros precentral y postcentral, corteza calcarian y sorprendentemente también el de los complejos amigdalino-hipocámpicos aparecen relativamente bien conservados o poco afectados.¹³ Este patrón típico en PET-FDG tiene una sensibilidad de 90% (*versus* 63% del cuadro clínico) en el diagnóstico de la EA confirmado por curso progresivo y por anatomía patológica, mientras que la especificidad de 63-73% de PET es compensada por la de 100% de la clínica¹⁴ (Figura 2).

Habitualmente el proceso degenerativo neuronal que se traduce en hipometabolismo cortical regional, comienza en el córtex cingular posterior y parietal superior, extendiéndose en fases avanzadas de la enfermedad a zonas prefrontales.

Las zonas focales de hipometabolismo se asocian de manera significativa con un curso progresivo de la enfermedad. Cuando un paciente presenta síntomas progresivos cognitivos o de conducta, éstos pueden ser debido a un proceso neurodegenerativo, la degeneración cortical es suficiente para disminuir el metabolismo de algunas áreas de la corteza. La progresión de la enfermedad produce hipometabolismo focal con FDG, lo que es importante tener en mente cuando se obtiene un PET negativo, lo que traduce que en al menos tres años no se presentará un dato sugestivo de demencia. La magnitud de la disminución de la memoria en pacientes con riesgo genético de desarrollar EA, es proporcional al grado de hipometabolismo, así como del deterioro subsiguiente.⁸

Es frecuente el hallazgo de discrepancias entre el grado clínico leve de demencia y la gravedad de las alteraciones metabólicas en PET-FDG. Alexander et al¹⁵ encontraron como probable explicación a estas discrepancias una mayor reserva cognitiva o capacidad para estrategias compensatorias cerebrales en las personas con niveles elevados de habilidad intelectual premórbida.

Existen pocos estudios que comparan el valor diagnóstico del SPECT y la PET. Ambas técnicas detectan perfectamente las alteraciones típicas parietotemporales, pero la PET valora mejor la existencia de anomalías asociadas en otras áreas.¹⁶ Esto es debido a las ventajas técnicas que ofrece la PET, unido a que las alteraciones metabólicas preceden a las vasculares. Además la PET contribuye a identificar mejor las fases precoces de la enfermedad, donde de manera muy temprana se ha descrito una reducción del metabolismo en el córtex cingular posterior.¹⁷ Incluso se ha postulado que las alteraciones en PET podrían preceder hasta 5 años a los déficits cognitivos,¹⁸ se concluye que la PET es también superior a la TC y la RM

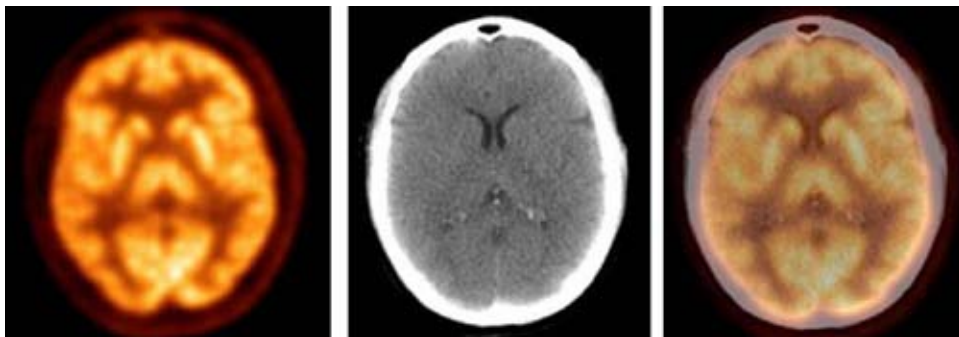


Figura 1. Estudio normal con FDG PET-CT que muestra adecuado metabolismo cortical, núcleos de la base, tálamos y cerebelo.

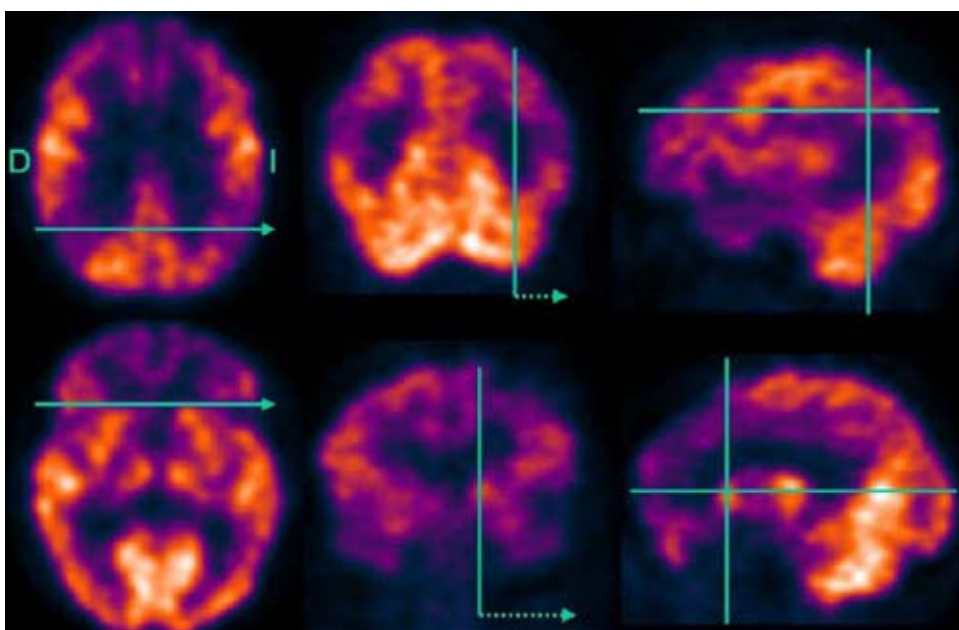


Figura 2. Existe grave hipometabolismo cortical en regiones temporoparietal bilateral de predominio izquierdo, incluyendo al cíngulo posterior, además hipometabolismo prefrontal y temporal anterolateral bilateral, así como los complejos hipocámpicos; compatible con enfermedad de Alzheimer.

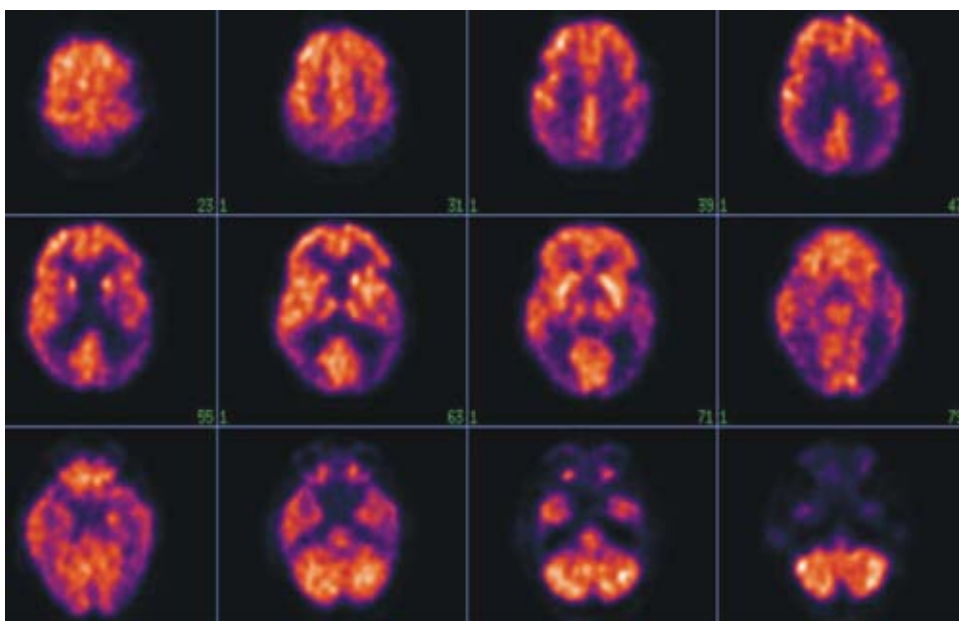


Figura 3. Existe hipometabolismo cortical grave de todo el córtex parietal de forma simétrica bilateral, incluyendo parte del cíngulo posterior, lo que corresponde a un patrón típico de Alzheimer. También existe hipometabolismo severo del neocórtex anterior y lateral del lóbulo temporal y partes laterales del córtex frontal en el hemisferio izquierdo por lo que se puede tratar de una alteración de origen vascular.

en el diagnóstico de la EA.¹⁹ Mediante PET-FDG guiada por RM ha sido posible comprobar que un hipometabolismo del córtex entorhinal (parte del complejo hipocámpico) en personas mayores normales predice una evolución hacia el deterioro cognitivo patológico.²⁰

El término “pseudodemencia” se usa para describir una forma de trastorno afectivo de depresión en los ancianos que se asocia con cambios cognitivos. La PET-FDG puede ser utilizada para distinguir entre EA y “pseudodemencia” siendo más propios de la depresión el hipometabolismo global y la hipocaptación del núcleo caudado y del córtex frontal izquierdo.²¹

Los pacientes con EA en los que se quiere valorar la respuesta a la terapia, se puede hacer obteniendo un PET basal, y al término de por lo menos 24 semanas de tratamiento. Se ha visto que en los pacientes respondedores el metabolismo cerebral es similar al de los pacientes normales. Es necesario mejorar el análisis cuantitativo de regiones específicas, como del hipocampo para que el estudio de PET con ¹⁸F DG pueda evaluar de mejor manera los cambios patofisiológicos en la EA.⁹

El estudio de PET con ¹⁸F DG utilizando una base de datos de pacientes normales, identificó al 100% de los normales, 100% de los pacientes con deterioro cognitivo moderado y al 100% de los pacientes con EA; lo cual es significativo, al compararlo con la base de datos mixta, ya que se identificó al 100% de los normales, al 68% de los pacientes con deterioro cognitivo moderado y al 94% de los pacientes con EA. Concluyendo que en cada centro debe realizarse una base de datos de verdaderos normales para el procesamiento de las imágenes cerebrales con programas automatizados basados en el voxel.²²

En otra publicación reciente, se refiere que el estudio de PET con ¹⁸F DG identificó correctamente al 95% de los pacientes con EA, 92% de las demencias de cuerpos de Lewy, 94% de demencias frontotemporales y 94% de los sujetos normales, con una exactitud diagnóstica del 96%. La presencia de hipometabolismo cortical consistente con una enfermedad neurodegenerativa vs pacientes normales, tuvo una sensibilidad de 86-98% y una especificidad del 96%. El análisis visual de los estudios de PET cerebral dependen fuertemente del entrenamiento y la experiencia del observador, y en muchas ocasiones no hay valores de corte bien definidos para distinguir entre pacientes patológicos y sanos. El análisis objetivo de las imágenes se logra a través de procedimientos automatizados basados en el voxel, que permite visualizar de manera objetiva y en diferencias estándar las zonas de hipometabolismo, un ejemplo es el programa de mapeo estadístico diagnóstico, 3D-SSP.²³

Otro estudio informa que la imagen de beta amiloide con ¹¹C-PIB muestra gran captación en la corteza cerebral de los pacientes con EA. Inclusive el ¹¹C-PIB tiene mayor

exactitud diagnóstica que la ¹⁸F DG tanto de manera visual (90% vs 70%) como por curvas ROC (95% vs 83%).²⁴

Esposito et al, refiere que el coeficiente del ácido araquidónico se eleva de manera significativa en los pacientes con EA, particularmente en las regiones reportadas con alta densidad de placas seniles (neuríticas) con microglia activada, lo que al parecer se asocia con neuroinflamación, la cual podría ser examinada con ¹¹C-AA (ácido araquidónico), tanto en pacientes con EA, como con otras enfermedades.²⁵

Demencia vascular (DVa)

La DVa es una forma común de demencia,³ este tipo de demencia es causada por alteraciones en el suministro de nutrientes a las células cerebrales, ya sea por infartos cerebrales a nivel local y en forma distante al evento o por bajas en el aporte de estos nutrientes a las neuronas. Cuando la sangre no llega a las células cerebrales, los pacientes sufren un daño que puede ser irreversible. Una de las causas de este tipo de demencia es la arteriosclerosis. En la DVa el paciente sufre un deterioro secuencial, como resultado de los episodios de infartos a diferencia de la EA, donde el deterioro es más progresivo, otras diferencias con la EA es que los pacientes con DVa tienen menor sobrevida y es más frecuente en hombres, mientras que la EA es más frecuente en el género femenino.⁷

La demencia multiinfarto (DMI) es la más común de las demencias vasculares y la segunda causa de demencia en las personas mayores. El patrón descrito ya en 1983²⁶ con PET-FDG se caracteriza por hipometabolismo cortical multifocal, coincidiendo con la localización de los infartos, sin limitarse a estructuras cerebrales específicas (Figura 3). En otros casos, en vez de múltiples lesiones corticales, la DVa puede asociarse con pequeños infartos lacunares en ganglios basales y sustancia blanca periventricular. Entonces se observa una marcada disminución de FDG en los ganglios basales y cerebelo, y una disminución difusa del metabolismo cortical.¹⁰ Pacientes con demencia y múltiples infartos corticales o lesiones lacunares subcorticales muestran hipometabolismo cerebral global, lo que no se encuentra en pacientes infartados, pero sí con demencia.²⁷ La ¹⁸F DG puede tener interés en el seguimiento de la viabilidad de células neuronales trasplantadas en zonas infartadas, coincidiendo captación recuperada de FDG, con mejoría motora y cognitiva de los pacientes.²⁸

La mayor parte de los autores opinan que la FDG sirve para diferenciar individuos normales de pacientes con EA y de pacientes con DVa, porque el patrón metabólico cerebral que presentan es distinto: los pacientes con DMI tienen regiones focales hipometabólicas irregularmente dis-

tribuidas en áreas corticales y subcorticales y en la EA existe un patrón más marcado de hipometabolismo parietotemporal, así como en las áreas de asociación frontales, con relativa preservación de las áreas corticales primarias, los ganglios basales y el cerebelo.²⁹

La enfermedad de Binswanger es una variante rara de demencia multiinfarto, es similar a la DVa y es frecuente que el paciente tenga antecedente de hipertensión. En la TC se observa un patrón bilateral y simétrico de áreas de menor densidad en la sustancia blanca periventricular. La PET y el SPECT tienen un papel más limitado en esta patología porque son más informativas sobre la sustancia gris.⁷

Demencia frontal

Las demencias frontotemporales (DFT) incluyen todos los procesos degenerativos primarios que se inician en las partes anteriores del cerebro, entre ellos la clásica enfermedad de Pick. Con PET-FDG el hallazgo más común en la demencia frontal es la reducción bilateral y simétrica de captación de FDG en lóbulos frontales, el neocórtex, temporal anterior, hipocampos, ganglios basales y tálamos^{3,23,30} (Figuras 4 y 5). Este patrón permite distinguir a esta enfermedad de la EA, lo cual puede ser clínicamente difícil. En otra publicación se informa de hipometabolismo adicional en el giro cingulado, el lóbulo parietal inferior izquierdo, así como la ínsula y el uncus de forma bilateral, el putamen izquierdo así como el globo pálido ipsilateral. Refiriendo además, que el hipometabolismo frontal es más aparente en el hemisferio izquierdo que en el derecho.³¹ Sin embargo, existen otras enfermedades que producen hipometabolismo frontal, como son la esquizofrenia y las demencias del lóbulo frontal.⁹

Los estudios de PET indican que la corteza frontal ventromedial es el área crítica más afectada en todos los pacientes, apoyando la idea de que éste es el sitio más temprano de la enfermedad.³²

La demencia frontotemporal engloba varias formas de demencia que presentan en común una atrofia cerebral localizada selectivamente en los lóbulos frontales o temporales y una sintomatología en la que destacan los cambios precoces en la personalidad y en el comportamiento, precediendo el comienzo de un franco deterioro cognitivo.³⁰

La enfermedad de Pick es una demencia neurodegenerativa con predilección de los lóbulos frontales y temporales. En los exámenes histopatológicos se ha detectado una inclusión de cuerpos de Pick. Esta enfermedad se asocia con disfunción cognitiva y del lenguaje, así como cambios de conducta. En las imágenes de TC y RM se observa atrofia de los lóbulos temporales anteriores de manera bilateral y mesiotemporal.

Demencia con cuerpos de Lewy (DCL)

La DCL es una entidad clínica de demencia degenerativa primaria caracterizada por la presencia de cuerpos de Lewy en las estructuras corticales, subcorticales y del tallo, y es la segunda causa más frecuente de demencia degenerativa después del Alzheimer. En la DCL el lóbulo occipital no se afecta histopatológicamente, pero se presenta reducción metabólica o de perfusión en dicho lóbulo.³³

La DCL es un diagnóstico histológico, encontrando los cuerpos de Lewy (inclusiones intraneuronales acidófilas) de forma difusa en las estructuras subcorticales, allocorticales y neocorticales. Se ha descrito que puede corresponder del 13 al 26% de las demencias. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de demencia de evolución rápida a la que se añaden síntomas psicóticos y de alteración de la marcha.

Se trata de una demencia muy grave y las imágenes PET-FDG la caracterizan por una afección hipometabólica más extensa y más severa que en pacientes con EA avanzada, afectando típicamente partes del córtex occipital y de los cerebelos.³⁴ La DCL tiene un patrón de hipometabolismo similar a la enfermedad de Alzheimer, aunque generalmente se agrega hipometabolismo de corteza occipital; sin embargo, hacer la diferenciación únicamente en base al hipometabolismo occipital entre EA y DCL no siempre es efectivo^{3,33} (Figuras 6 y 6a).

En las imágenes de PET o de SPECT se encuentra disminución en la captación de los transportadores de dopamina en los ganglios basales. En los estudios de perfusión tanto de PET como SPECT existe hipocaptación generalizada, sobre todo en la región occipital, con relativa preservación de las estructuras mediales y de los lóbulos temporales, también se ha descrito baja captación de MIBG en el gammagrama miocárdico.³⁵

DEMENCIAS SUBCORTICALES

Enfermedad de Parkinson (EP)

La EP es una enfermedad degenerativa de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, caracterizada por hipocinesia, temblor y rigidez,³⁶ informándose que un 20 a 30% de los casos desarrollan demencia. La demencia en la EP parece estar asociada con hipometabolismo cerebral uniforme, y cuando la demencia es severa puede ser indistinguible de la enfermedad de Alzheimer, ya que ambos pueden tener hipometabolismo parietotemporal bilateral (Figuras 6 y 6a).

En los estudios con ¹⁸FDG en pacientes con EP no tratados, se ha reportado hipometabolismo de los ganglios basales. En el hemiparkinsonismo se ha reportado hiperme-

tabolismo del ganglio basal contralateral. Aunque otros grupos también han reportado hipometabolismo de ambos ganglios basales.

En la EP se ha encontrado disminución difusa del metabolismo cortical comparado con los controles, lo cual correlaciona con la severidad de la bradiquinesia.⁹

El hallazgo más común en las imágenes neurofuncionales es similar al encontrado en la EA, por lo que algunos autores la han asociado a una base fisiopatológica común.³⁷ El hipometabolismo cortical temporoparietal detectado mediante PET-FDG en pacientes con EP es igualmente preclínico y predictivo para la evolución hacia la demencia

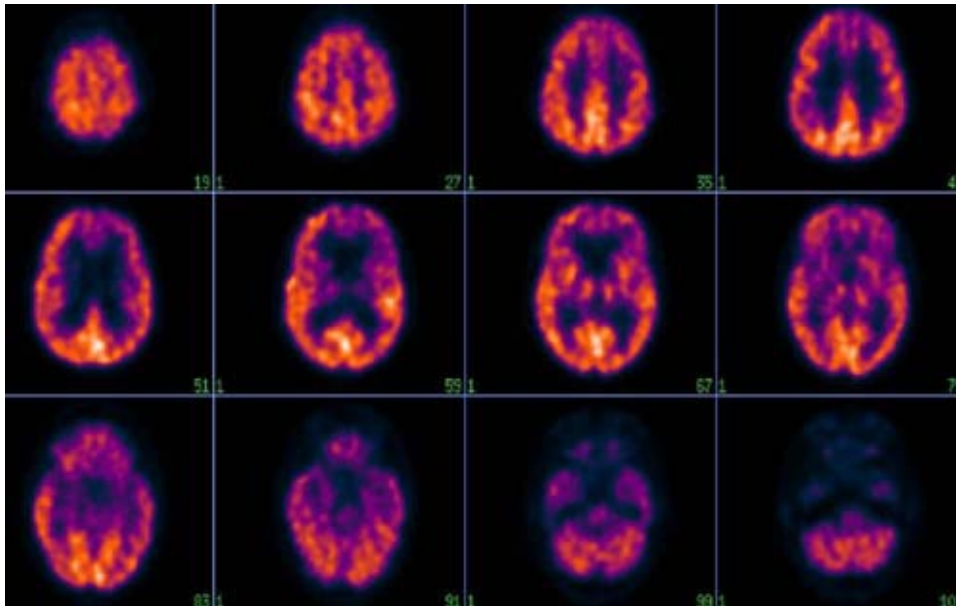


Figura 4. Existe hipometabolismo global cortical y subcortical de grado medio. Además se visualiza una acentuación de la hipoactividad en el córtex prefrontal predominantemente izquierdo y en los complejos amigdalino-hipocámpicos bilateral. El metabolismo cortical de las regiones temporoparietales de ambos hemisferios aparece relativamente bien conservado. Patrón de hipometabolismo cortical global con acentuación prefrontal izquierda compatible con depresión o una demencia de tipo frontal.

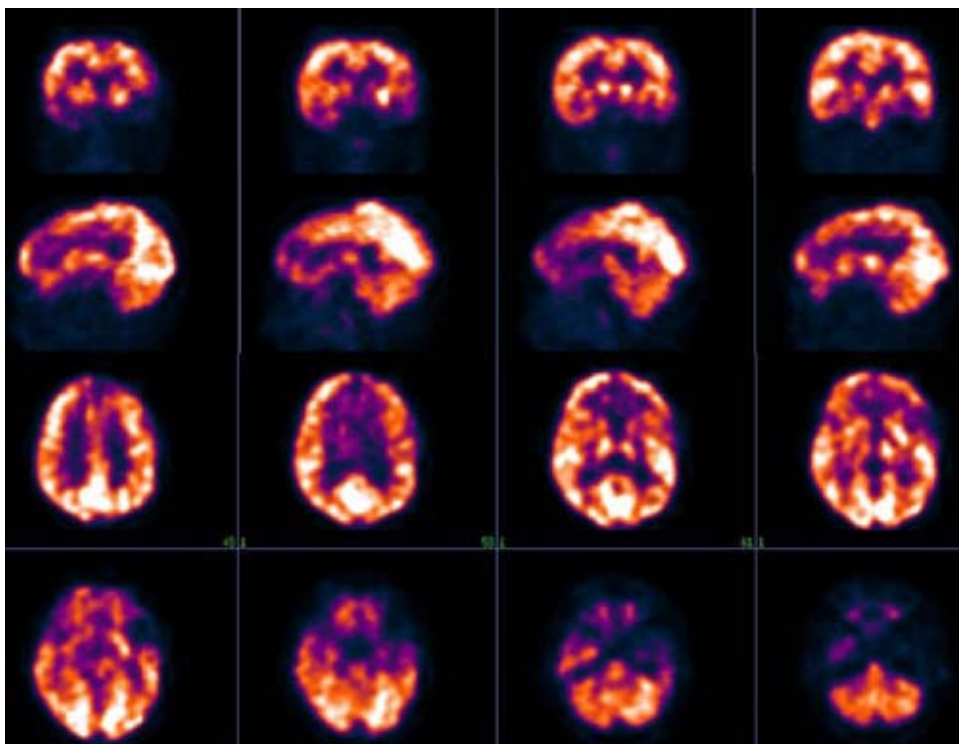


Figura 5. Existen dos regiones de hipometabolismo en el lóbulo temporal izquierdo, además del córtex prefrontal anterior y medial izquierdo. Patrón compatible con atrofia lobular temporal izquierda Pick, más afección prefrontal.

como en la enfermedad de Alzheimer,³⁸ otros autores refieren hipometabolismo similar al encontrado en la demencia de cuerpos de Lewy.¹⁰ Otra aplicación de la FDG

en la EP consiste en el seguimiento del tratamiento con levodopa, evidenciando la reducción del hipermetabolismo característico en putamen, tálamos y cerebelos.³⁹

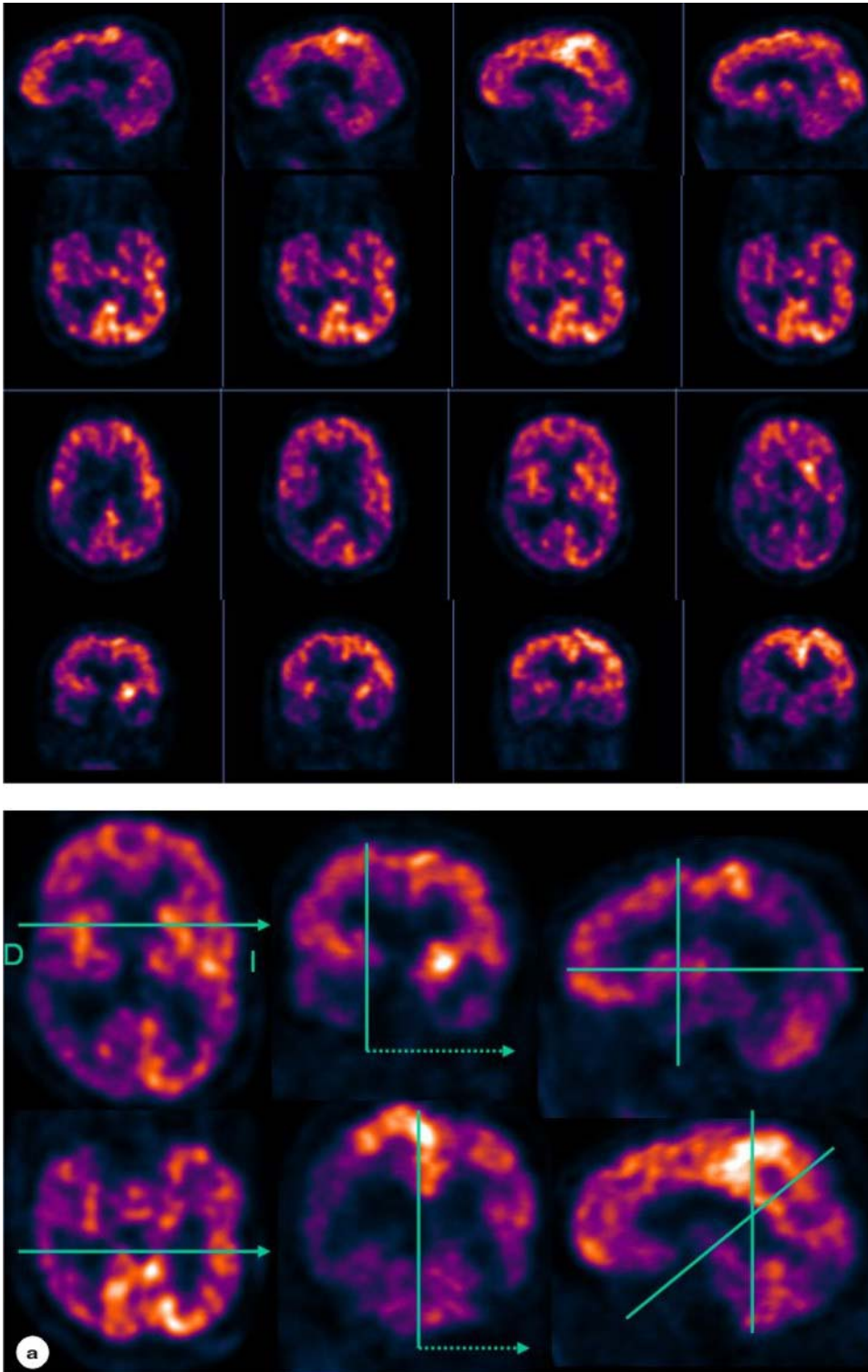


Figura 6 y 6a. Existe extrema irregularidad en la distribución de las actividades corticales con preservación metabólica de muy pocas áreas. Se visualizan metabólicamente activas los putamen bilateral y el núcleo caudado izquierdo, estando gravemente hipometabólico el núcleo caudado derecho y ambos tálamos. El hipometabolismo cortical más severo se observa en regiones temporoparietal posterior bilateral de predominio derecho, con extensión al córtex cingular posterior y occipital ipsilaterales. Patrón compatible con extensas y muy severas alteraciones degenerativas corticales y subcorticales bilaterales, con afección acentuada del córtex temporoparietal como en la EA (y en la de Parkinson), además parcialmente occipital y subcortical como en la demencia con cuerpos de Lewy difusos.

Parálisis supracelar progresiva (PSP)

En los pacientes con PSP y demencia se observa hipoperfusión o hipometabolismo, fundamentalmente en el córtex frontal, especialmente motor y promotor, cíngulo anterior y ganglios basales. Mientras que la degeneración corticobasal está caracterizada por hipoactividad metabólica en córtex y tálamo contralateral a las extremidades afectadas.^{40,41}

Enfermedad de Huntington (EH)

La EH es una enfermedad hereditaria (autonómica dominante) que se caracteriza por una clínica progresiva de corea, síntomas psiquiátricos y demencia que típicamente comienza en la tercera y cuarta décadas de la vida. Patológicamente se caracteriza por una pérdida neuronal y gliosis en el estriado. Los estudios con PET-FDG reflejan una disminución del consumo glucolítico en el estriado⁴² en todos los pacientes sintomáticos (especialmente aquéllos con síntomas motores y con deterioro cognitivo importante) y en aproximadamente la mitad de los pacientes asintomáticos pero con historia familiar,⁴³ precediendo las alteraciones metabólicas a los síntomas hasta en 8 años. La severidad de la demencia se correlaciona significativamente con el déficit metabólico frontoparietal, temporo-occipital y en el núcleo caudado, la cual progresa a una disminución más marcada de la captación en la corteza y en el estriado.⁴⁴

La demencia asociada a la EH se refleja en PET-FDG por hipoactividad en áreas de asociación, es decir el mismo patrón típico para la EA. Además, en esta enfermedad de Huntington se observa como hallazgo característico y precoz/preclínico un descenso bilateral de la perfusión o del metabolismo en los núcleos caudados y putamen, este hallazgo aparece antes que la atrofia que muestra la RM o la TC en dicha área.⁴⁵ También existe hipometabolismo en núcleo lentiforme con desarrollo gradual de involucro cortical difuso.¹⁰

Demencia relacionada con SIDA

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede estar asociado a múltiples disfunciones neurológicas, entre las que se ha descrito la demencia. Ésta pudiera derivarse de un efecto directo del virus, de las infecciones oportunistas o de algunos cánceres, se estima una prevalencia global de 5%.

Los estudios con PET-FDG han demostrado que existen alteraciones en el metabolismo glucolítico cerebral en los pacientes con complejo demencia-SIDA, como son el hipometabolismo subcortical y el hipometabolismo en las

regiones corticales relacionadas con las alteraciones en la fluencia verbal y en ganglios de la base.⁴⁶

Los pacientes con demencia relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida muestran hipometabolismo regional en los ganglios basales y en los tálamos comparados con los individuos sanos, esto sugiere una conectividad funcional córtico-subcortical anormal y puede ser usada para caracterizar el proceso de la enfermedad y para cuantificar la severidad y progresión de la enfermedad en estadios tempranos de la demencia relacionada al VIH.⁴⁷

PSEUDODEMENCIA DEPRESIVA

La depresión en personas mayores puede plantear dificultades diagnósticas, especialmente en su diferenciación entre pseudodemencia depresiva y demencia con componente depresivo. En los estudios PET-FDG, la depresión se caracteriza principalmente por un hipometabolismo cerebral global no explicable sólo por atrofia, ni debido a otros factores como medicación o hiperglucemia. El hipometabolismo puede aparecer algo más acentuado en partes del córtex prefrontal, temporal o parietal, pero nunca se asemeja a uno de los patrones típicos de las demencias.⁴⁸

HIDROCEFALIA A PRESIÓN NORMAL (HPN)

La HPN es una entidad que clínicamente se presenta con la tríada de demencia, ataxia e incontinencia urinaria. Se han realizado pocos estudios con PET-FDG encontrando un déficit global del consumo glucolítico.⁴⁹

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)

Es una encefalopatía espongiiforme subaguda que evoluciona rápidamente con deterioro, ataxia y demencia. Existen pocos estudios con PET-FDG y los hallazgos encontrados son diversos. En las imágenes con ¹⁸FDG se observa hipometabolismo cortical y en la mayoría de los casos hipometabolismo de los tálamos. Los diagnósticos diferenciales son con la enfermedad de Alzheimer y la demencia de cuerpos de Lewy, pero en la enfermedad de Alzheimer el metabolismo de glucosa está preservado a nivel de los tálamos.³⁶

SÍNDROME DE WERNICKE-KORSAKOFF-DEMENCIA ASOCIADA A ALCOHOL

El consumo excesivo de alcohol durante un periodo de muchos años puede ocasionar una serie de problemas que afectan la memoria, el aprendizaje y otras capacidades. El

cerebro de los alcohólicos suele presentar un aspecto encoigido, especialmente en la zona frontal y estas personas experimentan con frecuencia un cambio intelectual o de personalidad.⁷

El síndrome de Wernicke-Korsakoff se caracteriza predominantemente por un deterioro en la orientación y en la memoria reciente con confabulaciones. En la demencia global asociada a la dependencia de alcohol de larga evolución se ha observado un hipometabolismo global, cortical y subcortical.⁵⁰

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

La literatura científica disponible muestra la clara superioridad de la PET y PET-CT en el diagnóstico y seguimiento de diferentes enfermedades, no siendo la excepción las demencias, en donde de nuevo la FDG es superior a los métodos convencionales de imagen, al poder detectar de forma precoz y preclínica los cambios metabólicos, antes que los anatómicos. Por lo que parece razonable recomendar que ante la sospecha clínica de una enfermedad demencial, correlacionada con historia clínica completa, un minucioso examen neurológico, y exámenes de laboratorio completos para descartar causa orgánica, sería conveniente incluir en el protocolo de estudio primero un PET-CT para corrección de la atenuación y posteriormente una TC diagnóstica contrastada. De confirmar un diagnóstico, el estudio puede ser considerado como basal, para posteriormente valorar la respuesta al tratamiento, para poder ajustarlo o modificarlo, mejorando el control de la enfermedad y calidad de vida individual social. Si el estudio resulta normal, la probabilidad de demencia es baja a corto plazo. Sin embargo, el estudio sirve como control para la evolución posterior del paciente.

CONCLUSIONES

De acuerdo a la evidencia científica publicada, los tres factores de riesgo confirmados para padecer demencia son: edad avanzada, historia familiar de demencia (en especial los casos de inicio temprano) y el síndrome de Down. Los factores de riesgo probable son: bajo nivel de escolaridad, traumatismo craneoencefálico, historia de depresión e historia familiar de síndrome de Down. Los factores de riesgo probable que necesitan mayor investigación son: sexo, historia familiar de neoplasias, edad materna avanzada, hipotiroidismo, enfermedad cardíaca, apnea del sueño, consumo de alcohol, inactividad física, desnutrición, aluminio en el agua para beber y el uso de antitranspirantes.

La demencia tiene muchas causas, pero la demencia tipo Alzheimer y la vascular en conjunto constituyen el 75% de todos los casos.

Actualmente se ha observado que parece haber una tendencia al incremento de la prevalencia que se relaciona no sólo con la edad, sino que el origen pudiera ser multifactorial.

En las enfermedades neuropsiquiátricas, las alteraciones funcionales y neuroquímicas suceden antes que los cambios estructurales, por eso es que con la aparición de las técnicas de neuroimagen funcional se abre una nueva vía para mejorar el conocimiento de estas patologías, dando lugar a cambios de orientación en los conceptos y manejo de las enfermedades mentales.

Con la ¹⁸FDG en la mayoría de los casos se obtienen imágenes metabólicas generalmente relacionadas con la sintomatología predominante del paciente. Sin embargo, actualmente la PET-FDG está todavía infrautilizada en la práctica clínica neuropsiquiátrica. No obstante, el estudio del SNC con el único radiofármaco disponible en nuestro país abre un nuevo camino para estudiar a los pacientes con enfermedades demenciales de diferentes tipos, ya que la literatura publicada de PET-FDG reporta buenas cifras de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud diagnóstica en la valoración y seguimiento de las diferentes enfermedades del sistema nervioso central.

El advenimiento de nuevos radiofármacos parece ser muy prometedor, pues se abre una gran expectativa, que puede permitir hacer el diagnóstico de las enfermedades mentales en etapas más tempranas, pudiendo administrar con mayor certeza y precozmente un tratamiento específico, mejorando el pronóstico, la calidad de vida, la actividad laboral y la relación social y familiar de los enfermos, reduciendo costos e incapacidades.

En el futuro, que es hoy, se necesitan más publicaciones con FDG y otros radiofármacos nuevos acerca de la eficacia y eficiencia de la PET en el campo de la neuropsiquiatría. Lo que permitiría incluir la PET-FDG en el algoritmo diagnóstico en los diferentes tipos de demencias.

REFERENCIAS

1. Brownell GL. A history of positron imaging. [Http://www.mit.edu/~glb/nodel.html-nodell.html.gibr@shore.net](http://www.mit.edu/~glb/nodel.html-nodell.html.gibr@shore.net) 1999; 10-15.
2. Carreras DLJ, Lapeña GL, Asencio BC et al. *PET en Oncología*. Ed. Nova Sidonia. Primera edición. Madrid. 2002; 7(45): 293-310.
3. Koeppe RA, Gilman S, Joshi A, Liu S, Little R et al. 11C-DTBZ and ¹⁸FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005; 46(6): 936-44.
4. Dager SR, Friedman SD. Brain imaging and the effects of caffeine and nicotine. *Annals of Medicine* 2000; 32: 592-599.

5. Bagary M, Fluck E, File SE, Joyce E, Lockwood G, Grasby P. Is benzodiazepine-induced amnesia due to deactivation of the left prefrontal cortex? *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 292-299.
6. Agencia de Evaluación de Tecnologías sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos II-Ministerio de Sanidad y Consumo. Tomografía por emisión de positrones en fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) en Neurología. Madrid AETS-Instituto de Salud Carlos III, Junio de 1999.
7. Salud mental, demencias y trastornos asociados. Secretaría de Salud. México. Primera edición. 2002: 17-58.
8. Silverman DH, Small JW, Chang SY, Lu CS, Kung, Mk et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia. Regional brain metabolism and long term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-27.
9. Newberg AB, Alavi A. The role of imaging in the management of patients with central nervous systems disorders. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 49-65.
10. Silverman DH. Brain ¹⁸F-DG PET in diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluation. Nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 594-607.
11. Desai AK, Grossberg. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64: S34-39.
12. Mosconi L, Pupi A, De Cristoforo TR, Falla M, Sorbi S, Herholz K. Functional interaction of the entorhinal cortex: a ¹⁸F-DG PET study on normal aging and Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2004; 45: 382-92.
13. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 85-92.
14. Silverman DH, GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-7.
15. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Brady DR, Mentis MJ et al. Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's implications for cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 1997; 152: 165-72.
16. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 21-6.
17. Minoshima S, Giordani B, Berent S et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
18. Kuhl DE, Small GW, Riege WH et al. Cerebral metabolic patterns before the diagnosis of probable Alzheimer's disease (abstract). *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7 (suppl): S406.
19. Frazekas F, Alavi A, Chawluk JB et al. Comparison of CT, MR and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med* 1989; 30: 1607-15.
20. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10966-71.
21. Guze BH, Baxter Jr LR, Schwartz JM, Szuba MP, Mazziotta JC, Phelps ME. Changes in glucose metabolism in dementia of the Alzheimer type compared with depression: a preliminary report. *Psychiatr Res* 1991; 40: 195-202.
22. Mosconi L, Tsui WH, Pupi A, De Santi S, Drzezga A, Minoshima S, De Leon MJ. ¹⁸F-FDG PET database of longitudinally confirmed healthy elderly individuals improves detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007; 48: 1129-1134.
23. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM et al. Multicenter standardized ¹⁸F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008; 49: 390-398.
24. Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Sze-Ting L, Cherk M, Gong SJ et al. Visual assessment versus quantitative assessment of ¹¹C-PIB PET and ¹⁸F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007; 48: 547-552.
25. Esposito G, Giovacchini G, Jeih-San L, Bhattacharjee AK, Greenshtein D, Schapiro M et al. Imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease with radiolabeled arachidonic acid and PET. *J Nucl Med* 2008; 49 (9): 1414-1421.
26. Benson DR, Kuhl DE, Hawkins RA et al. The fluorodeoxyglucose ¹⁸F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch Neurol* 1983; 40: 771-740.
27. Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, Cremerius U, Schneider R, Kaiser HJ et al. Correlation of neuropsychological, morphological and functional (regional cerebral blood flow and glucose utilization) findings in cerebral microangiopathy. *J Nucl Med* 1998; 39: 147-154.
28. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Meltzer C, Thulborn KR, Gebel J et al. Transplantation of cultured neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000; 55: 565-569.
29. Mielke R, Heiss WD. Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm Suppl* 1998; 53: 237-50.
30. Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hashimoto M et al. Cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia. *J Nucl Med* 1998; 39: 1875-1878.
31. Jeong Y, Chos SS, Park JM, Kang SJ, Lee JS et al. ¹⁸F-DG PET findings in frontotemporal dementia: and SPM analysis of 29 patients. *J Nucl Med* 2005; 46: 233-39.
32. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 701-80.
33. 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: 704-711.
34. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 125-130.
35. McKeith IG, Tizson BW, Lowe J, Emre, Obrien JT et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
36. Mayeux R, Chen J, Mirabello E et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 1513-7.
37. Kuhl DE, Metter JE, Benson FD et al. Similarities of cerebral glucose metabolism in Alzheimer's and Parkinsonian dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 169-170.
38. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbe C, Cunningham VJ et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's patients: a combined (31)P-MRS and (18)FDG-PET study. *Brain* 2000; 123: 340-352.
39. Feigin A, Fukuda M, Dhawan V, Przedborski S, Jackson-Lewis V, Menthis MJ et al. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2083-8.
40. Salmon E, Van der Linden MV, Franck G. Anterior cingulate and motor network metabolic impairment in progressive supranuclear palsy. *Neuroimage* 1997; 5: 173-178.
41. Hamaguchi T, Kitaoto T, Sato T, Nizusawa H, Nakamura Y et al. Clinical diagnosis of MN2-pipe sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-48.
42. Cardoso F, Setti K, Mair KJ, Wenning GK, Poewe W. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5: 589-602.
43. Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH et al. Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by F-18-FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 1982; 12: 425-34.

44. Ciarmiello A, Cannella M, Lastoria S, Simonelli M, Frati L et al. Brain white Matter volume loss and glucose hypometabolism precede the clinical symptoms of Huntington's disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 215-22.
45. Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ et al. Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 357-362.
46. Rottenberg DA, Moeller JR, Strother SC et al. The metabolic pathology of AIDS dementia complex. *Ann Neurol* 1987; 22: 700-706.
47. Liow J, Rehm K, Strother SC, Anderson JR, Morch N et al. Comparison of voxel and volume of interest based analyses of FDG PET SCAN of HIV positive and healthy individuals. *J Nucl Med* 2000; 41: 612-21.
48. Nobler MS, Pelton GH, Sackeim HA. Cerebral blood flow and metabolism in late-life depression and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 118-127.
49. Jagust WJ, Friendland RP, Budinger TF. Positron emission tomography differentiates normal pressure hydrocephalus from Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 10916.
50. Kessler RM, Parker ES, Clark CS et al. Regional cerebral glucose metabolism in patients with alcoholic Korsakoff syndrome. *Soc Neurosci* 1984; 10: 541.