

PET-RM MULTITRAZADOR EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Tipo: Presentación Electrónica Educativa

Autores: Antonio Maldonado Suarez, Manuel Recio Rodriguez, Mar Jimenez De La Peña, David Ezpeleta Echavarri, Silvia Fuertes Cabero, Vicente Martinez De Vega

Objetivos Docentes

Describir la utilidad de los biomarcadores PET tanto de metabolismo neuronal (PET-FDG) como de depósito de proteína de beta amiloide (PET-Amiloide) en la detección precoz, control y monitorización del paciente con enfermedad de Alzheimer (EA). Explicar la importancia de la imagen PET-RM en la mejora del diagnóstico en aquellas situaciones donde la PET muestre limitaciones

Imágenes en esta sección:

FDG: actividad sináptica

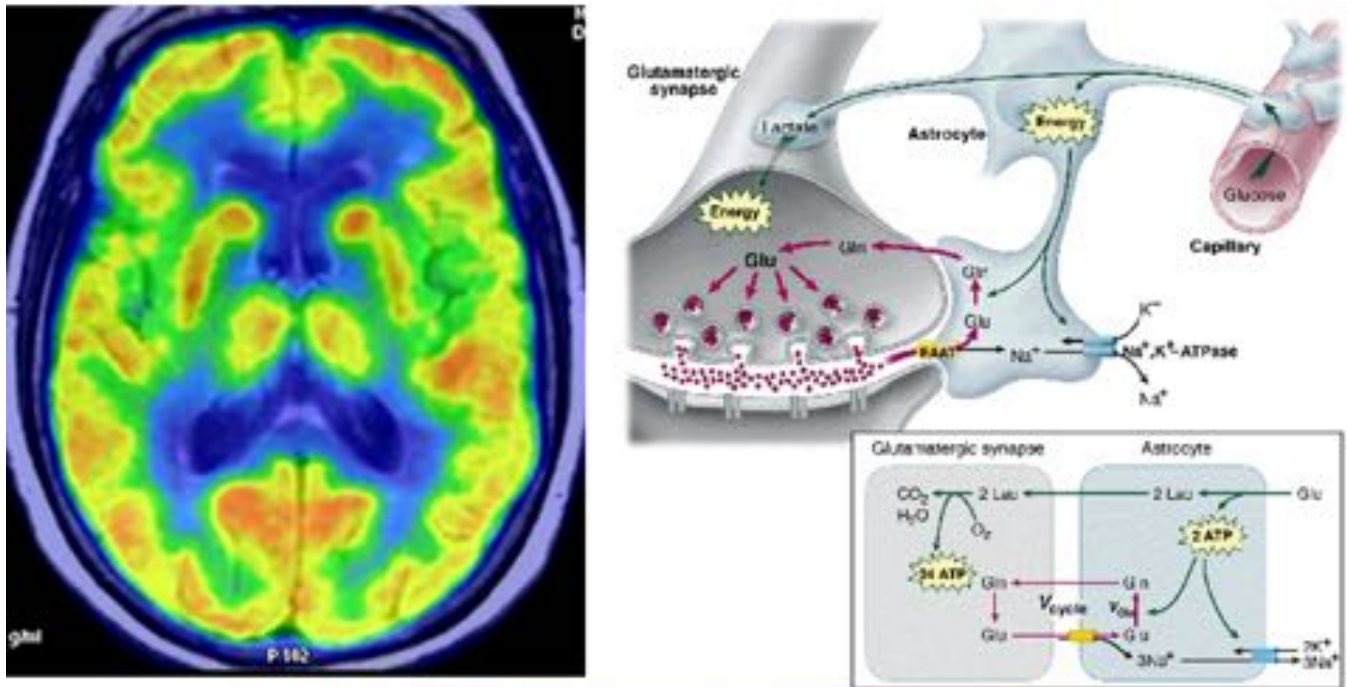


Fig. 1: Figura 1

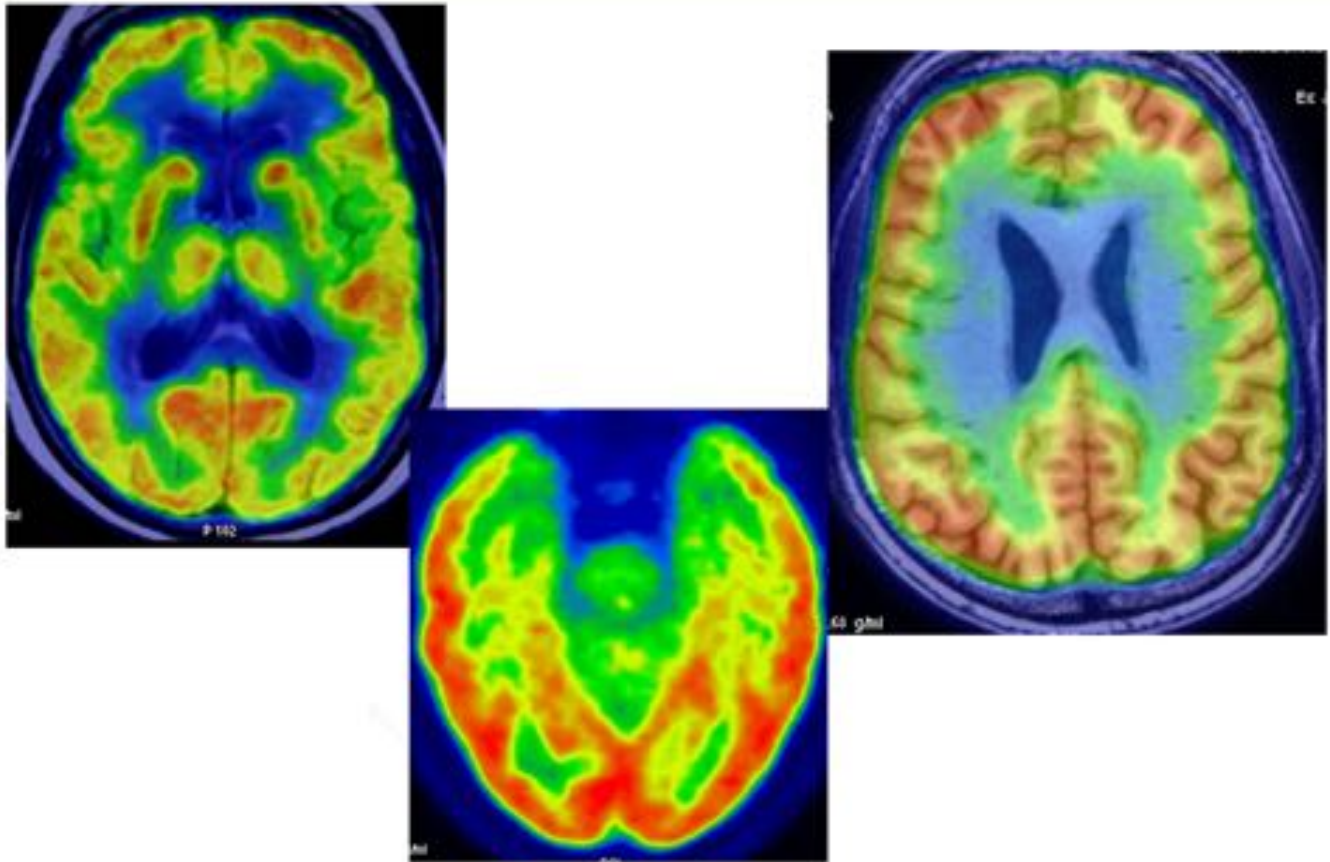


Fig. 2: Figura 2

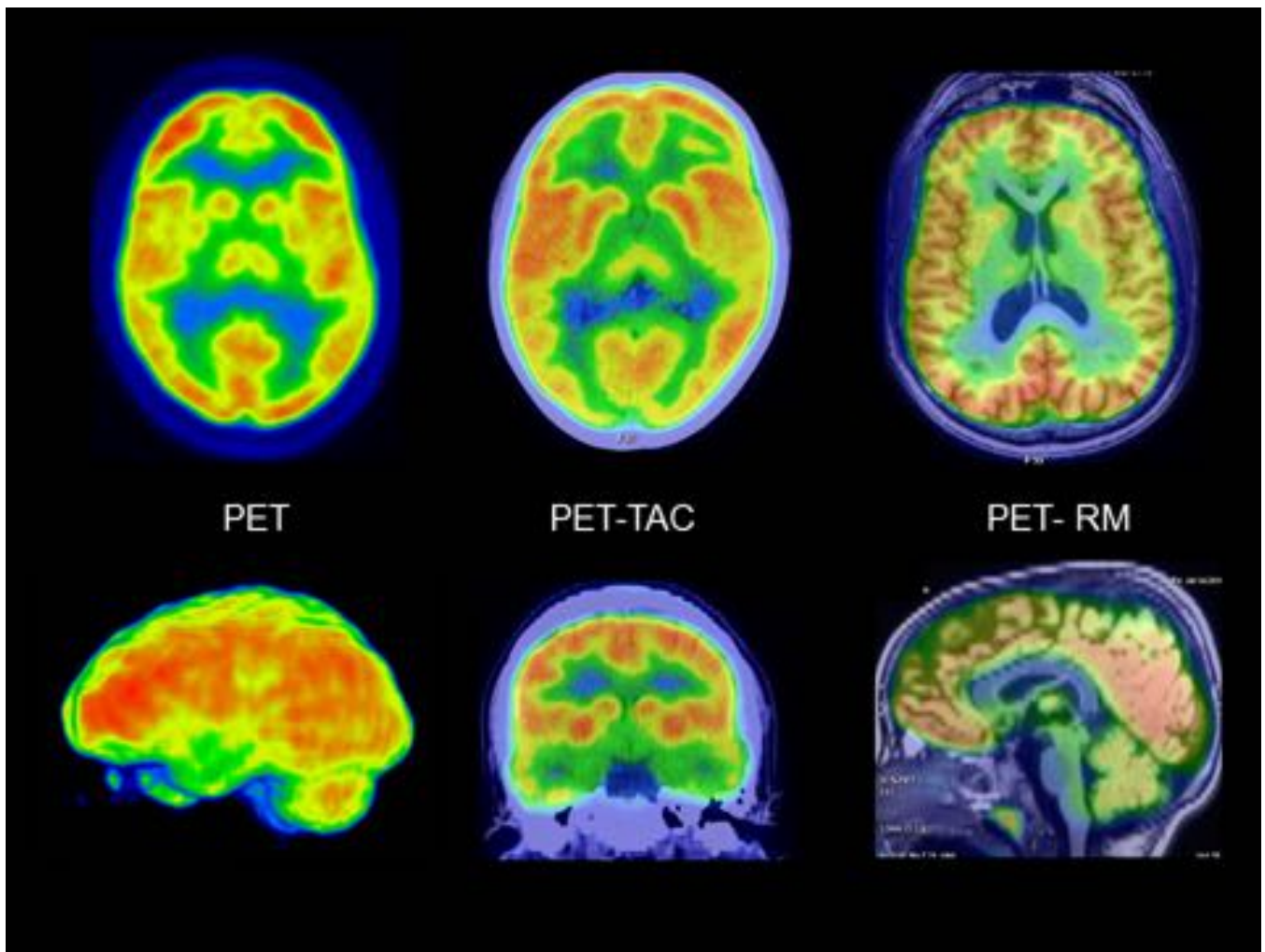


Fig. 3: Figura 3

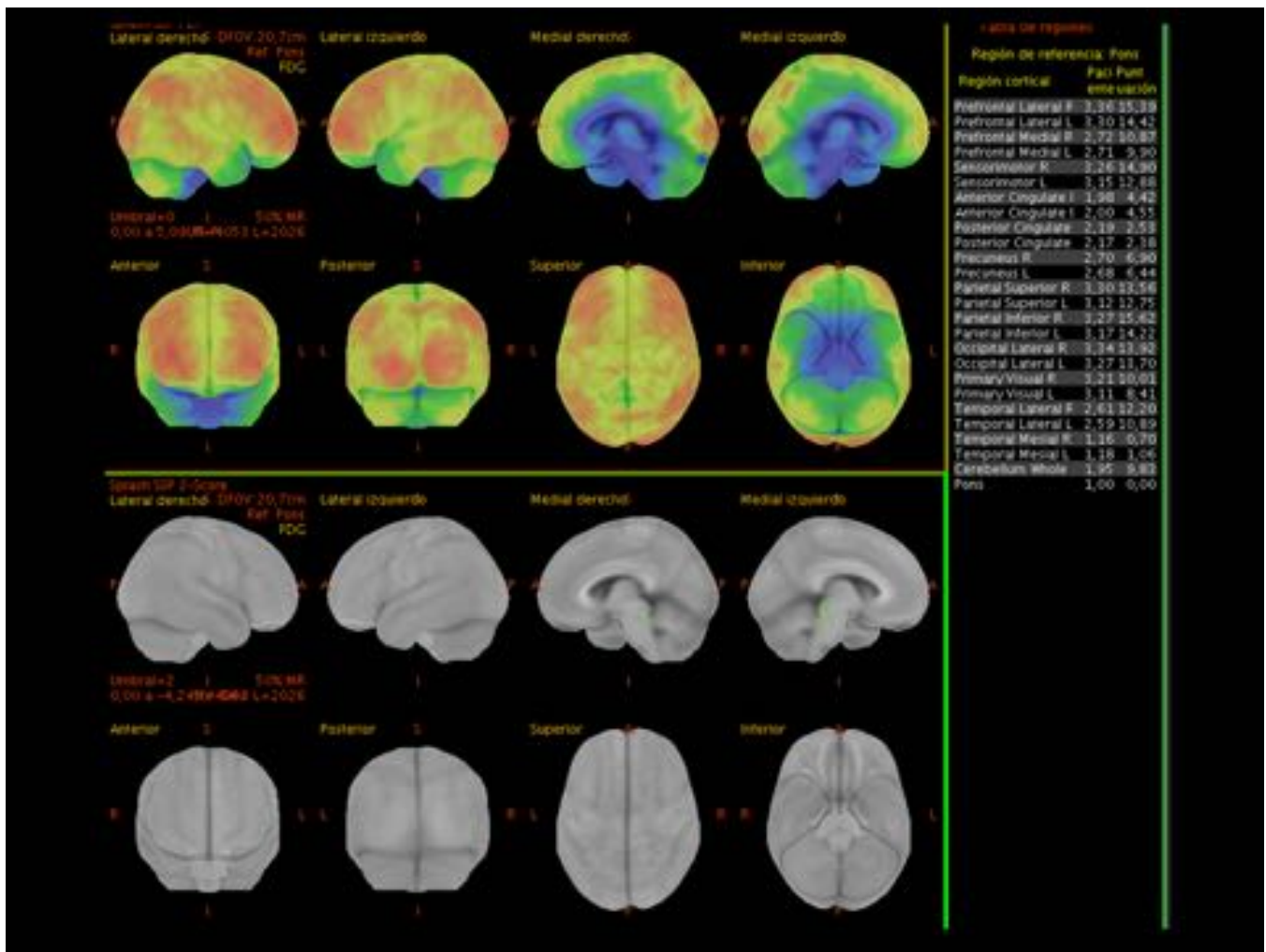


Fig. 4: Figura 4

Leve alteración de memoria asociada a la edad



Deterioro cognitivo leve

- Estudios longitudinales han demostrado que la **FDG** puede ser **predictiva** en esta transición

Reducción del **11%** del metabolismo de FDG a nivel del **córtex entorrinal** respecto a un estudio basal predice la aparición de un DCL a los 3 años

- Sensibilidad: 83 %
- Especificidad: 85 %
- Exactitud diagnóstica: **80 %**

Leon MJ, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 98:10966-10971, 2001

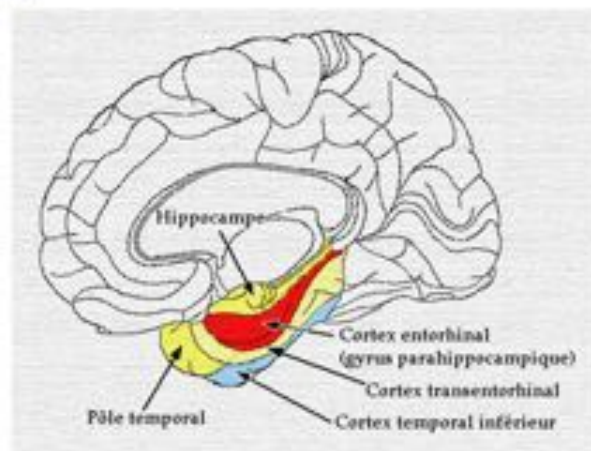


Fig. 5: Figura 5

Leve alteración de memoria asociada a la edad

Hay mínimos cambios del metabolismo cerebral.

Pequeñas alteraciones en **córtex parietal inferior** y menor intensidad del **cíngulo posterior**

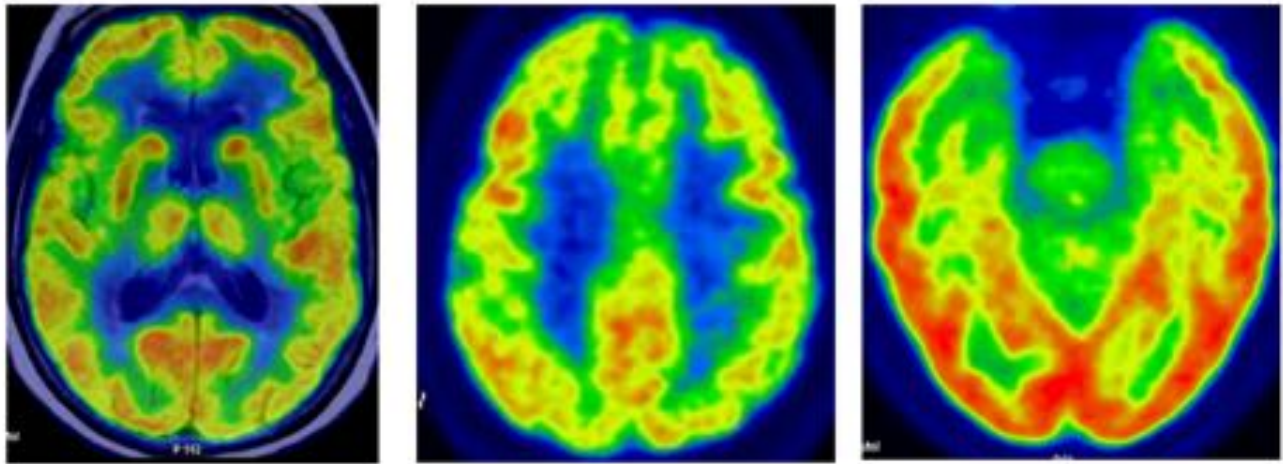


Fig. 6: Figura 6

DCL con alteración predominante de la memoria

- Posee mayor riesgo de evolucionar a EA (> 10%/año)
- La alteración de la memoria se refleja por hipometabolismo del **córtex temporal medial**
- Frente al **86%** de pacientes que presentan hipometabolismo del **córtex cingular posterior**, esta alteración sólo está presente en el **56 %** de estos pacientes

Del Sole A. EJNM Mol Imag. 33(7):1619-1639, 2008

- Rendimiento de la FDG en el DD con la EA en fase precoz

• Sb: 92,6%

• Ep: 85,2%

Mc Murray AM. Eur Neurol (39), 2008

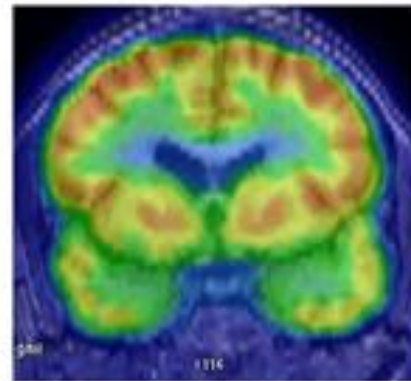


Fig. 7: Figura 7

Deterioro cognitivo leve

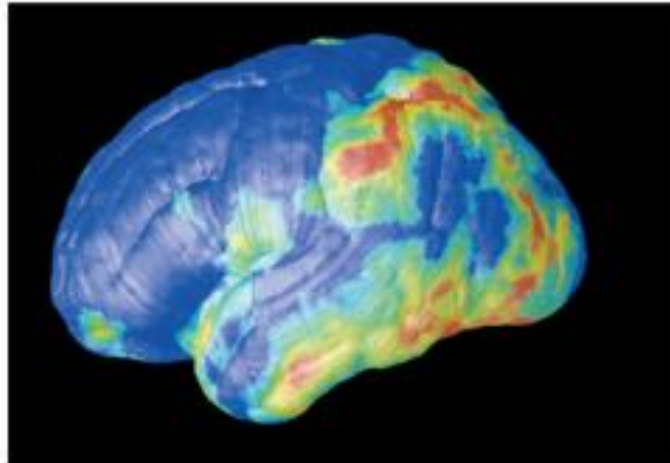


Enfermedad de Alzheimer

- Las áreas que **predicen** la transición (ED: 80-97% según las series):

- Córtez entorrinal
- Córtez parietal inferior
- Córtez temporal superior
- Córtez cingular posterior

Small G. Proc Natl Acad Sci 97: 6037-42. 2000
Silverman D. JAMA 286: 2120-2127. 2001
Silverman D. Mol Genet Metab 80: 350-55. 2003
Chavler G. Neurology 60: 1174-77. 2003



“Aunque la afectación estructural inicial ocurre en hipocampo las alteraciones metabólicas descritas en PET-FDG a nivel córtex asociativo posterior y cíngulo posterior son debidas a la **desconexión del hipocampo** con éste córtex cingular posterior”

Fillard N. J Neurosci Jun 11;28 (24) 6174-81. 2008

Fig. 8: Figura 8

Fase moderada-avanzada de Enfermedad de Alzheimer

Marcado hipometabolismo temporal y parietal bilateral así como en cíngulo posterior

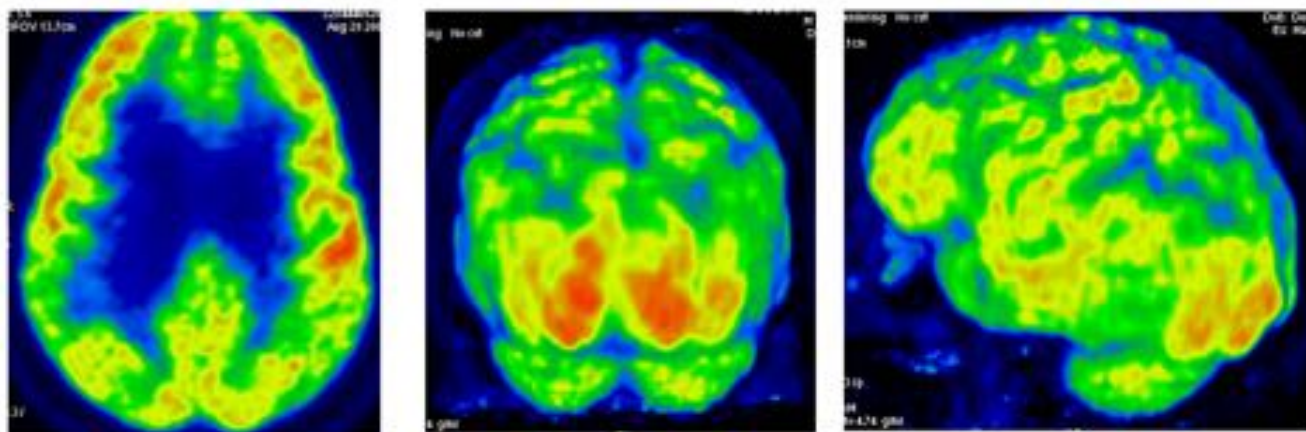


Fig. 9: Figura 9

Fase avanzada de Enfermedad de Alzheimer

Hipometabolismo **temporal** (71%), **parietal** (64 %), **frontal** (35%) y **cingulo posterior** (86%)

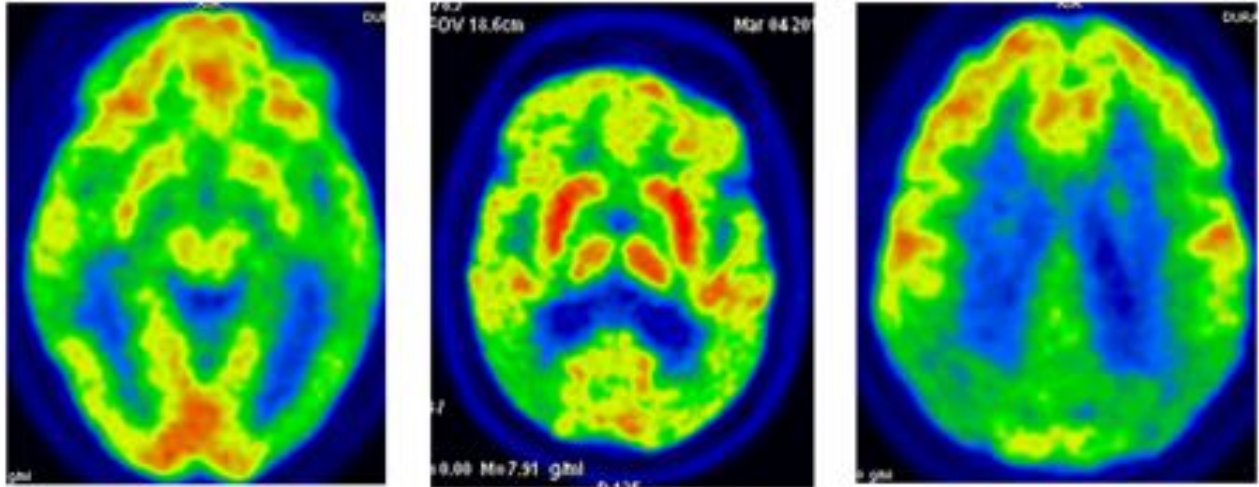


Fig. 10: Figura 10

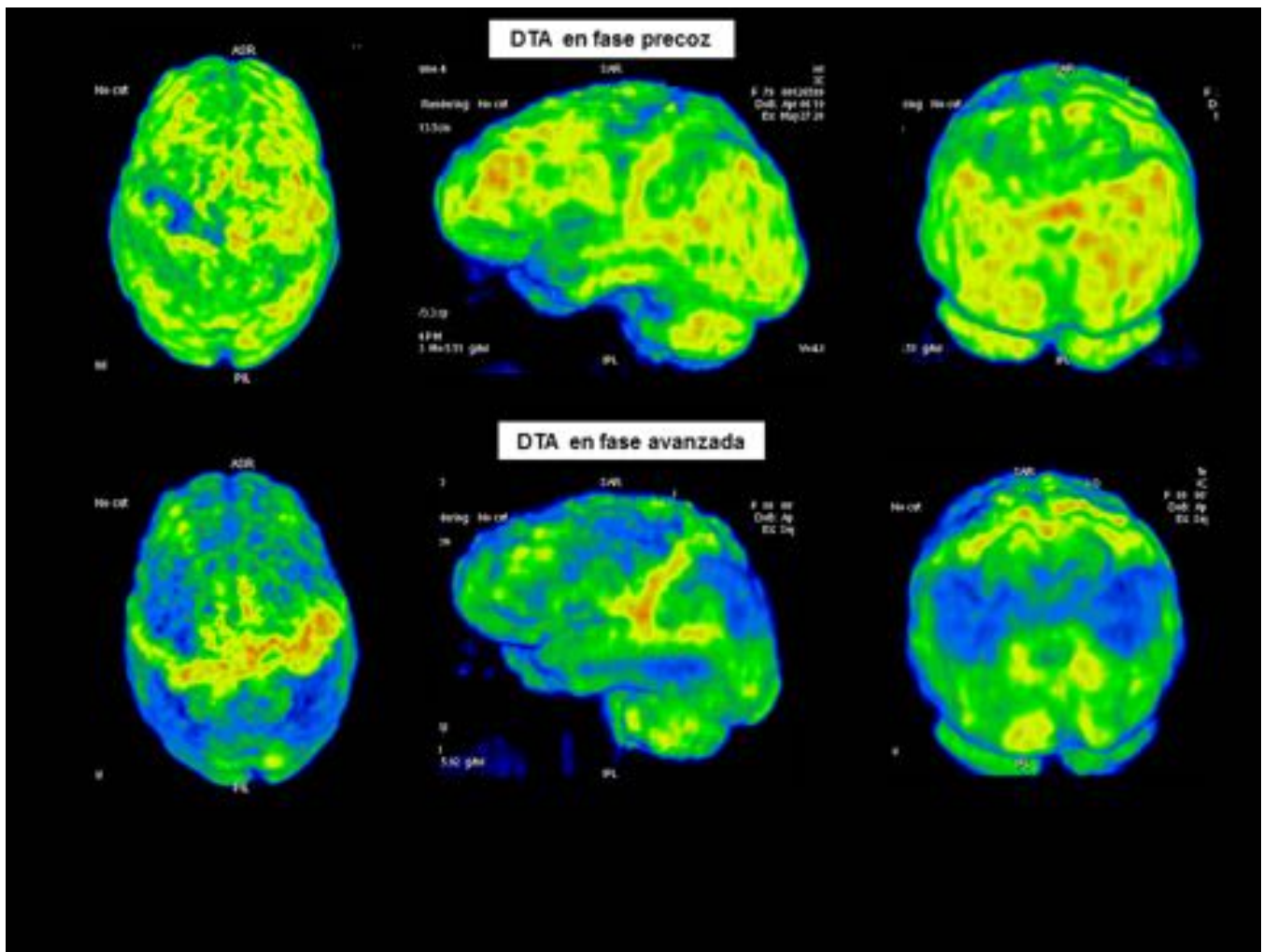


Fig. 11: Figura 11

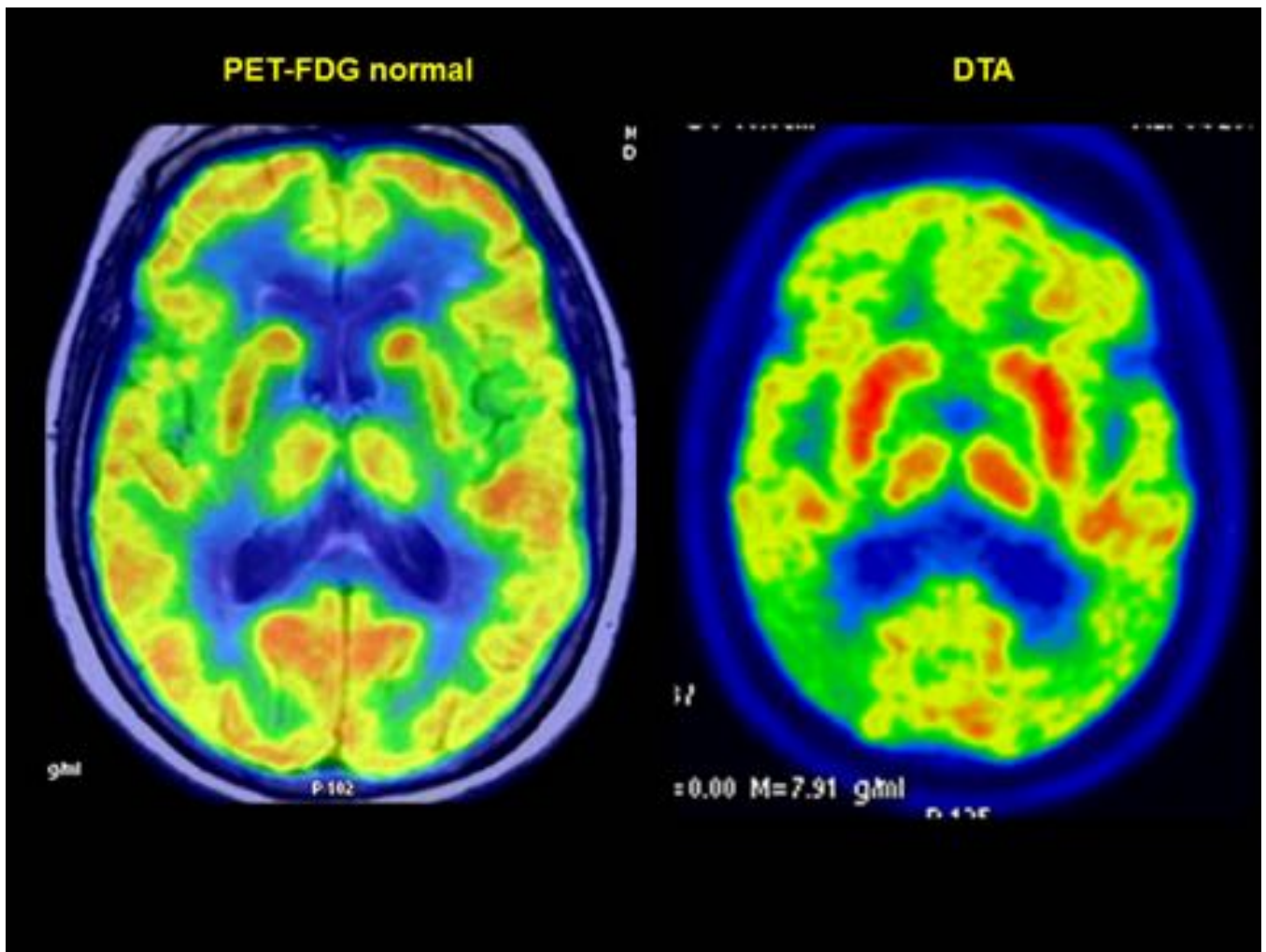
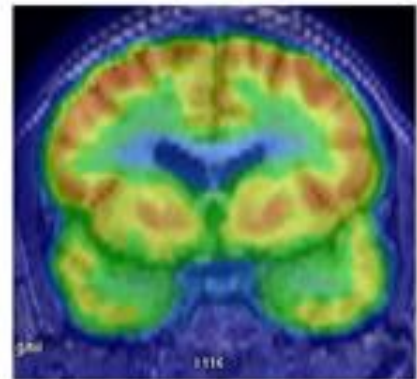
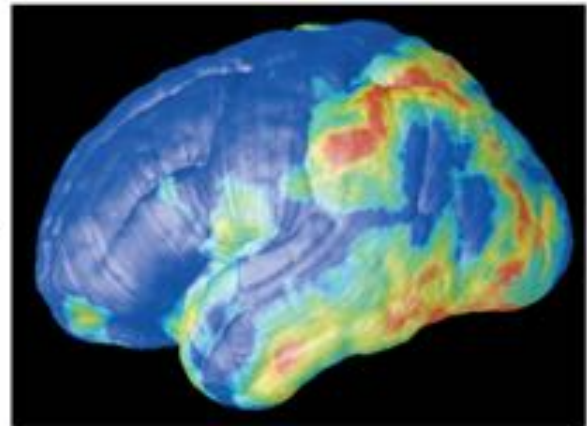
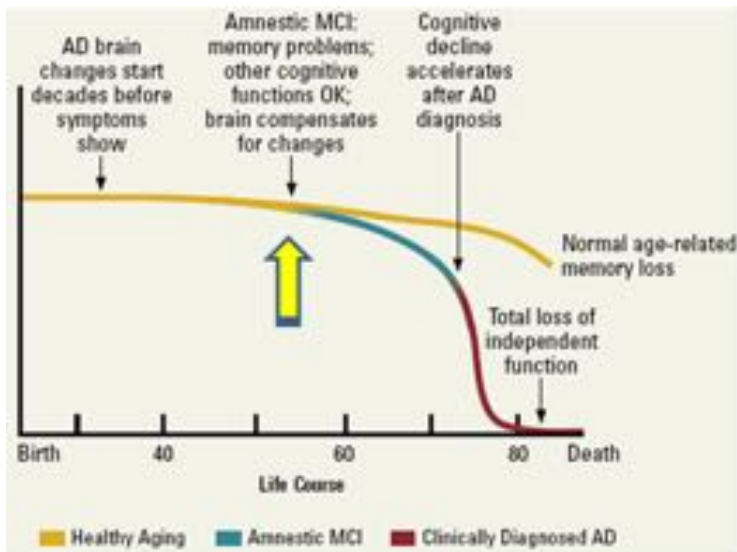


Fig. 12: Figura 12



Cortex entorrinal →

Parietal posterior
 Temporal superior
 Cingulo posterior

⊘ Sensibilidad: 84-94% ⊘ Especificidad: 73-80%

Fig. 13: Figura 13

Imagen PET en demencia

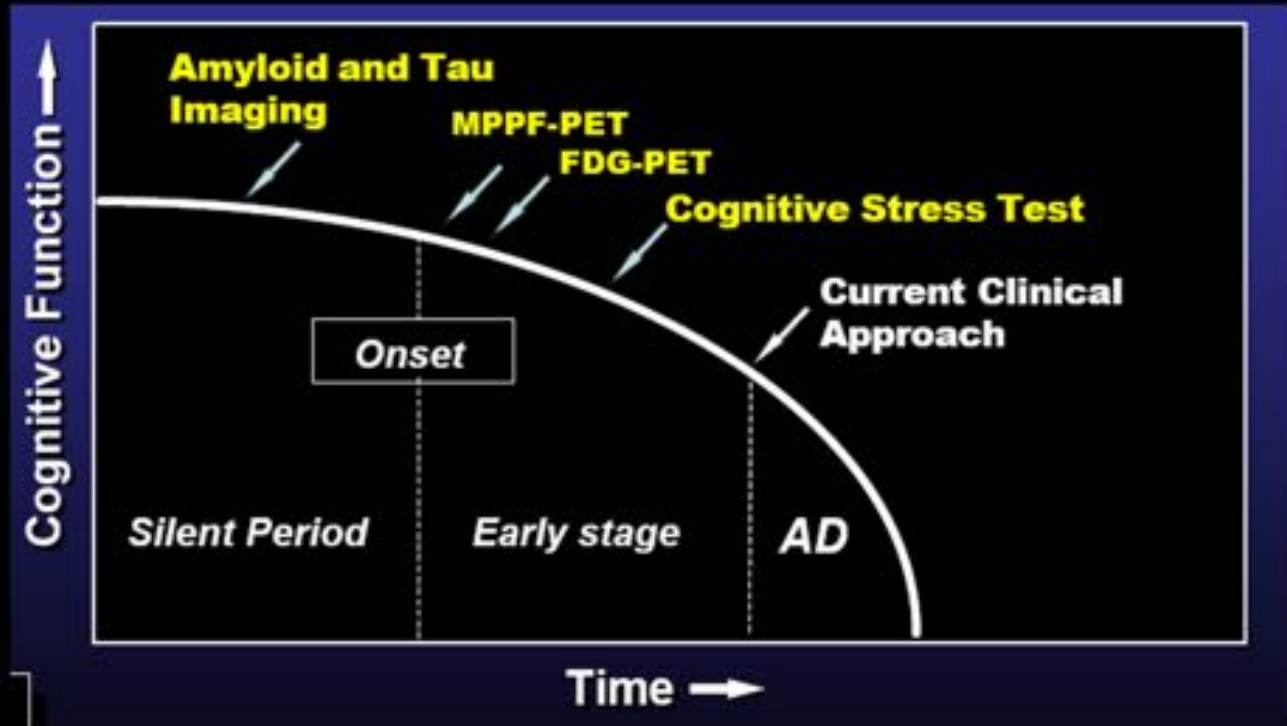
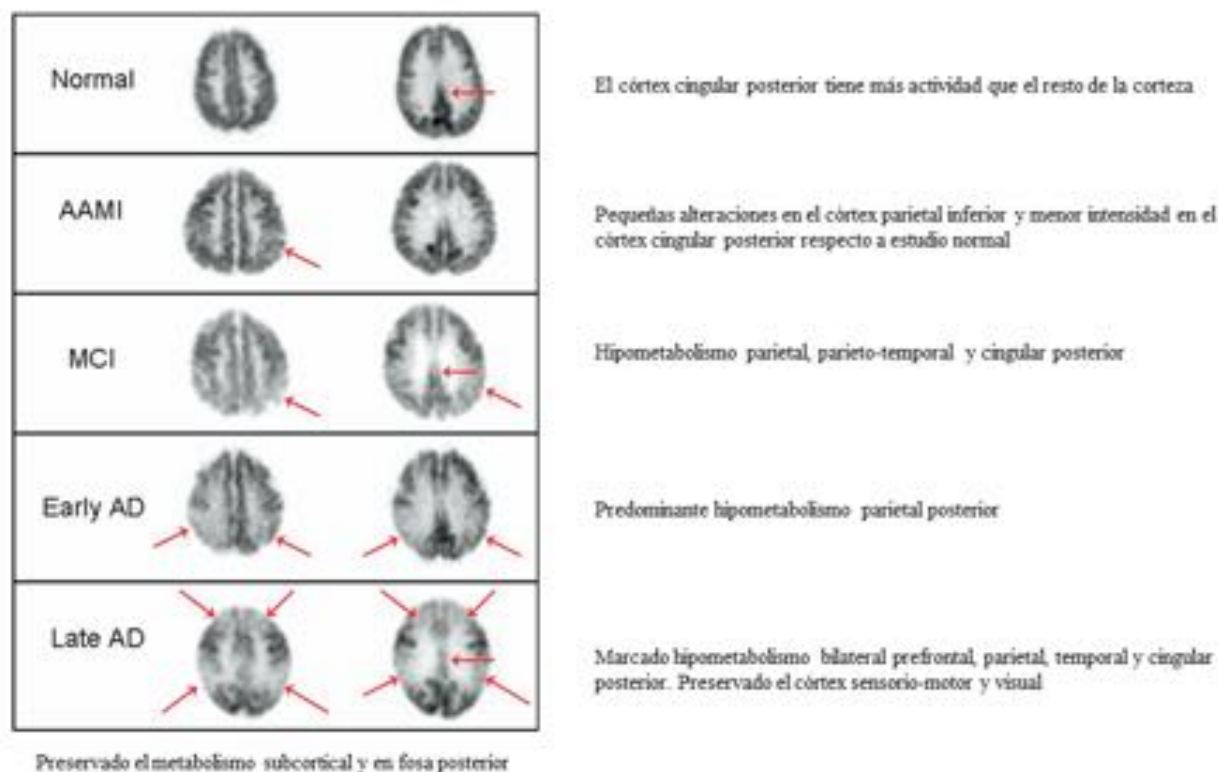


Fig. 14: Figura 14

Patrones de metabolismo FDG en el deterioro cognitivo



Cortesía Prof. J. Barrio. UCLM

Fig. 15: Figura 15

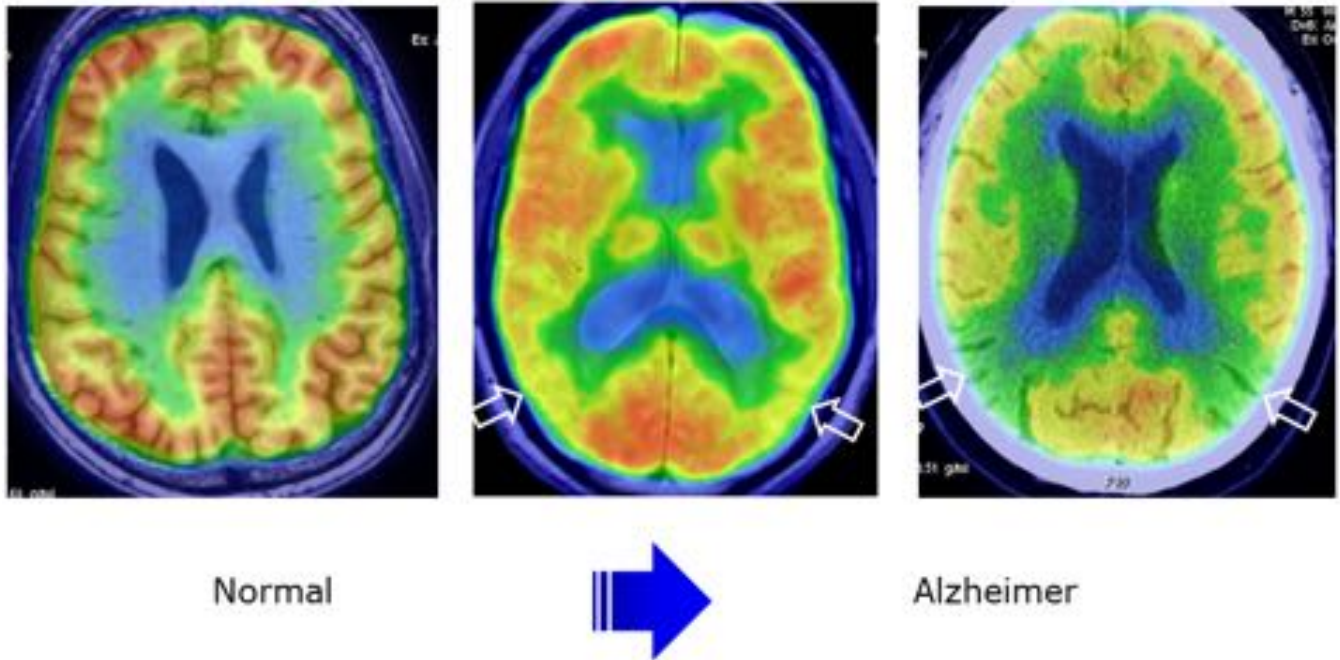
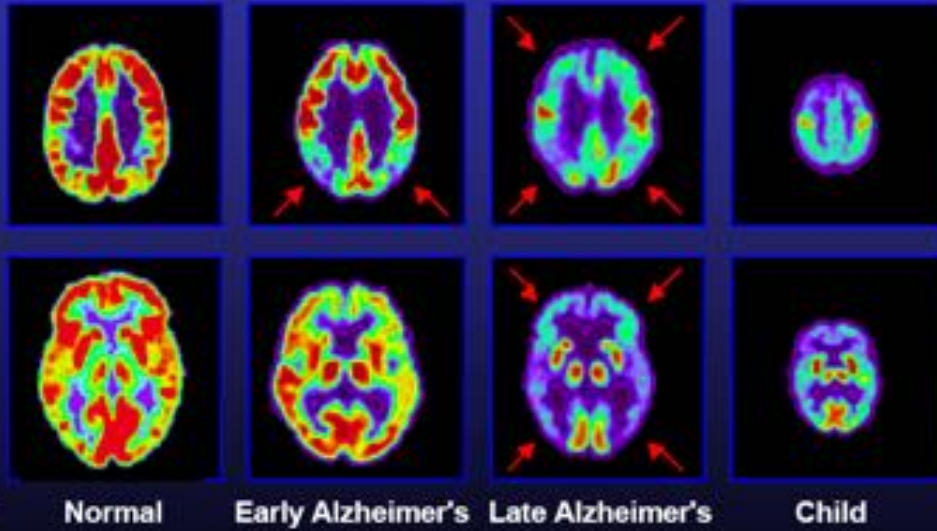


Fig. 16: Figura 16

Cerebral Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease Progression and in Normal Brains



Courtesy Prof. J. Barrio, UCLA

Fig. 17: Figura 17

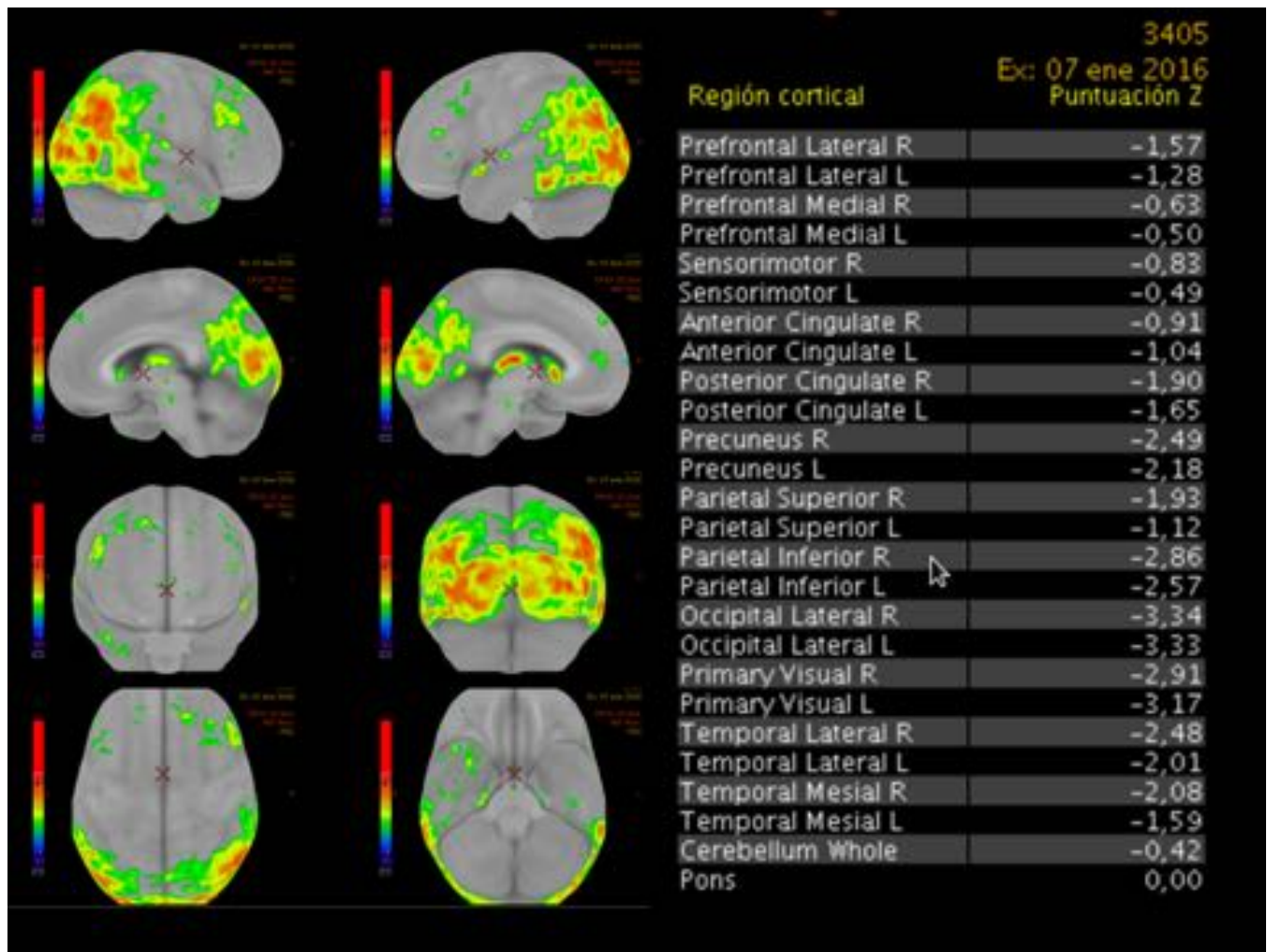


Fig. 18: DCL y FDG

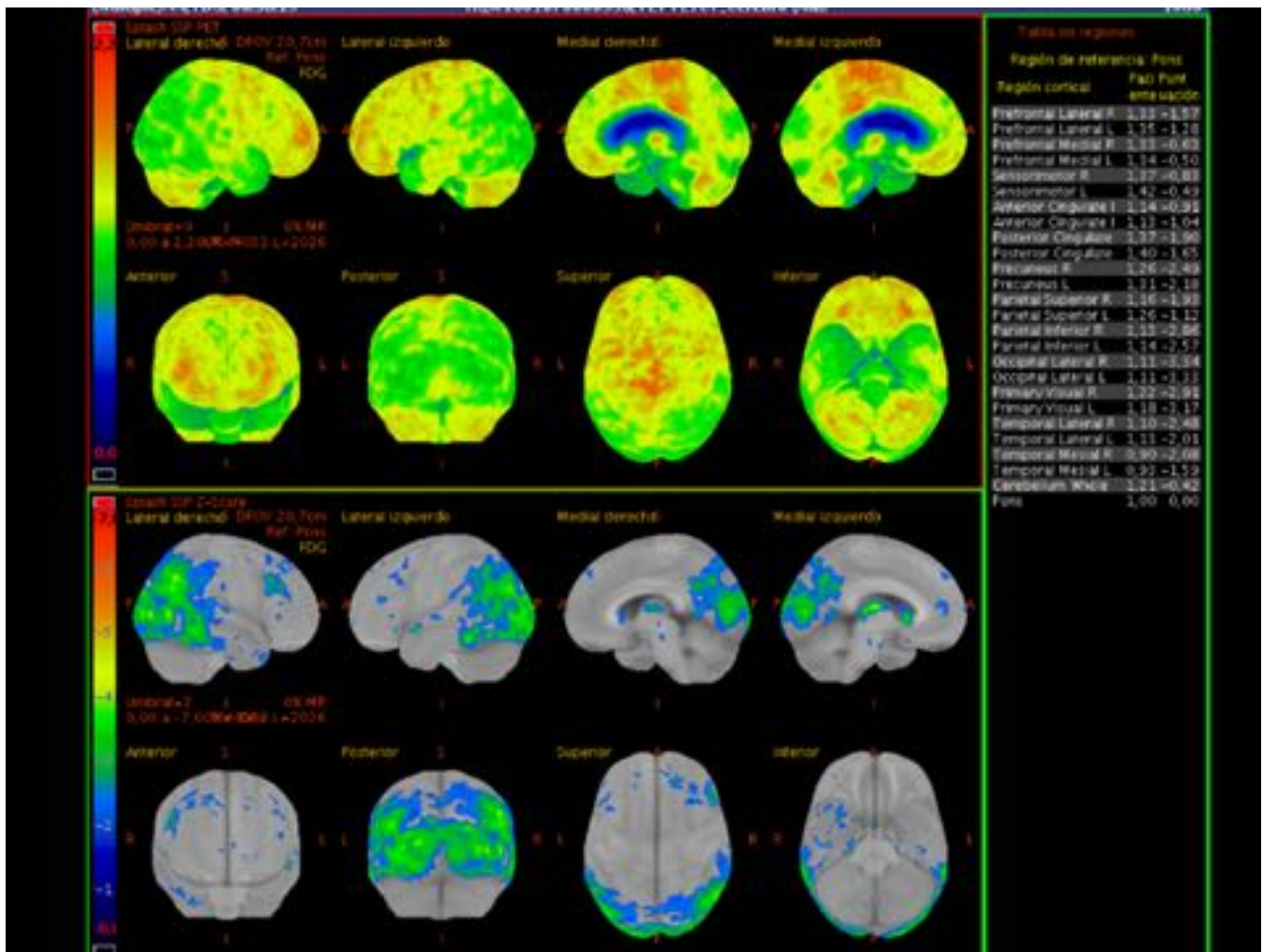


Fig. 19: DCL y FDG

PLACAS DE BETA AMILOIDE

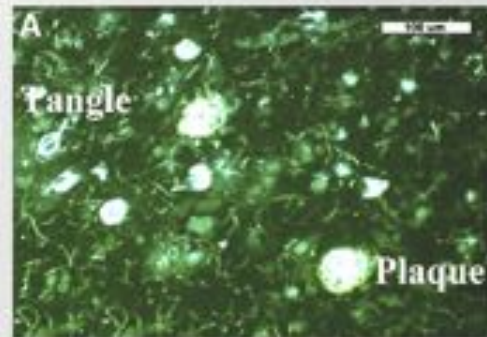
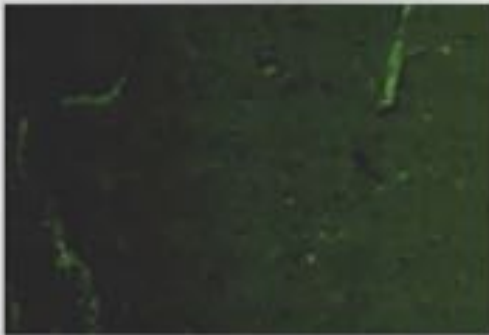
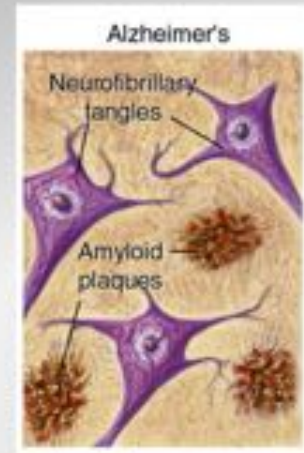
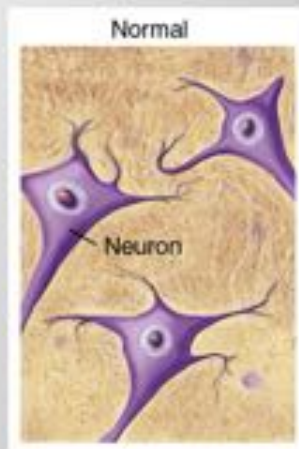


Fig. 20: Figura 20

Primer estudio ^{11}C -PIB : Febrero 2002

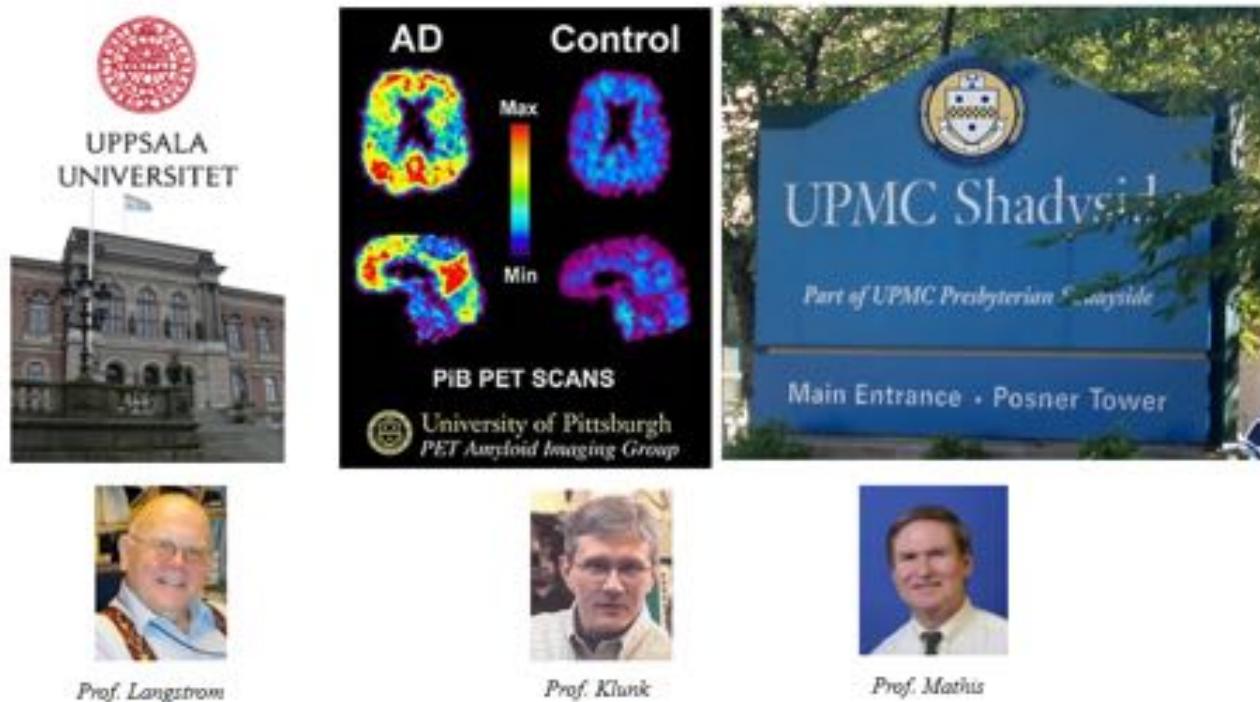


Fig. 21: Figura 21

Estudio PET-amiloide negativo

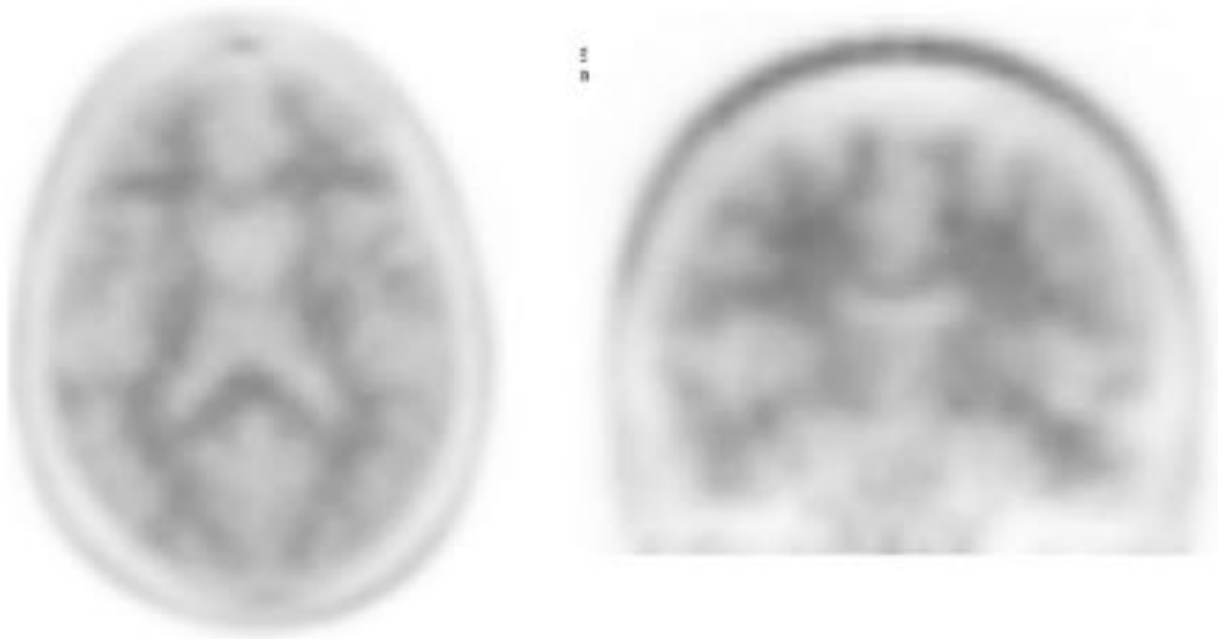


Fig. 22: Placas negativo

DTA-PET amiloide positivo

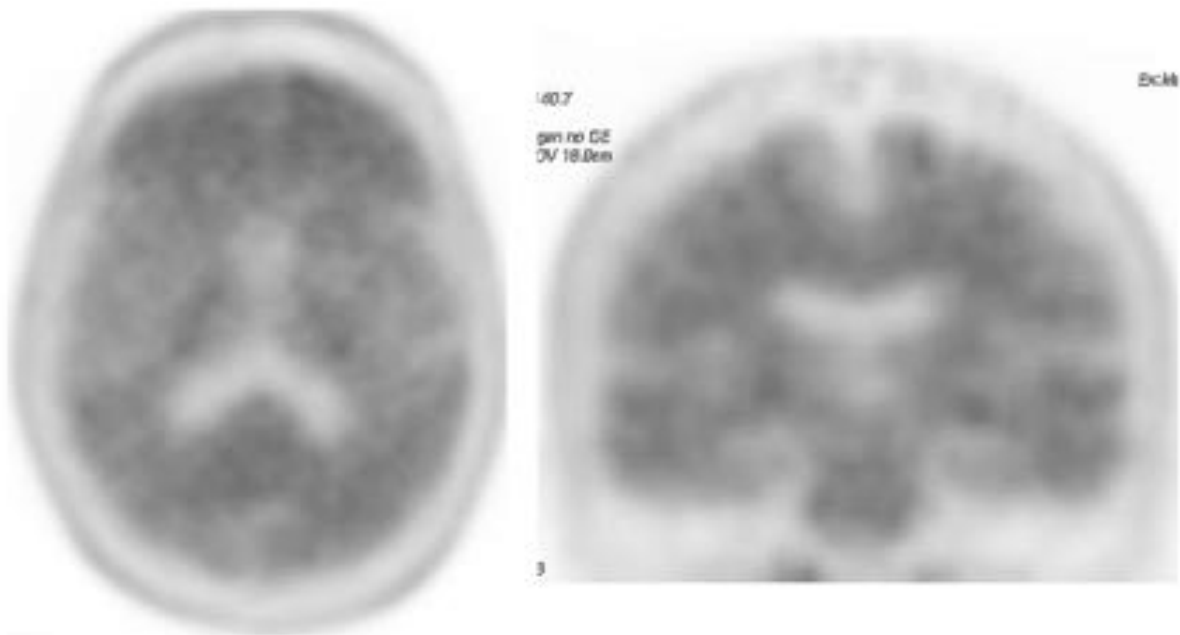


Fig. 23: Placas positivo

^{11}C - PIB (Pittsburgh compound-B)

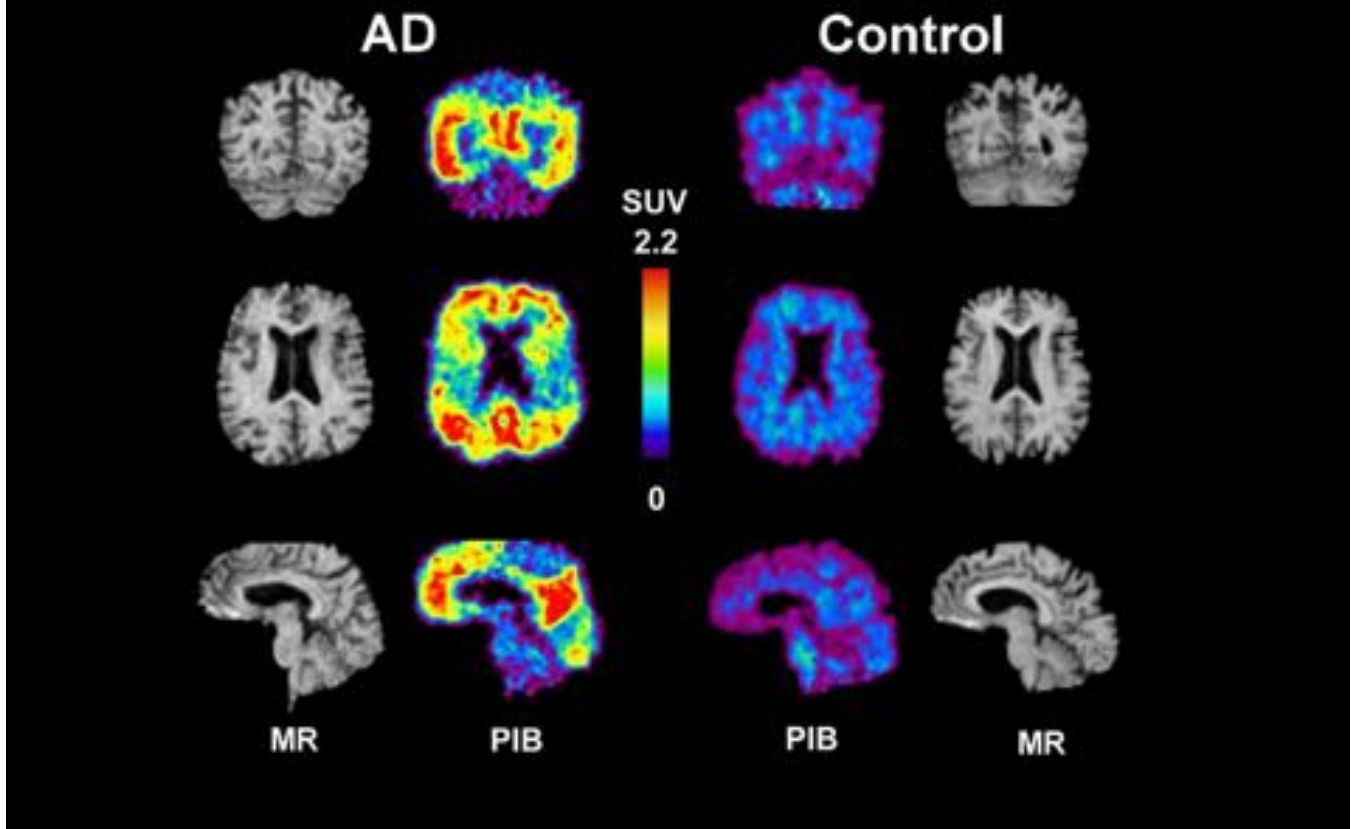


Fig. 24: Figura 24

^{18}F - PIB (placas de beta-amiloide)

Voluntario sano

Alzheimer

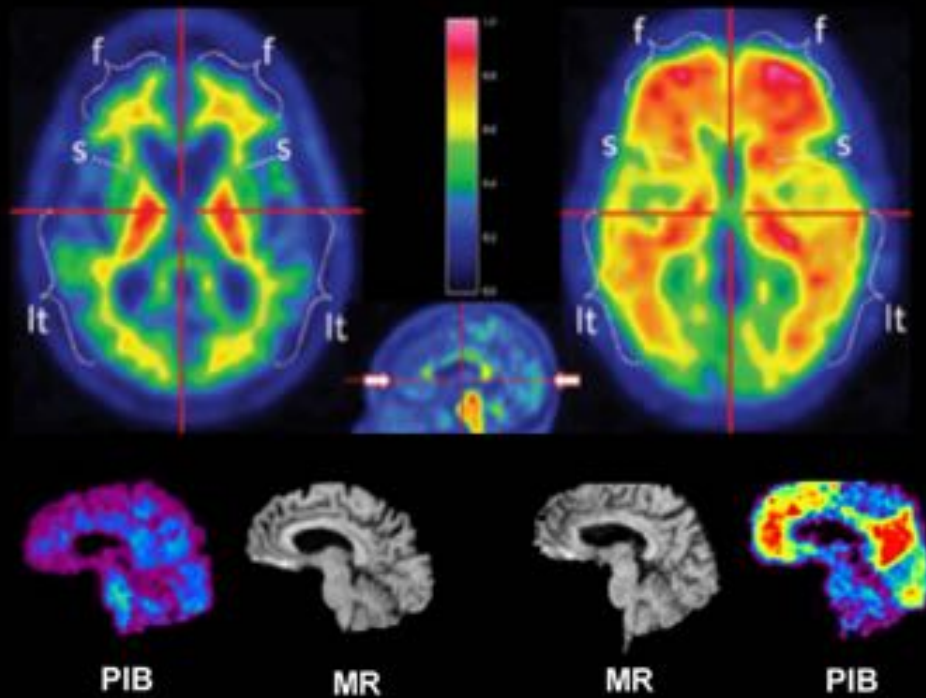


Fig. 25: Figura 25

DFT. PET amiloide negativo

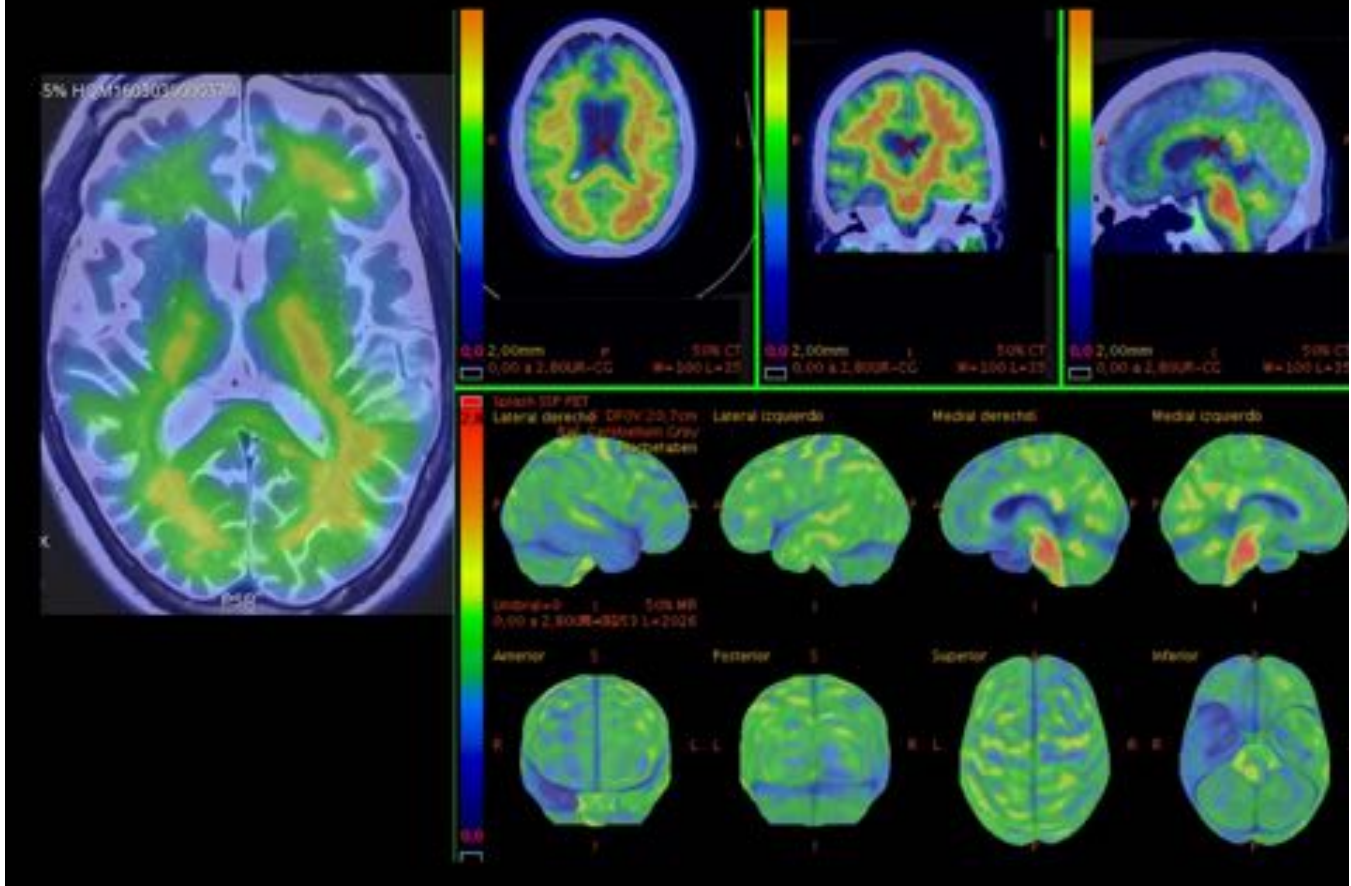


Fig. 26: DFT placas negativo

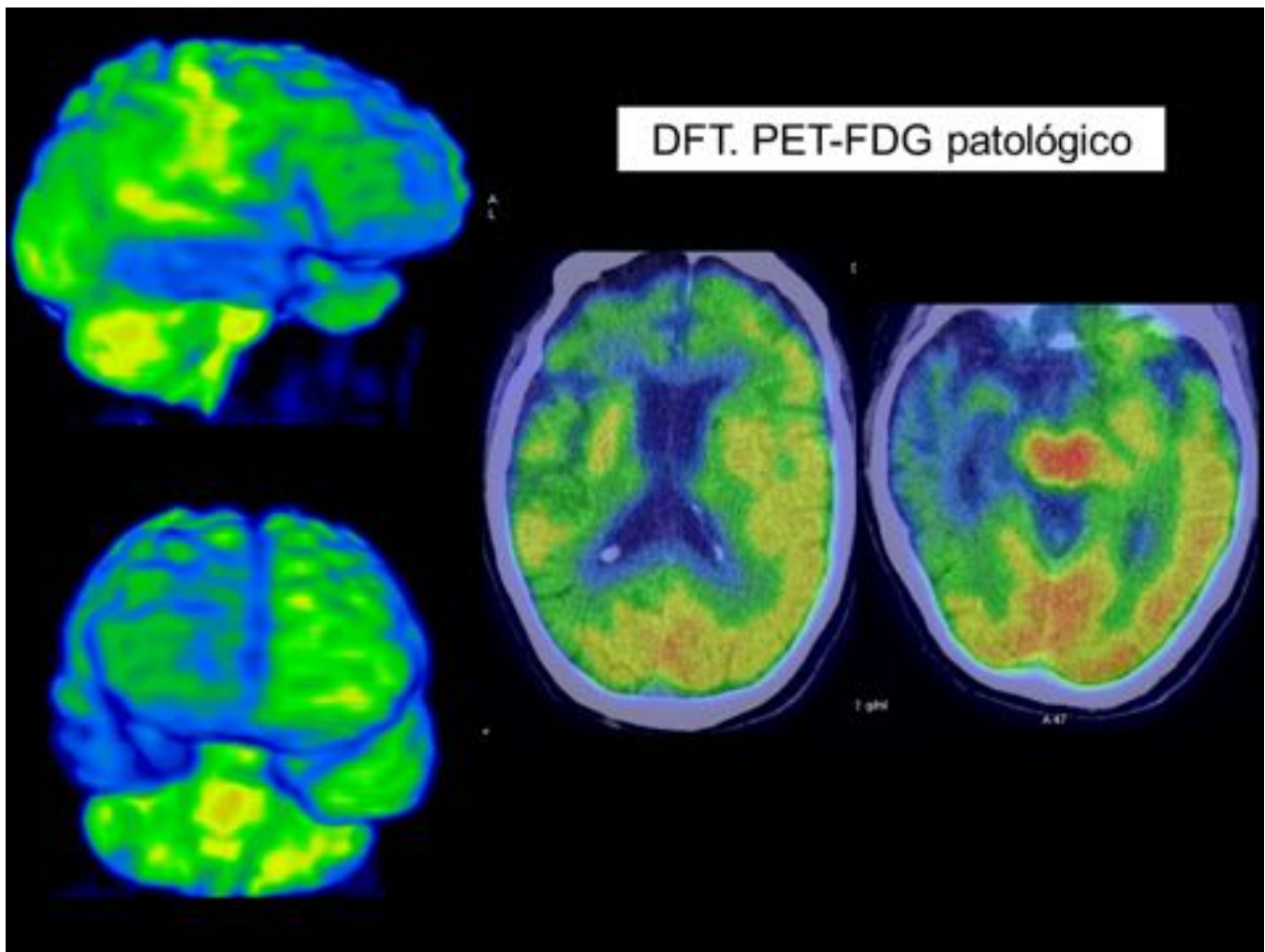


Fig. 27: DFT estudio FDG patológico

Revisión del tema

A) GENERALIDADES

Las recomendaciones y criterios de referencia para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (EA) y otras que cursan con demencia son fundamentalmente clínicos y su aplicación no entraña en general dificultades al especialista cuando el síndrome de demencia está establecido.

Sin embargo, los pacientes con sospecha de demencia son remitidos para estudio diagnóstico tras una media de evolución de los síntomas de 2,4 años, y más de un tercio se encuentran ya en un estadio moderado de la enfermedad, con una puntuación media en el mini examen mental (MMSE) de 15,8 puntos sobre un total máximo de 30 puntos. Las circunstancias que subyacen al retraso en el diagnóstico pueden relacionarse tanto con la falta de vigilancia y los errores en la interpretación de los primeros síntomas por parte de pacientes y familiares como con las actitudes de los profesionales. Se han constatado déficits en la evaluación clínica de pacientes que acuden acompañados por sus familiares a la consulta de Atención Primaria por referir problemas cognitivos, y a menudo los familiares no son

capaces de reconocer como patológicos los síntomas de pérdida de memoria y capacidad funcional de sus mayores. La falta de vigilancia de los médicos ante los síntomas iniciales, la supuesta carencia de herramientas diagnósticas, o las actitudes nihilistas respecto a la eficacia del tratamiento pueden acarrear también retrasos en el diagnóstico.

La importancia del diagnóstico a tiempo tiene implicaciones no solo médicas y terapéuticas sino también éticas, personales y sociales. Por ello, un diagnóstico más preciso y más precoz es una necesidad en una enfermedad como la EA que se acompaña de una gran discapacidad y dependencia.

En los criterios diagnósticos vinculados a la EA propuestos recientemente subyace el concepto de que la EA es un «continuum» que se inicia con una fase preclínica en la que los procesos fisiopatológicos inherentes a la EA ya están presentes, que se sigue de una fase sintomática precoz denominada prodrómica o de deterioro cognitivo ligero (DCL), y una fase de demencia que representa un estadio tardío de la enfermedad. En este contexto cabe destacar que los nuevos criterios reconocen la importancia de los biomarcadores en el proceso del diagnóstico de la EA. En los publicados por el National Institute of Aging-Alzheimer Association (NIA-AA) se diferencia entre marcadores del depósito de beta-amiloide mediante la tomografía por emisión de positrones (PET) o la determinación de A-beta-42 en líquido cefalorraquídeo, y los marcadores de neurodegeneración como atrofia en resonancia magnética (RM), hipometabolismo en PET con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) y elevación de proteína tau y proteína p-tau en líquido cefalorraquídeo.

El International Working Group (IWG) ha propuesto los nuevos criterios IWG-2 en los que se posicionan a favor de definir a la EA como una entidad clínico-biológica, mantener el principio de especificidad y, consecuentemente, dividir a los biomarcadores en diagnósticos de EA (marcadores fisiopatológicos o marcadores de la EA), y de progresión de EA (marcadores de neuro-degeneración provocada por la EA).

Los biomarcadores de imagen estructural, tomografía computarizada (TC) o RM pueden considerarse la primera técnica a realizar en pacientes con deterioro cognitivo, ya que permiten descartar causas secundarias (vascular, tumoral, etcétera). Asimismo, permiten evaluar la lesión neuronal a través del grado de atrofia (especialmente atrofia temporal medial), que se correlaciona con los hallazgos neuropatológicos, la severidad y progresión de la enfermedad. No obstante, su sensibilidad para el diagnóstico de las fases iniciales de la EA es inferior a la evaluación de la lesión neuronal mediante PET-FDG, o el acúmulo de amiloide mediante PET-amiloide, y la perfusión neuronal mediante tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión.

Los estudios de perfusión cerebral mediante la SPECT fueron la referencia de los estudios clínicos de neuroimagen funcional durante los años ochenta y noventa. Sin embargo, la introducción de la PET en la práctica clínica ha ido sustituyendo poco a poco a la SPECT de perfusión de forma que ya no se contempla en los nuevos criterios de EA (únicamente cuando la técnica PET no esté disponible). Sin embargo, la SPECT de perfusión sí se incluye junto a la PET-FDG en los criterios de la demencia fronto-temporal (DFT) y la SPECT de actividad dopaminérgica presináptica se contempla en los criterios de la demencia por cuerpos de Lewy.

B) NEUROIMAGEN PET

B.1) PET con 18F-fluorodeoxiglucosa

La FDG permite evaluar las alteraciones del consumo sináptico de glucosa que se producen en la disfunción neurítica secundaria a los fenómenos patológicos, incluso antes de que se produzca la

muerte celular y la atrofia (Figuras 1-4)

En cuanto a los requisitos previos a la exploración, hay que considerar que el paciente se encuentre en ayunas (glucemia inferior a 140 mg/dl) durante las 4-6 h previas a la inyección intravenosa de la 18F-FDG, tras lo cual permanecerá en reposo en una habitación sin estímulos durante unos 30 minutos. La adquisición de las imágenes se realizará durante 5-15 min, dependiendo de las características del tomógrafo. La corrección por atenuación se realizará a partir de la imagen del TC, si bien, no es necesario realizar un estudio de características diagnósticas

La interpretación más habitual de la PET-FDG en la práctica clínica, al igual que la neuroimagen estructural (TC, RM), es la evaluación visual o cualitativa. Sin embargo, la variabilidad de la evaluación visual de la PET-FDG es una de las mayores de entre los biomarcadores de imagen disponibles. Por este motivo en los últimos años se han desarrollado programas informáticos que complementan la evaluación visual mediante mapas estereotácticos de superficie o el cálculo de índices de hipometabolismo del paciente respecto a una base de datos de normalidad. Estos programas se basan en el análisis automático o semiautomático basado en vóxeles.

Los hallazgos de los estudios PET-FDG pueden estar interferidos por el efecto del tratamiento farmacológico prescrito al paciente (específicamente psicofármacos), por lo que en cada caso habrá que evaluar la posibilidad de suspenderlos transitoriamente según su farmacocinética. También se ha descrito que en pacientes con presencia de otros factores riesgo como la coexistencia de diabetes o de un genotipo APOE4, la incidencia de patrones de hipometabolismo de EA es más frecuente. Igualmente, los pacientes con una mayor reserva cognitiva presentan un hipometabolismo más severo para un mismo nivel de deterioro cognitivo, probablemente por un efecto de compensación que equilibra la evaluación cognitiva a pesar de que la enfermedad esté más avanzada

B.2) PET-amiloide

Aunque actualmente existen diferentes radiofármacos o ligandos para la placa amiloide, el primer radiofármaco desarrollado y del que se dispone de más experiencia es el N-metil-[11C]2-(4-metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol, denominado como Pittsburgh-Compound-B (11C-PIB).

La localización y fijación específica de estos radiofármacos en las placas difusas y neuríticas de amiloide en el córtex cerebral está extensamente estudiada y validada en estudios neuropatológicos y estudios de seguimiento con comprobación postmortem.

Las diversas versiones disponibles actualmente (de similar rendimiento clínico al PIB) como el 18F-florbetapir comercializado como Amyvid® (Eli-Lilly), el 18F-florbetaben comercializado como NeuraCeq® (Piramal) y el 18F-flutemetamol comercializado como Vizamy1® (General Electric) han sido aprobados por las agencias internacionales (Food and Drugs Administration, European Medicines Agency) para uso clínico. A pesar de que algunos estudios muestran diferencias en los puntos de enlace específicos de la proteína amiloide, los estudios comparativos entre estos radiofármacos muestran una biodistribución, características y rendimiento para visualizar los depósitos de amiloide cerebral similares.

La preparación del paciente y la adquisición de las imágenes varía entre los diferentes radiofármacos disponibles, por lo que se deben ajustar a las recomendaciones de la ficha técnica de cada producto. En general, son estudios que no requieren ayunas o una preparación especial, ni antes ni tras la administración del radiofármaco.

La interpretación de los estudios PET-amiloide, a diferencia de los estudios PET-FDG, se realiza

mediante una valoración visual estructurada basada en instrucciones detalladas, claras y específicas que requieren de un entrenamiento previo presencial o en red (on-line). La interpretación es binaria, es decir, los estudios se clasifican como positivos (densidad elevada o moderada de placas corticales de beta-amiloide), o negativos (ausencia o densidad escasa de placas corticales de beta-amiloide). Se han descrito índices cuantitativos del depósito de proteína amiloide como el standardized uptake value ratio (SUVR) que consiste en cuantificar el valor estándar de captación (SUV) en diferentes regiones de interés corticales (frontal, temporal lateral, parietal, occipital, cingular posterior y precuneus), respecto al SUV de una región de referencia (cerebelo). Sin embargo, no existe todavía un acuerdo en el valor de corte que, no obstante, puede variar dependiendo del radiofármaco empleado. Actualmente son escasos los programas comerciales de cuantificación automática o semiautomática (Hermes-Brass®; Amyloid plaque quantification®, Siemens, Cortex ID Suite®, General Electric). La evaluación cuantitativa de los estudios PET-amiloide también mejora la precisión diagnóstica fundamentalmente a expensas de la especificidad

La edad es un factor que, desde los primeros estudios realizados, se ha demostrado que influye en la incidencia de resultados de PET-amiloide positivos independientemente del estado cognitivo de los pacientes. Alrededor de un 5% de individuos sanos entre 50 y 60 años son amiloide positivos, mientras que más del 50% de individuos mayores de 80 años son amiloide positivos. De entre los factores de riesgo, los portadores de un genotipo APOE4 presentan una carga amiloide frontal aumentada respecto a los no portadores

C) Utilidad de la PET FDG y PET-amiloide en el proceso diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

C.1) Enfermedad de Alzheimer

Los nuevos criterios NIA-AA para el diagnóstico clínico de EA probable confieren a los biomarcadores de imagen PET un valor modulador de la probabilidad de que el diagnóstico clínico corresponda etiológicamente a una EA. (Figuras 9-17)

En primer lugar establecen el diagnóstico clínico de EA a partir de unos criterios clínicos, y la positividad de la PET de amiloide (como marcador de amiloidosis) y de FDG (marcador de lesión) confieren una mayor certeza de que la etiología subyacente es una EA. Sin embargo, los nuevos criterios IWG-2 de EA se basan en la concepción de que la EA es una entidad clínico-biológica, y que para su diagnóstico se requiere la presencia de un deterioro cognitivo bien caracterizado, como es la alteración de test de memoria episódica que controla la codificación, más un biomarcador diagnóstico histopatológico, entre los que se incluye la PET de amiloide.

En general, la precisión de la PET-FDG es elevada para el diagnóstico de EA respecto a controles sanos (área bajo la curva ROC: 0,96), y respecto a otras demencias (área bajo la curva ROC: 0,91). La precisión diagnóstica de la PET-FDG reflejada en los estudios publicados a partir del año 2000 ha mejorado respecto a estudios previos, sin embargo, puede variar atendiendo al estándar de referencia escogido como diagnóstico definitivo

El rendimiento de los estudios transversales de casos controles respecto al diagnóstico clínico es excelente (sensibilidad: 96%, especificidad: 90%, precisión: 93%; nivel de evidencia según la American Academy of Neurology de clase III).

Cuando el estándar de referencia es el diagnóstico clínico contrastado con la progresión longitudinal, la sensibilidad es del 91,7% y la especificidad del 88,9% para los estadios de demencia EA inicial o leve

(nivel de evidencia clase II). En el estudio multicéntrico con confirmación necrópsica del grupo de UCLA, la sensibilidad para el diagnóstico de EA leve fue del 95% con una especificidad del 71% y una precisión del 89% (cociente de verosimilitud positivo del 3,5 y negativo del 0,08; nivel de evidencia clase II).

Otros grupos evalúan cómo la incorporación del estudio PET-FDG hace variar la probabilidad de que un diagnóstico clínico coincida con el diagnóstico final postmortem de EA. El grado de acierto del diagnóstico clínico positivo inicial respecto al diagnóstico anatomopatológico era del 70%, pero aumentaba hasta el 84% con una PET-FDG positiva de EA, mientras que una PET-FDG negativa reducía la probabilidad a un 31%. Por el contrario, la probabilidad de EA de un diagnóstico clínico negativo era del 35% pero disminuía a un 17% con un PET-FDG negativo, y aumentaba a un 70% con un PET-FDG positivo para EA.

Los estudios de PET-amiloide para el diagnóstico de EA en pacientes con diagnóstico final postmortem, necesarios para su aprobación por parte de las agencias internacionales EMA y FDA, muestran una correspondencia entre el diagnóstico de EA mediante PET-amiloide y los hallazgos histopatológicos superior al 95%. En una revisión reciente de los estudios disponibles, la sensibilidad para el diagnóstico de EA respecto a controles sanos fue del 88% (84-91%), con una especificidad del 85% (81-88%) y un cociente de verosimilitud positivo de 9,4 y negativo de 0,0824. La magnitud de los depósitos de proteína amiloide evaluada mediante PET no se corresponde con el estado clínico del paciente.

La coincidencia de los resultados de biomarcadores de imagen PET-FDG y PET-amiloide realizados a los mismos sujetos respecto al diagnóstico clínico es muy similar. En un estudio realizado en un centro académico con una unidad de demencia, la coincidencia del diagnóstico clínico al que se llegó mediante una reunión de consenso coincidió con los estudios PET-amiloide en un 84%, por un 82% con PET-FDG.

No existen estudios en los que se hayan aplicado prospectivamente los nuevos criterios de la NIA-AA ni IWG-2 con biomarcadores de imagen PET. El grupo de la Mayo Clinic valoró retrospectivamente los criterios NIA-AA a 92 pacientes con EA probable incluidos en la base de datos del Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), de los que se disponía información sobre biomarcadores de amiloide y neurodegeneración. Se observó que un 48% de la muestra de pacientes mostraba un resultado positivo en todos los biomarcadores, tanto de amiloide como de neurodegeneración (máxima probabilidad de EA), aunque en el 87% de los pacientes las pruebas de amiloide eran positivas y, al menos, un marcador de neurodegeneración era también positivo (probabilidad intermedia). En un 6% los biomarcadores de amiloide resultaron negativos pero mostraron un marcador de neurodegeneración positivo (lo redefinen como baja probabilidad de EA), y solo en un 1% todos los biomarcadores fueron negativos.

C.2) Enfermedad de Alzheimer posible y atípica

En ocasiones, el diagnóstico clínico de EA puede generar dudas al especialista, incluso en pacientes en estadio de demencia. Son fundamentalmente casos que obedecen a los criterios de EA posible (NIA-AA) y a los criterios de EA atípica y a los de EA mixta (IWG-2). (Figuras 5-8)

Los criterios de EA posible incluyen casos en los que clínicamente se sospecha una EA pero el patrón evolutivo no es típico (inicio agudo, curso prolongadamente estable), o coexiste otra enfermedad asociada que podría estar contribuyendo al cuadro cognitivo (enfermedad vascular, parkinsonismo sugestivo de sinucleinopatía).

Los criterios de EA atípica del IWG-2 hacen referencia a cuadros clínicos de presentación atípica (EA de comienzo frontal, afásico o con un cuadro de atrofia cortical posterior).

En los criterios de EA mixta del IWG-2 además de cumplir criterios de EA coexiste otra enfermedad asociada que podría estar contribuyendo al cuadro cognitivo (enfermedad vascular, parkinsonismo sugestivo de sinucleinopatía).

En estos casos los biomarcadores de imagen PET pueden contribuir a diferenciar la presencia de EA de la no-Alzheimer (no-EA). El empleo de la PET-FDG en el diagnóstico de la EA frente a otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, según el metaanálisis de Bonhen et al arroja una precisión diagnóstica del 85% (sensibilidad 87%, especificidad 81%, verdaderos positivos 189, falsos negativos 28, falsos positivos 25, verdaderos negativos 108). Hay que destacar que este trabajo incluye varias publicaciones de nivel de evidencia clase II con comprobación por necropsia de EA, DLB difusos, DFT, parálisis supranuclear progresiva, demencia vascular y controles sanos. No obstante, en el estudio multicéntrico de Mosconi et al. sobre 548 pacientes, un 35% de los casos de DFT y un 29% de DLB presentaron un patrón de hipometabolismo similar a la AD.

El empleo de la PET-FDG para el diagnóstico diferencial entre una EA y una DFT forma parte de la cartera de servicios de la agencia norteamericana Medicare (National Coverage Determination [NCD] for FDG PET for Dementia and Neurodegenerative Diseases FDG PET for Dementia and Neurodegenerative Diseases. Version Number 3, Effective Date of this Version, 4/3/2009, Implementation Date, 10/30/2009).

Un resultado negativo con PET-amiloide en el subgrupo de 24 pacientes del estudio de Sánchez-Juan et al. con comprobación histopatológica, se correspondió en todos los casos con entidades neurodegenerativas diferentes de la EA. En los 23 pacientes en los que se realizaron los 2 estudios PET (amiloide y FDG) la coincidencia con el diagnóstico patológico de no-EA fue del 87,5% con PET-amiloide y del 86,6% con PET-FDG. La falta de concordancia se produjo únicamente por resultados falsos positivos en ambos casos (2 con FDG y 2 con PET-amiloide).

La discriminación entre pacientes con EA y DFT mediante estudios PET-FDG y PET-amiloide es muy similar cuando se comparan en los mismos grupos de pacientes (PET-amiloide sensibilidad: 89,5%, especificidad: 83%, área bajo la curva ROC: 0,89; PET-FDG sensibilidad: 77,5%, especificidad: 84%, área bajo la curva ROC: 0,91)⁶⁵. Únicamente en los casos en los que la confianza diagnóstica previa a la realización del estudio PET es baja, la utilización combinada de PET-amiloide y PET-FDG adquiere un valor añadido al diagnóstico clínico. (Figuras 26 y 27)

La presentación y el curso clínico de la EA de inicio temprano resultan diferentes a la de inicio tardío, lo que puede constituir en sí mismo un motivo de incertidumbre diagnóstica para el especialista clínico. Desde los primeros estudios publicados con PET-FDG se ha descrito que los pacientes con una EA de inicio temprano muestran un grado de hipometabolismo mayor que los pacientes de inicio tardío para un mismo nivel de deterioro cognitivo. Panegyres et al. estudiaron específicamente el rendimiento de la PET-FDG en poblaciones heterogéneas de pacientes con demencia de aparición temprana (EA, DFT, depresión, etc.) observando una sensibilidad para la EA del 78% y una especificidad del 81%, aunque la especificidad para el diagnóstico diferencial con otras demencias no-EA fue del 95%.

El rendimiento de los estudios de PET-amiloide no difiere entre las poblaciones de inicio temprano o de inicio tardío. Sin embargo, la distribución topográfica del depósito de proteína amiloide resulta diferente (mayor en la corteza parietal y algunas estructuras subcorticales) lo cual podría responder, al menos parcialmente, a las diferencias en la presentación clínica.

C.3) Deterioro cognitivo ligero por enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Alzheimer

prodrómica

Los biomarcadores de imagen han adquirido un papel relevante en la evaluación de los pacientes sintomáticos con deterioro cognitivo sin demencia (DCL por EA, criterios NIA-AA; EA prodrómica, IWG-2). (Figuras 18-19)

En el estudio de Landau et al. se analizó la utilidad de múltiples biomarcadores (APOE4; marcadores de LCR AB42, tau total y tau hiperfosforilada; volumen de hipocampo en MRI; rendimiento de memoria episódica y PET-FDG) en la predicción del riesgo de progresión a demencia de los pacientes con DCL. Únicamente la PET-FDG y el rendimiento de memoria episódica fueron los biomarcadores que mejor predicen la conversión a demencia tras un seguimiento de 1,9 años.

En un estudio posterior sobre una muestra de 426 pacientes este mismo grupo confirmó que el hipometabolismo FDG se encuentra más asociado a la progresión del deterioro cognitivo de la EA en estadios de DCL tardíos a demencia, que el depósito de amiloide evaluado mediante PET-amiloide.

Aun con todo, la combinación del hipometabolismo PET-FDG junto a la determinación de tau en LCR es el mejor predictor. No obstante, la progresión a demencia será significativamente más probable en pacientes con DCL con un estudio PET-amiloide positivo que con un estudio negativo.

Los datos de precisión diagnóstica de la PET-cerebral calculados en un metaanálisis muestra que tanto el estudio PET-amiloide (sensibilidad 93,5%; especificidad 52,6%; cociente de verosimilitud + 2,01 y -0,17; área bajo la curva ROC 0,85), como el de PET-FDG (sensibilidad 78,7%; especificidad 74%; cociente de verosimilitud positivo 18,1 y negativo 0,32; área bajo la curva ROC 0,88), son útiles para diferenciar pacientes con DCL que van a progresar a demencia EA de los que no van a progresar en un periodo de 18 a 24 meses tras el estudio PET. En la revisión de Frisoni et al., se confirman estos resultados, pero se matizan atendiendo al procedimiento de interpretación de los estudios (mejoría de la especificidad mediante la cuantificación). Sin embargo, algunos pacientes con DCL con PET amiloide positivo no desarrollan demencia en un periodo razonable de tiempo (hasta 6 años).

D) Utilidad de la PET-FDG y PET-amiloide en el proceso diagnóstico de otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia

D.1) Degeneración lobar frontotemporal

A diferencia de la EA, los nuevos criterios clínicos diagnósticos de consenso para la variante del comportamiento y las variantes del lenguaje (afasia no fluente, demencia semántica y afasia logopélica) de la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) incluyen biomarcadores de neuroimagen como criterios suplementarios. Los biomarcadores de neuroimagen incluidos son por un lado la TC y la RM, y por otro la SPECT de perfusión y la PET-FDG.

Estos criterios han sido evaluados recientemente por un grupo español en una muestra de pacientes con cuadros afásicos, en la que se confirma una elevada correlación con los patrones clínicos y de PET-FDG, aunque con un sobre diagnóstico de la variante logopélica. Resulta interesante un estudio en el que se evalúa el valor añadido de la PET-FDG en pacientes con diagnóstico clínico longitudinal de variante del comportamiento (bvDLFT), que presentaban un estudio de RM negativo. La PET-FDG permitió identificar la mitad de pacientes con RM negativa y descartar la bvDLFT con un 97% de especificidad. Teniendo en cuenta las limitaciones de la RM en esta entidad, la sensibilidad se incrementa sustancialmente por añadir PET-FDG a pacientes con RM negativa (sensibilidad 76%).

Los estudios de PET-amiloide, no incluidos en los nuevos criterios publicados en 2011, muestran una

ausencia o escasa densidad de placas neuríticas de beta-amiloide en las DLFT. Este hallazgo se ha empleado como herramienta para la correcta clasificación de los pacientes con EA respecto a las DLFT. En un subgrupo de 12 pacientes con confirmación histopatológica del estudio de Rabinovici et al. la precisión de la clasificación de pacientes con DLFT (bvDLFT y variantes del lenguaje) y EA fue del 97% con PET-amiloide frente al 87% con PET-FDG.

Las publicaciones con PET-amiloide en los casos de variantes del lenguaje destacan que la afasia logopénica está asociada a una beta-amiloidosis, mientras que en los casos de afasia no fluente y demencia semántica el hallazgo de depósito de amiloide es excepcional.

D.2) Deterioro cognitivo asociado a un síndrome parkinsoniano Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos.

Los síntomas no motores o cognitivos de los pacientes con EP son actualmente foco de atención tanto desde el punto de vista clínico como de biomarcadores de imagen. Sin embargo, la utilización de biomarcadores de imagen no se contempla en los criterios diagnósticos establecidos para la demencia asociada a la EP (D-EP).

Los resultados disponibles hasta el momento reflejan un patrón de PET-FDG en pacientes con D-EP y deterioro cognitivo leve asociado a EP de hipometabolismo global frontal, parietal y cingular posterior, junto a un mayor compromiso de la corteza occipital respecto a los pacientes EP sin deterioro cognitivo c respecto a pacientes con EA. El patrón de PET-FDG es más sensible que la atrofia en RM, y se correlaciona con las alteraciones de las funciones visuoespacial y ejecutiva que presentan estos pacientes.

Por otro lado, los pacientes con D-EP muestran un depósito escaso o ausente de proteína amiloide en los estudios PET-amiloide.

La parálisis supranuclear y la degeneración corticobasal son dos entidades neurodegenerativas que cursan con trastornos del movimiento y síntomas cognitivos. Por sus rasgos neuropatológicos se han englobado dentro de las DLFT. La utilización de estudios de PET o SPECT cerebral puede ser útil para el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos de origen incierto. A pesar de que el patrón metabólico con PET-FDG está bien establecido, las publicaciones enfocadas al diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo son escasas.

Puede tener interés el estudio PET-amiloide para diferenciar los síndromes corticobasales debidos a una EA (atípica) de aquellos en los que subyace otra enfermedad

Demencia con cuerpos de Lewy difusos. En el tercer informe del Consorcio para la DLB difusos se revisaron los criterios diagnósticos clínicos. Los estudios SPECT o PET de actividad dopaminérgica presináptica forman parte de dichos criterios como características que indican el diagnóstico de la DLB probable o posible. Los estudios PET y SPECT de perfusión forman parte de las características que apoyan el diagnóstico. Una de las características más destacables del estudio PET-FDG en los pacientes con DLB es el hipometabolismo de la corteza occipital (corteza visual primaria). En series con confirmación neuropatológica se ha mostrado que este hallazgo permite diferenciar la DLB de la EA con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%⁸⁹. El hipometabolismo occipital se produce de forma independiente del hipometabolismo temporoparietal y se corresponde con hallazgos neuropatológicos independientes.

Otro hallazgo que se ha destacado como diferenciador de la DLB respecto a la EA es la conservación del metabolismo en el cíngulo posterior. En varios estudios se compara la precisión de la PET-FDG (sensibilidad 83% y especificidad del 93%), con la del estudio SPECT con 123I-beta-CIT que alcanza

una precisión del 100%.

En los estudios realizados con PET-amiloide se describe que una presencia elevada de placas neuríticas es más frecuente en la DLB que en la demencia asociada a la EP, pero inferior a la que se observa en la EA. En estudios combinados con PET-FDG se describe que el hipometabolismo occipital se produce de forma independiente de la positividad del PET-amiloide. En cualquier caso, la presencia concomitante de ambas enfermedades, amiloide y sinucleína, en un mismo cerebro no es excepcional.

E) Impacto de los estudios PET cerebral en el proceso diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia

El efecto que los estudios de PET cerebral ejercen sobre las decisiones diagnósticas de los especialistas clínicos que los solicitan se ha evaluado en varios trabajos atendiendo a factores como el cambio en el diagnóstico clínico inicial, el aumento de la confianza diagnóstica o la modificación del tratamiento. Los cambios de diagnóstico clínico inicial tras la realización de estudios de PET cerebral se producen principalmente cuando la certeza diagnóstica es menor. En centros académicos especializados en demencias estos cambios se producen entre un 23 y un 38% de los casos. La incidencia de diagnósticos atípicos o inciertos pasa de un 39,4 a un 16%.

Tal vez más importante es la repercusión de la realización de un estudio PET cerebral sobre el grado de certeza del clínico, ya que el aumento de confianza diagnóstica mejora o aporta mayor claridad al pronóstico y favorece una utilización razonable de los recursos médicos. En el estudio de Ossenkoppele et al. la confianza diagnóstica pasa de un 71% antes de la realización del PET a un 87% tras la realización del estudio. El aumento de confianza descrito por Frederiksen et al. se produjo en un 49% de los pacientes. Asimismo, la probabilidad pretest para EA pasa de un 48%, a una probabilidad post-test del 79%. Por último, la variabilidad interobservador del diagnóstico clínico (κ 0,31-0,42; concordancia moderada) disminuye con la realización del PET (κ 0,73-0,78; concordancia buena).

Los efectos sobre el tratamiento tras la realización de un estudio PET varían según las series. En el estudio de Laforce et al. un 64% de los pacientes iniciaron tratamiento de forma temprana tras la realización de un PET-FDG. En el estudio de Grundman et al. El inicio de la toma de fármacos se incrementó en un 18% si el estudio PET-amiloide era positivo, mientras que la reducción de fármacos fue de un 23% si el estudio era negativo. En un estudio reciente, se ha observado que el efecto del PET sobre el inicio del tratamiento es mayor con PET-amiloide que con FDG.

RESUMEN

La evidencia disponible en la literatura sobre la utilización de PET-FDG es mucho más profusa que la de PET amiloide. En los últimos 14 años se han publicado estudios PET-FDG con diagnóstico definitivo postmortem o clínico longitudinal, estudios multicéntricos, estudios con diferentes categorías de diagnóstico clínico (centros de Atención Primaria, centros de atención especializada o unidades de demencia). Los resultados superan a los publicados antes del año 2000, y refuerzan su utilidad en el diagnóstico inicial y diferencial de la EA, y su valor como marcador de riesgo de progresión entre los diferentes síndromes de la enfermedad.

La PET-amiloide refleja fielmente las alteraciones específicas de la EA desde estadios anteriores a la aparición de la degeneración neuronal (PET-FDG), y, por tanto, puede definirse como un biomarcador diagnóstico de la EA y no del síndrome. (Figuras 20-23)

Interpretación de las imágenes PET

La interpretación de las imágenes PET depende en gran medida de la especialización y experiencia de los evaluadores, y de la estandarización del método de evaluación.

- En el caso de los estudios PET-FDG existen unas guías clínicas elaboradas por organizaciones científicas que determinan cómo debe realizarse. La evaluación cuantitativa mejora el rendimiento diagnóstico de la evaluación visual tradicional.
- Las guías de los estudios PET-amiloide están actualmente en proceso de elaboración. La precisión diagnóstica del método de análisis visual binario (positivo/negativo) es susceptible de mejora mediante la cuantificación.

Utilización clínica de los estudios de PET cerebral

El perfil del paciente con deterioro cognitivo para el que estaría indicado realizar estudios PET cerebrales que descarten o confirmen el diagnóstico de EA, o faciliten el diagnóstico diferencial entre una EA y otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia debería cumplir las siguientes condiciones:

- Paciente con deterioro cognitivo bien caracterizado clínicamente de forma objetiva, en el que se sospeche una etiología neurodegenerativa tras haber descartado razonablemente mediante analítica y estudio de neuroimagen estructural (TC o RM) otras causas de demencia, pero cuyo origen sea incierto a pesar de la realización de pruebas complementarias estándares (neuroimagen estructural u otras).
- Cuando la información del estudio PET cerebral vaya a aumentar la certeza diagnóstica y, en consecuencia, facilitar el manejo del paciente. Así, se pueden evitar tratamientos inútiles, costosos y potencialmente dañinos y, fundamentalmente, se adelanta el diagnóstico, se evitan largos recorridos por consultas y especialistas, se facilita el acceso de cada paciente a la atención adecuada y la información necesaria sobre las causas y el pronóstico de su deterioro, favoreciendo la programación del futuro próximo.

Deterioro cognitivo persistente o progresivo

Pacientes en los que el estudio PET cerebral aumentaría la certeza de que el diagnóstico etiológico corresponda o no a una EA.

- La PET-amiloide resulta más sensible que la PET-FDG para el diagnóstico de EA en estadios sintomáticos iniciales, incluyendo la fase prodrómica o de DCL.
- La PET-FDG es superior a la PET-amiloide para predecir la progresión de la EA.
- En pacientes con una edad superior a 80 años, un estudio PET amiloide negativo permite excluir la presencia de EA, por lo que este grupo de edad no debe ser excluido de la realización de estudios de PET-amiloide. No obstante, en la interpretación clínica del resultado debe tenerse presente que el porcentaje de positividad observado en sujetos sanos sin deterioro cognitivo de este rango de edad es elevado (mayor al 50%). En estos casos, la complementariedad del estudio de neurodegeneración con PET-FDG puede resultar necesaria.

Deterioro cognitivo atípico (enfermedad de Alzheimer posible, enfermedad de Alzheimer atípica y

enfermedad de Alzheimer mixta)

Pacientes con un deterioro cognitivo de presentación atípica o focal, o con etiología mixta, en los que la realización de estudios PET cerebrales aumenta o disminuye la probabilidad de que el origen corresponda a una EA

- El estudio de PET-FDG facilita el diagnóstico diferencial entre un amplio espectro de entidades neurodegenerativas.
- El estudio PET-amiloide permite excluir o confirmar con elevada precisión la presencia de enfermedad subyacente de EA y, en consecuencia, el diagnóstico de EA si la caracterización clínica es adecuada.
- En presencia de comorbilidad por enfermedad cerebrovascular o psiquiátrica, una interferencia farmacológica, niveles de glucemia incontrolables, estaría indicado realizar en primer lugar un estudio de PET-amiloide ya que el estudio de FDG puede resultar falsamente positivo.

Deterioro cognitivo o demencia progresiva de inicio temprano (antes de los 65 años)

- Los estudios PET-FDG facilitan el diagnóstico de EA, puesto que muestran un hipometabolismo más severo que en los pacientes con un deterioro cognitivo similar y un inicio en edades más tardías. Los patrones de distribución del hipometabolismo facilitan el diagnóstico diferencial con otras entidades neurodegenerativas que cursan con demencia.
- Los estudios PET-amiloide permiten descartar la presencia de enfermedad tipo EA o confirmarla. En este segundo caso pueden aportar la información complementaria que requiere el clínico para establecer el diagnóstico de EA, siempre que la caracterización clínica sea la adecuada.

Diagnóstico de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia

- Los criterios diagnósticos de las DLFT y sus variantes incluyen la PET-FDG como criterio suplementario. La PET-FDG es superior a la SPECT de perfusión y, por tanto, debe ser considerada de primera elección.
- La PET-amiloide resulta útil para el diagnóstico diferencial entre la EA y la DLFT.
- El estudio SPECT o PET de actividad dopaminérgica presináptica forma parte de los criterios establecidos como características que sugieren el diagnóstico de la DLB difusa probable o posible. Los estudios PET y SPECT de perfusión forman parte de las características que apoyan el diagnóstico. La PET-FDG resulta superior al SPECT de perfusión y debe considerarse en primer lugar.
- No existen datos concluyentes actualmente que permitan incluir los estudios PET cerebrales en el diagnóstico de la demencia asociada a la EP.

Indicaciones fuera del ámbito clínico (investigación)

- Cribado de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas en fases asintomáticas o de quejas subjetivas de pérdida de memoria.
- Marcador subrogado o marcador de monitorización de la respuesta terapéutica en el desarrollo de ensayos de nuevos tratamientos.

Conclusiones

La PET-RM multitrazador es la técnica de elección tanto en el diagnóstico precoz como en el control y manejo del paciente con EA. La eficacia de las nuevas dianas terapéuticas sólo podrán ser evaluadas en base a la PET-RM

Bibliografía / Referencias

-Prediction of Progressive Mild Cognitive Impairment by Multi-Modal Neuroimaging Biomarkers. Xu L, Wu X, Li R, Chen K, Long Z, Zhang J, Guo X, Yao L; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

J Alzheimers Dis. 2016 Feb 25

-Canadian Consensus Guidelines on Use of Amyloid Imaging in Canada: Update and Future Directions from the Specialized Task Force on Amyloid imaging in Canada.

Laforce R, Rosa-Neto P, Soucy JP, Rabinovici GD, Dubois B, Gauthier S.

Can J Neurol Sci. 2016 Feb 26:1-10

-Comparison of Early-Phase 11C-Deuterium-L-Deprenyl and 11C-PiB PET for Assessing Brain Perfusion in Alzheimer's Disease.

Rodriguez-Vieitez E, Carter SF, Chiotis K, Saint-Aubert L, Leuzy A, Schöll M, Almkvist O, Wall A, Långström B, Nordberg A.

J Nucl Med. 2016 Feb 16

-Amyloid PET Screening for Enrichment of Early-Stage Alzheimer Disease Clinical Trials: Experience in a Phase 1b Clinical Trial.

Sevigny J, Suhy J, Chiao P, Chen T, Klein G, Purcell D, Oh J, Verma A, Sampat M, Barakos J.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2016 Jan-Mar;30(1):1-7

-Brain fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia.

Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K.

Ageing Res Rev. 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3. doi: 10.1016/j.arr.2016.02.003.

-Fusion FDG-PET/MRI Evidence to Support Diagnosis of Frontotemporal Dementia-Related Primary Progressive Aphasia.

VanDreel A, Aftab SA, Sanan P, Grant C, Lu Y.

Clin Nucl Med. 2016 Feb 6

-Pathophysiology of the behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration: A study combining MRI and FDG-PET.

Buhour MS, Doidy F, Laisney M, Pitel AL, de La Sayette V, Viader F, Eustache F, Desgranges B.

Brain Imaging Behav. 2016 Feb 6

-Brain Metabolism Correlates of The Free and Cued Selective Reminding Test in Mild Cognitive Impairment.

Caffarra P, Ghetti C, Ruffini L, Spallazzi M, Spotti A, Barocco F, Guzzo C, Marchi M, Gardini S.

J Alzheimers Dis. 2016 Jan 13;51(1):27-31.

-Impact of training method on the robustness of the visual assessment of 18F-florbetaben PET scans: results from a Phase 3 trial.

Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B, Ironside JW, Takao M, Akatsu H, Murayama S, Bullich S, Mueller A, Koglin N, Schulz-Schaeffer WJ, Hoffmann A, Sabbagh M, Stephens AW, Sabri O. J Nucl Med. 2016 Jan 28.

-Amyloid imaging using fluorine-19 magnetic resonance imaging (19F-MRI).

Tooyama I, Yanagisawa D, Taguchi H, Kato T, Hirao K, Shirai N, Sogabe T, Ibrahim NF, Inubushi T, Morikawa S.

Ageing Res Rev. 2016 Jan 6. pii: S1568-1637(15)30044-1.

-Reference tissue normalization in longitudinal (18)F-florbetapir positron emission tomography of late mild cognitive impairment.

Shokouhi S, McKay JW, Baker SL, Kang H, Brill AB, Gwirtsman HE, Riddle WR, Claassen DO, Rogers BP; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Alzheimers Res Ther. 2016 Jan 15;8(1):2.

-Effect of Amyloid Imaging on the Diagnosis and Management of Patients with Cognitive Decline: Impact of Appropriate Use Criteria.

Grundman M, Johnson KA, Lu M, Siderowf A, Dell'Agnello G, Arora AK, Skovronsky DM, Mintun MA, Pontecorvo MJ; 18F-AV-45-A17 Study Group.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2016;41(1-2):80-92

-Beta-amyloid deposition and cognitive function in patients with major depressive disorder with different subtypes of mild cognitive impairment: 18F-florbetapir (AV-45/Amyvid) PET study.

Wu KY, Liu CY, Chen CS, Chen CH, Hsiao IT, Hsieh CJ, Lee CP, Yen TC, Lin KJ.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jan 7

-Evaluation of software tools for automated identification of neuroanatomical structures in quantitative β -amyloid PET imaging to diagnose Alzheimer's disease.

Tuszynski T, Rullmann M, Luthardt J, Butzke D, Tiepolt S, Gertz HJ, Hesse S, Seese A, Lobsien D, Sabri O, Barthel H.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Jan 7

-The Compression Flow as a Measure to Estimate the Brain Connectivity Changes in Resting State fMRI and 18FDG-PET Alzheimer's Disease Connectomes.

Zippo AG, Castiglioni I, Borsa VM, Biella GE.

Front Comput Neurosci. 2015 Dec 16;9:148

-Imaging Multimodalities for Dissecting Alzheimer's Disease: Advanced Technologies of Positron Emission Tomography and Fluorescence Imaging.

Shimojo M, Higuchi M, Sahara T, Sahara N.

Front Neurosci. 2015 Dec 22;9:482

-Metabolic connectivity for differential diagnosis of dementing disorders.

Titov D, Diehl-Schmid J, Shi K, Perneczky R, Zou N, Grimmer T, Li J, Drzezga A, Yakushev I.

J Cereb Blood Flow Metab. 2015 Dec 31

- Advances in PET Imaging of Degenerative, Cerebrovascular, and Traumatic Causes of Dementia.
Eisenmenger LB, Huo EJ, Hoffman JM, Minoshima S, Matesan MC, Lewis DH, Lopresti BJ, Mathis CA, Okonkwo DO, Mountz JM.
Semin Nucl Med. 2016 Jan;46(1):57-87
- Diagnostic value of cerebrospinal fluid A β ratios in preclinical Alzheimer's disease.
Adamczuk K, Schaeferbeke J, Vanderstichele HM, Lilja J, Nelissen N, Van Laere K, Dupont P, Hilven K, Poesen K, Vandenberghe R.
Alzheimers Res Ther. 2015 Dec 18;7(1):75
- Early detection of Alzheimer's disease using MRI hippocampal texture.
Sørensen L, Igel C, Liv Hansen N, Osler M, Lauritzen M, Rostrup E, Nielsen M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing.
Hum Brain Mapp. 2016 Mar;37(3):1148-61
- ACR-ASNR Practice Parameter for Brain PET/CT Imaging Dementia.
Frey KA, Lodge MA, Meltzer CC, Peller PJ, Wong TZ, Hess CP, Petrella JR, Sair HI, Subramaniam RM.
Clin Nucl Med. 2016 Feb;41(2):118-25
- Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis.
Mishima A, Nishihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Terasawa T.
J Alzheimers Dis. 2015 Nov 30;50(1):161-74
- Cerebral Glucose Metabolism Assessment in Rat Models of Alzheimer's Disease: An 18F-FDG-PET Study.
Lu Y, Ren J, Cui S, Chen J, Huang Y, Tang C, Shan B, Nie B, Xinsheng L.
Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2015 Dec
- Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.
Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Feb;43(2):374-85
- Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population-based, longitudinal cohort study.
Jack CR Jr, Thorneau TM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, Mielke MM, Vemuri P, Roberts RO, Machulda MM, Senjem ML, Gunter JL, Rocca WA, Petersen RC.
Lancet Neurol. 2016 Jan;15(1):56-64
- Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community.
Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Roberts RO, Mielke MM, Lowe VJ, Knopman DS, Pankratz VS, Machulda MM, Geda YE, Jack CR Jr.
JAMA Neurol. 2016 Jan 1;73(1):85-92
- Visual Versus Fully Automated Analyses of 18F-FDG and Amyloid PET for Prediction of Dementia Due to Alzheimer Disease in Mild Cognitive Impairment.
Grimmer T, Wutz C, Alexopoulos P, Drzezga A, Förster S, Förstl H, Goldhardt O, Ortner M, Sorg C, Kurz A. J Nucl Med. 2016 Feb;57(2):204-7

-Tau imaging in neurodegenerative diseases.
Dani M, Brooks DJ, Edison P.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Nov 16