

## 알츠하이머병(Alzheimer's disease)에서 FDG PET의 임상이용

연세대학교 의과대학 영상의학교실 핵의학과  
유영훈

### Clinical Application of $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Alzheimer's Disease

Young Hoon Ryu, M.D.

Division of Nuclear Medicine, Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

PET of the cerebral metabolic rate of glucose is increasingly used to support the clinical diagnosis in the examination of patients with suspected major neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET has been reported to have high diagnostic performance, especially, very high sensitivity in the diagnosis and clinical assessment of therapeutic efficacy. According to clinical research data hitherto,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET is expected to be an effective diagnostic tool in early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. Since 2004, Medicare covers  $^{18}\text{F}$ -FDG PET scans for the differential diagnosis of fronto-temporal dementia (FTD) and Alzheimer's disease (AD) under specific requirements; or, its use in a CMS approved practical clinical trial focused on the utility of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the diagnosis or treatment of dementing neurodegenerative diseases. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(suppl 1):166-171)

**Key Words:** Alzheimer's disease, dementia,  $^{18}\text{F}$ -FDG, PET

## 서 론

치매 원인 질환의 대부분을 차지하는 것이 바로 알츠하이머병인데 이것은 뇌세포가 점점 파괴되면서 악화일로로 밝은 전형적인 퇴행성 뇌질환(degenerative brain disorder)으로 나이가 많아질수록 발병률이 높아지며 미국의 통계에 의하면 65세 이상에서는 10명중 1명, 85세 이상에서는 10명중 4명이 이 질환에 시달리고 있다. 과거에는 아무런 치료 대책이 없는 병으로 여겨졌으나 현재에는 치매의 경과를 늦추거나 증상을 개선시킬 수 있는 여러 약물이 속속 개발되고 있다. 이 병의 원인은 아직 정확히 밝혀져 있지는 않으나 베타아밀로이드(beta-amyloid)라는 잘못된 단백질이 뇌안에 쌓여 뇌세포를 죽이는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 이러한 과정의 결과로 뇌의 신경 전달물질인 아세틸콜린(acetylcholine)의 결핍이 발생하는데 아세틸콜린은 기억과 학습이라는 뇌작용에 긴요하게 사용

되는 물질로 이것이 부족하게 되면 기억력장애를 위시한 인지 기능 장애가 생긴다. 알츠하이머병의 치료는 바로 이러한 cholinergic deficiency를 해소하는데 모아지고 있고 현재사용되는 알츠하이머병의 치료제는 acetylcholinesterase inhibitor를 포함한 cholinergic enhancer들이다.<sup>2,3)</sup> 또한 이외에도 estrogen, anti-inflammatory agents, anti-oxidants 등 알츠하이머병 발생을 줄여줄 가능성이 있는 약물들에 대한 연구도 활발히 진행중이며 최근에는 알츠하이머병의 원인이 되는 베타아밀로이드 peptide의 생성이나 침착 자체를 원천적으로 막아주는 anti-amyloid strategy가 활발히 연구되고 있다. 하지만 이러한 치료를 위해서는 정확하며 조기에 알츠하이머병의 진단이 이뤄져야 하는 전제조건이 필요하다.

최근까지도 CT, MRI 등의 해부학적 영상과 single photon emission computed tomography (SPECT)나 positron emission tomography (PET) 등 핵의학 기법을 이용한 영상 검사들은 알츠하이머병의 진단을 위한 도구로서 보다는 다른 치매를 일으킬 수 있는 감별 가능한 질환군들을 배제하는 목적으로 주로 사용되어 왔다. SPECT는 PET에 비하여 국소적으로 직접적인 대뇌의 대사는 볼 수 없지만 대부분의 뇌 질환에서는 대뇌의 대사 와 대뇌 혈류 변화가 밀접하게 연관되어 있으므로 간접적으로 대뇌의 기능을 반영하며, 상대적으로 가격이 저렴하

• Address for reprints: Young Hoon Ryu, M.D., Department of Nuclear Medicine, Yongdong Severance Hospital, College of Medicine, Yonsei University, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu Seoul 135-270, Korea  
Tel: 82-2-2019-3510, Fax: 82-2-3462-5472  
E-mail: ryuyh@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. 알츠하이머병과 다른 치매와의 감별에서의 FDG PET의 유용성.

연구저자명	게제 논문지명	출판년 도	국가	근거의 수준	연구 기획 형태	연구 대상 자 수	연구대상자군 의 특성 - 포함기준	PET 영상획득방법	PET 판독기준	PET 진단능 분석 결과	질병 확정 기준
Duara et al	Eur Neurol. 29 Suppl 3:9-15	1989	미국	2+	후향적	50	AD (50) and multiinfact dementia (17)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (hypometabolism index)	알츠하이머군과 혈관성치매군의 유의한 차이, 예민도=88%, 특이도=18%	임상 추적
Higuchi et al	Exp Neurol 162:247 -	2000	일본	2+	후향적	11	AD(11) and Lewy body dementia(7)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (metabolism ratio)	알츠하이머군과 루이바디치매군의 유의한 차이, 예민도=91%, 특이도=86%	임상 추적
Ishii et al	Neurology 51:125 -	1998	일본	2++	후향적	12	AD(12) and Lewy body dementia(12)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (hypometabolism index)	알츠하이머군과 루이바디치매군의 유의한 차이, 예민도=92%, 특이도=67%	임상 추적
Minoshima et al	Ann Neurol 50:358 -	2001	미국	1++	후향적	40	AD(40) and Lewy body dementia(13)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (hypometabolism index)	알츠하이머군과 루이바디치매군의 유의한 차이, 예민도=88%, 특이도=62%	임상 추적
Silverman et al	JAMA 286: 2120 -	2001	미국	1++	후향적	97	AD(97) and other dementia(41)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (hypometabolism index)	알츠하이머군과 기타치매군의 유의한 차이, 예민도=94%, 특이도=73%	임상 추적
Szeiles et al	Electroencep halogr Clin Neurophysiol. 91:131-9	1994	독일	2+	후향적	24	AD (24) and multiinfact dementia (19)	dedicated PET	반정량적 포도당대사 측정 (metabolism ratio)	알츠하이머군과 혈관성치매군의 유의한 차이, 예민도=75%, 특이도=63%	임상추적

Table 2. 고위험군에서의 선별검사로의 FDG PET

연구저자명	게제 논문지명	출판 년도	국가	근거의 수준	연구 기획 형태	연구 대상 자 수	연구대상자군 의 특성 - 포함기준	PET 영상획득방법	PET 판독기준	PET 진단능 분석 결과	질병 확정 기준
Small et al	Proc Natl Acad Sci USA 97:6037-042	2000	미국	1+	전향적	65	APOE-4 allele	dedicated PET	반정량적 포도당대사량 측정 (ROI)	metabolic decline after 2 years	임상 추적 (2년)
Jagust et al	Neurology 51:1009-	1998	미국	2+	전향적	34	APOE-4 allele	dedicated PET	반정량적 포도당대사량 측정 (ROI)	예민도=88%, 특이도=81%	임상 추적
Mosconi et al	Neurology. 28;61:1138-40	2003	이탈리아	2++	전향적	86	MCI to AD (CDR=0.5)	dedicated PET	정량적 포도당대사량 측정 (SPM)	AD converter 22%	임상 추적(long uituidinal study)1년

기 때문에 치매 환자의기능적 영상 진단도구로서 많이 사용되어 왔으나 PET에 비하여 상대적으로 영상의 해상도가 낮고 민감도와 특이도 또한 낮은 것으로 알려져 있다. PET는 F-18 FDG를 이용할 경우 대뇌 포도당 대사 자체를 영상화할 수 있고 대뇌 혈류나 산소 이용률이나 여러 종류의 수용체 영상등에 이용이 될 수 있는 장점이 있는 반면 검사비가 고가이고 아직까지는 제한된 기관에서만 이용이 가능하다는 점이 제한

점이 될 수 있다. PET에서 사용될 수 있는 새로운 방사화합물을 이용한 영상법과 영상 분석 방법의 향상으로 알츠하이머병의 조기 진단이나 선별 검사로서의 역할도 기대되고 있으며 치료과정의 추적이나 치매의 경과를 늦추거나 증상을 개선시킬 수 있는 약물들의 성능 평가 등에도 이용되어 질 수 있어 활발한 연구와 임상 적용이 진행되고 있는 상태이다.

Table 3. FDG PET을 이용한 알츠하이머병 발병 조기진단

연구저자명	게제 논문지명	출판 연도	국가	근거의 수준	연구 기획 형태	연구 대상 자 수	연구대상자군의 특성 - 포함기준	PET 영상획득방법	PET 판독기준	PET 진단능 분석 결과	질병 확정 기준
Minoshima et al	Ann Neurol. 42(1):85-94	1997	미국	2++	전향적	66	very early AD to AD (CDR=0.5)	dedicate PET	정상적 포도당대사량 측정(NEUROSTAT)	AD converter 35%	임상 추적(longitudinal study) 2년
Herholz et al	Dement Geriatr Cogn Disord. 10(6):494-504	1999	독일	2+	전향적	186	MCI to AD (MMSE:24, CDR =0.5)	dedicate PET	반정량적 측정 (ROI)	AD converter 37%	임상 추적(longitudinal study) 2년
Arnaz et al	Neuroreport. 26:12(4):85-1-5	2001	스웨덴	2+	전향적	20	MCI to AD (GDS =3)	dedicate PET	반정량적 포도당대사량 측정 (ROI)	AD converter 45%	임상 추적(longitudinal study) 3년
Chetelat et al	Neurology. 22:60(8):1374-7	2003	프랑스	2+	전향적	17	MCI to AD (CDR=0.5)	dedicate PET	정상적 포도당대사량 측정(SPM)	AD converter 37%	임상 추적(longitudinal study) 1.5년
Drzezga et al	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 30(8):1104-13	2003	독일	2+	전향적	22	MCI to AD (CDR=0.5)	dedicated PET	정상적 포도당대사량 측정(SPM)	AD converter 36%	임상 추적(longitudinal study) 2년
Mosconi et al	Neurology. 28:61(8):1138-40	2003	이탈리아	2++	전향적	86	MCI to AD (CDR=0.5)	dedicated PET	정상적 포도당대사량 측정(SPM)	AD converter 22%	임상 추적(longitudinal study)1년

### 알츠하이머병 진단에서 임상적 문제점

고식적인 CT나 MRI는 종양이나 명백한 뇌경색이나 뇌의 구조적인 이상을 발견할 수 있지만 전형적인 뇌의 퇴행성 변화를 조기에 민감하게 발견하는 데는 제한점이 있다. 치매 환자의 평가에 있어 구조적 영상 방법인 고식적인 CT나 MRI를 시행할 경우 예상하지 못했던 구조적 병변을 찾는 경우는 약 5% 정도로 알려지고 있고 대부분의 알츠하이머병 환자는 정상으로 판독되거나 대뇌 피질 위축 또는 대뇌 혈관질환에 따르는 허혈성 변화를 보일 수 있어 환자의 인지 기능 저하의 원인으로 잘못 간주되는 경우도 있다. 이전의 연구에서 임상적 및 구조적 신경영상 검사를 통해 다른 동반된 치매 질환 없이 혈관성 치매로만 진단 받은 환자의 추적 병리검사에서 30% 이하만이 혈관성 치매만으로 확인되었고 55% 정도는 병리 결과에서 알츠하이머병이 있었음을 확인할 수 있었다.<sup>4)</sup> 따라서 뇌기능 영상의 역할이 중요성이 강조된다. 최근의 고해상도 MR을 이용하여 thin slice thickness로 얻은 MR 데이터를 이용하여 해마의 크기를 정량적으로 비교한 Pucci 등의 보고에 의하면 79%의 예민도와 69%의 특이도로 알츠하이머병 환자군과 정상대조군을 구분할 수 있다고 하였으나 이 연구의

대상 환자군의 MMSE 점수가 15로 치매의 정도가 중등도인 환자군을 대상으로 한 연구였다.<sup>5)</sup> 하지만 Jack 등의 경한 정도의 증상을 갖는(평균 MMSE 점수=22) 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 MR hippocampal volumetry의 보고에서는 78%의 예민도와 80%의 특이도를 보여 의미있는 결과를 보고한 바 있다.<sup>6)</sup> 반면 이러한 MR hippocampal volumetry 방법은 정확한 신경해부학적인 지식과 영상 재구성 및 분석에 많은 시간이 소요되는 단점이 있다. 또한 동일 환자를 대상으로 한 연구에서 해마 크기의 정량 분석이 FDG를 이용한 PET에 비하여 덜 민감하다는 보고도 있다.<sup>7)</sup>

또한 치매를 일으키는 원인은 적어도 100개 이상으로 다양하며 치매는 그 자체가 질환을 의미하는 것은 아니다. 전체 치매의 10-15%는 제때 발견할 경우 완치가 가능하므로 상세한 병력, 신경학적 검사, 신경심리검사, 혈액 검사와 영상 진단 등을 시행하여 치매를 일으킨 원인 질환을 발견하는데 주력해야 한다. 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 혈관성 치매(vascular dementia)가 전체 치매의 80-90%를 차지하고, 특히 우리나라를 포함한 동양권에서는 혈관성 치매가 알츠하이머병 못지않게 중요한 치매의 원인 질환이며 알츠하이머병과 달리 치료의 여지가 많으므로 이 두 질환을 잘 구분할 필요가 있다.<sup>8,9)</sup>

## 문헌 검토

일반적으로 SPECT를 이용한 뇌관류 연구에 비하여 FDG PET에서의 알츠하이머병의 진단에 있어 더 나은 예민도를 보이거나 특이도는 같거나 약간 좋지 않은 것으로 보고 되고 있다. 하지만 SPECT에서 나타나는 측두-두정엽의 관류 저하의 정도에 비하여 FDG PET에서 보이는 측두-두정엽의 당대사 저하의 정도가 훨씬 더 큰 것으로 알려져 있다.<sup>10,11)</sup> F-18 FDG를 이용한 PET의 진단 성능은 대뇌의 포도당 소모에 기인하는데 이런 포도당의 주된 소모는 세포 접합부(synapse)에서 세포체(cell body)보다 훨씬 활발히 일어나게 된다.<sup>12)</sup> 시냅스의 소실은 알츠하이머병의 초기에서부터 나타나게 되므로,<sup>13)</sup> FDG PET를 이용한 알츠하이머병의 조기 진단이 가능할 수 있음을 시사한다. 하지만 해마나 entorhinal cortex의 시냅스의 소실은 측두엽이나 전두엽등의 시냅스의 소실의 정도에 비하여 경미한 것으로 알려져 있다.<sup>14)</sup> 따라서 특히 초기에 내측 측두엽 (medial temporal lobe), 특히 entorhinal cortex에서 나타나는 neurofibrillary tangle의 분포와 FDG PET에서 보이는 포도당 대사의 저하가 불일치하는 경우가 있음이 보고 되어 있다.<sup>15)</sup>

Hoffman등의 연구에 의하면 임상적으로 probable인 경우만을 대상으로 하여 FDG PET에서 측두-두정엽의 당대사 저하를 기준으로 알츠하이머병을 진단하는 예민도와 특이도는 각각 63%와 100%였고, possible과 probable인 경우를 모두 포함할 경우의 예민도와 특이도는 각각 75%와 100% 그리고 부검에서 알츠하이머병으로 확인된 경우만을 대상으로 한 예민도와 특이도는 각각 93%와 63%였다.<sup>16)</sup> 다른 multi-center trial에서도 정상 age-matched 대조군과 알츠하이머병군과의 감별에 있어 예민도와 특이도는 각각 94%와 73%의 성적을 보고하였다.<sup>17)</sup> Silverman등의 문헌 고찰을 통한 결과에서는 임상 진단기준에 근거한 예민도와 특이도는 각각 93%와 58%로 보고하였다.<sup>18)</sup>

PET 영상의 분석에 있어서도 SPECT에서 전술한 SPM방법을 이용하면 더 객관적이고 표준화된 결과를 얻을 수 있는데 Herholz등의 연구에서 측두-두정엽과 후대상회 부위의 대사 저하를 보고하였고 SPECT와 PET의 SPM을 이용한 비교에서 방사성 추적자의 감소 정도가 PET에서 더욱 심하게 나타났음을 보여주었다.<sup>19)</sup> 같은 연구에서 치매의 정도와 이상을 나타낸 voxel의 수를 연관하여 본 결과에서도 PET에서 SPECT에서보다 더 유의한 연관을 나타내었고 측두-두정엽의 이상을 나타낸 voxel의 수보다 전체 뇌 영역의 이상 voxel의 수가 더 MMSE 점수와 연관이 높았다고 보고하였다.<sup>19)</sup> 신경세포의 기능이상은 인지기능의 저하에 선행하여 발생하는

데 PET에서 나타나는 대사저하나 SPECT에서 관찰되는 관류 저하가 이러한 신경세포 기능저하의 결과인지 원인인지는 아직 밝혀져 있지 않다.

증상이 심하지 않은 알츠하이머병 환자에서 최근의 고해상도 SPECT 스캐너와 PET를 비교한 논문에서도 SPECT에 비하여 PET에서 15-20% 정도의 accuracy의 증가를 보인 결과도 있었고, PET과 SPECT모두에서 이상을 보인 voxel을 기준으로 정량적인 비교 분석 결과를 보면 측두-두정엽과 후대상회에서는 강한 일치되는 결과를 나타냈으나( $r=0.90$ ) 방사성 추적자의 감소 정도는 PET에서 SPECT에 비하여 더 현저하였음을 보였고 치매의 심한 정도와 이상을 나타낸 voxel의 수에서도 PET이 SPECT에 비하여 더 잘 연관되는 결과를 보여 신경 퇴행변화가 초기인 경우에 있어서 PET의 예민도가 SPECT에 비하여 더 높을 수 있음을 시사하였다.<sup>19)</sup>

신경병리결과와 PET 결과를 비교한 3개의 연구를 종합한 결과에서 PET의 알츠하이머병의 진단 예민도와 특이도는 각각 92%와 71%로 나타났고,<sup>18)</sup> 단일기관 연구중에서 병리 결과를 기준으로한 PET의 알츠하이머병 진단에 있어 예민도와 특이도는 각각 88-93%와 63-67%로 보고되었다.<sup>16)</sup> 2001년에 발표된 초기 환자를 포함한 다국적 연구에서도 병리 결과를 기준으로한 PET의 알츠하이머병 진단에 있어 예민도와 특이도는 각각 94%와 73%로 나타나서 병리 결과를 제시하지 않은 다른 PET 연구의 결과와 거의 같은 수준의 진단 예민도와 특이도 및 정확도를 보였다.<sup>20)</sup>

인지기능의 저하만을 보이는 상태의 초기의 알츠하이머병 환자에서의 PET의 역할에 관한 연구도 활발히 진행되고 있는데, 최근까지의 연구 결과를 종합하여 정리한 연구 결과에서도 PET는 80% (75-100%) 정도의 진단 정확도를 보여 노화에 따른 정상적인 약간의 기억력 감소를 보이는 환자군과 초기 알츠하이머병 환자군의 감별에 있어서도 중요한 부가적인 역할을 할 수 있음을 보인바 있다.<sup>2)</sup>

인지기능의 저하를 보일 수 있는 다른 동반 질환(우울증, 갑상선 질환등)의 여부와 PET 스캐너 종류에 따른 Truong 등의 연구에 의하면 170명의 환자에서 38%가 동반된 우울증이 있었고, 18%는 갑상선 질환의 병력이 있었고 9%는 우울증과 갑상선 질환이 있었다. 전체 환자군에서 진행되는 인지기능 저하의 임상경과를 PET으로 정확히 예측한 경우의 예민도는 91% (99/109) 였고 특이도는 80% (49/61) 였다. 이중 우울증이나 갑상선 질환의 병력이 없는 환자군만을 따로 분석하여 보면 특이도는 89%로 높아지게 되고 우울증이나 갑상선 질환 병력이 있는 군에서의 특이도는 74%로 오히려 낮았다. 예민도는 우울증이나 갑상선 질환 병력이 없는 군에서나(90%) 있는 군에서나(92%) 별다른 차이를 보이지 않았다. 임상적으로

진행성의 인지 기능 저하 경과를 예측함에 PET에서 위양성을 보인 예는 우울증이나 갑상선 질환 병력이 있는 군에서 10.7%로 동반된 질환이 없는 군의 3.5%에 비하여 약 3배 정도 높게 나타났다.<sup>22)</sup> 최근의 연구에서 우울증에서 나타나는 psychomotor slowing의 심한 정도와 상부 두정엽, 상부 측두엽 그리고 후대상회에 국소 포도당대사와 상관관계가 있음이 밝혀졌고,<sup>23)</sup> 갑상선 기능저하의 경우에도 상대적으로 두정엽과 측두엽에서의 대사 저하를 보인다.<sup>24,25)</sup> 따라서 우울증이나 갑상선 질환 병력이 있는 환자의 경우 양성의 PET결과를 보일때에도 이런 우울증이나 갑상선 질환 병력이 결과의 해석에 복합적으로 향을 미칠 수 있음을 고려하여야 될 것으로 생각된다. 또한 같은 연구결과에서 새로운 세대의 PET스캐너를 이용할 경우 특이도가 이전의 76%에서 87%로 증가함을 밝혔다.<sup>22)</sup>

위와 같은 연구 결과를 바탕으로 미국에서는 2004년 9월 15일부로 Medicare와 Medicaid에서 알츠하이머병의 FDG PET에 대하여 reimbursement를 시작하였다.<sup>26)</sup>

## 결 론

현재까지의 보고를 근거로 할 때 <sup>18</sup>F-FDG PET은 알츠하이머병과 다른 치매와의 감별에 있어 다른 방사선학적 또는 핵의학적 영상법보다 유용한 수단이며(권고등급 B), 따라서 다른 영상법들을 <sup>18</sup>F-FDG PET의 단일검사로 대체할 수 있을 것으로 추정된다(권고등급 C). 유전학적으로 APOE-4 allele를 가진 알츠하이머 고위험군에서의 선별검사에 있어서도 <sup>18</sup>F-FDG PET은 유용하게 이용할 수 있으며(권고등급 C), 경미한 인지기능저하를 보이는 환자군에서의 알츠하이머병 발병 조기진단과(권고등급 B), 알츠하이머 환자에서의 약물 치료 반응 평가에 있어서도 유용한 검사법이다(권고등급 C).

## References

1. Devous MD. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1685-96.
2. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1994;271:985-991.
3. Rogers SL, Friedhof LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results a US multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996;7:293-303.
4. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SA, et al. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. *Am J Psychiatr* 1995;152:1476-84.

5. Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, et al. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1998;39:16-25.
6. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:786-94.
7. Reiman EM, Uecker A, Caselli RJ, Bandy D, de Leon MJ, De Santi S, et al. Hippocampal volumes in cognitively normal persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998;44:288-91.
8. Ueda K, Kawano H, Hasuo Y, Fujishima M. Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 1992;23:798-803.
9. Woo JI, Lee JH, Yoo KY, Kim CY, Kim YI, Shin YS. Prevalence estimation of dementia in rural area of Korea. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:983-87.
10. Hoffman J M, Hanson MW, Welsh KA, et al. Interpretation variability of 18FDG positron emission tomography studies in dementia. *Invest Radiol* 1996;31:316-22.
11. Masterman DL, Mendez MF, Fairbanks LA, et al. Sensitivity specificity and positive predictive value of 99mTc-HMPAO SPECT in discriminating Alzheimer's disease from other dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:15.
12. Kadekaro M, Crane AM, Sokoloff L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion on the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6010-3.
13. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239-59.
14. Masliah E, Terry RD, Alford M, DeTeresa R, Hansen LA. Cortical and subcortical patterns of synaptophysin like immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1991;138:235-46.
15. Minoshima S. Imaging Alzheimer's disease: clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:769-80.
16. Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, Coleman RE. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000;41:1920-8.
17. Silverman DH, Small GW, Kung de Aburto MA, et al. Diagnostic accuracy of FDG-PET in evaluation of dementia: international multi-center pooled brain scan and autopsy data. *J Nucl Med* 2000;41:63P.
18. Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical value of neuroimaging in the diagnosis of dementia: sensitivity and specificity of regional cerebral metabolic and other parameters for early identification of Alzheimer's disease. *Clin Positron Imaging* 1999;2:119-30.
19. 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.
20. Silverman DHS, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;268:2120-7.
21. Silverman DHS. Brain 18F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004;45:594-607.
22. Truong C, Czernin J, Chen W, Phelps M, Silverman D. Improving specificity of PET for prognostic evaluation of dementia [abstract]. *J Nucl Med* 2002;43(suppl):62P.
23. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RSJ, Dolan RJ.

- Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23:579-90.
24. Silverman DHS, Geist CL, Van Herle K, et al. Abnormal regional brain metabolism in patients with hypothyroidism secondary to Hashimoto's disease [abstract]. *J Nucl Med* 2002; 43(suppl):254P.
25. Bauer M, Marseille DM, Geist CL, et al. Effects of thyroid hormone replacement therapy on regional brain metabolism [abstract]. *J Nucl Med* 2002;43(suppl):254P.
26. Medicare National Coverage Determinations Manual, Transmittal 31, Change Request 3741, PET for Brain, Cervical, Ovarian, Pancreatic, Small Cell Lung and Testicular Cancers; April 1, 2005; Section 220.6.13 - FDG PET for Dementia and Neurodegenerative Diseases (Effective September 15, 2004) <http://new.cms.hhs.gov/Transmittals/downloads/R31NCD.pdf>