

Tesis doctoral

**UTILIDAD DE LA GAMMAGRAFÍA DE INERVACIÓN
MIOCÁRDICA CON 123I-MIBG EN EL DIAGNÓSTICO
CLÍNICO DE LA DEMENCIA DE CUERPOS DE LEWY**

Doctoranda: M^a del Valle Camacho Martí

Directora: Montserrat Estorch Cabrera

**DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
2014**



Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Demencia por cuerpos de Lewy (DCLw)	3
1.1 Consideraciones generales.....	3
1.2 Epidemiología	5
1.3 Criterios clínicos de la DCLw	7
1.3.1 Criterio esencial.....	9
1.3.2 Criterios centrales.....	9
1.3.3 Criterios sugestivos	12
1.3.4 Criterios de soporte	13
1.3.5 Características que hacen menos probable el diagnóstico.....	13
1.3.6 DCLw y Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (EPD) .	14
1.4 Diagnóstico clínico	16
1.5 Biomarcadores de la DCLw.....	18
1.5.1 Resonancia magnética (RM)	18
1.5.2 SPECT y PET	18
1.5.3 Marcadores del líquido cefalorraquídeo.....	23
1.6 Fisiopatología de la DCLw	24
1.7 Manejo clínico de la DCLw.....	26
2. Metayodobenzilguanidina (MIBG).....	29
2.1 Inervación miocárdica	29
2.2 ¹²³ I-MIBG.....	31
2.3 Gammagrafía de inervación miocárdica.....	31
2.3.1 Información y preparación del paciente	31
2.3.2 Adquisición de las imágenes	32
2.3.3 Interpretación de las imágenes.....	35
2.3.4 Semicuantificación.....	36
2.4 Indicaciones de la gammagrafía de inervación miocárdica	38
3. DCLw y gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³ I-MIBG.....	41
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	47
HIPÓTESIS DEL TRABAJO.....	51
OBJETIVOS	55

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS.....	59
1. Estudio 1: Gammagrafía miocárdica con ¹²³ I-MIBG en la diferenciación de DCLw y otras demencias neurodegenerativas	61
1.1 Resumen.....	62
2. Estudio 2: Gammagrafía de inervación miocárdica y SPECT cerebral de transportadores de la dopamina en pacientes con probable DCLw.....	69
2.1 Resumen.....	70
3. Estudio 3: Imagen precoz de la gammagrafía con ¹²³ I-MIBG en la DCLw	79
3.1 Resumen.....	80
DISCUSIÓN	85
CONCLUSIONES.....	95
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	99
1. Tablas.....	101
2. Figuras.....	101
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	103
BIBLIOGRAFÍA	107

INTRODUCCIÓN

1. Demencia por cuerpos de Lewy (DCLw)

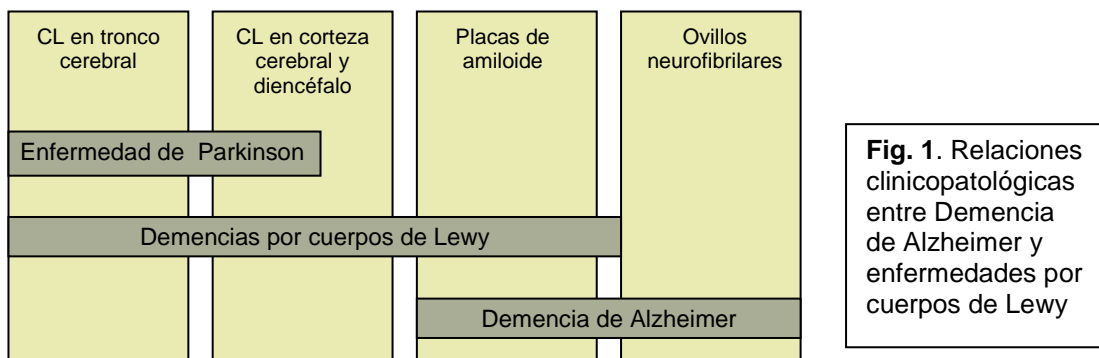
1.1 Consideraciones generales

El reconocimiento de la Demencia por cuerpos de Lewy (DCLw) como una entidad neurodegenerativa independiente es relativamente reciente. El concepto de DCLw se ha ido consolidando de forma progresiva durante las últimas décadas, especialmente a partir de 1961, cuando Okazaki publicó una nota clínica con dos pacientes que presentaban parkinsonismo y demencia, asociado a la presencia de cuerpos de Lewy (CL) en la corteza cerebral¹.

Los CL son inclusiones citoplasmáticas de 5-25nm de diámetro, que presentan un centro denso eosinofílico y forma esférica, constituidas por neurofilamentos que se acumulan tras su fragmentación y fosforilación anormal². A principios del siglo XX, los CL fueron descritos en el núcleo motor dorsal del vago y en el núcleo basal de Meynert de pacientes con *paralisis agitante*, a la que posteriormente se denominó enfermedad de Parkinson (EP)³. Así, a lo largo de la primera mitad del siglo XX, la presencia de CL se consideró como un signo anatomopatológico de la EP y no se estudió su implicación con el sistema nervioso central. Posteriormente, se describió la presencia de CL en el hipotálamo, médula espinal, ganglios basales y corteza cerebral⁴. A finales de los años 80, la aparición de nuevas técnicas de inmunohistoquímica mejoraron la detección de los CL corticales, primero con la detección de los anticuerpos anti-ubiquitina^{5,6} y posteriormente con la de los anticuerpos contra la alfa-sinucleína, siendo éstos últimos igual de sensibles pero mucho más específicos^{7,8}.

A partir de la descripción de los casos de demencia asociados a parkinsonismo y presencia de CL corticales realizada por Okazaki, diferentes publicaciones confirmaron la asociación de demencia senil con la presencia de CL corticales, que recibió diferentes denominaciones: *enfermedad difusa de Cuerpos de Lewy*⁹, *demencia senil de cuerpos de Lewy*¹⁰, *Variante de la Enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy (LBV-AD)*¹¹ y *demencia de Cuerpos de Lewy*¹². Esta diversidad nosológica refleja la dificultad clínica y patológica para definir una entidad que presenta características comunes tanto con la demencia de

Alzheimer (DA) como con la EP (Fig. 1). Dentro de las enfermedades por CL se describieron tres grandes grupos según la situación de los CL. Los CL situados en el tronco cerebral definen la EP, mientras que los situados en la corteza cerebral y el diencefalo definen las demencias con cuerpos de Lewy, que a su vez se dividen en dos subgrupos: *forma común* (75% de casos) y *forma pura*, dependiendo de la existencia o no de placas de amiloide¹³. Además se debe tener en cuenta que el 17-35% de los pacientes con DA presentan CL corticales¹⁴.



El frecuente solapamiento entre la patología producida por CL y por placas de amiloide condicionó la aparición de criterios clínicos para el diagnóstico de la DCLw. Los primeros fueron a principios de los años 90¹⁵, a partir de los casos descritos por Kosaka¹³, donde se relacionaba la DCLw con la EP. Según estos criterios, para el diagnóstico de DCLw era necesaria la presencia de síntomas extrapiramidales y demencia a partir de los criterios revisión del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III (DSM-III-R)*, sin hacer mención de síntomas psicóticos ni alteración del comportamiento. Un año después, McKeith et al.¹⁶ añadieron nuevos criterios clínicos a partir de los datos obtenidos de la comparación entre pacientes con diagnóstico anatomopatológico de DCLw y DA. Los nuevos criterios clínicos incluían fluctuaciones cognitivas, presencia de alucinaciones visuales o auditivas, ideación delirante, caídas frecuentes y sensibilidad a los neurolépticos. Finalmente en 1996, en el "*Consortium on Dementia with Lewy bodies*"¹⁷, se

establecieron unas guías de consenso clínico útiles tanto para el diagnóstico de DCLw como para establecer un marco común para la valoración y caracterización de las lesiones anatomopatológicas. (Tabla 1)

En 1999, en el *Report of the Second Dementia with Lewy Body International workshop*¹⁸ se describió una alta especificidad (>85%) pero baja sensibilidad para el diagnóstico de DCLw al aplicar los criterios clínicos. Por este motivo, se añadieron la presencia de depresión y alteración de la fase REM del sueño como criterios de soporte. Pero la utilización de los anticuerpos contra la alfa-sinucleína para la detección de los CL fue el mayor avance en el diagnóstico histopatológico desde los primeros criterios. Posteriormente, en el *Third Report of the DLB Consortium*¹⁹ del año 2005, se revisaron estos criterios clínicos para el diagnóstico clínico y patológico de la DCLw, añadiendo nueva información acerca de los criterios clínicos centrales y sugiriendo mejoras para su diagnóstico¹⁹. Estos criterios clínicos son los utilizados actualmente para el diagnóstico de la DCLw (Tabla 2).

1.2 Epidemiología

Los datos sobre la prevalencia de la DCLw provienen principalmente de las series neuropatológicas, registros hospitalarios y extrapolaciones realizadas a partir de muestras de pacientes con demencias degenerativas primarias²⁰. A partir de estos estudios se ha estimado que la DCLw es la segunda causa de demencia neurodegenerativa después de la DA y que corresponde al 10% del total de las demencias²¹. En cuanto a los mayores de 85 años, con la aplicación de los criterios de consenso clínico, se estima que la DCLw afecta a un 5% (3,3% probable DCLw y 1,7% posible DCLw) de la población, representando un 22% de los casos de demencia²². Zaccai et al.²² realizaron la primera revisión sistemática de la literatura sobre la prevalencia e incidencia de la DCLw en la población general. A partir de seis estudios estimaron la prevalencia de la DCLw, que fue de rango 0-5% en la población general y de 0-30,5% en la población con demencia, y a partir de sólo un estudio estimaron que su incidencia era del 0,1% por año en la población general y del 3,2% por año

Tabla 1. Evolución de los criterios clínicos para la DCLw.

Byrne et al ¹⁵ , 1990	McKeith et al ¹⁶ , 1992	McKeith et al ¹⁷ , 1996
A, B, C y D deben presentarse para el diagnóstico	Todos los signos y síntomas deben presentarse	A y B deben presentarse para el diagnóstico
A. 1, 2 o 3 (DCLw Probable) 1. Criterios DSMIII-R de demencia y predominio de déficit atencional 2. EP y demencia 3. Inicio simultáneo del síndrome de demencia y el parkinsonismo	A. Fluctuación cognitiva y funcional con periodos de intervalos lúcidos	A. Deterioro cognitivo progresivo que altera las actividades sociales Los déficits de memoria pueden no ser síntomas hinciales, pero presentan un deterioro progresivo
A. 1 o 2 (DCLw Posible) 1. Criterios DSMIII-R de demencia con inicio rápido y fluctuante asociado a trastornos psiquiátricos 2. Síndrome de demencia senil con síntomas parkinsonianos		
B. 1 y 2 (DCLw Posible) 1. Ausencia de accidente vascular isquémico 2. Ausencia de otros signos focales a excepción del parkinsonismo	B. 1 o más 1. Alucinaciones visuales o auditivas 2. Sensibilidad a los neurolépticos 3. Caídas frecuentes	B. 1 (DCLw posible), 2 probable 1. Fluctuación cognitiva 2. Alucinaciones visuales recurrentes 3. Parkinsonismo
C. 1 o 2 (DCLw posible), 3 o más (DCLw probable) 1. Temblor 2. Rigidez 3. Cambios posturales 4. Bradicinesia 5. Alteraciones de la marcha	C. Persistencia de las características clínicas (semanas, meses)	C. Características de refuerzo 1. Caídas frecuentes 2. Síncope 3. Disminución del estado de conciencia 4. Sensibilidad a los neurolépticos 5. Ideación delirante 6. Otros tipos de alucinaciones
D. Exclusión de otras causas de demencia o de parkinsonismo	D. Exclusión de otras patologías causantes de demencia	D. Exclusión de otras patologías causantes de demencia
	E. Exclusión de accidente vascular isquémico	E. Exclusión de accidente vascular isquémico

para la población con demencia. No existen suficientes estudios epidemiológicos para valorar el efecto de la edad, sexo y otros factores de riesgo para la DCLw. En un estudio observacional retrospectivo realizado en Girona se estimó la incidencia de la DCLw en nuestro medio²⁰. La incidencia de la DCLw fue de 26/100.000 casos anuales, con una tasa máxima de 68,6/100.000 casos anuales para el intervalo de edad entre los 80-84 años. La incidencia de la DCLw fue inferior a la de la DA (93/100.000 casos anuales) pero superior a la de la demencia frontotemporal (14/100.000), destacando que la DCLw, es la segunda causa de demencia neurodegenerativa después de la DA, importante a tener en cuenta en personas mayores.

1.3 Criterios clínicos de la DCLw

Los últimos criterios clínicos del 2005¹⁹ aparecieron debido a la baja sensibilidad (aunque buena especificidad) de los anteriores, con la intención de mejorar su precisión diagnóstica^{23,24}. Litvan et al²⁴ describieron la exactitud diagnóstica de los criterios clínicos previos a partir de nueve estudios, con un total de 485 pacientes diagnosticados anatomopatológicamente (135 DCLw y 350 no DCLw), obteniendo una sensibilidad del 49% (0-83%), especificidad del 92% (79-100%), valor predictivo positivo del 77% (48%-100%) y valor predictivo negativo del 80% (43%-100%) para el diagnóstico de DCLw. Los principales problemas identificados incluían las dificultades en el reconocimiento de los criterios principales, así como la baja incidencia de los criterios principales asociados a la presencia de ovillos neurofibrilares corticales (característicos de la DA). Los nuevos criterios incorporaron ítems anatomopatológicos adicionales, así como criterios sugestivos (que significativamente aparecen más frecuentemente en la DCLw respecto a las otras demencias neurodegenerativas) y de soporte (criterios comunes pero con baja especificidad) (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios clínicos revisados para el diagnóstico de la DCLw¹⁹

<p>1. Criterio esencial (para el diagnóstico de posible o probable DCLw) - Demencia definida como deterioro cognitivo progresivo que interfiere con la vida diaria.</p>
<p>2. Criterios centrales (dos criterios centrales son suficientes para el diagnóstico de <i>probable</i> DCLw y uno para <i>posible</i> DCLw):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluctuación de la capacidad cognitiva, con variaciones de la atención y del estado de alerta. • Alucinaciones visuales complejas recurrentes, bien formadas y detalladas. • Signos motores espontáneos de parkinsonismo.
<p>3. Criterios sugestivos (un criterio central más un criterio sugestivo definen un diagnóstico de <i>probable</i> DCLw. En ausencia de los criterios centrales, uno o más criterios sugestivos definen una <i>posible</i> DCLw):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trastorno del sueño REM. • Severa sensibilidad al tratamiento con neurolépticos. • Disminución de la captación de los transportadores de la Dopamina en ganglios basales, observada mediante SPECT o PET.
<p>4. Criterios de soporte (comúnmente frecuentes pero no son característicos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caídas repetidas y síncope. • Pérdidas de consciencia transitorias no explicadas por otras causas. • Severa disfunción del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, incontinencia urinaria...). • Alucinaciones no visuales. • Delirios sistematizados. • Depresión. • Preservación del lóbulo temporal medial observado mediante TC o RM. • Disminución de la captación miocárdica observada mediante gammagrafía miocárdica con MIBG. • Prominente actividad de ondas lentas en el EEG, con ondas agudas transitorias del lóbulo temporal.
<p>5. Características que hacen menos probable el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de enfermedad cerebrovascular evidenciada como signos neurológicos focales o por neuroimagen. • Presencia de otra enfermedad neurológica o sistémica que pudiese justificar total o parcialmente el cuadro clínico. • Parkinsonismo que aparece por primera vez en estadios avanzados de demencia.
<p>6. Secuencia temporal de síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La DCLw tendría que ser diagnosticada cuando la demencia ocurre antes o al mismo tiempo que el parkinsonismo. La enfermedad de Parkinson con demencia (EPD) tendría que diagnosticarse en el contexto de la EP bien establecida. En estudios de investigación donde es necesaria la distinción entre DCLw y EPD, se recomienda que para diagnosticar le DCLw se use como norma que la demencia no debería haber comenzado más de un año tras el inicio del parkinsonismo.

1.3.1 Criterio esencial

El deterioro cognitivo progresivo es un requerimiento esencial para el diagnóstico de la DCLw. Aunque la alteración cognitiva proviene tanto de la alteración cortical como subcortical, en la DCLw se produce un importante déficit atencional, así como disfunción ejecutiva y visoespacial. En estadios precoces de la enfermedad, los pacientes con DCLw presentan una pronunciada alteración visoespacial, atencional y frontal con menor alteración de la memoria comparado con pacientes con DA, aunque el grado de la alteración de la memoria remota, memoria semántica y del lenguaje puede ser equívoco entre estas dos demencias^{23,25}. La mayoría de tests neuropsicológicos, como el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), no pueden distinguir la DCLw de los otros tipos de demencia¹⁹, aunque algunos tests, como el *Dementia Rating Scaling*, pueden ser de utilidad, debido a que los pacientes con DA tienden a presentar más alteración de la memoria, mientras que los pacientes con DCLw y EP tienden a presentar mayor alteración en los subtests de iniciación/perseveración y construcción^{25,26}.

1.3.2 Criterios centrales

Los criterios centrales de los últimos criterios clínicos de 2005¹⁹ no se modifican respecto los criterios previos, aunque se recomiendan mejoras para su detección y para la valoración de la severidad de los síntomas.

En el diagnóstico de *probable* DCLw son necesarios dos criterios centrales, mientras que en el diagnóstico de *posible* DCLw solamente es necesario la presencia de un criterio central.

1.3.2.1 Fluctuación de la capacidad cognitiva

La fluctuación de la capacidad cognitiva se define como la alteración espontánea cognitiva y de la atención, que ocurre en la mayoría de demencias: aproximadamente en el 90% de pacientes con DCLw, 20% de pacientes con DA y entre el 35-50% de pacientes con demencia vascular²⁷. La evaluación de la fluctuación de la capacidad cognitiva es una de las causas de mayor dificultad en el diagnóstico de la DCLw, básicamente debido a la elevada

variabilidad interobservador²⁸. Es importante realizar un correcto diagnóstico debido a su alta prevalencia en pacientes con alucinaciones visuales²⁹, aunque no se ha relacionado su efecto con las alteraciones en la vida diaria de los pacientes³⁰. En la literatura se ha descrito la utilidad clínica de tres escalas diferentes para la valoración de la fluctuación cognitiva en el diagnóstico diferencial entre demencias. La *One Day Fluctuation Assessment Scale* (ODFAS)³¹ se basa en la exploración del día previo. Los ítems valorados son: fluctuación, somnolencia, caídas, atención, comunicación, pensamiento desorganizado y nivel de consciencia, con una sensibilidad y especificidad del 93% y del 87% para distinguir entre DCLw y DA. La *Clinician Assessment of Fluctuation*³¹ se basa en la exploración cualitativa de la frecuencia y duración de la fluctuación, con una sensibilidad del 81% y especificidad del 92% para diferenciar entre DCLw y DA, y una tasa de coincidencia del 90% con la ODFAS. Finalmente, la *Mayo Fluctuations Composite Scale*³² se basa en un cuestionario de 19 ítems, la mayoría con tres o cuatro opciones de respuesta, que explora la atención, somnolencia, sueño diurno y la comunicación, con una sensibilidad y especificidad del 63% y del 88%, respectivamente. A pesar de estas escalas, no existe un amplio consenso en cuanto a los instrumentos clínicos útiles para identificar y clasificar la fluctuación cognitiva, y diferenciar la DCLw de otros tipos de demencia²⁷.

1.3.2.2 Alucinaciones visuales complejas

Las alucinaciones visuales complejas recurrentes y bien estructuradas son uno de los signos más útiles en el diagnóstico clínico de la DCLw. Generalmente se presentan en estadios precoces de la enfermedad, y sus características ya se describieron en el primer consenso clínico de la DCLw¹⁷. Las alucinaciones visuales ocurren entre un 32-85% de casos de DCLw confirmada por autopsia, aunque también se ha descrito su presencia entre un 11% y 38% de pacientes con DA³³⁻³⁶. Los pacientes con demencia que presentan alucinaciones visuales tienen una probabilidad cuatro o cinco veces mayor de tener DCLw que DA, confirmada por autopsia³³. Las alucinaciones visuales en pacientes con DCLw se asocian generalmente a mayor disfunción visoespacial, como agnosia visual, errores de percepción visual e identificación familiar errónea³⁷. En

estudios anatomopatológicos de pacientes con DCLw y alucinaciones visuales se ha observado presencia de CL en las regiones anteriores e inferiores temporales, así como en la amígdala, que son áreas implicadas en la generación de imágenes complejas visuales^{33,34}. Estudios de neuroimagen, como la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral de perfusión así como la tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral con ¹⁸F-FDG, muestran una disminución de la captación del trazador en la región occipital en pacientes con DCLw^{38,39}. En los pacientes con DCLw y alucinaciones visuales se ha observado un déficit del sistema colinérgico, que condiciona una falta de señal de transferencia entre las áreas visuales, emocionales y de memoria responsables de las alucinaciones visuales²⁹. Asimismo, diferentes estudios realizados con SPECT cerebral de perfusión muestran una mejoría de la perfusión cerebral en la región occipital, así como de las alucinaciones visuales, en pacientes con DCLw tratados con inhibidores de la colinesterasa^{40,41}.

1.3.2.3 Parkinsonismo

Los pacientes con DCLw presentan parkinsonismo durante el curso de su enfermedad en un 75%-80% de los casos^{42,43}. El parkinsonismo establecido en pacientes con DCLw tiene un incremento anual de su severidad del 9%, aunque se ha observado que su progresión es más rápida en los pacientes que lo presentan precozmente (49% en un año)⁴⁴. Respecto a los pacientes con EP sin demencia, los pacientes con DCLw presentan más inestabilidad postural y dificultad en el andar, aunque no presentan diferencias en el temblor postural⁴⁵. Para la valoración de los ítems de parkinsonismo como temblor en reposo, temblor de acción, bradiquinesia, expresión facial y rigidez, se utiliza la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS), independientemente de la severidad de la demencia⁴⁶. El tratamiento con levodopa debe iniciarse cuando los síntomas interfieren con la vida diaria con dosis bajas para ir aumentando con precaución porque las alucinaciones visuales pueden empeorar^{47,48}. La respuesta a la levodopa en los pacientes con DCLw es menor que en los pacientes con EP^{48,49}, probablemente debido a que la mayoría de síntomas parkinsonianos pueden no tener un origen dopaminérgico⁵⁰.

1.3.3 Criterios sugestivos

Para el diagnóstico de *probable* DCLw son necesarios un criterio central más un criterio sugestivo, mientras que el diagnóstico de *posible* DCLw se puede realizar con uno o más criterios sugestivos, sin necesidad de criterios centrales.

1.3.3.1 Trastorno del sueño REM

El trastorno del sueño REM es una parasomnia que se manifiesta como una vivencia acompañada generalmente de sueños aterradores asociados a alteraciones motoras complejas o simples durante la fase REM del sueño. El paciente parece actuar en el sueño, vocalizando, agitando las extremidades y con movimientos, que a veces son violentos, y pocas veces tiene recuerdo de estos episodios. Generalmente la historia es reflejada por los acompañantes, que describen las alteraciones del sueño REM antecediendo a la aparición de demencia. Es recomendable adaptar medidas de protección durante el sueño, para evitar riesgos; aunque el clonazepam y/o la melatonina pueden ser efectivos⁵¹. La alteración del sueño REM se ha asociado más a las sinucleidopatías (DCLw, EP y atrofia multisistémica (AMS)) que a otros trastornos neurodegenerativos⁵². Aunque existen diferentes cuestionarios para la valoración de la alteración de la fase REM del sueño, es necesario confirmar su existencia con una polisomnografía.

1.3.3.2 Severa sensibilidad al tratamiento con neurolépticos

No todos los pacientes con DCLw presentan reacciones adversas al tratamiento con neurolépticos, caracterizadas por exacerbación del parkinsonismo y alteración de la conciencia, pero se debe tener en cuenta por la importante morbilidad y mortalidad que generan. Mcketith et al⁵³ describieron un incremento de mortalidad anual en los pacientes con DCLw que habían presentado reacción severa al tratamiento con neurolépticos respecto a los que no la habían presentado y a los que la habían presentado de forma mínima. Por el contrario, muy pocos pacientes con DA presentan sensibilidad al

tratamiento con neurolépticos. Por lo tanto, la aparición de sensibilidad severa al tratamiento con neurolépticos es un criterio muy sugestivo de DCLw.

1.3.3.3 Disminución de los transportadores de la dopamina en ganglios basales objetivado por SPECT o por PET

En la DCLw, así como en la EP, se ha descrito, *postmortem*, una pérdida de neuronas presinápticas en el putamen y el *globus pallidus*⁵⁴. Para la valoración de la integridad de la vía nigroestriatal presináptica se utilizan radiotrazadores que se unen a los transportadores de la dopamina. Para la valoración *in vivo*⁵⁶, podemos utilizar diferentes radiotrazadores para SPECT: ¹²³I-fluoropropilcarbometoxi-3β-(4-iodofenil)tropano o ¹²³I-FP-CIT, ¹²³I-beta-CIT(2beta-carbometoxi-3beta-(4-iodofenil)tropano) o ¹²³I-β-CIT, ¹²³I-(N)-(3-iodopropen-2-yl)-2β-carbometoxi-3β-(4-clorofenil)tropano o ¹²³I-IPT, ^{99m}Tc 2-[[2-[[[3-(4-clorofenil)-8-metil-8-azabicyclo [3,2,1] oct-2-il] metil] (2-mercaptoetil) amino] etil] amino] tanetiolato (3-)]oxo-R-(exo-exo)] o ^{99m}Tc-TRODAT. Los radiotrazadores para PET que se pueden utilizar son: ¹⁸F-β-CFT, ¹⁸F-2β-carbometoxi-3β-(4-cloropenil)-8-(2-fluoroetil)nortropano o ¹⁸F-FECNT y ¹⁸F-FP-CIT⁵⁵, ¹¹C-dihidrotetrabenacina así como la ¹⁸F-DOPA. En la última década numerosos estudios han demostrado degeneración nigroestriatal presináptica en la DCLw aplicando los trazadores anteriormente mencionados, especialmente el ¹²³I-FP-CIT, siendo de gran ayuda para diferenciar la DCLw de la DA *in vivo*.

1.3.4 Criterios de soporte

Los criterios de soporte descritos en la Tabla 2 son criterios que comúnmente están presentes en la DCLw pero no tienen la suficiente especificidad diagnóstica para ser categorizados como criterios centrales o sugestivos. Sin embargo, siempre se deben tener en cuenta para reforzar el diagnóstico.

1.3.5 Características que hacen menos probable el diagnóstico

Es importante realizar una cuidadosa exclusión de otras enfermedades sistémicas y/o neurológicas que puedan explicar la presentación de la

demencia. Muchas veces es difícil de diferenciar la DCLw de la enfermedad cerebrovascular, ya que en el 30% de las autopsias de pacientes con DCLw se observan lesiones en la sustancia blanca, cambios microvasculares y lagunas¹⁹.

1.3.6 DCLw y Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (EPD)

Diferentes variables demográficas, de la propia EP y neuropsicológicas se han asociado a un aumento del riesgo de demencia en la EP⁵⁹ (Tabla 3). La incidencia de la EPD varía según la población estudiada. Se ha descrito una tasa de incidencia que va del 95,3 al 112,5 en 1000 pacientes/año, lo que indica que un 10% de los pacientes con EP pueden desarrollar demencia por año^{57,58}.

Tabla 3. Factores de riesgo de demencia en pacientes con EP

Variables demográficas	Variables de la propia EP	Variables en el comportamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Edad avanzada - Poca educación - Bajo nivel socioeconómico - Historia familiar de EP con demencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio tardío - Duración de la enfermedad - Severidad de la enfermedad - Susceptibilidad a la Levodopa - Alteración del sueño REM - Síntomas rígido acinéticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Depresión - Alteración función ejecutiva - Alteración fluencia verbal - Alteración visuoespacial - Alteración aprendizaje

Las características clínicas de la EPD incluyen un inicio lento y progresivo del deterioro cognitivo, que presenta alteración de la atención, función visuoespacial y ejecutiva, así como de la memoria y preservación del lenguaje. Las alucinaciones, delusiones, apatías y alteraciones del humor frecuentemente se asocian a cambios de comportamiento (Tabla 4). Emre et al.⁶⁰ propusieron, a partir de las características clínicas de la demencia asociada a EP, unos criterios clínicos diagnósticos de *probable* y *posible* EPD (Tabla 5). Estos nuevos criterios son más sensibles para el diagnóstico de la

EPD que los utilizados anteriormente mediante el *Statistical Manual of Mental disorders, 4th edition (DSM-IV)*^{61,62}.

Tabla 4. Características de la demencia asociada a EP⁶⁰.

<p>I. Criterios centrales</p> <p>1. Diagnóstico de EP según el los criterios <i>Queen Square Brain Bank criteria</i>.</p> <p>2. Síndrome de demencia de insidioso inicio y lenta progresión, desarrollada en el contexto de EP establecida y diagnosticada por clínica, evolución y examen, definida por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de más de un dominio cognitivo. - Disminución del nivel premórbido. - Déficit severo que altera la vida diaria, independientemente de la alteración motora.
<p>II. Características clínicas asociadas</p> <p>1. Cognitivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atención: alteración en la atención espontánea y focal, poco rendimiento en tareas atencionales, puede fluctuar durante el día y día a día. - Ejecutivas: alteración en las tareas que requieren iniciación, formación de conceptos, encontrar reglas, alteración de la rapidez mental (bradifrenia). - Visuoespaciales: alteración de las tareas que requieren orientación visuoespacial, percepción o construcción. - Memoria: alteración del recuerdo libre de eventos recientes o en tareas que requieren aprendizaje de nuevo material. - Lenguaje: las principales funciones del lenguaje generalmente están preservadas. A veces puede presentar dificultad en encontrar palabras y alteración de la comprensión de frases complejas. <p>2. Comportamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apatía: disminución de la espontaneidad, pérdida de motivación y del interés. - Cambios de la personalidad y del humor incluyendo características de depresión y ansiedad. - Alucinaciones: la mayoría visuales, generalmente complejas, formando visiones de gente, animales u objetos. - Delusiones: generalmente paranoias. - Somnolencia diurna excesiva.
<p>III. Características que no excluyen EPD, pero hacen el diagnóstico incierto</p> <p>1. Co-existencia de otra anormalidad que pueda causar deterioro cognitivo, como presencia de enfermedad vascular en neuroimagen.</p> <p>2. Desconocimiento del tiempo entre el desarrollo de demencia y de las alteraciones motoras.</p>
<p>IV. Características que sugieren otras enfermedades que causen alteración mental</p> <p>1. Alteraciones cognitivas o del comportamiento que aparecen en el contexto de otras condiciones como confusión aguda debido a enfermedades sistémicas/ intoxicación y Depresión Mayor.</p> <p>2. Características compatible con "Probable demencia vascular" según los criterios NINDS-AIREN.</p>

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de probable y posible EPD⁶⁰.

<p>Probable EPD:</p> <p>A. Criterios esenciales: tienen que estar presentes.</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de dos o más dominios cognitivos. - Alteración de un síntoma de comportamiento. <p>C. Ninguna característica del grupo III.</p> <p>D. Ninguna característica del grupo IV.</p>
<p>Posible EPD:</p> <p>A. Criterios esenciales: tienen que estar presentes.</p> <p>B. Características clínicas asociadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteración de uno o más dominios cognitivos con atención preservada. - Las alteraciones del comportamiento pueden no estar presentes. <p>C. Una o más característica del grupo III.</p> <p>D. Ninguna característica del grupo IV.</p>

La DCLw y la EPD, aunque comparten la mayoría de características clínicas y patológicas, representan dos entidades clínicas diferentes dentro del espectro de las enfermedades por CL. Si bien el tiempo de presentación de la clínica es uno de los factores para poder diferenciar las dos enfermedades, también existen diferencias en el patrón de distribución de los CL⁶⁰. De hecho, no hay estudios clínicos que dicten un intervalo de tiempo definido entre el desarrollo de los síntomas motores y la aparición de la demencia para diferenciar entre EPD y DCLw. No obstante, para evitar confusión en la práctica clínica, se recomienda que el diagnóstico de la EPD se realice cuando la demencia se desarrolla en el marco de la EP establecida, mientras que el diagnóstico de DCLw es apropiado cuando la demencia precede o coincide dentro del primer año de la presentación de síntomas motores¹⁹.

1.4 Diagnóstico clínico

La DCLw puede ser diagnosticada por los médicos de familia, neurólogos, geriatras, psiquiatras y especialistas del trastorno del movimiento. Al igual que en el resto de demencias, el diagnóstico clínico preciso sólo puede hacerse después de una minuciosa evaluación, que incluye una historia clínica

detallada (tanto del paciente como del familiar/cuidador) y examen del estado mental, cognitivo y físico (incluyendo el neurológico), basado en los últimos criterios de consenso clínico¹⁹. El diagnóstico diferencial de la DCLw generalmente se basa en el predominio de los criterios centrales: síndromes con fluctuación cognitiva, síndromes neuropsiquiátricos con alucinaciones y síndromes con presencia de parkinsonismo, por lo que a parte de la DA y la EPD también se tienen que tener en cuenta otras enfermedades (Fig.2).

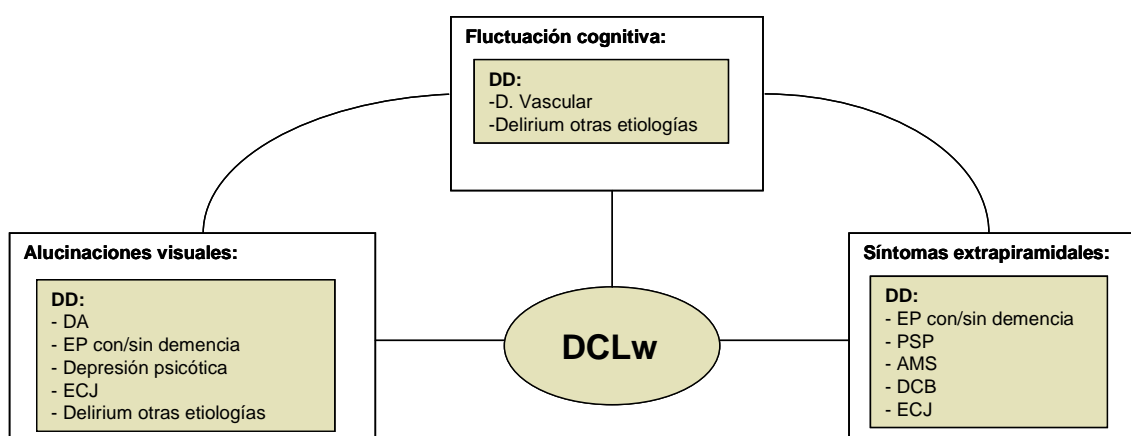


Fig. 2 Criterios centrales y diagnósticos diferenciales principales de la DCLw. DD: diagnóstico diferencial; ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; PSP: Parálisis supranuclear progresiva; AMS: Atrofia multisistémica; DCB: Degeneración corticobasal.

Los últimos criterios de consenso clínico del 2005, dieron más peso en el diagnóstico a los criterios sugestivos, aunque no hay estudios posteriores que valoren el rendimiento diagnóstico de la modificación⁶³. La DCLw puede ser difícil de diagnosticar en estadios precoces de la enfermedad porque los síntomas (atención, motores o psiquiátricos) que presentan estos pacientes generalmente pasan desapercibidos en el estudio del déficit de memoria.

Cuando el grado de demencia es similar, se ha observado que los pacientes diagnosticados de DCLw tienen una mayor alteración funcional y peor calidad de vida que los pacientes con DA. Este hecho, junto con la potencial sensibilidad al tratamiento neuroléptico de los pacientes con DCLw, apoya la

importancia de la realización de un correcto diagnóstico inicial para el manejo clínico y para la valoración del pronóstico de la enfermedad.

1.5 Biomarcadores de la DCLw

Este término incluye una serie de herramientas diagnósticas que combinadas con los criterios clínicos mejoran la exactitud diagnóstica de la DCLw.

1.5.1 Resonancia magnética (RM)

Algunos patrones observados en la RM, como la atrofia cortical pueden ayudar a diferenciar la DCLw de la demencia frontotemporal⁶⁴. Por otro lado, la observación de lesiones isquémicas en la sustancia blanca sugieren más la existencia de demencia vascular que DCLw⁶⁵. En la DCLw, al igual que en la DA, se ha observado un patrón difuso de atrofia de la sustancia gris en el lóbulo temporal, parietal, frontal inferior y medio y occipital^{66,67}, pero al mismo tiempo también se ha observado una pérdida parcheada de sustancia gris en los lóbulos parietales y frontales⁶⁸. En la mayoría de estudios volumétricos no se han observado cambios estructurales significativos en el lóbulo occipital^{66,69,70}. A diferencia de la DA, tanto la DCLw como la EPD presentan una relativa preservación del lóbulo medial temporal^{66,68,71}. Barber et al.⁷¹ demostraron mediante RM atrofia del lóbulo medio temporal en el 100% de pacientes con severa DA y en el 62% de pacientes con DCLw, aunque su preservación en estadios precoces de la DA es un factor limitante.

1.5.2 SPECT y PET

1.5.2.1 SPECT y PET del sistema dopaminérgico presináptico

En pacientes con DCLw y EP se ha observado tanto *in vitro* como *in vivo* una pérdida de neuronas presinápticas en los núcleos putamen y pálido⁵⁴. En la EP se ha descrito que los CL situados en el tallo cerebral producen una interrupción de la proyección de fibras hacia el estriado, dando como resultado una pérdida de las terminaciones presinápticas dopaminérgicas⁷². Aunque se han descrito

casos de CL aislados en el tallo cerebral, la mayoría de estudios enfatizan que los pacientes con CL corticales también presentan CL en la *substancia nigra*⁷³. En la literatura hay más estudios con SPECT cerebral de transportadores de la dopamina que con PET, básicamente debido a su mejor disponibilidad y coste. Diferentes estudios realizados con ¹²³I-FP-CIT han demostrado disminución de los transportadores de la dopamina en pacientes con DCLw respecto a pacientes con DA⁷⁴ (Fig. 3 y Fig 4). Mckeith et al.⁷⁵ en un estudio fase III que incluyó 326 pacientes (94 probable DCLw, 57 posible DCLw y 147 con otro tipo de demencia) a los que se realizó SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT, descubrieron una sensibilidad del 77,7% y una especificidad del 90,4% para el diagnóstico de *probable* DCLw respecto a otro tipo de demencia no DCLw (predominantemente DA). Posteriormente, Walker et al.⁷⁶ compararon los criterios clínicos y el SPECT cerebral de transportadores de la dopamina con el resultado anatomopatológico en 20 pacientes (8 con DCLw, 9 DA y 3 otros diagnósticos). Los resultados obtenidos fueron que el diagnóstico clínico tenía una sensibilidad del 75% y una especificidad del 42%, mientras que el SPECT cerebral de transportadores de la dopamina tenía una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de la DCLw. Por lo tanto, el SPECT cerebral de transportadores de la dopamina con ¹²³I-FP-CIT aumenta la exactitud diagnóstica de la DCLw comparado con los criterios clínicos. Recientemente, un metaanálisis del SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT en pacientes con DCLw, basado en 4 estudios y un total de 419 pacientes, concluye que el SPECT cerebral de transportadores de la dopamina tiene una elevada exactitud diagnóstica respecto a otras técnicas de imagen, pudiendo ser útil en el diagnóstico de la DCLw, especialmente debido a su elevada especificidad, por lo que un paciente con sospecha clínica de DCLw y SPECT con ¹²³I-FP-CIT alterado, tendría que ser tratado como una DCLw⁷⁷.

La última revisión de los criterios clínicos de la DCLw incorpora la disminución de la visualización de los ganglios basales observados por PET o SPECT como criterio sugestivo para la DCLw¹⁹. Asimismo, en las guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) sobre demencia (*Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care* - <http://www.nice.org.uk/guidance/CG42>) se recomienda que el SPECT con ¹²³I-FP-

CIT puede ser particularmente útil cuando el diagnóstico de la DCLw es dudoso. Finalmente, las guías europeas de la Federación de las Sociedades Neurológicas (EFNS) también recomiendan el uso del SPECT de transportadores de la dopamina para diferenciar entre DCLw y DA, siendo el único test de imagen que alcanza el nivel A de evidencia clínica⁷⁸.

Hu et al.⁷⁹ describieron una importante alteración de la inervación nigroestriatal en pacientes con DCLw mediante PET con ¹⁸F-DOPA, mostrando una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100%, aunque la muestra de pacientes era pequeña. Posteriormente, se confirmaron estos resultados utilizando ¹¹C-dihidrotetrabenzina, encontrándose también una disminución significativa de la captación del trazador en los ganglios basales de pacientes con DCLw y EP comparado con pacientes con DA y controles⁸⁰.

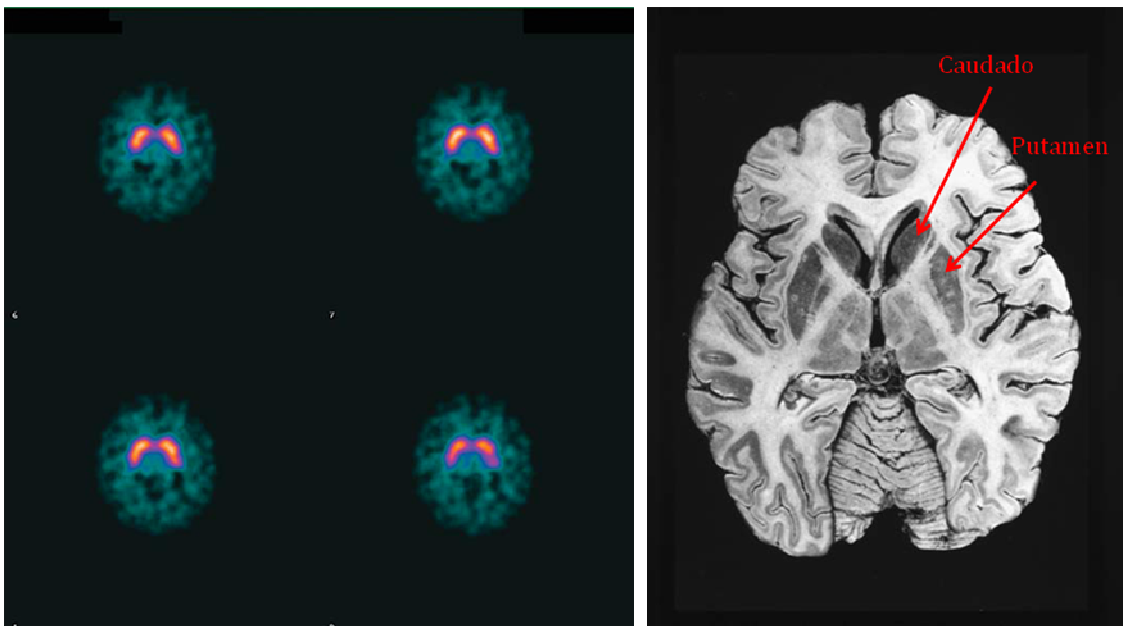


Fig. 3. SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT normal.

SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT que muestra captación simétrica de trazador en ambos caudados y putámenes. Esta captación normal también se observa en pacientes con DA, donde no hay pérdida de la sustancia nigroestriatal presináptica.

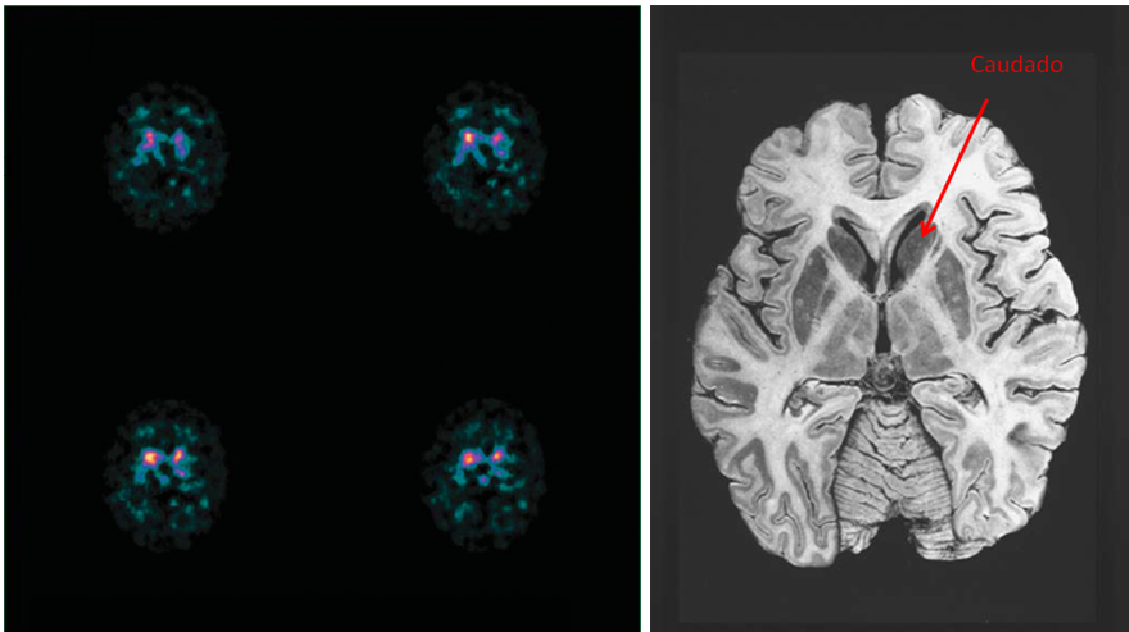


Fig. 4. SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT normal alterado.

SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT que muestra ausencia de captación del trazador en ambos putámenes, traduciendo alteración de la sustancia nigroestriatal presináptica. Esta imagen se observa tanto en la DCLw como en los síndromes parkinsonianos (EP y Parkinson Plus).

1.5.2.2 SPECT cerebral de perfusión y PET cerebral con ^{18}F -Fluorodesoxiglucosa (FDG)

El SPECT cerebral de perfusión realizado con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexametilpropileneamineoxima ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - dimero etil cisteinato ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) o N-isopropil-p-(^{123}I) iodoamfetamina (^{123}I -IMP), se utiliza para valorar el flujo sanguíneo cerebral como medida de la función cortical. Los pacientes con DCLw presentan mayor hipoperfusión cerebral occipital que los pacientes con DA, aunque con gran variabilidad tanto en la sensibilidad (65%-90%) como en la especificidad (71%-85%) que permita para poder diferenciar ambas entidades^{39,81-83} (Fig. 5). Otros estudios describen una hipoperfusión cerebral más marcada en la región parietal que en la región occipital en la DCLw⁸⁴.

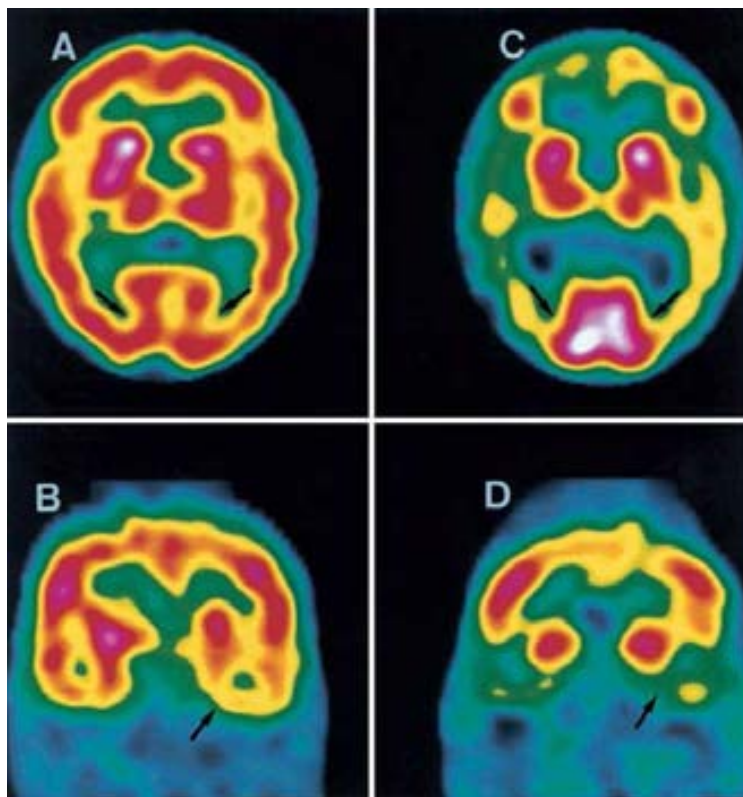


Fig. 5. SPECT cerebral de perfusión en pacientes con DCLw (A y B) y con DA (C y D)¹⁷⁵

A y B: Se observa una disminución de la perfusión occipital izquierda así como ligera temporal mesial izquierda.

C y D: Se observa una disminución de la perfusión temporo-parietal y frontal bilateral, de predominio derecho, con preservación de la región occipital.

Al igual que los estudios de SPECT cerebral, los estudios PET realizados con ^{18}F -FDG muestran una disminución del metabolismo glicídico en la región occipital en los pacientes con DCLw comparado con los pacientes con DA, con una sensibilidad del 86%-92% y una especificidad del 80%-92%^{38,84,85} (Fig. 6). Lim et al.⁸⁶ mostraron que la interpretación visual del PET con ^{18}F -FDG para el diagnóstico de DCLw tenía una sensibilidad del 83% y especificidad del 93%, presentando el hipometabolismo occipital la mayor sensibilidad (88%) y la preservación metabólica del cíngulo posterior la mayor especificidad (100%). En pacientes con DCLw se ha observado un patrón metabólico similar al de los pacientes con EPD, aunque con disminución significativa del metabolismo en el cíngulo anterior comparado con la EPD⁸⁷.

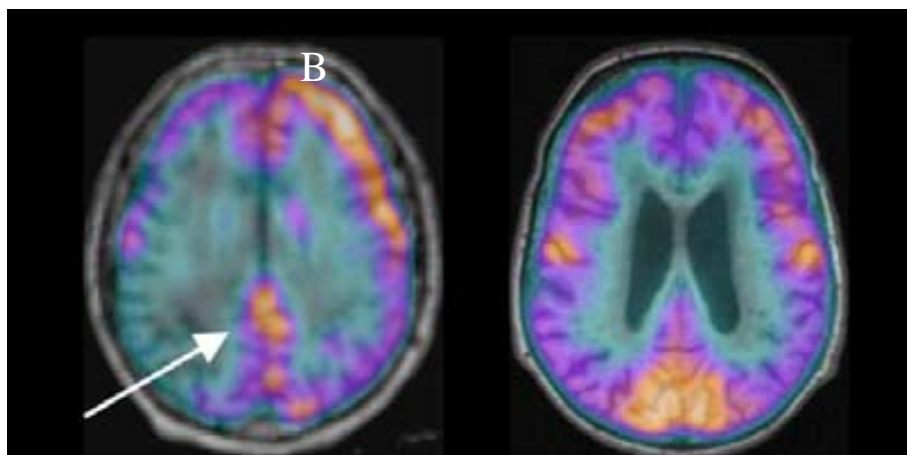


Fig. 6. FDG-PET/TC en pacientes con DCLw (A) y DA (B)⁸⁶.

En el paciente con DCLw se observa una disminución del metabolismo glicídico en región frontotemporal de predominio derecho así como hipometabolismo en córtex occipital medial ipsilateral (flecha), en cambio la región occipital está preservada en el paciente diagnosticado de DA.

1.5.3 Marcadores del líquido cefalorraquídeo

La DA se asocia con aumento de los niveles de la proteína tau y reducción de la proteína beta-amiloide en el líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, la determinación de estas proteínas se ha propuesto para mejorar la exactitud diagnóstica de la DA, contribuyendo así en la diferenciación entre la DA y otro tipo de demencias como la DCLw⁸⁸. Estudios previos han descrito que las concentraciones de la proteína tau están significativamente más aumentadas en la DA que en la DCLw^{89,90}. El aumento de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo podría relacionarse con la cantidad de ovillos neurofibrilares de la DA⁹¹, mientras que los niveles normales de la proteína tau observados en la DCLw son consistentes con el patrón histopatológico de la enfermedad y podrían reflejar la baja deposición cortical de la misma, especialmente en los pacientes con DCLw pura⁹². A diferencia de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo, la determinación de la proteína beta-amiloide no es útil para la diferenciación entre DA y DCLw^{89,90}, aunque recientemente están apareciendo

técnicas de determinación de otros péptidos Abeta con resultados prometedores. Especialmente el Abeta1-40(Abeta-ox) utilizado para el diagnóstico diferencial entre DCLw y sujetos control, así como para diferenciar DCLw y demencias frontotemporales⁹³.

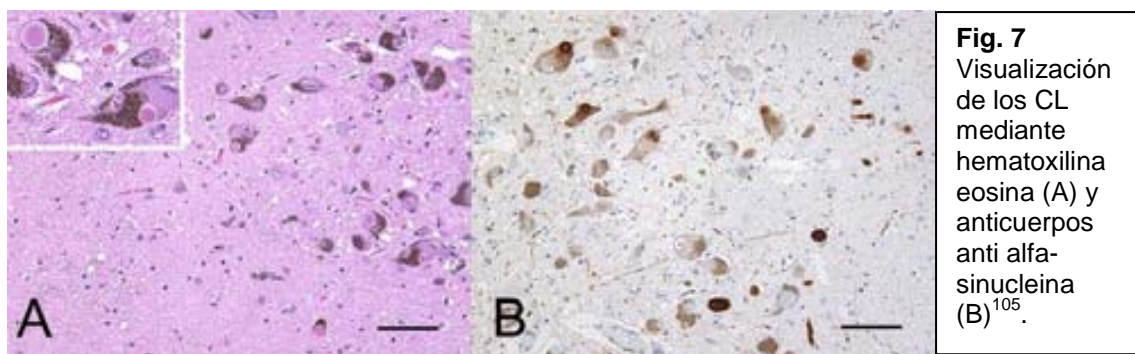
La alfa-sinucleína es el mayor constituyente de las neuronas corticales de la DCLw, por lo tanto su determinación en el líquido cefalorraquídeo podría ser útil para su diagnóstico. Pero mientras que hay estudios que muestran una reducción de la alfa-sinucleína en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con DCLw comparado con otras demencias^{94,95}, otros estudios no muestran esta reducción^{96,97}. Estos resultados contradictorios pueden ser debidos a la heterogeneidad de los criterios de inclusión de los pacientes y/o a los diferentes métodos de cuantificación de la alfa-sinucleína utilizados.

1.6 Fisiopatología de la DCLw

La DCLw y la EP son enfermedades neurodegenerativas multisistémicas que se caracterizan morfológicamente por la acumulación de inclusiones anormales de proteínas filamentosas, siendo la más frecuente la alfa-sinucleína⁹⁸. Estas inclusiones neuronales, junto con los CL, afectan tanto al sistema nervioso central, como al periférico y autónomo. Es característica la afectación temprana de partes del sistema nervioso periférico, incluso en pacientes de edad avanzada con estadios preclínicos de la enfermedad⁹⁹⁻¹⁰¹.

Los CL pueden ser de dos tipos: del tronco cerebral y corticales. Los CL del tronco cerebral son inclusiones citoplasmáticas esféricas de 8-30µm con un centro eosinófilico, con bandas laminares concéntricas y un halo estrecho. Están compuestas de estructuras filamentosas de 7-20nm dispuestas radialmente, asociadas a material granular electrondenso y a estructuras vesiculares en un núcleo densamente compacto, mientras que la periferia la componen filamentos radiales de 10nm¹⁰². Los CL corticales son estructuras eosinofílicas redondas sin halo, pobremente organizadas, compuestas por variados filamentos de 7-27nm, la mayoría desprovistos de un núcleo central¹⁰³. Los cuerpos pálidos, considerados como precursores de los CL, son áreas de material granular eosinófilico que desplazan a la neuromelanina en

las neuronas del tronco cerebral¹⁰⁴. Todas estas estructuras comparten características inmunocitoquímicas y bioquímicas como la alfa-sinucleína ubiquitina, neurofilamentos fosforilados, PARKIN, componentes del sistema proteosómico, acompañantes moleculares y lípidos¹⁰³. Hasta finales de los 80, la detección de los CL se realizaba mediante la tinción de hematoxilina-eosina, pero la aparición de nuevas técnicas como la detección de anticuerpos contra la alfa-sinucleína mejoró su detección^{7,8} (Fig. 7).



En los últimos criterios clínicos de la DCLw (se valora la densidad semicuantitativa de los CL situados en el tronco cerebral, sistema límbico y cinco regiones corticales) mediante la inmunohistoquímica de la alfa-sinucleína, distinguiéndose tres fenotipos: predominio del tronco cerebral, límbico/transicional y neocortical difuso, teniendo en cuenta patología concomitante tipo-DA, así como el número de CL¹⁹ (Fig.8).

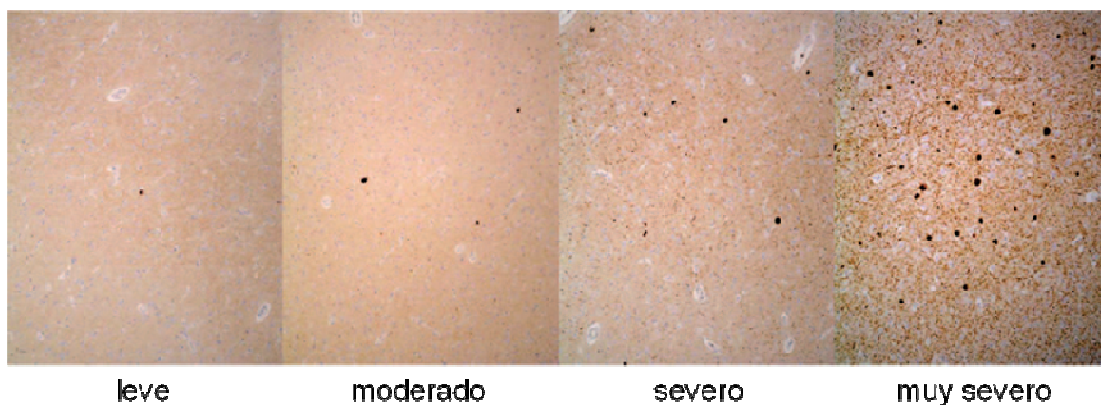


Fig. 8. Estadio de la patología de la α -sinucleína en DCLw. Estas imágenes ilustran el aumento de la severidad en la patología por CL¹⁹.

Sin embargo, en algunos estudios clinicopatológicos retrospectivos no se observa correlación entre la severidad y la duración del parkinsonismo con la presencia de alfa-sinucleína. Fujishiro et al¹⁰⁵ aplicaron los criterios neuropatológicos de los últimos criterios clínicos a 76 pacientes con demencia y el diagnóstico clínico tanto de DCLw como de DA. Todos los pacientes fueron evaluados clínica y anatomopatológicamente (incluyendo la inmunohistoquímica para la alfa-sinucleína), encontrando diferencias en algunos pacientes diagnosticados clínicamente de *probable* DCLw pero con estadios avanzados de enfermedad tipo-DA (Braak V y VI) asociados a presencia de CL corticales. Por lo tanto, al igual que otros estudios relativamente recientes^{103,106}, los autores concluyeron que es necesario modificar los criterios anatomopatológicos descritos en los últimos criterios clínicos.

1.7 Manejo clínico de la DCLw

El manejo clínico de la DCLw es complejo y se basa en cuatro etapas: adecuado diagnóstico precoz, identificación de los síntomas principales, intervención no-farmacológica e intervención farmacológica. Los síntomas principales pueden incluir alteraciones extrapiramidales, deterioro cognitivo, alteraciones neuropsiquiátricas (alucinaciones, depresión, alteración del sueño y alteración del comportamiento) o disfunción autonómica. Pero los pacientes, los cuidadores y los clínicos pueden diferir en la priorización de los síntomas a tratar, teniendo que asumir que el potencial de ganancia en un dominio puede ser a expensas de pérdida en otro²¹. La intervención no farmacológica tiene el potencial de mejorar la mayoría de síntomas y alteraciones funcionales asociadas a la DCLw, que requieren un conjunto de cuidados así como la adaptación de las intervenciones para el paciente, cuidador y de su entorno. El manejo clínico de la DCLw incluye tanto la educación del paciente como de los acompañantes sobre los síntomas y de las expectativas de progresión para el cuidado futuro de la enfermedad¹⁰⁷.

Para el tratamiento del deterioro cognitivo de los pacientes con DCLw se utilizan los *inhibidores de la colinesterasa* (donezepil y rivastigmina), aunque también pueden ser útiles para los síntomas motores y psiquiátricos¹⁰⁸. Estudios randomizados con rivastigmina indican una mejora tanto de la función cognitiva como de las alteraciones del comportamiento y las alucinaciones visuales^{41,109}. La memantina también está siendo utilizada para el deterioro cognitivo de la DCLw. Un estudio randomizado¹¹⁰ en el que se incluyeron 159 pacientes con DCLw y EPD, de los cuales 80 fueron tratados con memantina y 79 con placebo, mostró que los pacientes con DCLw presentaban mejoría clínica global, valorada por la escala *Alzheimer's disease cooperative study* (ADCS)-clínica, valorada por las escalas neuropsiquiátricas, detectando similares efectos adversos secundarios al tratamiento en los dos grupos¹¹⁰. Aunque no hay guías basadas en la evidencia de cuando se debe abandonar el tratamiento para el deterioro cognitivo, en 2008 un grupo de expertos en DCLw y EPD⁴⁷ recomendaron que los tests neuropsicológicos se tendrían que repetir cada 3-6 meses, abandonando el tratamiento cuando se produzca una alteración de la función cognitiva o bien, cuando exista una alteración significativa de la función cognitiva a los 3 años de iniciar el tratamiento. El tratamiento con levodopa mejora los síntomas extrapiramidales causados por la DCLw, aunque sólo debe iniciarse con dosis bajas cuando los síntomas interfieren con la vida diaria, aumentando con precaución porque las alucinaciones visuales pueden empeorar^{47,48}. Para las alteraciones del sueño REM se ha sugerido el tratamiento con clonacepam, melatonina o quetiapina⁵¹. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (citalopram, sertralina..) son el tratamiento de primera línea para la depresión y la ansiedad de la DCLw¹¹¹.

2. Metayodobenzilguanidina (MIBG)

2.1 Inervación miocárdica

El sistema nervioso autónomo cardíaco se compone del sistema simpático y del parasimpático, siendo sus neurotransmisores la norepinefrina (NE) y la acetilcolina respectivamente. Los dos neurotransmisores trabajan en equilibrio para realizar los efectos cardíacos de estimulación o inhibición mediante los receptores adrenérgicos y muscarínicos, siendo los responsables de las adaptaciones electrofisiológicas y hemodinámicas del sistema cardiovascular. El sistema autónomo está controlado por los centros reguladores situados en mesencéfalo, hipotálamo, puente y médula espinal, que integran señales procedentes de otras áreas cerebrales así como estímulos aferentes procedentes de baroreceptores y quinioreceptores distribuidos en la piel, músculos y vísceras. Las señales simpáticas eferentes siguen las vías descendentes de la médula espinal y hacen sinapsis con las fibras preganglionares que salen de la médula espinal a nivel de T1-L3; posteriormente hacen sinapsis con el ganglio estrellado paravertebral. El ganglio estrellado izquierdo inerva el ventrículo derecho mientras que el derecho inerva la pared anterior y lateral del ventrículo izquierdo. Las fibras adrenérgicas viajan por el subendocardio siguiendo las arterias coronarias en el subepicardio y posteriormente penetran en el miocardio desde la base hasta el ápex cardíaco^{112,113}. La inervación parasimpática se origina desde la médula y sigue a través del nervio vago izquierdo y derecho, que posteriormente se divide en los nervios cardíacos superior e inferior. Las fibras parasimpáticas modulan la función de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular e inervan las aurículas, mientras que son escasas en los ventrículos.

A nivel cardíaco la activación del sistema simpático produce un aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico), de la contractibilidad (efecto inotrópico) y refuerza la conducción auriculoventricular (efecto dromotrópico). A nivel miocárdico, un aumento de la liberación presináptica neuronal de la NE se cree que está acompañado por una disminución de la captación neuronal de la misma por parte de las terminaciones nerviosas simpáticas y por una

disminución de sitios de captación, lo que incrementa la concentración de NE en el espacio sináptico^{112,114}.

La NE es sintetizada a partir de la tirosina, almacenada en altas concentraciones en las vesículas sinápticas, que es convertida en dihidrofenilalanina y posteriormente en dopamina. La dopamina es transportada en las vesículas mediante transporte activo y es transformada en NE por la enzima β -hidroxilasa. En respuesta al estímulo simpático, la NE es liberada en el espacio sináptico y se une a los receptores postsinápticos β_1 y β_2 situados en el sarcolema de los miocitos con una proporción de 80%:20%, y a los receptores α , aumentando la actividad de la adenilciclase a través de la proteína G intermediaria, que es la que realiza los efectos cardíacos estimulatorios. La NE sobrante es devuelta a la región presináptica mediante el mecanismo de recaptación tipo-1, que es energético dependiente. Aunque en poca proporción, la NE también es llevada al espacio postsináptico mediante el mecanismo de recaptación tipo-2, probablemente por difusión pasiva^{113,115} (Fig. 9).

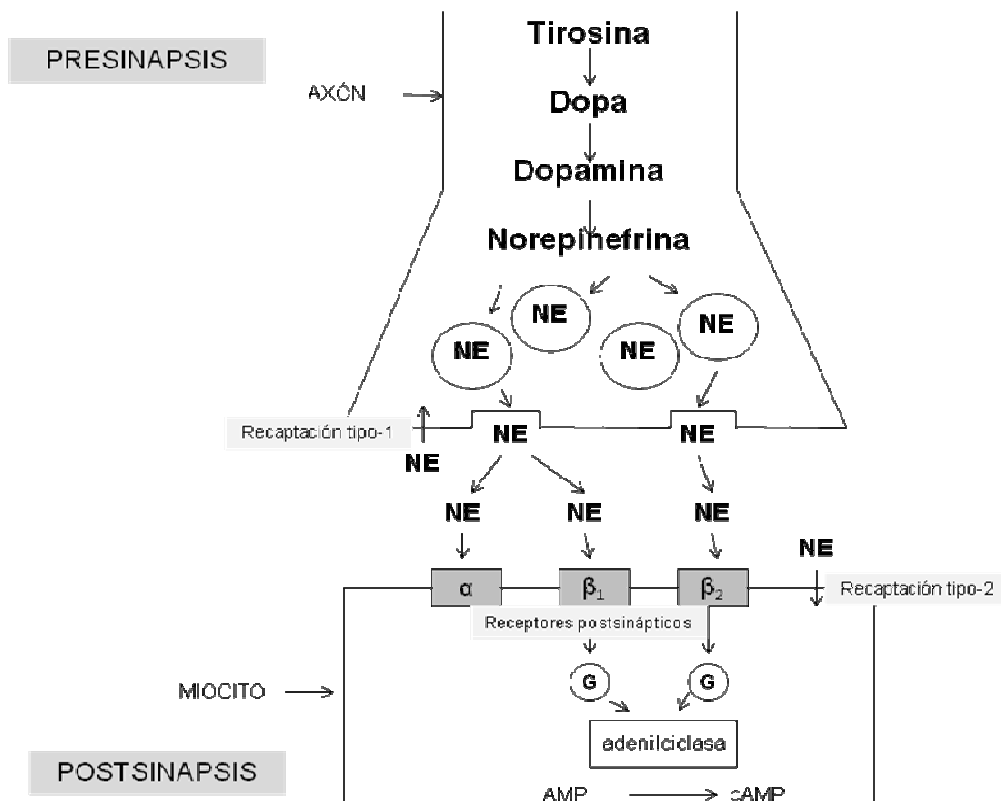


Fig. 9 Representación esquemática de la sinapsis neuronal simpática. NE: norepinefrina; G: proteína G; AMP: adenosina monofosfato; cAMP: adenosina monofosfato cíclico.

2.2 ^{123}I -MIBG

La guanetidina es un falso transmisor análogo de la NE que, al igual que ésta experimenta mecanismo de recaptación tipo-1. La metayodibenzilguanidina (MIBG) es una modificación química de la guanetidina que puede ser marcada con ^{123}I o ^{131}I . Una vez administrada la ^{123}I -MIBG se difunde por el espacio sináptico y se concentra y almacena en el nervio presináptico terminal de manera similar a la NE. A diferencia de la NE, la MIBG no es catabolizada por la monoaminoxidasa lo que produce su retención en las terminaciones simpáticas miocárdicas a una concentración suficiente para ser detectada por una gammacámara^{116,117}. A finales de los años 70, la ^{131}I -MIBG fue utilizada para la detección de varios tumores derivados de la cresta neural y secretores de catecolaminas, como el feocromocitoma y el neuroblastoma. Debido a la alta energía del ^{131}I (emisión gamma de 365KeV), a su emisión de partículas beta y a su larga vida media (8,02días), se desarrolló el marcaje con ^{123}I que es emisor gamma de baja energía (159KeV) y con una vida media corta (13,2horas). En 1981, Kline et al.¹¹⁶ sugirieron el uso potencial de la gammagrafía cardíaca con ^{123}I -MIBG.

2.3 Gammagrafía de inervación miocárdica

En el año 2010, el *Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine* juntamente con el “*European Council of Nuclear Cardiology*” realizaron una propuesta de estandarización de la gammagrafía de inervación simpática miocárdica¹¹⁸.

2.3.1 Información y preparación del paciente

La información relativa a la prueba (programación, duración y breve descripción de la misma) se debe proporcionar al paciente o a sus familiares, con obtención del consentimiento informado. Previamente a la administración del radiofármaco se debe preguntar en mujeres jóvenes la posibilidad de embarazo y/o lactancia. Aunque es desconocido si la MIBG es eliminada por la leche

materna, es conocido que el ^{123}I sí lo es, por lo que se aconseja la discontinuidad de la lactancia hasta 48h de la administración del radiofármaco¹¹⁹.

En los pacientes con tumores endocrinos se ha descrito que diferentes tratamientos interfieren en la captación del trazador (Tabla 6), aunque diferentes estudios han demostrado que la gammagrafía de inervación miocárdica se puede realizar en pacientes en tratamiento médico con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o bloqueantes de los receptores de la angiotensina¹²⁰. Es importante evitar la ingesta de vainilla y componentes pseudo-catecolamínicos (como chocolate o queso azul) que pueden interferir en la captación cardíaca de MIBG¹¹⁸.

Treinta minutos antes de la administración del radiofármaco, se puede realizar bloqueo del tiroides con perclorato potásico (500mg en adultos, en niños se ajusta al peso), aunque se puede omitir debido a que el ^{123}I es solamente emisor gamma. La administración de la ^{123}I -MIBG está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la MIBG, siendo los efectos adversos a la misma muy raros (<1%).

La dosis recomendada de ^{123}I -MIBG es de 111 a 370MBq (3 a 10 mCi).

2.3.2 Adquisición de las imágenes

Aunque la mayoría de emisión gamma que produce el ^{123}I es de 159KeV, también emite energías de más de 400KeV, lo que hace que los colimadores de media energía sean más precisos que los de baja energía y alta resolución con agujeros paralelos, que son los más utilizados^{121,122}. Se recomienda que la ventana de energía de la gammacámara sea del 20% centrada en el fotopico del ^{123}I (159KeV).

Se obtienen imágenes planares durante 10min. en proyección anterior y oblicua anterior izquierda a los 15 minutos (imagen precoz) y a las 4horas (imagen tardía) de la administración del trazador, y se guardan en una matriz de 128x128 o 256x256.

Medicación	Mecanismo de Interferencia*	Discontinuidad del tratamiento previo a la gammagrafía
Antiarrítmicos: Amiodarona	1,3	No retirar
Bloqueantes α/β combinados: Labetalol	1,3	72h
Bloqueantes adrenérgicos: Bretilio, guanetidina y reserpina	2,3	48h
Bloqueantes α: Fenoxibenzamina (sólo dosis endovenosa)	5	15 días
Bloqueantes canal del calcio: Amlodipino, felodipino, Isradipino, lercanidipino, Nicardipino, Nisoldipino y verapamilo Diltiazem, Nifedipino,y nimodipino	4,5 4,5	48h 24h
Simpaticomiméticos inotrópicos: Dobutamina, dopamina y dopexamina...	3	24h
Simpaticomiméticos vasoconstrictores: Efedrina Metaraminol, norepinefrina y fenilefrina	1 3	24h 24h
Estimulantes β_2 Salbutamol, terbutalina, efoterol, bambuterol, fenoterol y salmeterol	3	24h
Otros estimulantes adrenoreceptores: Orciprenalina	3	24h
Descongestionantes nasales locales y sistémicos: Pseudoefedrina y fenilepinefrina Efedrina Xilometazolina y oximetazolina	3 1 3	48h 24h 24h
Simpaticomiméticos para glaucoma: Brimonidino y dipivefino	3	48h

Antipsicóticos (neurolépticos): Clorpromacina, perfenacina, proclorperacina, promacina, y tioridacina	1	24h
Benperidol, periciacina, suplirida, trifluoperazina, quetiapina	1	24h
Levomepromacina, Pimocida y amisulpirida	1	72h
Flumetacina	1	24h o un mes para liberación retardada
Flupentixol, haloperidol y zuclopentixol	1	48h o un mes para liberación retardada
Zotepina	1	5 días
Risperidona	1	5 días o un mes para liberación retardada
Clozapina	1	7 días
Olanzapina	1	7-10 días
Sertindol	1	15 días
Pipotiacina	1	Un mes para liberación retardada
Antihistamínicos para sedación: Prometacina	1	24h
Analgésicos opioides: Tramadol	1	24h
Antidepresivos tricíclicos: Clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina y nortriptilina	1	24h
Amitriptilina, amoxapina, lofepramina y trimipramina	1	48h
Antidepresivos tricíclicos: Maprotilina, miaserina, trazolona y venlafaxina	1	48h
Reboxetina	1	3días
Mirtacepina	1	8 días
Estimulantes del sistema nervioso central: Cocaína	1	24h
Cafeína	5	24h
Amfetaminas	3	48h
Metilfenidato	5	48h
Modafanilo	5	72h
Atomoxetina	1	5 días

Tabla 6. Medicación más importante que puede interferir en la captación de MIBG¹⁷⁶
1: inhibición del sistema de captación sodio-dependiente; **2:** interferencia de transporte; **3:** depleción del contenido desde el almacenamiento de las vesículas; **4:** inhibición del canal del calcio; **5:** otros, mecanismos desconocidos.

Es opcional la realización de SPECT tanto en la imagen precoz como en la tardía, recomendándose la obtención de 60 imágenes de 30 segundos cada una, en modo "parada-disparo", a partir de un recorrido de 180° en órbita circular desde la posición oblicua anterior derecha 45° hasta la posición oblicua posterior izquierda 45°, con almacenamiento de todas las proyecciones en una matriz de 64x64. Se puede aplicar corrección por atenuación y por *scatter* y se puede procesar con dos métodos de reconstrucción: retroproyección filtrada, utilizando filtros como Hanning o Butterworth o reconstrucción iterativa con MLEM o OSEM. Finalmente, se obtienen cortes tomográficos de eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical del ventrículo izquierdo.

2.3.3 Interpretación de las imágenes

Para una adecuada interpretación de las imágenes se recomienda una revisión sistemática visual, con valoración de la captación miocárdica del trazador, así como del tamaño ventricular y de la captación por parte del tejido pulmonar. Las limitaciones principales de la técnica planar son la superposición de estructuras no cardíacas como pulmón y mediastino, y la superposición de segmentos cardíacos. La principal limitación del SPECT son los artefactos de movimiento que pueden interferir con la valoración regional de la captación miocárdica del trazador.

La captación miocárdica de ^{123}I -MIBG en personas sanas puede ser heterogénea. Soasen et al.¹²³ observaron una amplia variación interindividual de la captación miocárdica del trazador, generalmente con una disminución de la captación en la región inferior y lateral del ventrículo izquierdo, probablemente debido a la atenuación diafragmática. Otros autores describieron que las heterogeneidades en la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG eran más evidentes en personas de más edad y en hombres^{124,125}. Estorch et al.¹²⁶ observaron una captación miocárdica de ^{123}I -MIBG disminuida en la región inferior en atletas con bradicardia sinusal, sugiriendo que la variación regional de la captación de ^{123}I -MIBG puede ser resultado de un aumento del tono vagal en la pared miocárdica inferior.

2.3.4 Semicuantificación

Las imágenes planares permiten semicuantificar la incorporación cardíaca de ^{123}I -MIBG mediante la obtención del *índice corazón-mediastino* (ICM)¹¹⁴. Este índice se obtiene a partir de regiones de interés dibujadas en la proyección anterior sobre el miocardio (incluyendo o no la cavidad) y sobre el mediastino anterior (evitando la glándula tiroidea) (Fig.10).

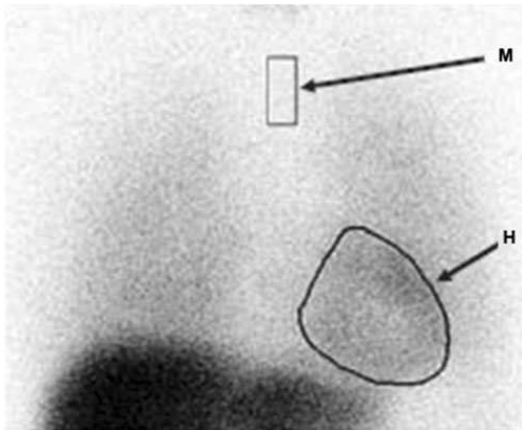


Fig. 10. Semicuantificación de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en la imagen planar anterior de tórax¹¹⁸. H: corazón; M: mediastino

El ICM se obtiene a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{ICM} = \frac{\text{(cuentas/píxel) corazón}}{\text{(cuentas/píxel) mediastino}}$$

El ICM tardío (obtenido a partir de las imágenes de 4h) refleja la distribución relativa de las terminaciones simpáticas nerviosas, ofreciendo información global sobre la función neuronal, resultado de la captación, almacenamiento y eliminación del trazador. Un ICM elevado indica que la localización del trazador es de predominio cardíaco, que es lo esperable en corazones normales, mientras que un índice bajo indica disminución de la captación en el miocardio con aumento de captación por parte de estructuras no cardíacas, reflejando una disminución de la densidad de receptores cardíacos adrenérgicos¹²⁷. Se ha descrito que la variabilidad del ICM interobservador es de <2% y la

interobservador (dos observadores) es de <5%¹²⁵. El ICM normal descrito en controles sanos varía de 2 a 2,3, con una media de 2,2 y Desviación *Standard* (DS) de 0,22, siendo el límite bajo menos 2 DS de 1,76. Estos valores fundamentalmente pueden variar según los tiempos de imagen y el colimador utilizado, , siendo de media 2,2 en los estudios realizados con colimadores de baja energía y alta resolución y de 2,8 en los realizados con colimadores de media energía¹²⁸. Debido a la variabilidad de adquisición entre centros se necesita estandarizar los protocolos de la gammagrafía de inervación miocárdica para aumentar su aplicabilidad clínica¹²⁹.

En nuestro centro se considera un ICM normal cuando es superior a 1,8, ligeramente disminuido entre 1,8 y 1,6, moderadamente disminuido entre 1,6 y 1,3 y severamente disminuido inferior a 1,3; para sujetos de más de 60 años el ICM normal es >1,56¹²⁵.

La tasa de lavado o *washout rate* es un porcentaje que indica la disminución de las cuentas miocárdicas entre la imagen precoz y la tardía, reflejando la integridad neuronal o el tono simpático, básicamente del mecanismo de recaptación tipo-1. Aunque hay diferentes métodos de determinación de la tasa de lavado, recientemente la *European Assotiation of Nuclear Medicine*¹¹⁸ recomienda la siguiente:

$$\text{Tasa de lavado} = \frac{(C/P_{\text{corazón}_p} - C/P_{\text{mediastino}_p}) - \{(C/P_{\text{corazón}_t} - C/P_{\text{mediastino}_t}) \times 1,21^*\}}{(C/P_{\text{corazón}_p} - C/P_{\text{mediastino}_p})}$$

C/P: cuentas por píxel; **p:** imagen precoz; **t:** imagen tardía; * decaimiento del ¹²³I a las 3h y 45min.

Un aumento de la actividad simpática está asociado a una disminución de la retención miocárdica del trazador en las imágenes tardías que conlleva un aumento de la tasa de lavado. Se ha descrito que los límites de la tasa de lavado en sujetos controles es del 8,5%-9,6%^{115,223}.

2.4 Indicaciones de la gammagrafía de inervación miocárdica

Los pacientes con fallo cardíaco crónico presentan disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG, debido a la alteración del balance neurohormonal que incluye la activación del sistema renina-angiotensina y la activación compensadora del sistema nervioso simpático¹³⁰. Inicialmente, la estimulación catecolaminérgica ayuda a compensar la disminución de la función miocárdica, pero a largo tiempo el exceso de catecolaminas produce detrimento de la estructura y función cardíaca. Debido a los elevados niveles de catecolaminas en sangre, el almacenamiento cardíaco de la NA está depleccionado probablemente como mecanismo compensador, lo que produce una disminución de la captación de ^{123}I -MIBG cardíaca. Se ha descrito que los pacientes con fallo cardíaco congestivo y disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG presentan peor pronóstico^{131,132}. En el estudio multicéntrico *ADreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure* (ADMIRE-HF) estudiaron 916 pacientes con fallo cardíaco miocárdico estadio clase II-III de la NYHA y disminución de la función ventricular izquierda (fracción eyección < 35%) mediante gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG, con seguimiento de 17 meses¹³³. Se encontró una relación significativa entre un $\text{ICM} < 1,60$ y el desarrollo de eventos cardíacos adversos (progresión del fallo cardíaco, arritmias y muerte cardíaca). Varios estudios demuestran que algunos fármacos utilizados en el fallo cardíaco, como beta-bloqueantes (especialmente el carvedilol) y espironolactona, además de mejorar la capacidad funcional y disminuir los eventos cardíacos adversos, también mejoran la inervación miocárdica, siendo útil la gammagrafía con ^{123}I -MIBG para la valoración del tratamiento del fallo cardíaco con estos fármacos¹³⁴⁻¹³⁶. Así mismo, la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG también puede desempeñar un papel importante en la estrategia terapéutica de prevención de la muerte súbita de origen cardíaco^{137,138}. En las últimas guías para el uso clínico de la cardiología nuclear publicadas por la *Japanese Circulation Society*¹³⁹, la gammagrafía de inervación miocárdica recibe en la clasificación de recomendaciones el grado I para la evaluación de la severidad y pronóstico del fallo cardíaco y el grado II para la valoración del tratamiento del fallo cardíaco y para la valoración de la enfermedad arritmogénica. En cambio

en la clasificación de la evidencia, la gammagrafía recibe el grado C, debido básicamente a que los estudios previos realizados presentan poco número de pacientes.

La cardiopatía isquémica también puede ser valorada por la gammagrafía con ^{123}I -MIBG debido a que la isquemia altera el sistema nervioso autónomo dado que las fibras nerviosas simpáticas son más susceptibles a la privación de oxígeno que los miocardiocitos, produciendo denervación en el área periinfarto¹⁴⁰. La diabetes mellitus generalmente se asocia a un aumento elevado de la morbilidad y mortalidad cardíaca, estando las alteraciones del sistema nervioso autónomo implicadas en la progresión de la enfermedad cardíaca. Los elevados niveles de glucosa, insulina y ácidos grasos contribuyen al predominio de la actividad del sistema nervioso simpático y a la liberación de la NE¹⁴¹. Se ha observado que el ICM de los pacientes diabéticos es inferior al de los pacientes no diabéticos sin tener en cuenta la progresión del fallo cardíaco. Asimismo, en pacientes diabéticos una disminución del $\text{ICM}_{4\text{h}} < 1,60$ provoca un riesgo tres veces mayor de tener progresión del fallo cardíaco comparado con pacientes con $\text{ICM}_{4\text{h}}$ normal¹⁴².

3. DCLw y gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG

Los pacientes con EP presentan CL en *substantia nigra*, sustancia innominada, *locus coeruleus* y núcleo dorsal del vago¹⁴³. Anatomopatológicamente se ha demostrado que en los sitios donde hay mayor pérdida neuronal, como el sistema simpático y el parasimpático, existe una mayor concentración de CL, por lo que la disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG que presentan los pacientes con EP parece estar asociada a la presencia de CL¹⁴⁴. Estudios experimentales con ratones a los que se les ha inducido EP idiopática con un agente neurotóxico que provoca degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la *substantia nigra*, han demostrado una disminución severa de la captación miocárdica de ^{125}I -MIBG, apoyando la alteración del sistema nervioso simpático cardíaco en esta enfermedad¹⁴⁵.

En la EP se ha descrito una disminución global de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG, mientras que los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas con parkinsonismo presentan captación más preservada¹⁴⁶. Taki et al.¹⁴⁷ demostraron que los pacientes con EP sin fallo del sistema autónomo solamente presentan disminución de la captación de ^{123}I -MIBG a nivel cardíaco, mientras que la captación a nivel de otros órganos ricos en inervación simpática (pulmón, gl. parótidas, gl. tiroides, hígado y músculo femoral) está conservada. En cambio, en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas con parkinsonismo la captación de ^{123}I -MIBG es normal tanto en el miocardio como en el resto del organismo. Por lo tanto, la disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG es específica para la EP y permite diferenciarla de otros síndromes parkinsonianos. Orimo et al.¹⁴⁸ describieron que la degeneración del sistema simpático cardíaco empieza en estadios precoces de la EP, antes que ocurra la pérdida neuronal del núcleo dorsal del vago. Por lo tanto, la disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG se presenta en estadios precoces de la enfermedad e incluso en pacientes sin alteraciones del sistema autónomo, lo que permite diferenciar la EP de otros síndromes parkinsonianos, como la Atrofia Multisistémica (AMS) y la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)^{149,150}.

En la DCLw, al igual que en la EP, la denervación simpática miocárdica es una característica histopatológica debida a la presencia de CL, que precede también a la pérdida neuronal de los ganglios simpáticos. Orimo et al.¹⁵¹ cuantificaron la presencia de fibras nerviosas simpáticas en la pared anterior del ventrículo izquierdo mediante anticuerpos anti-tirosin hidroxilasa en pacientes con enfermedades por cuerpos de Lewy (11 EP, 7 DCLw, 4 DCLw-DA) comparado con pacientes con parkinsonismo (8 AMS y 5 PSP), 10 DA y 5 controles. Los resultados obtenidos demostraron que en las enfermedades por CL las fibras nerviosas simpáticas cardíacas estaban marcadamente disminuidas, mientras que en la AMS, PSP, DA y controles estaban preservadas (Fig. 11).

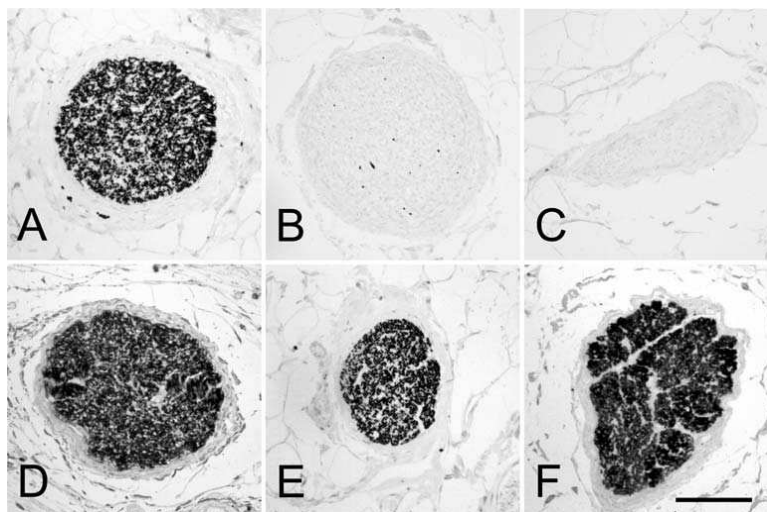


Fig. 11. Estudio inmuno-histoquímico de anticuerpos anti-tirosin hidroxilasa en pared anterior del ventrículo izquierdo, realizado en controles (A), EP (B), DCLw (C), AMS (D), PSP (E) y DA (F). Se observa deplección de las fibras nerviosas en EP y DCLw comparado con otras enfermedades neurodegenerativas¹⁵¹

A partir del año 2001, y en base a los resultados obtenidos en la EP, se empezó a proponer el estudio de la inervación simpática miocárdica con ¹²³I-MIBG en pacientes con DCLw para diferenciarla de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia. Yoshita et al.¹⁵² fueron los primeros en describir la utilidad de la gammagrafía miocárdica con ¹²³I-MIBG en 14 pacientes con DCLw y 14 con DA. Observaron una disminución estadísticamente significativa del ICM en los pacientes con DCLw respecto a

los pacientes con DA (fig.12 y 13), aunque no observaron relación entre el ICM y la duración de la enfermedad.

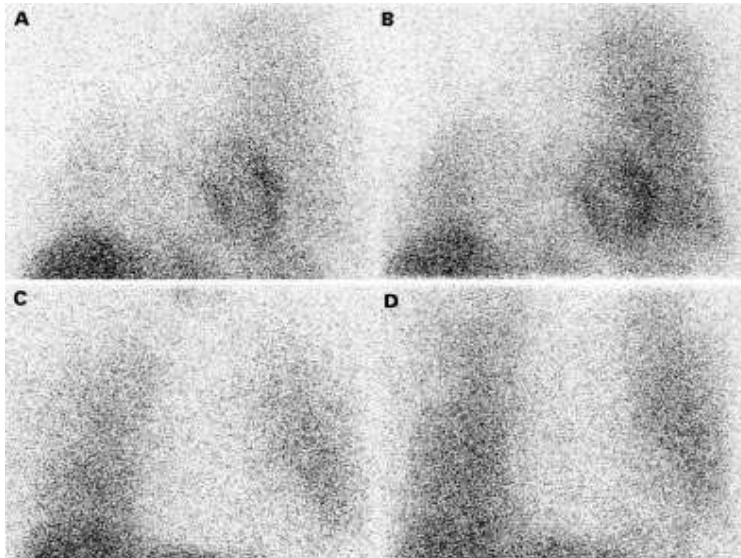


Fig. 12. Gammagrafía miocárdica en pacientes con DA (A: imagen precoz, B imagen tardía) y DCLw (C: imagen precoz, D: imagen tardía). En el paciente con DA se observa correcta captación miocárdica. En el paciente con DCLw se observa disminución de la captación miocárdica de $^{123}\text{I-MIBG}^{152}$.

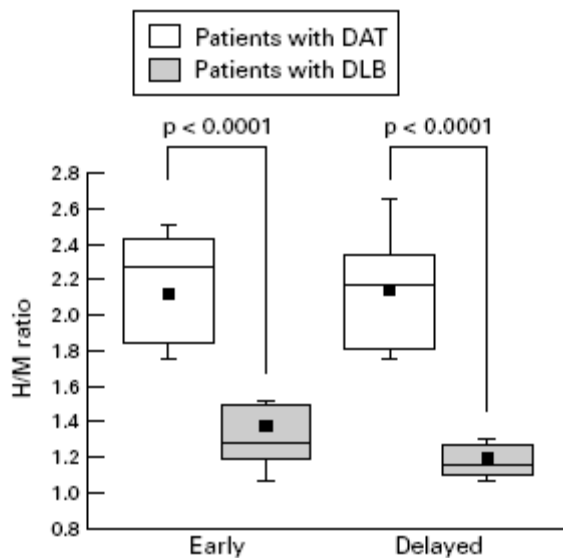
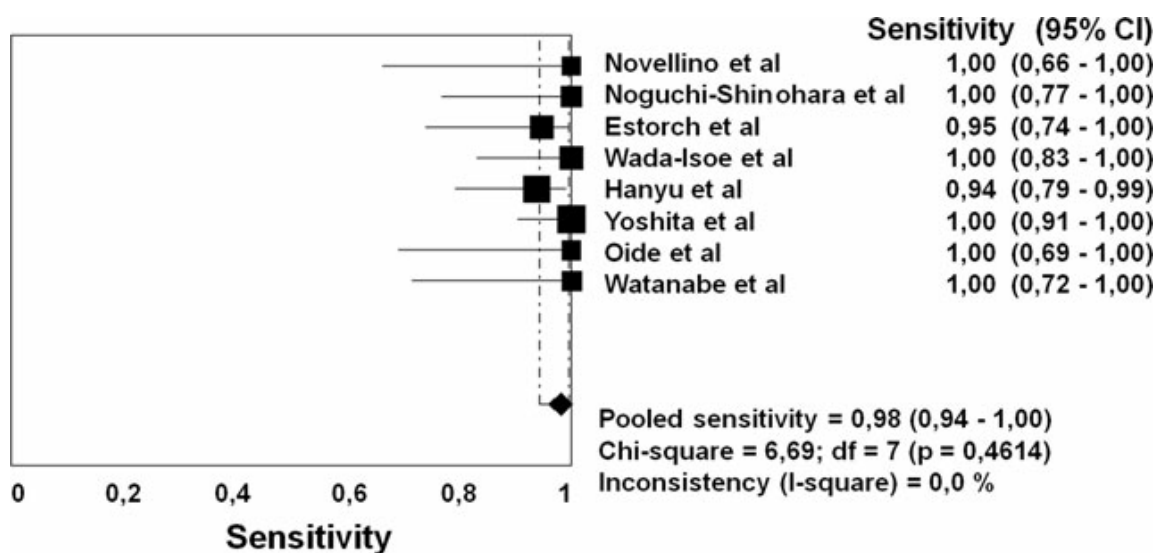


Fig. 13 Distribución del ICM (H/M ratio) precoz y tardío en pacientes con DA (DAT) y con DCLw (DLB) 152 .

Recientemente, Treglia et al¹⁵³ realizaron un metaanálisis de la utilidad de la gammagrafía miocárdica con $^{123}\text{I-MIBG}$ para el diagnóstico diferencial entre DCLw y otro tipo de demencias. Los criterios de inclusión fueron: (a) realización

de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG para diferenciar DCLw de otro tipo de demencias y (b) tamaño de muestra de más de cinco pacientes. Los criterios de exclusión fueron: (a) solapamiento de pacientes publicados (incluyendo el artículo más completo), (b) la gammagrafía miocárdica solamente realizada en pacientes con demencia no DCLw, (c) tamaño de muestra menor de seis pacientes con DCLw y (d) datos insuficientes para evaluar de nuevo la sensibilidad y la especificidad a partir de estudios individuales. Identificaron ocho estudios con un total de 346 pacientes con demencia (152 con DCLw y 194 con otro tipo de demencia). La sensibilidad de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG para la detección de la DCLw fue del 98% (CI 95%, 94-100%) y la especificidad para diferenciar entre DCLw y otro tipo de demencia fue del 94% (CI 95%, 90-97%), siendo el área bajo la curva del 0,99 (Figura 14), con lo que, la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG se presenta como una prueba adecuada para el diagnóstico diferencial entre DCLw y otro tipo de demencias con elevada sensibilidad y especificidad en pacientes con sospecha de DCLw.



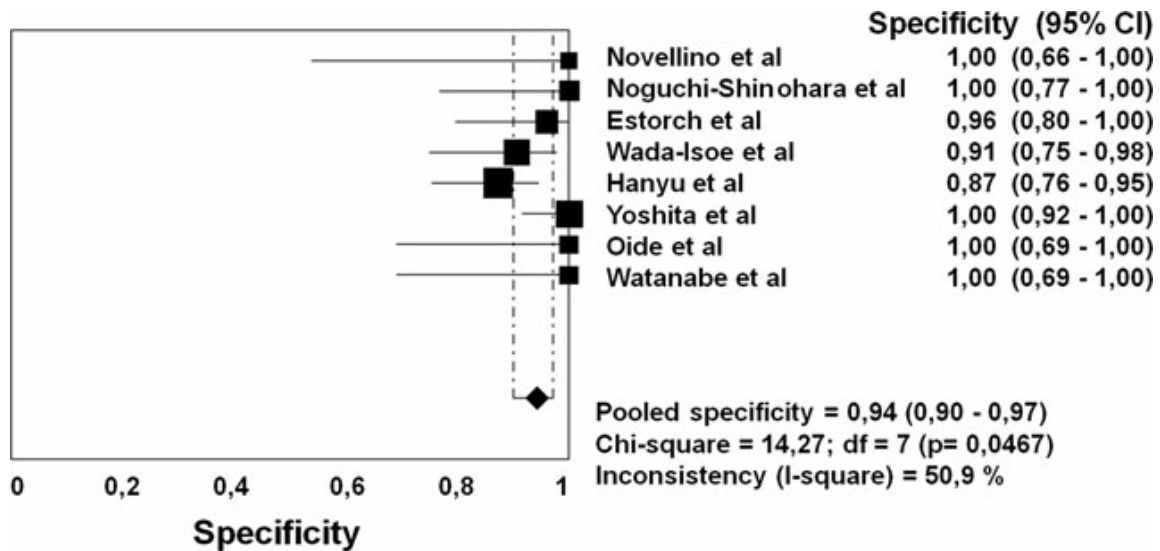


Fig 14: Diagramas de estudios individuales, que muestran la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía miocárdica con MIBG que incluyen los intervalos de confianza del 95%. El tamaño de los cuadrados indica el peso de cada estudio en el metaanálisis¹⁵³.

En los últimos criterios clínicos para el diagnóstico de la DCLw se incluyó como criterio de soporte la disminución de la inervación simpática cardíaca mediante la gammagrafía de inervación miocárdica con $^{123}\text{I-MIBG}$ ¹⁹. Posteriormente, el 4^o Taller de trabajo internacional de la DCLw y EPD (*4th International Workshop on DLC and PDD*) de 2009 debatió la utilidad de la gammagrafía miocárdica con $^{123}\text{I-MIBG}$, proponiendo su inclusión como criterio sugestivo de la DCLw¹⁵⁴.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La DCLw es la segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en ancianos después de la DA, observándose en un 10-15% de autopsias²¹. Clínicamente se manifiesta por demencia, fluctuación cognitiva, alucinaciones visuales recurrentes y parkinsonismo¹⁹. El déficit cognitivo generalmente afecta a la memoria, atención, función ejecutiva y ejecución visoespacial¹⁷. En estadios iniciales de la enfermedad los signos y síntomas que presentan los pacientes se solapan con otros tipos de demencia, siendo difícil diferenciar por clínica entre la DCLw y otros tipos de demencia, especialmente la DA. Aunque los Criterios de Consenso Clínico Internacionales permiten el diagnóstico *in vivo* de la DCLw con elevada especificidad, éstos presentan una sensibilidad limitada lo que hace que el diagnóstico definitivo de la DCLw sea *postmortem*^{63,105,155,156}. La importancia de un correcto diagnóstico inicial de la DCLw reside tanto en su manejo clínico como terapéutico. Cuando el grado de demencia es similar, se ha observado que los pacientes diagnosticados de DCLw tienen una mayor alteración funcional y peor calidad de vida que los pacientes con DA⁶³. Además, los pacientes con DCLw presentan buena respuesta a los inhibidores de la colinesterasa pero elevados efectos secundarios a los neurolépticos^{19,157}.

La MIBG es un análogo de la guanetidina que actúa como la NE, participando de sus mecanismos de incorporación y almacenamiento, quedando incorporada en las vesículas de las terminaciones nerviosas postganglionares presinápticas del sistema nervioso simpático cardíaco¹¹⁷. La gammagrafía de innervación miocárdica con ¹²³I-MIBG permite el análisis de la distribución e integridad del sistema nervioso simpático cardíaco^{117,127,136}. Este estudio consiste en la adquisición de imágenes planares de tórax a los 15 minutos (imagen precoz) y a las 4 horas (imagen tardía) de la administración del trazador, con posterior semicuantificación de la incorporación miocárdica del mismo mediante la obtención del ICM. La imagen precoz refleja la integridad de las terminaciones nerviosas presinápticas mientras que la imagen tardía refleja la integridad de la función neuronal^{132,158}. Se ha descrito que en la EP la presencia de CL en el plexo cardíaco produce una alteración de la innervación simpática miocárdica, lo que se traduce en una disminución de la captación de

^{123}I -MIBG a nivel cardíaco, mientras que en otras enfermedades que cursan con parkinsonismo la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG está conservada^{132,148,158}. Puesto que la DCLw es también una enfermedad por CL, se ha propuesto la utilización de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG para la diferenciación entre DCLw y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, especialmente con DA^{152,153,159}. En los últimos criterios clínicos internacionales de la DCLw¹⁹ aparece la disminución de la captación miocárdica de la ^{123}I -MIBG como criterio de soporte de la enfermedad.

Debido a los prometedores resultados de la gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG y a que es un método objetivo, fiable y de sencilla realización, el presente estudio pretende demostrar la utilidad de la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG en el diagnóstico inicial de la DCLw, para poder diferenciarla de otros tipos de enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, especialmente la DA, y así para realizar un correcto manejo clínico y terapéutico de estos pacientes.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

La DCLw es una enfermedad cuyo diagnóstico clínico se basa en Criterios de Consenso Clínico Internacionales. Debido al solapamiento de la clínica entre la DCLw y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, los Criterios de Consenso Clínico Internacionales presentan poca sensibilidad aunque elevada especificidad diagnóstica. Por este motivo el diagnóstico definitivo de la DCLw sólo se puede realizar *postmortem*. Es importante realizar un correcto diagnóstico temprano de la DCLw tanto para su manejo clínico como terapéutico.

Se ha descrito que los pacientes con EP presentan CL en el plexo cardíaco, lo que produce una alteración de la innervación miocárdica. La gammagrafía con ^{123}I -MIBG es un método no invasivo, sencillo de realizar y objetivo que da información de la innervación simpática. Los pacientes con EP presentan una disminución de la captación de ^{123}I -MIBG ya evidente en estadios iniciales de la enfermedad.

En la DCLw, debido a la similitud con la EP, es de esperar una disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG, lo que facilitaría la diferenciación entre DCLw y otro tipo de enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, en las que la captación de ^{123}I -MIBG está conservada.

OBJETIVOS

1. Confirmar la disminución de la captación miocárdica de la ^{123}I -MIBG en los pacientes con DCLw.
2. Determinar si existen diferencias significativas de captación miocárdica de ^{123}I -MIBG entre los pacientes con DCLw y los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, especialmente con la DA.
3. Determinar la existencia de correlación entre la alteración de la inervación simpática miocárdica y la alteración de la sustancia nigroestriatal presináptica en los pacientes con *probable* DCLw.
4. Determinar la existencia de correlación entre datos demográficos y clínicos con la alteración de la inervación simpática miocárdica en pacientes con *probable* DCLw.
5. Determinar la existencia de correlación entre datos demográficos y clínicos con la alteración de la sustancia nigroestriatal presináptica en pacientes con *probable* DCLw.
6. Confirmar la disminución del ICM precoz en la DCLw.
7. Determinar si existen diferencias significativas en el ICM precoz entre la DCLw y otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia.

INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

1. Estudio 1: Gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG en la diferenciación de DCLw y otras demencias neurodegenerativas

Trabajo: “Cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy bodies during life”

Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1636-41.

Factor de Impacto 2012: 5,114

1.1 Resumen

Se realizó gammagrafía con ^{123}I -MIBG a 65 pacientes con diagnóstico clínico de probable DCLw. Se comparó el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ con la evolución clínica.

Resultados:

- A los cuatro años el diagnóstico clínico se realizó en 44 pacientes: 19 DCLw, 12 DA, 5 Parkinson Plus (3 PSP y 2 AMS), 5 demencia frontal y 3 demencia vascular.
- EL $\text{ICM}_{4\text{h}}$ de los pacientes con DCLw estaba significativamente disminuido respecto al $\text{ICM}_{4\text{h}}$ de los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas con demencia.
- Se encontró un punto de corte para el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ de 1,36 para diferenciar DCLw de otras enfermedades neurodegenerativas con demencia, con una sensibilidad del 94% y una especificidad del 96%, siendo el área debajo de la curva ROC del 0,98.

Cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy bodies during life

Montserrat Estorch · Valle Camacho · Pilar Paredev ·
 Elisabet Rivera · Ato Rodríguez-Revelto ·
 Albert Flotats · Jaume Kulisevsky · Ignasi Carricó

Received: 3 March 2008 / Accepted: 24 April 2008 / Published online: 29 May 2008
 © Springer Verlag 2008

Abstract

Purpose: Differential diagnosis between dementia with Lewy bodies (DLB) and other neurodegenerative diseases with cognitive impairment represents a clinical challenge. Due to the overlapping of symptoms, the clinical diagnosis can be modified during the prolonged follow-up of these diseases. The purpose of this study was to assess the ability of cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging for early identification of DLB.

Materials and methods: Since January 2003, all patients with neurodegenerative diseases with cognitive impairment at their first visit at the Memory Unit and clinical criteria of DLB were consecutively recruited and underwent a cardiac ^{123}I -MIBG study. The heart-to-mediastinum ratio (HMR) and the washout rate (WR) of cardiac MIBG uptake were obtained.

Results: Sixty-five patients were included. After a clinical follow-up of 4 years, the progress of the disease procured a definite diagnosis in 44 (68%) patients: 19 DLB, 12 Alzheimer disease (AD), and 13 other neurodegenerative diseases with cognitive impairment. HMR was significantly decreased in DLB with respect to the other neurodegenerative diseases. WR was only significantly different between DLB and AD. The HMR cut-off point of 1.36 differentiated

DLB from the other dementias with a sensitivity of 94% and a specificity of 96% with an accuracy of 95%.

Conclusions: Cardiac MIBG imaging performed at the time of the first clinical diagnosis of DLB can help early clinical identification or exclusion of this disease.

Key words: Dementia with Lewy bodies · Alzheimer's disease ·

^{123}I -MIBG · Heart to mediastinum ratio · Washout rate

Introduction

Dementia with Lewy bodies (DLB) is the second most common cause of dementia after Alzheimer's disease (AD), involving 7% of the population older than 65 years and 30% of those aged over 80 years, with an estimated prevalence of 22% between patients diagnosed of dementia [1, 2]. However, DLB is often underdiagnosed, and its differential diagnosis from other neurodegenerative diseases with cognitive impairment remains a clinical challenge. At present, only International Consensus Criteria allow diagnosis of DLB during life [3]. Unfortunately, these criteria show limited accuracy when validated by autopsy [4, 5]. The importance of early diagnosis of DLB is based on the accelerate progression that currently worsens after an incorrect pharmacological management [6, 7].

In this study, we evaluated the ability of cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging for early identification of DLB in patients with neurodegenerative diseases with cognitive impairment. After a clinical follow-up of 4 years, the reliability of early cardiac MIBG imaging to differentiate between DLB and other neurodegenerative diseases with cognitive impairment in patients with clinical criteria of probable DLB has been assessed.

M. Estorch (✉) · V. Camacho · P. Paredev · E. Rivera ·
 A. Rodríguez-Revelto · A. Flotats · I. Carricó
 Department of Nuclear Medicine,
 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
 Autonomous University of Barcelona,
 C/ Sant Antoni M. Claret, 167 08025 Barcelona, Spain
 e-mail: m-estorch@saupn.cat

J. Kulisevsky
 Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
 Autonomous University of Barcelona,
 Barcelona, Spain

Materials and methods

Since January 2003, all patients with neurodegenerative diseases with cognitive impairment attended at the Memory Unit of the Department of Neurology and presenting with clinical international criteria of probable DLB were consecutively recruited for the study and underwent a cardiac ^{201}Tl -MIBG study. As reported in the International Consensus Guidelines and the third report of the DLB consortium, probable DLB was considered when two of three core features of this disease (fluctuating cognition, well-structured visual hallucinations, and/or motor symptoms of parkinsonism) were present [3, 8]. Patients with previous diseases known to alter cardiac sympathetic innervation (previous history of heart disease or diabetes mellitus) or patients taking medication that could impair cardiac MIBG uptake were excluded from the study [9]. Cognitive status of patients was measured by psychometric test including the Mini-Mental Status Examination (MMSE) [10]. During the follow-up, the score of MMSE (maximum = 30) was used to evaluate changes of cognitive status. The Institutional Ethical Committee approved the study, and before inclusion, written informed consent was obtained from patients or their caregivers.

Cardiac ^{201}Tl -MIBG imaging Thirty minutes after thyroid blockade by oral administration of 500 mg potassium perchlorate, 370 MBq of ^{201}Tl -MIBG (GE Healthcare Biosciences) was administered intravenously. Planar images of the thorax were acquired 15 min (15M) and 4 h (4H) after tracer injection. A large field of view gamma camera (GE Millennium Hawkeye V3) with a low-energy, parallel-hole, general purpose collimator linked to a dedicated computer was used for imaging with a 20% energy window centered on 159 keV ^{201}Tl photopeak. Planar images were acquired in anterior view of the thorax and stored in 128 × 128 image matrix.

Myocardial ^{201}Tl -MIBG activity was semi-quantified obtaining the heart-to-mediastinum ratio (HMR) and the myocardial washout rate (WR). HMR, obtained after drawing regions of interest (ROI) over the upper mediastinum and over the left ventricle on 15M and 4H planar images, was calculated by the formula: $\text{HMR} = \frac{\text{mean pixel counts of heart ROI}}{\text{mean pixel counts of mediastinum ROI}}$. In our laboratory, the normal HMR for patients older than 60 years is >1.56 [11].

WR, defined as percentage of change in myocardial activity from 15M to 4H images within the left ventricular ROI, was calculated by the formula: $\text{WR} = \left[\frac{\text{MC}_{15} - \text{MC}_{4H}}{\text{MC}_{15}} \right] \times 100\%$, where MC is myocardial counts after MIBG administration. Counts were corrected for ^{201}Tl decay and normalized for injected dose.

Statistical analysis The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) was used. Without autopsy (when this statistical analysis was performed, 97% of patients included in the study were alive), the final clinical diagnosis after 4 years follow-up was considered the "true" diagnosis, and the statistical analysis was based on it. Differences between groups of patients were evaluated by Wilcoxon's test for related data and by Mann-Whitney's test for unrelated data with parametric distribution. Correlations were evaluated by Spearman's rank test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to calculate the cut off point of the HMR_{4H} to differentiate between DLB and other neurodegenerative diseases with cognitive impairment. For qualitative data, results are expressed as percentage and, for quantitative data, as mean ± SD. Probability values <0.05 were considered significant.

Results

Sixty-five patients (30 males, 35 females; mean age 77 y; range 60–89 years) were included in the study. All patients presented with clinical criteria of probable DLB at inclusion. Seven patients showed three clinical core features of DLB and 58 two: 23 fluctuating cognition and visual hallucinations, 22 fluctuating cognition and parkinsonism, and 13 visual hallucinations and parkinsonism. After a clinical follow-up of 4 years, the progress of disease presented a definite clinical diagnosis in 44 (68%) patients as follows: 19 patients were DLB, 12 AD, 5 Parkinson-Plus (3 progressive supranuclear palsy and 2 multiple system atrophy), 5 frontal dementia, and 3 vascular dementia. At

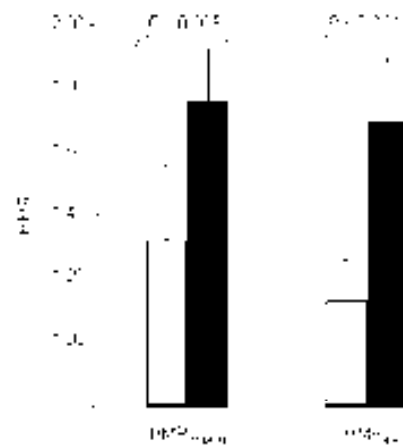


Fig. 1 HMR_{15M} and HMR_{4H} of patients clinically characterized as DLB (n=19) (solid bars) and of patients clinically characterized as other neurodegenerative diseases with cognitive impairment (n=25) (hatched bars)

Table 1 Heart-to-mediastinum ratio, washout rate, and Mean Myocardial Strain Examination for each group of patients

Group	HMR ₃₀	HMR ₄₅	WR	MMSF
DLB	1.56±0.25	1.16±0.17	34±10	18±7
AD	1.76±0.20*	1.75±0.26*	22±9*	18±7
PPLP	1.76±0.23**	1.76±0.11*	14±6	22±3
LD	1.66±0.13**	1.66±0.15**	22±10	15±11
VD	1.57±0.17***	1.56±0.21**	35±12	20±3

HMR₃₀ Heart-to-mediastinum ratio obtained 15 min after MIBG administration, HMR₄₅ Heart-to-mediastinum ratio obtained 45 min after MIBG administration, WR washout rate, MMSF Mini-Mental Status examination, DLB dementia with Lewy bodies, AD Alzheimer's disease, PPLP frontal dementia, PPLP+ Parkinson-Plus, LD vascular dementia
 *P<0.05
 **P<0.01
 ***P<0.05

present, 63 of 65 patients included in the study are alive. The absence of autopsy is an unresolved limitation of study.

HMR was significantly decreased in DLB with respect to the other neurodegenerative diseases with cognitive impairment: HMR₃₀ was 1.31±0.25 vs. 1.75±0.19 (P=0.005), and HMR₄₅ was 1.26±0.23 vs. 1.71±0.21 (P=0.002) (Fig. 1).

Results obtained from quantification of myocardial MIBG activity for each group of clinically characterized patients are listed in Table 1. HMR₃₀ and HMR₄₅ were significantly decreased in DLB with respect to the other groups of patients, including AD (Fig. 2). Moreover, and

except for Parkinson-Plus, WR was increased in all groups of patients, but it was significantly different only between DLB and AD. MMSF was not significantly different between groups of patients (Table 1).

The HMR₃₀ cut off point = 1.36 differentiated DLB from the other neurodegenerative diseases with cognitive impairment with a sensitivity of 94% and a specificity of 96%, being the area under ROC curve of 0.98 (Fig. 3). One patient diagnosed of DLB had normal HMR (1.54; false negative), and the other one diagnosed of vascular dementia had decreased HMR (1.34; false positive). In this way, the cut off point of 1.36 was able to diagnose correctly 42 of 44 patients, providing an accuracy of 95% to diagnose DLB by cardiac MIBG imaging (Fig. 4). The positive predictive value of HMR₃₀ for early identification of DLB was 94%, whereas the negative predictive value for early exclusion of this disease was 96%.

Discussion

An early and accurate diagnosis of different types of neurodegenerative diseases with cognitive impairment is important for the treatment and management of patients. Patients with DLB suffer specific symptoms, impairments, and functional disabilities that differ from those of the other diseases with cognitive impairment. Treatment with neuroleptic agents can provoke severe neuroleptic sensitivity reactions associated with increased morbidity and mortality [6]. On the other hand, treatment with cholinesterase

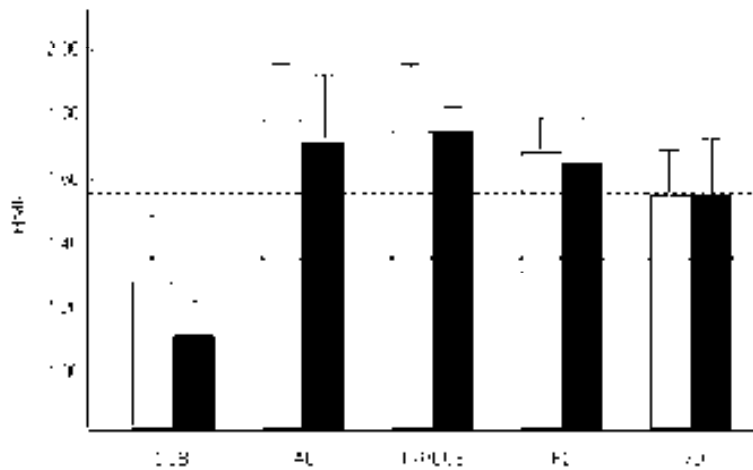


Fig. 2 HMR of patients clinically characterized as DLB, Alzheimer's disease, Parkinson-Plus, frontal dementia and vascular dementia after a cardiac follow up of 4 years. Significant decrease of HMR was observed in DLB with respect to the other groups of patients. The dashed line indicates the HMR = 1.36 that is the normal value for patients older than 60 years according to our laboratory. The

columns (black line) indicates the HMR₃₀ cut off point = 1.36. The white columns correspond to HMR₃₀ and the black columns to HMR₄₅. DLB dementia with Lewy bodies, AD Alzheimer's disease, PPLP+ Parkinson-Plus, LD frontal dementia, VD vascular dementia

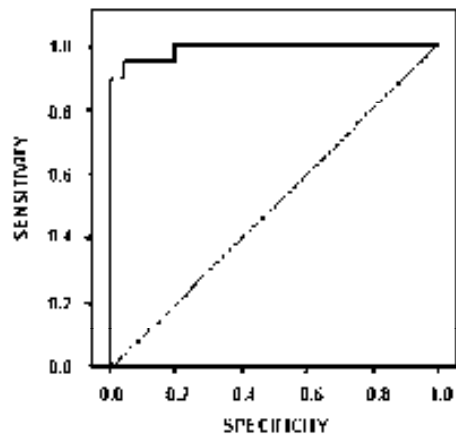


Fig. 3 Receiver-operating characteristic (ROC) analysis using the IADR criteria (sensitivity = 0.96)

inhibitors is well tolerated and substantially improves cognitive and neuropsychiatric symptoms. Differential clinical diagnosis between neurodegenerative diseases with cognitive impairment frequently represents a challenge for clinicians because of overlapping clinical symptoms. At present, the diagnosis of these diseases during life can be obtained only by applying the clinical criteria proposed by international guidelines. Alpha-synuclein study has increased the sensitivity of International Clinical Criteria, providing a more accurate post mortem diagnosis of these diseases [5].

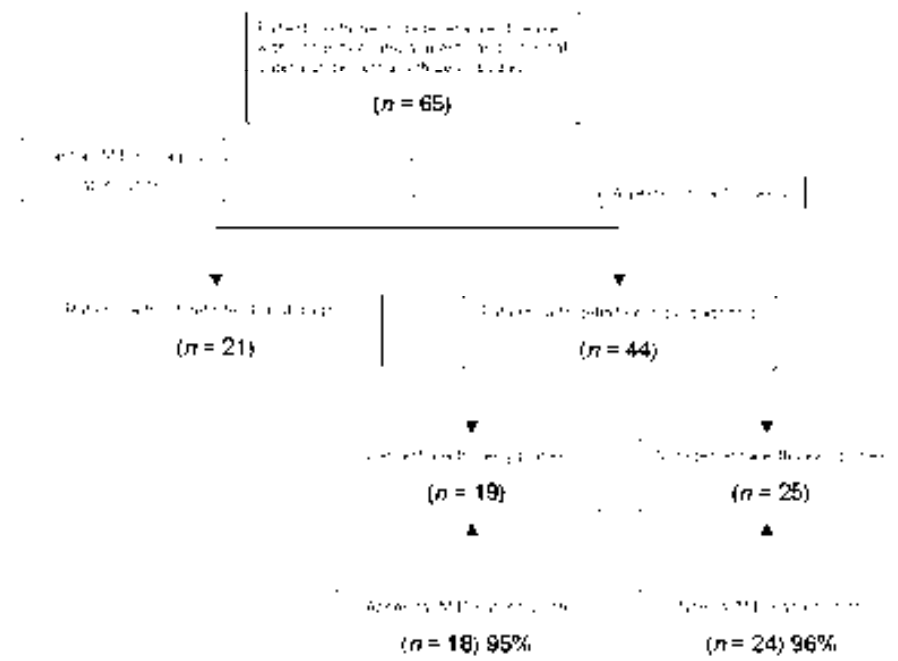
Normal cardiac MIBG imaging demonstrates integrity of postganglionic presynaptic sympathetic system, whereas

reduced MIBG uptake correlates with sympathetic dysfunction and precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia [12]. In Parkinson's disease, cardiac MIBG uptake is globally decreased [13-20]. Autopsies of patients with Parkinson's disease show more neuronal loss where concentration of Lewy bodies is more elevated, in both central and peripheral autonomic systems. This could be the reason for the severe and specific decrease of cardiac MIBG uptake since the early stages of the disease, in relation to the presence of Lewy bodies in cardiac neurons [15, 21].

Because of the similarity between Parkinson's disease and DLB, both diseases with Lewy bodies, the utility of cardiac MIBG imaging to provide the differential diagnosis between DLB and AD has been reported [22-28]. These studies have shown decreased cardiac MIBG uptake in DLB, whereas cardiac tracer uptake appears normal or near normal in AD. Moreover, these findings are not related to autonomic failure with impaired cardiac MIBG in DLB with parkinsonism and in DLB without parkinsonism as well [26, 29].

Until now, cardiac MIBG studies have been preferentially focused on the diagnosis between DLB and AD instead of the diagnosis between DLB and other non-AD neurodegenerative diseases with cognitive impairment [30]. The present study shows the utility of cardiac MIBG study for early identification of DLB, supporting the initial clinical diagnosis and helping the differential diagnosis between diseases with cognitive impairment. IADR_{DLB}, which represents the strict intraneuronal MIBG uptake, is

Fig. 4 Flow chart of patients included in the study. Sixty-five patients with neurodegenerative diseases with cognitive impairment and presenting with clinical international criteria of dementia with Lewy bodies (DLB) were included. During 4 years follow-up, 44 of them were eventually characterized as DLB or non-DLB. Cardiac ¹²³I-MIBG imaging performed at the moment of first clinical visit at the Memory Unit during period covered by IS or IS-195 in patients with DLB and 24 or 25 (96%) patients with non-DLB



shown as a useful tool to characterize DLB and to differentiate it from other neurodegenerative diseases with cognitive impairment including AD. The cut-off point of 1.36 offers a high accuracy for cardiac MIBG imaging for early identification of DLB, being able to exclude this disease, with a negative predictive value of 96%, after the first clinical visit at the Memory Unit.

Related to the neuronal dysfunction present in Lewy body diseases, the capacity to retain MIBG in cardiac sympathetic nerve terminals is reduced, and MIBG spill-over is enhanced [29]. This finding could explain the increase of WR observed in our study. WR was increased in all groups of patients, except in Parkinson-Plus, but it was only significantly different between DLB and AD, suggesting that this variable could be also useful for the differential diagnosis between these diseases. In our knowledge, only one recent study has proposed WR to distinguish DLB from AD, showing a cut-off point of 23.6 that offers a sensitivity of 84% and a specificity of 83% [26].

Structural and functional neuroimaging studies are useful to diagnose DLB during life. Functional single-photon emission computed tomography (SPECT) studies of brain perfusion [31–33] and positron emission tomography studies of brain metabolism [34, 35] show reduced tracer uptake in the occipital cortex without occipital atrophy as a characteristic finding for DLB. However, the sensitivity of these studies to provide differential diagnosis between DLB and AD is moderate due to the overlap of findings [36]. Conversely, dopamine transporter imaging offers information of presynaptic neuronal status of striatum and is useful to provide differential diagnosis between DLB and AD [37]. A phase III multicenter study reported a sensitivity of 77% and a specificity of 90%, with an overall diagnostic accuracy of 85%, for dopamine transporter imaging to provide DLB diagnosis [38]. A study performed over 10 years, comparing clinical diagnosis, dopamine transporter imaging, and autopsy of 20 patients who died during this period, shows a sensitivity of 88% and a specificity of 100% for striatal study to diagnose DLB, whereas for clinical diagnosis, the sensitivity was 75% and the specificity 42% [39].

It has been recently reported that the use of combined brain perfusion 123 I-iodoamphetamine SPECT and cardiac MIBG study can offer identification of patients with DLB, especially in possible DLB when occipital blood flow is not decreased [40]. In this series, cardiac MIBG uptake was significantly decreased in 92% of patients with probable DLB, whereas it was decreased only in 33% of patients with possible DLB. These results emphasize the difficulty of clinical diagnosis of DLB based upon only one clinical feature of the disease because of the overlapping of symptoms between different neurodegenerative diseases with cognitive impairment.

Conclusion

Cardiac MIBG imaging allows early identification of DLB from other neurodegenerative diseases with cognitive impairment, being the cardiac adrenergic activity severely impaired in DLB. This is confirmed after a clinical follow-up of 4 years. Therefore, cardiac MIBG imaging performed at first visit to the Memory Unit could help appropriate clinical identification or exclusion of DLB, providing a correct differentiation between probable DLB and other neurodegenerative diseases with cognitive impairment during life. Moreover, cardiac MIBG imaging could be particularly useful in the differentiation between DLB and AD. An advantage of cardiac MIBG study over other functional studies is the short acquisition time and comfortable planar imaging, which is appreciated by patients and their caregivers. Randomized controlled multicenter clinical trials should confirm these results.

Acknowledgements This work was partially supported by the grant of *Investigación Científica* (PG2005) of the Ministerio de Sanidad, Consumo, Spain.

Authors are grateful to patients included in the study and to their caregivers.

References

- Meslegh JG, Martinez J, Van der Lely, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3:19–26.
- Rahkoner E, Pilonen S, Kivisaari M, Soininen S, Valonen A, Valamo P, Suvisaari R. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;74:720–4.
- Meslegh JG, Galasko D, Koskela S, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium for DLB international workshop. *Neurology*. 1999;47:1113–24.
- Leiss C, Barker WW, Garrner K, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy verified sample. *Int Geriatr Psychiatry*. 1999;14:526–33.
- Meslegh JG, Ballard C, Levy RL, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54:1950–8.
- Meslegh JG, Leffman A, Perry RH, Thomson R, Perry E. Neuro-epitax series of 100 patients with senile dementia with Lewy bodies. *BMJ*. 1992;305:673–8.
- Meslegh JG, De Ser L, Spina P, et al. Efficacy of registration in dementia with Lewy bodies: a randomized, multicenter, placebo-controlled, international study. *Lancet*. 2007;356:2031–4.
- Meslegh JG, DeSerre LW, Lewis J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
- Bonifantini F, Akidion C, Bacco RP, et al. 123 I-TM201-01 Single-photon emission computed tomography procedure guidelines for brain perfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1122–9.
- Costello M, Frost J, Sij, M, High P. A functional state of a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1978;12:189–98.

11. Yoshida M, Uchida T, Ikeda T, Uemura T, Uemura T, Uemura T. Myocardial adrenergic innervation: metaiodobenzylguanidine (123I) uptake relative to age. *J Nucl Cardiol* 1998;2:129–32.
12. Okano S, Arimura T, Hori Y, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:583–5.
13. Okano S, Ozawa E, Sakabe S, Sugimoto J, Mizusawa H. (123I) metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189–94.
14. Blaine S, Reinhardt M, Schatzler R, Radek A, Lacking UH. Cardiac uptake of (123I)MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020–5.
15. Loh J, Nakamura K, Hwang JH, et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure as heart rate variability and disease severity. *Ann J Nucl Med* 2009;27:666–73.
16. Grubb J, Bretz-Gambino C, Galanos C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy as a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:890–7.
17. Saito S, Hirose C, Sakai K, et al. Cardiac (123I)MIBG scintigraphy correlates the disease severity and phenotype of PD. *J Neuro Sci* 2009;220:105–11.
18. Loh J, Yoshida M, Yamada M, Itohara S. Significance of (123I)MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders. It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004;3:453–61.
19. Nagayama H, Hiramatsu M, Ueda M, Nagashima J, Katsuyama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:246–51.
20. Uka H, Maruta S, Yoshitaka M, Maruta M, Omotoh S, Inoue K. Cardiac autonomic dysfunction in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 2006;113:221–7.
21. Takasu H, Nishida T, Maruta H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71–7.
22. Wakabayashi H, Ueda T, Katsuyama Y, et al. Cardiac (123I) metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:781–3.
23. Yoshida M, Loh J, Yamada M. A critical role for (123I)MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;72:583–8.
24. Oike T, Tokuda T, Morise M, et al. Specificity of (123I) metaiodobenzylguanidine (123I)MIBG myocardial scintigraphy in differentiating between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Intern Med* 2003;42:889–90.
25. Haray H, Shimizu S, Haray K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and (123I)MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Ann J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:248–53.
26. Yoshida M, Loh J, Yokoyama S, et al. Value of (123I)MIBG radioreceptors in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 2006;66:1886–4.
27. Yoshida M, Umehiko Y, Umetani J, et al. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: differential diagnosis by cardiac sympathetic innervation MIBG imaging. *Rev Esp Med Nucl* 2006;24:226–35.
28. Urayama H, Shimizu S, Haray K, et al. The role of (123I) metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:379–84.
29. Nishitani K, Ohno M, Kawada S, Okumura Y. Retarded cardiac uptake and enhanced washout of (123I)MIBG in pure autonomic failure occurs concurrently with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2006;47:1099–101.
30. Haray H, Shimizu S, Haray K, et al. The role of (123I) metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:379–84.
31. Yoshida M, Furusaki JU, Phillips A, et al. Oxygenated hemoglobin on SPECT in dementia with Lewy bodies and AD. *Neurology* 2001;56:647–9.
32. Asgarian J, Madh J, Brunot-Ross J, Pavesi-Selvaraj S, Saitan B, Gustaf H. Value of 99mTc-ECD SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Ann J Nucl Med* 2002;29:1342–8.
33. Mizuno S, Tamaki H, Kanetsuka T, Iwamoto I, Kuzuhara S, Aiso K. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:25–30.
34. Ichi K, Imamura T, Sasaki M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;51:125–30.
35. Koeppe RA, Gilman S, Jishi A, et al. 18F-DHAP and 18F-FDG PET measures in differentiating dementias. *J Nucl Med* 2005;46:936–44.
36. Schein PM, Goldman SA, Fowler JD, Loring JS, Holmes C. Limitations of the HMPAO SPECT examinations of presymptomatic patients in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin Pract* 2007;28:451–6.
37. Walker Z, Costa DJ, Walker RWJ, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134–40.
38. Messa JB, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with (123I)β-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III multicentre study. *Lancet Neurol* 2007;6:605–13.
39. Walker Z, Jones E, Walker RW, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, PET, SPECT, imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:179–81.
40. Ichi K, Iwamoto T, Maruta H, et al. Evaluation of relative of passive dementia with Lewy bodies using (123I)MIBG brain perfusion SPECT, (123I)MIBG, and (123I)MIBG myocardial SPECT. *J Nucl Med* 2001;48:1641–50.

2. Estudio 2: Gammagrafía de inervación miocárdica y SPECT cerebral de transportadores de la dopamina en pacientes con probable DCLw.

Trabajo: “Cardiac sympathetic impairment parallels nigrostriatal degeneration in Probable Dementia with Lewy Bodies”

Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:476-83.

Factor de impacto 2012: 1,918

2.1 Resumen

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes con el diagnóstico clínico de *probable* DCLw. A todos ellos se les realizó una gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG y un SPECT cerebral de transportadores de la dopamina con ^{123}I -FP-CIT. Se calculó el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ y la captación de ^{123}I -FP-CIT en ganglios basales. Se correlacionaron ambas pruebas entre sí, y con los datos demográficos y clínicos que presentaban los pacientes. Asimismo la captación de ^{123}I -FP-CIT se correlacionó con un grupo control.

Resultados:

- La captación miocárdica de ^{123}I -MIBG estaba disminuida en 23 de 28 pacientes.
- La captación de ^{123}I -FP-CIT en ganglios basales estaba significativamente reducida en los pacientes con DCLw comparado con el grupo control. Todos los pacientes con un $\text{ICM}_{4\text{h}}$ reducido presentaban disminución de la captación de ^{123}I -FP-CIT en ganglios basales.
- Se encontró una correlación elevada entre del $\text{ICM}_{4\text{h}}$ y la captación de ^{123}I -FP-CIT en ganglios basales ($r: 0,6, p < 0,005$).
- Solamente se encontró correlación entre la existencia de parkinsonismo y el grado de captación de ^{123}I -FP-CIT en ganglios basales.

12 patients with mild AD, 50 with moderate AD, and 10 with severe AD, as determined by the clinical judgment of the assessors. The final diagnosis of mild AD, moderate AD, or severe AD was based on the clinical judgment of the assessors. The impact of the disease on the quality of life of the AD patients was assessed using the ADL instrument with a total score ranging from 0 (no disability) to 100 (total disability).

Medication was managed by the AD patients and a caregiver and type of medication was recorded. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

Materials and methods

Patients

Twenty-four patients with probable AD (15 males; mean age 84.77 ± 3.66 years; range

74–90 years) were retrospectively recruited in this study between November 2009 and July 2010. They were evaluated in the Neurology Department of the Hospital General de México at the University of Mexico with expertise in neurogeriatrics. The assessors were AD patients underwent a clinical MMSE, caregiver rating, and a PPD/SPECT. The mean age of the AD patients was 84.77 years. Demographic data collected included age, gender, presence of comorbidities, dyslipidemia, and total cholesterol. Most patients underwent cognitive and psychological evaluation that included Mini-Mental State Examination (MMSE), Blessed Dementia Rating Scale (BDR), Nearing Test (phenomenon and semantic), Folstein's "Global Deterioration Scale," and the "Geriatric Depression Scale." The PPD/SPECT was performed by a trained geriatrician. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function. The MMSE score was used as a measure of global cognitive function.

1997; 1998; 1999; 2000; 2001; 2002).

1999-2002

2.1.1.1. *Essential tremor*

Patients (n=10) with probable or definite bilateral essential tremor were recruited from the neurology clinic at the University of Toronto. All patients were assessed at a later date and started on 50 mg of propranolol.

EMG (intramuscularly inserted) of the left and right upper arm (deltoid and biceps brachii) was recorded bilaterally and stored on a computer for later analysis. The data were analysed by a dedicated neurophysiologist. The data analyses were completed in 1999. A total of 10 patients were included (25x120 min recordings, with 10 min of instructions at the beginning). The VIB, SPIC, F and non-F period were analysed and the MP9 uptake of ¹¹¹In was determined.

After a wash-out period of approximately 20 days, a patient was classified as responder if the MP9 uptake in the post-treatment images (the last 10 min) was significantly higher than the pre-treatment (the first 10 min) as follows:

$$\frac{\text{MP9 uptake}_{\text{post}} - \text{MP9 uptake}_{\text{pre}}}{\text{MP9 uptake}_{\text{pre}}} > 0.25$$

In our laboratory, the normal VIB in patients older than 60 years is of 5.0.

2.1.1.2. *SPIC*

The endotracheal tube was fixed to the mouth by an insert and inflated with gas in our device (3.5 ml) at a flow rate of 10 l/min. The SPIC acquisition was performed by a dedicated neurophysiologist using a 180 MHz ¹¹¹In PET/CT scanner. The data were analysed using a dedicated software (Intra-MS) by the PET/CT scanner equipped with a computer. The data files were acquired from a separate computer and were stored on a hard disk.

The VIB spaced procedure was performed in 10 patients and using 120x120 min scans. The VIB and non-F period of 180 min of the acquisition was performed using a 10 min wash-out period. The pre-treatment data were analysed by a neurophysiologist.

A standard template of regions of interest (ROI) for the data was set. In each slice, a series of three oblique slices that contained the highest striatal count rate (the uptake) was chosen as a reference region and was used to assess the specific binding. The specific binding ratios were determined as follows:

$$\frac{\text{ROI}_{\text{post}} - \text{ROI}_{\text{pre}}}{\text{ROI}_{\text{pre}}} > 0.25$$

Specific binding ratios were obtained and compared with a control group. This control group con-

sisted of 10 patients with Essential Tremor (4 males, 6 females, mean age 60.7 ± 8 years, range 55-89 years), assuming that in these patients there is no important compensation in order to compensate the probable DB from essential tremor. The PET binding ratio (range 0.07-0.27) post-treatment was obtained with a sensitivity of 1.5% and a specificity of 92.5% (see the method in the next section).

Statistical analysis

The Statistical Package for the Sciences (SPSS version 17.0) Windows was used. The Student's test was performed for the MP9 and FPCH binding in basal ganglia in the presence and in the absence of absence of motor symptoms of DB. Pearson's correlation test was used to determine the relationship between the MP9 uptake and FPCH binding in the same patients. The statistical tests were performed using a significance level of 0.05. The results are reported as mean ± SD and expressed as percentage and the appropriate data as mean ± SD. The p-values are considered significant.

Results

Two groups of control patients were recruited (n=20). The MP9 uptake of control patients at the PET/CT scanner (PET) was significantly lower than the MP9 uptake of patients with DB.

The MP9 uptake in patients with probable DB was significantly lower than the age-matched control group (consisted of patients with Essential Tremor) (2.04 ± 0.17 vs 2.76 ± 0.28, p=0.003).

The FPCH binding in the basal ganglia in patients with probable DB was significantly lower than in the age-matched control group (consisted of patients with Essential Tremor) (2.04 ± 0.17 vs 2.76 ± 0.28, p=0.003).

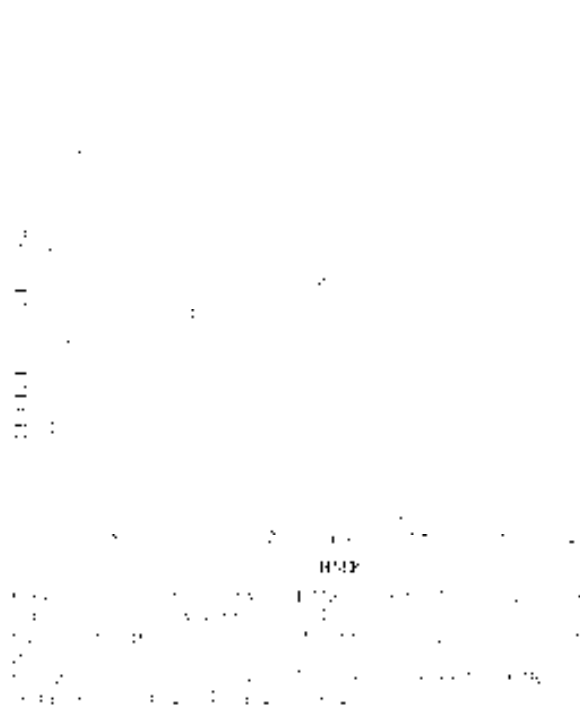
We also examined the relationship between VIB uptake and FPCH uptake in the basal ganglia. There is a significant correlation between the VIB and FPCH binding in the basal ganglia in the 10 patients with Essential Tremor (SPIC) (correlation coefficient of the MP9 uptake). There were 3 probable DB patients showing both a low MP9 and FPCH uptake and who had a motor symptomatology (six clinical or neuropsychological features) or duration of symptoms not the rest of patients.

We also assessed the relationship between VIB and FPCH binding in basal ganglia and clinical fea-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

ESTADO DE CUENTAS DE RESULTADOS		EJERCICIOS 2016 Y 2017		MONEDAS NACIONALES	
	2016	2017	2016	2017	2017/2016
INGRESOS					
INGRESOS POR VENTAS DE BIENES Y SERVICIOS	1.234.567	1.345.678	1.234.567	1.345.678	109,0
INGRESOS POR RENTAS DE BIENES	123.456	134.567	123.456	134.567	109,0
INGRESOS POR RENTAS DE SERVICIOS	234.567	245.678	234.567	245.678	104,7
INGRESOS POR DIVIDENDOS	34.567	45.678	34.567	45.678	131,0
INGRESOS POR INTERES	45.678	56.789	45.678	56.789	124,3
INGRESOS POR OTROS	56.789	67.890	56.789	67.890	121,3
INGRESOS POR OTROS	67.890	78.901	67.890	78.901	116,2
INGRESOS POR OTROS	78.901	89.012	78.901	89.012	112,8
INGRESOS POR OTROS	89.012	90.123	89.012	90.123	101,2
INGRESOS POR OTROS	90.123	101.234	90.123	101.234	112,3
INGRESOS POR OTROS	101.234	112.345	101.234	112.345	110,9
INGRESOS POR OTROS	112.345	123.456	112.345	123.456	109,9
INGRESOS POR OTROS	123.456	134.567	123.456	134.567	109,0
INGRESOS POR OTROS	134.567	145.678	134.567	145.678	108,2
INGRESOS POR OTROS	145.678	156.789	145.678	156.789	107,6
INGRESOS POR OTROS	156.789	167.890	156.789	167.890	107,1
INGRESOS POR OTROS	167.890	178.901	167.890	178.901	106,6
INGRESOS POR OTROS	178.901	189.012	178.901	189.012	105,7
INGRESOS POR OTROS	189.012	190.123	189.012	190.123	100,6
INGRESOS POR OTROS	190.123	201.234	190.123	201.234	105,8
INGRESOS POR OTROS	201.234	212.345	201.234	212.345	105,5
INGRESOS POR OTROS	212.345	223.456	212.345	223.456	105,2
INGRESOS POR OTROS	223.456	234.567	223.456	234.567	105,0
INGRESOS POR OTROS	234.567	245.678	234.567	245.678	104,7
INGRESOS POR OTROS	245.678	256.789	245.678	256.789	104,5
INGRESOS POR OTROS	256.789	267.890	256.789	267.890	104,3
INGRESOS POR OTROS	267.890	278.901	267.890	278.901	104,1
INGRESOS POR OTROS	278.901	289.012	278.901	289.012	103,9
INGRESOS POR OTROS	289.012	290.123	289.012	290.123	103,8
INGRESOS POR OTROS	290.123	301.234	290.123	301.234	103,8
INGRESOS POR OTROS	301.234	312.345	301.234	312.345	103,8
INGRESOS POR OTROS	312.345	323.456	312.345	323.456	103,8
INGRESOS POR OTROS	323.456	334.567	323.456	334.567	103,4
INGRESOS POR OTROS	334.567	345.678	334.567	345.678	103,3
INGRESOS POR OTROS	345.678	356.789	345.678	356.789	103,2
INGRESOS POR OTROS	356.789	367.890	356.789	367.890	103,1
INGRESOS POR OTROS	367.890	378.901	367.890	378.901	103,0
INGRESOS POR OTROS	378.901	389.012	378.901	389.012	102,9
INGRESOS POR OTROS	389.012	390.123	389.012	390.123	102,9
INGRESOS POR OTROS	390.123	401.234	390.123	401.234	102,9
INGRESOS POR OTROS	401.234	412.345	401.234	412.345	102,9
INGRESOS POR OTROS	412.345	423.456	412.345	423.456	102,8
INGRESOS POR OTROS	423.456	434.567	423.456	434.567	102,8
INGRESOS POR OTROS	434.567	445.678	434.567	445.678	102,8
INGRESOS POR OTROS	445.678	456.789	445.678	456.789	102,8
INGRESOS POR OTROS	456.789	467.890	456.789	467.890	102,7
INGRESOS POR OTROS	467.890	478.901	467.890	478.901	102,7
INGRESOS POR OTROS	478.901	489.012	478.901	489.012	102,7
INGRESOS POR OTROS	489.012	490.123	489.012	490.123	102,7
INGRESOS POR OTROS	490.123	501.234	490.123	501.234	102,7
INGRESOS POR OTROS	501.234	512.345	501.234	512.345	102,7
INGRESOS POR OTROS	512.345	523.456	512.345	523.456	102,7
INGRESOS POR OTROS	523.456	534.567	523.456	534.567	102,7
INGRESOS POR OTROS	534.567	545.678	534.567	545.678	102,7
INGRESOS POR OTROS	545.678	556.789	545.678	556.789	102,7
INGRESOS POR OTROS	556.789	567.890	556.789	567.890	102,7
INGRESOS POR OTROS	567.890	578.901	567.890	578.901	102,7
INGRESOS POR OTROS	578.901	589.012	578.901	589.012	102,7
INGRESOS POR OTROS	589.012	590.123	589.012	590.123	102,7
INGRESOS POR OTROS	590.123	601.234	590.123	601.234	102,7
INGRESOS POR OTROS	601.234	612.345	601.234	612.345	102,7
INGRESOS POR OTROS	612.345	623.456	612.345	623.456	102,7
INGRESOS POR OTROS	623.456	634.567	623.456	634.567	102,7
INGRESOS POR OTROS	634.567	645.678	634.567	645.678	102,7
INGRESOS POR OTROS	645.678	656.789	645.678	656.789	102,7
INGRESOS POR OTROS	656.789	667.890	656.789	667.890	102,7
INGRESOS POR OTROS	667.890	678.901	667.890	678.901	102,7
INGRESOS POR OTROS	678.901	689.012	678.901	689.012	102,7
INGRESOS POR OTROS	689.012	690.123	689.012	690.123	102,7
INGRESOS POR OTROS	690.123	701.234	690.123	701.234	102,7
INGRESOS POR OTROS	701.234	712.345	701.234	712.345	102,7
INGRESOS POR OTROS	712.345	723.456	712.345	723.456	102,7
INGRESOS POR OTROS	723.456	734.567	723.456	734.567	102,7
INGRESOS POR OTROS	734.567	745.678	734.567	745.678	102,7
INGRESOS POR OTROS	745.678	756.789	745.678	756.789	102,7
INGRESOS POR OTROS	756.789	767.890	756.789	767.890	102,7
INGRESOS POR OTROS	767.890	778.901	767.890	778.901	102,7
INGRESOS POR OTROS	778.901	789.012	778.901	789.012	102,7
INGRESOS POR OTROS	789.012	790.123	789.012	790.123	102,7
INGRESOS POR OTROS	790.123	801.234	790.123	801.234	102,7
INGRESOS POR OTROS	801.234	812.345	801.234	812.345	102,7
INGRESOS POR OTROS	812.345	823.456	812.345	823.456	102,7
INGRESOS POR OTROS	823.456	834.567	823.456	834.567	102,7
INGRESOS POR OTROS	834.567	845.678	834.567	845.678	

Fig. 1. Axiom of the study design.



tion of DLB. We did not find significant differences between lower values of FP-CIT and higher values of putamen striatal 18 F-DOPA uptake. Nevertheless, we did find any correlation between FP-CIT and FP-CIT binding in putamen and correlation of striatal 18 F-DOPA uptake and neuropsychological examination.

Discussion

In this study, we assessed the relationship between striatal MDPG uptake and FP-CIT binding in basal ganglia in patients with probable DLB.

Cardiac MDPG as a tracer

Cardiac MDPG scintigraphy is a technique that reflects myocardial sympathetic function and a non-invasive central MDPG uptake is related to cardiac sympathetic denervation. Cardiac MDPG scintigraphy is used in a variety of clinical situations, such as coronary artery disease, cardiac pathologies, heart failure, and severe valvular disease. Moreover, cardiac MDPG scintigraphy has been evaluated in patients with neurodegenerative diseases such as

PD, DLB and synucleinoma (Kane et al., 1997). Recently, Ishii et al. considered a marked reduction of cardiac MDPG uptake as a specific marker for Lewy body diseases (Yoshida, 2005). These studies have been focused on the utility of cardiac MDPG scintigraphy to differentiate between DLB and Alzheimer disease with a high sensitivity and specificity (40%).

More recently, Sawabe et al. (2005) was a markedly robust study that MDPG uptake in DLB patients compared with patients with Lewy neurofibrillary tangles. Thus, cardiac MDPG scintigraphy allows to differentiate DLB from neurodegenerative diseases with a negative impact on assessment of MDPG.

In our study, we found an abnormal cardiac MDPG uptake in 20% of patients with probable DLB. Moreover, the existence of cardiac MDPG uptake was related to the duration of disease. These results confirm the concept that cardiac sympathetic function is severely impaired in the early stages of DLB. In this disease, pathology is related to greater involvement of striatum. However, it is difficult to be able to find a relationship between cardiac MDPG uptake and neuropsychological or neuro-psychological data was found. Our results agree with previous studies (Yoshida et al., 2005) reported a correlation between MDPG uptake in DLB with age, without any correlation considering cardiac MDPG scintigraphy as potential study for detecting DLB in a large number of patients without pathologic

FP-CIT MDPG

A high agreement between abnormal FP-CIT binding in basal ganglia and clinical diagnosis of probable DLB has been found (100%) in our study in isolated cases. In total, Lewy bodies without transition to Lewy bodies pathology have been described in most of recent's comparative studies with patients with cortical Lewy neurites and also presence of Lewy bodies in substantia nigra (Mikami et al., 2005) in a phase III multicenter

study with DLB patients. A meta-analysis with 62.7% for detecting cortical pathology DLB. Recently, a study assessed the use of FP-CIT SPECT compared with clinical diagnosis and FDG-PET in DLB patients showing a sensitivity of 73% of FP-CIT (95% compared with clinical diagnosis) (Sawabe et al., 2005). In our study, the sensitivity of this technique (88%) when compared with amongst results of its clinical FP-CIT SPECT correlates very well with

TABLE 1

Correlation of low body mass index and low left ventricular mass with the presence of low left ventricular mass in the presence of low left ventricular mass

Parameter	Low left ventricular mass	High left ventricular mass
Low body mass index	10 (100%)	0 (0%)
Low left ventricular mass	10 (100%)	0 (0%)
High body mass index	0 (0%)	0 (0%)
High left ventricular mass	0 (0%)	0 (0%)

Abbreviations: LVM, left ventricular mass; LVMI, left ventricular mass index.

This study shows that in patients with probable DLB, the decreased cardiac MIBG uptake correlates significantly with abnormal ECG/HR-SPQ. Even if the advantages are not extensive and well limited by patients, the advantages of MIBG scintigraphy are its short acquisition time, patient comfort, planar imaging, which is appreciated by patients and their caregivers.

To our knowledge, there are no previous reports that compare cardiac MIBG scintigraphy and clinical SPQ in DLB patients. However, our groups have reported the association between the functional impairment of the autonomic degenerative system and that of the cardiac sympathetic system in early DLB.¹⁰ Spearhead et al¹¹ studied HR-SPQ and MIBG scintigraphy in 17 DLB patients, in whom both variables were significantly lower, while Tsunashima et al¹² did not find any relationship between DLB and MIBG uptake in 10 patients. This case report may be essentially explained by the fact that the degree of cardiac MIBG uptake in patients in HY and 2 cases among different stages. The impairment of these systems could be caused by the terminal degeneration due to the presence of Lewy bodies in substantia nigra and peripheral nerve system, suggesting that autonomic sympathetic innervation of the system, which represents the main component. The similarity between DLB and DLB from diseases with presence of Lewy bodies in cardiac plexus could be the explanation of decrease cardiac MIBG uptake in patients

with these diseases.¹³ A difference of DLB where the highest autonomic degeneration is observed in the early stage of the disease, the impairment of autonomic sympathetic system in DLB agrees with disease progression. On the other hand, it is known that striatal dopamine transporter degenerate in the most of patients with PD and DLB resulting in abnormal HR-SPQ.¹⁴ Although the loss of function of dopamine receptors and complete cardiac denervation seems to not to clarify the relationship between autonomic degeneration and cardiac sympathetic denervation, remains unclear one explanation could be that in these cases there is lower degree and/or extent of involvement of the sympathetic system, possibly due to PD-LT as a suggestive for a mild form of PD. Age and higher cognitive function between these subgroups cardiac MIBG scintigraphy will be considered in clinical DLB cases.

References

1. Dubois B, Pillon B, Pillon B, Pillon B, Pillon B, Pillon B. The small size of the brain in the ability to generalize on tests. *Monographs of all patients had a complete neuropsychological evaluation to assess the patient's cognitive and functional status.* At most of the majority of cases of the neurodegenerative diseases, an objective and longitudinal study suggests that the degree of involvement of clinical dementia to be confirmed by neuropsychological potential function is the primary factor in PD-LT. SPQ. From all patients with essential tremor and normal populations they were selected as control groups for DLB-SPQ. Because in these patients the autonomic degenerative system is preserved.

Conclusions

In summary, in patients with probable DLB is of cardiac MIBG scintigraphy and ECG/HR-SPQ are severely impaired. We found a positive correlation between cardiac MIBG uptake and ECG/HR-SPQ in a basal ganglia in patients with probable DLB. No correlation was observed between cardiac MIBG uptake and clinical or neuropsychological features. All together, our results suggest that cardiac sympathetic denervation and nigrostriatal degeneration are of such extent in patients with probable DLB.

Categoría	Descripción de la actividad	Observaciones y comentarios
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44

3. Estudio 3: Imagen precoz de la gammagrafía con ¹²³I-MIBG en la DCLw

Trabajo “Utilidad de la imagen precoz de la gammagrafía de inervación miocárdica en el diagnóstico de la Demencia con Cuerpos de Lewy”

Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012

Factor de impacto 2012: 0,863

3.1 Resumen

Se estudiaron retrospectivamente 106 pacientes a los que se les realizó una gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG para estudio de demencia. La captación miocárdica de ^{123}I -MIBG se semicuantificó mediante la obtención del $\text{ICM}_{15\text{m}}$ y del $\text{ICM}_{4\text{h}}$.

Resultados:

- El diagnóstico clínico a los 4 años fue de 52 pacientes con DCLw, 31 con DA, 9 con Parkinsonismo Plus (4 PSP, 4 AMS y 1 DCB), 6 con demencia frontotemporal, 5 demencia vascular, 1 con hidrocefalia normotensiva y uno con deterioro cognitivo leve tipo amnésico.
- El $\text{ICM}_{15\text{m}}$ y el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ fueron significativamente inferiores en los pacientes con DCLw respecto a los pacientes diagnosticados de otro tipo de demencia.
- Todos los pacientes con $\text{ICM}_{15\text{m}}$ disminuido presentaron también un $\text{ICM}_{4\text{h}}$ disminuido.
- A partir del análisis ROC se obtuvo un punto de corte del $\text{ICM}_{15\text{m}}$ de 1,56 (área bajo la curva del 0,99), con una sensibilidad y especificidad del 98% para poder diferenciar entre DCLw y otros tipos de demencia neurodegenerativa.

Original Article

Utility of early imaging of myocardial innervation scintigraphy in the diagnosis of Lewy body dementia

V. Camacho^{a,b}, M. Estorch^a, M. Marqu^e^b, A. Domènech^a, A. Flotats^a, A. Fernández^a, J. Duch^a, L.L. Geraldo^a, J. Deportes^a, C. Artigas^a, A. Lleó^b, J. Carrió^a

^a Unidad de Medicina Nuclear, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Hospital General de Gran Vía, Barcelona, Spain; ^b Unidad de Medicina Nuclear, Hospital General de Gran Vía, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 February 2012
Accepted 20 May 2012

Keywords:
cardiac MIBG scintigraphy
¹²³I-MIBG
early imaging
dementia with Lewy bodies

ABSTRACT

The importance of accurate and early diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) as its pharmacological management. Delayed imaging of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy allows differentiation between DLB and other neurodegenerative diseases with cognitive impairment.

The aim of this study was to assess the utility of early imaging of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy for differentiating DLB from other neurodegenerative diseases with cognitive impairment.

Material and methods: We assessed retrospectively 100 patients (51 men, mean age 78 years) with cognitive impairment that underwent a cardiac ¹²³I-MIBG study. Planar images were acquired in anterior view of the thorax 15 min (early) and 4 h (delayed) after tracer administration. The heart-to-mediastinum ratios (HMR) at 15 min (HMR₁₅) and at 4 h (HMR_{4h}) were obtained.

Results: After four years, 52 patients were diagnosed as DLB (HMR₁₅ and HMR_{4h} were significantly inferior in DLB respect to the other neurodegenerative diseases (1.27 ± 0.15 vs 1.73 ± 0.15, p < 0.025) and 1.14 ± 0.11 vs 1.68 ± 0.19, p < 0.01, respectively). The ROC analysis showed a HMR₁₅ cut-off point of 1.5 as differentiates DLB from the other dementias with a sensitivity and a specificity of 98%.

Conclusions: Early imaging of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy can help to differentiate DLB from other neurodegenerative diseases with cognitive impairment.

© 2012 Elsevier España, S.L. and SEMNM. All rights reserved.

Utilidad de la imagen precoz de la gammagrafía de inervación miocárdica en el diagnóstico de la Demencia con Cuerpos de Lewy

RESUMEN

La realización de imágenes de diagnóstico temprano ayuda al diagnóstico de los pacientes con Demencia con Cuerpos de Lewy (DLB) ya que la imagen temprana de la gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG permite diferenciar entre DLB y otros tipos de demencias.

El objetivo del estudio es valorar la utilidad de la imagen precoz de la gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG para el diagnóstico diferencial entre DLB y otras demencias neurodegenerativas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 100 pacientes (51 hombres, edad media 78 años) a los que se les realizó una gammagrafía de inervación miocárdica por estudio de demencia. Se obtuvieron imágenes planares en proyección anterior a los 15 min (precoz) y a las 4 h (tarde) de la administración del trazador. La captación miocárdica de ¹²³I-MIBG se cuantificó mediante la obtención de ratios de captación corazón/mediastino (CM) a los 15 min (CM₁₅) y a las 4 h (CM_{4h}).

Resultados: El diagnóstico clínico a los 4 años de 52 pacientes con ¹²³I-MIBG (CM₁₅ y CM_{4h}) para los pacientes con DLB fue significativamente inferior al de los otros pacientes (1.27 ± 0.15 vs 1.73 ± 0.15, p < 0.025) así como el CM_{4h} (1.14 ± 0.11 vs 1.68 ± 0.19, p < 0.01). A partir del análisis ROC se obtuvo un punto de corte de CM₁₅ de 1.50 con un área bajo la curva de 0.98, para poder diferenciar DLB respecto a los otros tipos de demencia, con una sensibilidad y especificidad del 98%.

Conclusiones: La imagen precoz de la gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG puede servir para diferenciar la DLB de otros tipos de demencias neurodegenerativas.

© 2012 Elsevier España, S.L. y SEMNM. Todos los derechos reservados.

Introduction

Lewy body dementia (LBD) is the second cause of degenerative dementia in the elderly following Alzheimer dementia (AD), being observed in 10–15% of autopsies.¹ Definitive diagnosis of LBD is postmortem since the application of the International Consensus Criteria allows *in vivo* diagnosis with a high specificity but with limited sensitivity,² thereby making differential diagnosis among dementias, especially AD, difficult. The importance of early

Correspondence: This article is published by V. Camacho et al. 'Utilidad de la imagen precoz de la gammagrafía de inervación miocárdica en el diagnóstico de la Demencia con Cuerpos de Lewy'. Rev Esp Med Neurol Psiquiatr. 2012;16(22):1-6.

Corresponding author:

V. Camacho, vcamacho@med.ub.es (author for correspondence).

diagnosis of LBD lies in its pharmacological management due to the good response to cholinesterase inhibitors presented by these patients, albeit with secondary effects to the neuroleptics.^{1,2}

Metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) is an analog of noreadrenalin with which it shares the same mechanisms of uptake and storage. Myocardial innervation scintigraphy with ¹²³I-MIBG allows non-invasive evaluation of the sympathetic nervous system.³ This study consists in the acquisition of planar images of the thorax at 15 min (early image) and at 4 h (delayed image) after the administration of the tracer, with posterior semi-quantification of myocardial uptake of the tracer using the heart-mediastinum (H:M) ratio. Early images reflect the integrity of the presynaptic nerve terminals while delayed images reflect the integrity of neuronal function.^{4,5} In LBD, Parkinson disease (PD) and pure autonomic failure, a reduction is observed in the cardiac uptake of ¹²³I-MIBG, in both the early and the delayed images secondary to the presence of Lewy bodies in the cardiac plexus.^{6,7} It has been demonstrated that delayed images in cardiac scintigraphy with ¹²³I-MIBG allow differential diagnosis between LBD and other neurodegenerative diseases associated with dementia, especially AD.⁸ However, there is no evidence of the utility of early imaging for this diagnosis.

Taking into account the short duration of the test as well as its comfortability compared to other functional tests, the aim of this study was to evaluate the utility of early imaging of cardiac scintigraphy with ¹²³I-MIBG in the differential diagnosis between LBD and other neurodegenerative dementias.

Material and methods

All the patients undergoing myocardial innervation scintigraphy for LBD from January 2003 to January 2008 were retrospectively evaluated. A total of 100 patients were included over these 5 years: 51 men and 49 women, with a mean age of 78 years (range 61-89); the patients were visited by a neurologist with experience in neurodegenerative diseases in the Memory Unit of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain. Patients with diseases or taking medication known to interfere with the uptake of ¹²³I-MIBG were excluded.⁹

Myocardial innervation scintigraphy

Thirty minutes after thyroid blockade with 500 mg of oral potassium perchlorate (70 MBq/10 ml) of ¹²³I-MIBG were endovenously administered. The scintigraphic studies were obtained at 15 min (early image) and at 4 h (delayed image) after the administration of the tracer. The acquisition of the studies was performed in a gamma camera (General Electric Millennium Hawkeye V) equipped with parallel hole collimators for general purposes and centered in the photopeak of the ¹²³I (159 keV) with an energy window of 20%. Planar images of the thorax were obtained in anterior projection and a 128 × 128 matrix. The early image was acquired for a fixed number of counts (2000K) while the image at 4 h, in the delayed image, was acquired for the same time duration as the early image.

Myocardial uptake of ¹²³I-MIBG was semi-quantified using the H:M ratio at 15 min (H:M₁₅) and at 4 h (H:M_{4h}). To obtain the H:M ratios, areas of interest were drawn over the cardiac area and the mediastinum; the average counts/pixel of each of the regions drawn and the following formula was applied:

$$H:M \text{ ratio} = \frac{(\text{counts/pixel})_{\text{cardiac}}}{(\text{counts/pixel})_{\text{mediastinum}}}$$

Table 1
Description of the H:M₁₅ and H:M_{4h} of each type of dementia

	H:M ₁₅	H:M _{4h}
LBD	1.76 ± 0.14	1.14 ± 0.22
AD	1.77 ± 0.15	1.06 ± 0.21
Parkinson Plus	1.72 ± 0.16	1.07 ± 0.15
PD	1.77 ± 0.08	1.27 ± 0.13
Vascular D	1.77 ± 0.13	1.24 ± 0.11
NH (hydrocephalus)	1.54	1.3
MCI (mild cognitive impairment)	1.81 ± 0.16	1.05 ± 0.15

LBD: Lewy body dementia; AD: Alzheimer disease; PD: Parkinson disease; Vascular D: vascular dementia; NH: normal pressure hydrocephalus; MCI: mild cognitive impairment.

Statistical analysis

The "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS) (v. 18) was used for statistical analysis. The H:M₁₅ followed a normal distribution in the whole sample. The qualitative results are expressed as percentages and the quantitative results as means ± standard deviation. To determine the significance of the differences between the variables, analysis of variance (ANOVA) was performed. The differences between the means were calculated using the *F* test for independent samples. ROC (receiver operating curve) analysis was done to calculate the cut off of the H:M₁₅ to differentiate between LBD and other neurodegenerative diseases. Results with *p* < 0.05 were considered significant.

Results

At 4 years the final clinical diagnosis was made based on the International Clinical Consensus Criteria with 52 (54 with 52; 49.1%): patients with LBD, 31 (29.2%); with AD, 9 (8.5%); with Parkinson Plus (4 progressive supranuclear palsy, 4 multiple system atrophy and 1 corticobasal degeneration), 6 (5.7%); with frontotemporal dementia, 5 (4.7%); with vascular dementia, 1 (0.9%); normal pressure hydrocephalus and 2 (1.9%); with mild amnesic-type cognitive deterioration.

No statistically significant differences were observed between the age and the sex among the different groups of dementias (*p* > 0.05).

Table 1 shows the H:M₁₅ and H:M_{4h} for each type of dementia. The H:M₁₅ of the patients with LBD was significantly lower than that of those diagnosed with another type of dementia (1.27 ± 0.15 vs. 1.76 ± 0.15, *p* < 0.05). Likewise, the same occurred with the H:M_{4h} (1.14 ± 0.15 vs. 1.08 ± 0.10, *p* < 0.01). All the patients with a reduction in the H:M₁₅ also presented a reduction in the H:M_{4h} (Figs. 1 and 2).

A cut off of the H:M₁₅ of 1.56 was obtained with the ROC analysis, with an area under the curve of 0.90 and with a sensitivity and specificity of 98% to differentiate between LBD and other types of neurodegenerative dementias.

Discussion

The initial diagnosis of LBD should take into account the specific symptoms such as visual hallucinations, delirium and sleep alterations which these patients present and are generally not considered in other types of dementia. When the grade of dementia is similar, it has been observed that patients diagnosed with LBD have greater functional alteration and worse quality of life than those with AD.¹⁰ Moreover, patients with LBD present good response to cholinesterase inhibitors but with elevated secondary effects to neuroleptic drugs.¹¹ Therefore, a correct initial diagnosis helps not only the clinical management but also the evaluation of the prognosis of dementia in these patients.

Fig. 1. Patient diagnosed with Lewy body dementia. Both the early image (A) and the delay image (B) shows an important reduction in the myocardial uptake of ^{123}I -MIBG. (H.M. $_{\text{early}}$ = 1.27, H.M. $_{\text{late}}$ = 1.10)



Fig. 1. Patient diagnosed with Lewy body dementia. Both the early image (A) and the delay image (B) shows an important reduction in the myocardial uptake of ^{123}I -MIBG. (H.M. $_{\text{early}}$ = 1.27, H.M. $_{\text{late}}$ = 1.10)

One of the histopathological characteristics which Lewy body diseases present, including LBD, PD and pure autonomic failure, is an alteration in cardiac sympathetic innervation because the presence of Lewy bodies produces a reduction in the cardiac uptake of ^{123}I -MIBG.^{1,14} The last International Clinical Consensus Criteria considered an alteration in sympathetic innervation demonstrated with ^{123}I -MIBG as clinical criteria supporting the disease.⁷ On the other hand, the 4th International Workshop of LBD and PD associated with dementia proposed the inclusion of an alteration in myocardial sympathetic innervation scintigraphy as criteria suggestive of LBD.¹⁵

In the last International Clinical Consensus Criteria a reduction in basal lymph nodes observed by SPECT or PET appeared as suggestive criteria.⁷ Recently, our center studied the relationship between myocardial innervation scintigraphy and dopamine transporter SPECT in 28 patients diagnosed with LBD and found an reduction in the H.M. $_{\text{MI}}$ and an alteration in the cerebral SPECT in 23 of these patients, with a significant correlation between the two tests ($p < 0.05$). We therefore concluded that both an alteration in cardiac sympathetic innervation and an alteration in the presynaptic nigrostriatal system in parallel in patients with probable LBD.¹⁶

Regalia et al.¹⁷ recently reviewed the utility of myocardial scintigraphy with ^{123}I -MIBG in 8 studies including a total of 346 patients (152 diagnosed with LBD and 194 with other types of dementia). The results obtained indicated that the H.M. $_{\text{MI}}$ presented a sensitivity of 98% and a specificity of 94% (both with a confidence interval of 95% [94–100%]) to differentiate between LBD and other dementias and concluded that scintigraphy with ^{123}I -MIBG allows precise differential diagnosis.

In date, the studies undertaken to evaluate the utility of scintigraphy with ^{123}I -MIBG in LBD are based on the H.M. $_{\text{MI}}$ as a specific marker for the assessment of myocardial sympathetic innervation.^{8,18} To the contrary, the present study aimed to evaluate the utility of early imaging (H.M. $_{\text{MI}}$) in the differential diagnosis between degenerative dementias with the aim of reducing the duration of the study and thereby increase the

comfortability of the patients. The results obtained show a significant reduction in the H.M. $_{\text{MI}}$ in patients with LBD compared with those with other types of dementia, with a cutoff of 1.56 providing a sensitivity and specificity of 98%.

Although the H.M. $_{\text{MI}}$ reflects the specific neuronal uptake of ^{123}I -MIBG, the H.M. $_{\text{MI}}$ reflects the integrity of the myocardial sympathetic system and the distribution of the myocardial sympathetic neurones. No previous study has compared these two ratios, but similar to the H.M. $_{\text{MI}}$, it has been described^{19,20} that the H.M. $_{\text{MI}}$ also presents statistically significant differences in patients with LBD compared to patients with other neurodegenerative dementias. Grano et al.²⁴ have histopathologically demonstrated a marked reduction in the myocardial sympathetic terminations in 11 patients with LBD independently of the age, sex, disease duration or the presence of orthostatic hypotension, with cardiac sympathetic denervation being a histopathological characteristic of Lewy body diseases. Thus, a reduction in the myocardial sympathetic terminations in patients with LBD may explain the alteration in cardiac sympathetic innervation observed in the early images, and a consequent reduction in the H.M. $_{\text{MI}}$. Although further studies are necessary, the results obtained indicate the possibility of not performing the delayed images in patients presenting an important reduction in the H.M. $_{\text{MI}}$, since in our study no patient with an H.M. $_{\text{MI}}$ lower than 1.56 presented a normal H.M. $_{\text{MI}}$. Not undertaking the delayed images would shorten the study time, increasing the comfortability of both the patients and the care providers.

The most important limitation of this study, as in most of the studies on neurological diseases, is the lack of histological confirmation of the disease since the gold pattern considered in this study is the clinical evolution. Another limitation may be the elderly age of the patients since the older the age the lower the myocardial uptake of ^{123}I -MIBG. Nevertheless, this limitation has been outweighed by the absence of statistically significant differences in the age of the patients in the two groups of dementias. Finally, the limitation related to possible false positives due to diseases and medications which may interfere with the cardiac uptake of ^{123}I -MIBG was also avoided with the exclusion of these patients from the study.

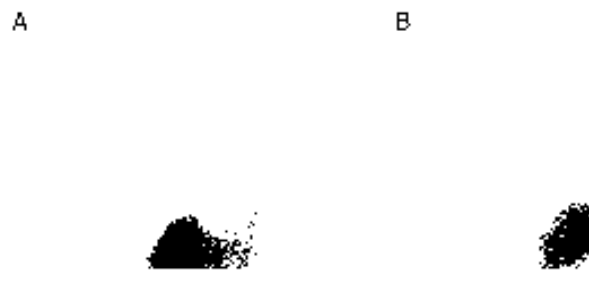


Fig. 2. Patient diagnosed with Alzheimer's dementia. The early image (A) and the delay image (B) shows a normal myocardial uptake of ^{123}I -MIBG. (H.M. $_{\text{early}}$ = 1.73, H.M. $_{\text{late}}$ = 1.64)

81

E. Escribano-González, *Rev Esp Neurol* 2019; 67(1): 81-87

Conclusion

Patients with LBD present a reduced HbA_{1c} compared to those with another type of neurodegenerative dementia. Thus, early imaging of myocardial innervation scintigraphy with ¹²³I-MIBG and obtention of the HbA_{1c} may be useful to differentiate between patients with LBD and those with other types of dementias and reduce the length of the study and increase the conductivity.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

References

1. McKeith I, Manning J, Milner T, Boyd C, Cohen P, Milne J, et al. Prevalence with Lewy inclusions. *Lancet Neurol*. 2004; 3(9): 28.
2. McKeith I, Dickson D, Lowe J, Laine M, O'Shea J, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy pathology: Report of the IIRG consensus. *J Neurology*. 2005; 252(1): 17-27.
3. Kallunki S, Vartiainen M, Kallunki H, Oksanen J. Neuropathy sensitivity in dementia with Lewy pathology and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126(1): 1-7.
4. Kallunki S, Vartiainen M, Kallunki H, Oksanen J, Laine M, Dickson D, et al. Myocardial innervation with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 2003; 44(1): 37-42.
5. Taku T, Yoshida M, Yamada M, Tomatsu S. Significance of ¹²³I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a good biomarker for Lewy body disease. *Zell Neuro Med*. 2004; 10(4): 161.
6. Vermeiren PJ, Kewster LW, Sison LA, Van Eeckhoutte E. Diagnostic value of myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) positron emission tomography with heart failure: a systematic review. *Int Heart J*. 2009; 50(1): 47-55.
7. Yoneda Y, Takahashi A, Kobayashi T, Arai T, Kakita A, Yamaoka S, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve system in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2010; 20(1): 24-30.
8. Yoshida M, Taku T, Yoshigami K, Sogauchi S, Ishihara M, Marumoto S, Nakamura K, et al. Value of ¹²³I-MIBG myocardial perfusion scintigraphy in the diagnosis of LBD from AD. *Neurology*. 2008; 70(18): 1614.
9. Escribano-González E, Escorialo-Caballero C, Riquelme C, Rodríguez-Rodríguez A, Heltats A, et al. Cardiac ¹²³I-metaiodobenzylguanidine imaging allows early identification of dementia with Lewy pathology during the day. *J Nucl Med Med Imaging*. 2018; 59(10): 1636-41.
10. Jimenez-Hoyuela A, et al. Neurologic applications of the ¹²³I-MIBG myocardial innervation scintigraphy. *Rev Esp Med Nucl*. 2011; 30(1): 20-24.
11. Escorialo-Caballero C, Escorialo J, Rodríguez-Rodríguez A, Herranz E, Moya-Huertas A, et al. Dementia with Lewy pathology: features of disease, differential diagnosis, and cardiac sympathetic innervation. *MIBG imaging*. *Rev Esp Med Nucl*. 2018; 59(1): 20-24.
12. Escorialo-Caballero C, Escorialo J, Escorialo M, Escorialo R, Escorialo J. EANM procedure guidelines for ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) therapy. *Ann Nucl Med*. 2018; 24(1): 20-24.
13. Aarsland D, Kozl M, Beyer M, Thirumangalakudi K, Bergman R, Noss S, et al. Early identification of dementia with Lewy pathology: the prognostic role of CSF and imaging biomarkers. *Front Neurol Cognit Disord*. 2018; 2: 153-201.
14. Olanow CW, Simuni T, Olanow T, Kishimoto Y, Koo J, et al. 18F-DOPA-SPECT/SPECT-CT identifies prodromal parkinsonism and loss of the sympathetic innervation in early and mid-stage *alpha*-synuclein neuropathology. *Neurology*. 2016; 86(16): 1453-8.
15. Heltats A, Koyama S, Saito T. Imaging biomarkers diagnosis of dementia with Lewy pathology. *Psychiatr Investig*. 2018; 15(1): 40.
16. Escorialo-González E, Escorialo J, Escorialo M, Escorialo R, Escorialo J, et al. Cardiac scintigraphy in prodromal and prodromal dementia with Lewy pathology in dementia with Lewy pathology. *J Nucl Med Med Imaging*. 2011; 52(4): 563-70.
17. Heltats A, Escorialo J. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging and used MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with Lewy pathology and other dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2017; 27(1): 111-20.
18. Heltats A, Escorialo J, Escorialo M, Escorialo R, Escorialo J, et al. Usefulness of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) myocardial scintigraphy in identifying between Alzheimer's disease and dementia with Lewy pathology. *Int Heart J*. 2011; 42(1): 98-105.
19. Yoshida M, Taku T, Yamaoka M. A clinical role for ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy in the differential diagnosis of dementia of the Alzheimer's type and dementia with Lewy pathology. *Ann Nucl Med Psychiatry*. 2001; 11(2): 81-8.

DISCUSIÓN

La DCLw es la segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en ancianos, después de la DA²¹. Muchos de los síntomas iniciales de la DCLw los síntomas que presentan se solapan con los de otras enfermedades neurodegenerativas, aunque los síntomas específicos (como las alucinaciones visuales, caídas y la alteración del sueño) se deben tener en cuenta para el diagnóstico inicial de DCLw, debido a que generalmente no se presentan en otros tipos de demencia. Cuando el grado de demencia es similar, se ha observado que los pacientes diagnosticados de DCLw tienen una mayor alteración funcional y peor calidad de vida que los pacientes con DA⁶³. Además, los pacientes con DCLw presentan buena respuesta a los inhibidores de la colinesterasa pero elevados efectos secundarios a los neurolépticos con aumento de la morbi-mortalidad cuando son tratados con éstos^{21,157}. Por lo tanto, realizar un correcto diagnóstico inicial ayuda tanto al manejo clínico y terapéutico como a la valoración del pronóstico de la demencia. El diagnóstico de la DCLw *in vivo* se basa en los Criterios Clínicos Internacionales del 2005¹⁹. Aunque estos criterios presentan una elevada especificidad su sensibilidad es baja, lo que conlleva que la DCLw se infradiagnostique y se catalogue erróneamente como otro tipo de demencia neurodegenerativa, especialmente la DA^{63,152}.

Gammagrafía miocárdica con ¹²³I-MIBG en la diferenciación entre DCLw y otras demencias neurodegenerativas.

La gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG es una técnica de imagen no invasiva que refleja la función simpática miocárdica, la disminución de la captación cardíaca de ¹²³I-MIBG se correlaciona con una denervación simpática del miocardio. Se trata de una técnica utilizada en diferentes enfermedades miocárdicas, como la enfermedad coronaria, cardiomiopatías, insuficiencia cardíaca y arritmias severas^{127,136,159}. En la EP, se ha descrito que la captación miocárdica de ¹²³I-MIBG está globalmente disminuida, probablemente debido a la pérdida neuronal en el sistema nervioso central así como en el autónomo producida por la presencia de CL^{147,148,160-162}. Debido a la similitud entre la EP y la DCLw, ambas enfermedades por CL, en diversos

estudios se ha descrito la utilidad de la gammagrafía de inervación miocárdica para la diferenciación entre DCLw y DA, encontrándose la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG disminuida en la DCLw mientras que en la DA está preservada^{152,159,163,164}. En los últimos Criterios Clínicos de Consenso Internacionales de la DCLw se consideró la alteración de la inervación simpática cardíaca evidenciada con ^{123}I -MIBG como criterio clínico de soporte de la enfermedad¹⁹. Por otro lado, en el 4º *Internacional Workshop* de DCLw y EP asociado a demencia, se propuso la inclusión de la alteración de la gammagrafía de inervación simpática miocárdica como criterio sugestivo de DCLw¹⁵⁴.

En el **estudio 1** se muestra la utilidad de la gammagrafía miocárdica para la identificación precoz de la DCLw, apoyando el diagnóstico clínico inicial y ayudando en el diagnóstico diferencial entre enfermedades con deterioro cognitivo. La mayoría de estudios realizados con ^{123}I -MIBG se ha centrado preferentemente en el diagnóstico diferencial entre DCLw y DA, en lugar de diferenciar DCLw de otras enfermedades neurodegenerativas con deterioro cognitivo¹⁶⁵. El $\text{ICM}_{4\text{h}}$, que representa la captación intraneuronal estricta, se muestra como una herramienta útil para caracterizar la DCLw y para poder diferenciarla de otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, incluyendo la DA. Se obtuvo un punto de corte de $\text{ICM}_{4\text{h}}$ de 1,36 con un valor predictivo positivo para el diagnóstico de la DCLw del 94%, y con un valor predictivo negativo para excluir la enfermedad del 96%. Al igual que en el **estudio 1** y lo descrito en la literatura, en los **estudios 2 y 3** también se refleja una disminución del $\text{ICM}_{4\text{h}}$ en los pacientes diagnosticados de DCLw. Recientemente, el **estudio 1** se ha incluido en un meta-análisis sobre la utilidad de la gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG¹⁵³. Este meta-análisis se realizó a partir de 8 estudios, con un total de 346 pacientes (152 diagnosticados de DCLw y 194 de otros tipos de demencia). Los resultados obtenidos indicaron que el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ presentaba una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94% (ambas con un intervalo de confianza del 95%, 94-100%) para diferenciar entre DCLw y otras demencias, concluyendo que la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG permite realizar dicho diagnóstico diferencial con precisión.

Debido a la disfunción neuronal que presentan los pacientes con DCLw, la capacidad de retención de la ^{123}I -MIBG en las terminaciones nerviosas simpáticas está reducida, produciendo un aumento de la eliminación de MIBG¹⁶⁶, lo que podría explicar el aumento de la tasa de lavado observado en el **estudio 1** en todos los grupos de pacientes excepto en los del grupo de Parkinson-Plus. Sin embargo, solo se encuentra una diferencia significativa entre DCLw y DA, lo que sugiere que la tasa de lavado puede ser también una variable útil para la diferenciación entre estas dos enfermedades. Aunque en la mayoría de estudios realizados con MIBG se observa un aumento de la tasa de lavado en pacientes con DCLw¹⁵³, la diferencia significativa de la misma entre DCLw y DA solamente está descrita en dos estudios hasta la actualidad^{165,167}.

Suzuki et al¹⁶⁸ describieron que la alteración simpática miocárdica está afectada en estadios precoces de la DCLw, probablemente relacionado con la distribución extensa y difusa de los CL. En el **estudio 2** se valoró la correlación entre la duración de la enfermedad y la captación miocárdica con ^{123}I -MIBG, observándose una alteración de la captación miocárdica en 23 de 28 pacientes con probable DCLw, que no se correlacionó con la duración de la enfermedad. Por otra parte, no se encontró correlación significativa entre la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG y los datos demográficos, clínicos o neuropsicológicos. Estos resultados apoyan el trabajo de Yoshita et al¹⁵⁹, donde se describió una disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG en pacientes diagnosticados de DCLw con o sin parkinsonismo, considerando que la gammagrafía de inervación miocárdica es un estudio potencial para detectar DCLw en estadios precoces, aún sin presentar parkinsonismo.

Gammagrafía de inervación miocárdica y SPECT cerebral de transportadores de la dopamina en pacientes con probable DCLw.

En el diagnóstico de la DCLw se utilizan estudios de neuroimagen tanto estructurales como funcionales. Se ha descrito, en el SPECT cerebral de perfusión y en el PET cerebral con ^{18}F -FDG, una disminución de la captación del trazador en la región occipital como característica de la DCLw, aunque en la literatura existe una gran variabilidad de la sensibilidad y de la especificidad de

estas dos técnicas para el diagnóstico diferencial entre DCLw y otro tipo de demencias^{39,82,84,85}. Por otra parte, el SPECT cerebral de transportadores de la dopamina ofrece información de la vía nigroestriatal presináptica, que es útil en la diferenciación entre DCLw y DA, observándose disminución de la captación de ¹²³I-FP-CIT en ganglios basales en pacientes con DCLw producida por la presencia de CL^{39,76,82,84,85,169}. De hecho, se ha descrito la presencia de CL corticales sin presencia de CL en el tallo cerebral en pacientes con enfermedades por CL⁷², aunque la mayoría de estudios enfatizan que pacientes con CL corticales también presentan CL en la *substantia nigra*¹⁷. Mckeith et al⁷⁵, describieron en un estudio fase III con 94 pacientes una sensibilidad del SPECT cerebral de transportadores de la dopamina del 77,7% para detectar probable DCLw. Más recientemente, Walker et al.⁷⁶ describieron una sensibilidad del SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT del 75% comparándolo con la autopsia, mejorando el diagnóstico clínico inicial. En los últimos criterios clínicos de la DCLw se incorporó como criterio sugestivo la disminución de la captación de los transportadores de la dopamina en ganglios basales observada en SPECT o PET¹⁹. Al igual que lo descrito en la literatura, en el **estudio 2** se observó una disminución significativa de la captación de los transportadores de la dopamina en pacientes con *probable* DCLw comparado con pacientes con temblor esencial. A diferencia de los hallazgos obtenidos en la gammagrafía miocárdica con ¹²³I-MIBG, los resultados del SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT se correlacionaron significativamente con la presencia de parkinsonismo, aunque en la literatura no se ha descrito correlación entre la captación del ¹²³I-FP-CIT y la presencia de parkinsonismo⁷⁴, debido probablemente a los pocos pacientes sin parkinsonismo incluidos. Por otra parte, y al igual que la gammagrafía miocárdica con ¹²³I-MIBG, la captación en ganglios basales de ¹²³I-FP-CIT no se ve influenciada por la edad, género y duración de la enfermedad.

En el **estudio 2** se observó una correlación significativa entre la disminución de la captación miocárdica de ¹²³I-MIBG y la alteración del SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT en pacientes con *probable* DCLw. Aunque las dos técnicas son no invasivas y bien toleradas por los pacientes, las ventajas de la gammagrafía con ¹²³I-MIBG son su confortabilidad y su corto tiempo de adquisición, que es

apreciado por los pacientes y sus cuidadores¹²⁰. En la literatura solamente existe un estudio reciente que estudie la correlación entre la gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG y el SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT en pacientes con DCLw¹⁷⁰. En este estudio se utilizaron las dos técnicas en 31 pacientes para diferenciar entre DCLw y otras demencias, aunque el SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT presenta una mayor sensibilidad en el diagnóstico de la DCLw, se encontró una exactitud diagnóstica similar entre ambas pruebas para diferenciar diferentes tipos de demencia. Otros autores describieron la asociación entre la gammagrafía de inervación miocárdica y estudios de transportadores de la dopamina en pacientes con EP precoz^{171,172}. Spiegel et al.¹⁷¹, encontraron una elevada correlación entre el SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT y la gammagrafía de inervación miocárdica (n=18, r=0,79, P<0,001), mientras que Ishibashi et al.¹⁷² utilizando PET cerebral con ¹¹C-CFT y la gammagrafía con ¹²³I-MIBG, no encontraron correlación significativa entre ambas pruebas (n=16, r=0.21, P<0.43). La discrepancia observada puede ser debida al grado de captación miocárdica de ¹²³I-MIBG en pacientes con estadios *Hoehn & Yahr* 1 y 2 que varían entre los diferentes estudios. En pacientes con EP, tanto la alteración de la inervación simpática miocárdica y como de la vía nigroestriatal presináptica probablemente es debida a la degeneración neuronal producida por la presencia de CL en *substantia nigra* y en el sistema nervioso simpático periférico¹⁷³. Debido a la similitud que presentan la EP y la DCLw, la explicación de la pérdida de las dos funciones probablemente sea por la presencia de los CL en *substantia nigra* así como en el plexo cardíaco. Las alteraciones observadas en las dos técnicas de imagen (SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT y gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG) en pacientes con DCLw pueden representar dos caras de la misma moneda debido a que generalmente coexisten en pacientes con DCLw¹⁷⁴. Aunque las dos técnicas son no invasivas y bien toleradas por los pacientes, y que el SPECT cerebral con ¹²³I-FP-CIT es un criterio sugestivo en el diagnóstico clínico de la DCLw, la gammagrafía de inervación miocárdica con ¹²³I-MIBG, debido a su mayor confortabilidad y menor duración, se debería tener más en cuenta en el diagnóstico de la DCLw.

Imagen precoz de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en la DCLw.

En el **estudio 3** se pretende valorar la utilidad de la imagen precoz ($\text{ICM}_{15\text{m}}$) en el diagnóstico diferencial entre demencias degenerativas con el fin de poder disminuir la duración del estudio aumentando la confortabilidad de los pacientes y sus cuidadores. Los resultados muestran una disminución significativa del $\text{ICM}_{15\text{m}}$ en los pacientes diagnosticados de DCLw respecto a los pacientes con otro tipo de demencias neurodegenerativas. Se obtiene un punto de corte del $\text{ICM}_{15\text{m}}$ de 1,56 que ofrece una sensibilidad y especificidad del 98% para diferenciar entre DCLw y otro tipo de demencias neurodegenerativas. Hasta el momento actual, la mayoría de estudios realizados para la valoración de la utilidad de la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG en la DCLw se basan en el $\text{ICM}_{4\text{h}}$, como marcador específico de la inervación simpática miocárdica^{153,159}. Aunque el $\text{ICM}_{4\text{h}}$ refleja la captación neuronal específica de la ^{123}I -MIBG cardíaca, el $\text{ICM}_{15\text{m}}$ refleja la integridad del sistema simpático y la distribución de las neuronas simpáticas miocárdicas. No hay estudios previos en los que se comparen los dos índices, pero al igual que el $\text{ICM}_{4\text{h}}$, se ha descrito una disminución significativa del $\text{ICM}_{15\text{m}}$ en pacientes con DCLw respecto a otro tipo de demencias^{152,159}. Orimo et al.¹⁵¹, describieron que la denervación cardíaca simpática era una característica histopatológica de las enfermedades por CL. En 22 pacientes con enfermedades por CL (11 pacientes con EP, 7 con DCLw y 4 DCLw-DA) observaron una marcada disminución de las terminaciones simpáticas miocárdicas, independientemente de la edad, sexo, duración de la enfermedad o presencia de hipotensión ortostática. Por lo tanto, la disminución de las terminaciones simpáticas miocárdicas en pacientes con DCLw podría ser una explicación de la alteración de la inervación simpática miocárdica observada en la imagen precoz con la consiguiente disminución del $\text{ICM}_{15\text{m}}$. Si bien, son necesarios más estudios, los resultados obtenidos parecen indicar la posibilidad de no realizar la imagen tardía en pacientes con DCLw que presenten una marcada disminución del $\text{ICM}_{15\text{m}}$, puesto que ningún paciente con un $\text{ICM}_{15\text{m}}$ inferior a 1,56 presentó un $\text{ICM}_{4\text{h}}$ normal, lo que supondría acortar el tiempo de estudio cosa que agradecerían los propios pacientes así como sus cuidadores.

Limitaciones de los estudios.

La principal limitación que presentan los tres estudios, así como ocurre en la mayoría de estudios de enfermedades neurodegenerativas, es la falta de confirmación anatomopatológica de la enfermedad, ya que el patrón de referencia de los tres estudios es el diagnóstico clínico y evolutivo. Otra limitación común de los tres estudios podría ser la edad avanzada de los pacientes, puesto que la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG disminuye fisiológicamente con la edad. Esta limitación se ha solventado en el **estudio 3**, al no existir diferencias entre los dos grupos de pacientes. En el **estudio 2** no todos los pacientes tienen una evaluación completa neuropsicológica, debido a la importante alteración cognitiva que presentaban. Otra limitación del **estudio 2** es el grupo de control del SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT, compuesto por pacientes con temblor esencial, debido a que en éstos la vía nigroestriatal presináptica está preservada. Finalmente, la limitación relacionada con el posible falso positivo debido a enfermedades y medicamentos con interferencia en la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG se obvió, puesto que estos pacientes se excluyeron de los estudios.

Conclusión

En pacientes con DCLw existe una disminución de la captación miocárdica de ^{123}I -MIBG, lo que permite diferenciarla precozmente de otros tipos de demencias neurodegenerativas, especialmente de la DA. Los pacientes con DCLw presentan alteración de la inervación simpática miocárdica, observada tanto en la imagen tardía como en la precoz, así como alteración de la vía nigroestriatal presináptica. La correlación positiva entre la gammagrafía miocárdica con ^{123}I -MIBG y el SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT, sugiere que la alteración de las dos vías ocurre paralelamente en pacientes con DCLw. Con todo ello, la gammagrafía de inervación miocárdica con ^{123}I -MIBG es una técnica no invasiva, de corta duración y confortable, que se debe tener más en cuenta para realizar el diagnóstico diferencial entre DCLw y otras enfermedades neurodegenerativas con demencia.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con DCLw presentan disminución de la captación cardíaca de ^{123}I -MIBG que traduce alteración de la inervación simpática miocárdica.
2. Los pacientes con DCLw presentan disminución significativa de la captación miocárdica respecto a los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas, especialmente con la DA.
3. Los pacientes con *probable* DCLw presentan correlación significativa entre la alteración de la inervación simpática y la alteración de la sustancia nigroestriatal presináptica.
4. Los pacientes con *probable* DCLw no presentan correlación significativa entre la alteración de la inervación simpática miocárdica y datos demográficos y clínicos.
5. Los pacientes con *probable* DCLw presentan correlación positiva entre la alteración de la sustancia nigroestriatal presináptica y la presencia de Parkinsonismo.
6. Los pacientes con DCLw presenta disminución del ICM precoz.
7. Los pacientes con DCLw presentan disminución significativa del ICM precoz respecto a pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. Tablas

Tabla 1. Evolución de los criterios clínicos para la DCLw.

Tabla 2. Criterios clínicos revisados para el diagnóstico de la DCLw.

Tabla 3. Factores de riesgo de demencia en pacientes con EP.

Tabla 4. Características de la demencia asociada a EP.

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de *probable* y *posible* EPD.

Tabla 6. Medicación más importante que puede interferir en la captación de MIBG.

2. Figuras

Fig. 1. Relaciones clinicopatológicas entre DA y enfermedades con cuerpos de Lewy.

Fig. 2. Criterios centrales y diagnósticos diferenciales principales de la DCLw.

Fig. 3. SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT normal.

Fig. 4. SPECT cerebral con ^{123}I -FP-CIT alterado.

Fig. 5. SPECT cerebral de perfusión en pacientes con DCLw y con DA.

Fig. 6. FDG-PET en pacientes con DCLw y DA.

Fig. 7. Visualización de los CL mediante hematoxilina eosina y anticuerpos anti alfa-sinucleína.

Fig. 8. Estadio de la patología de la α -sinucleína en DCLw.

Fig. 9. Representación esquemática de la sinapsis neuronal simpática.

Fig. 10. Semicuantificación de la gammagrafía con ^{123}I -MIBG en la imagen planar anterior de tórax.

Fig. 11. Estudio inmuno-histoquímico de anticuerpos anti- tirosin hidroxilasa en pared anterior del ventrículo izquierdo, realizado en controles, EP, DCLw, AMS, PSP y DA.

Fig. 12. Gammagrafía miocárdica en pacientes con DA y DCLw.

Fig. 13 Distribución del ICM (H/M ratio) precoz y tardío en pacientes con DA y con DCLw.

Fig 14: Diagramas de estudios individuales, que muestran la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía miocárdica con MIBG.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AMS:** Atrofia multistémica
- CL:** Cuerpos de Lewy
- DA:** Demencia de Alzheimer
- DCB:** Degeneración Corticobasal
- DCLw:** Demencia por Cuerpos de Lewy
- EP:** Enfermedad de Parkinson
- EPD:** Demencia asociada a Enfermedad de Parkinson
- FDG:** Fluorodesoxiglucosa
- ICM:** Índice corazón-mediastino
- MIBG:** Metayodobenzilguanidina
- MMSE:** *Mini-Mental State Examination*
- NE:** Norepinefrina
- PET:** Tomografía por emisión de positrones
- PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva
- SPECT:** Tomografía computerizada por emisión de fotones simples
- RM:** Resonancia Magnética
- UPDRS:** Unified Parkinson Disease Rating Scale

BIBLIOGRAFÍA

1. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriparesis in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1961;20:237–44.
2. Pollanen MS, Dickson DW BC. Pathology and biology of the Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1993;52:183–91.
3. F. L. Paralysis agitans I. pathologische anatomie: Handbuch der neurologie, band 3. 1912. p. 920–33.
4. Goldman JE, Yen SH, Chiu FC, Peress NS. Lewy bodies of Parkinson's disease contain neurofilament antigens. *Science.* 1983;221:1082–4.
5. Lennox G, Lowe J, Morrell K, Landon M, Mayer RJ. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:67–71.
6. Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol.* 1988;75:345–53.
7. Wakabayashi K, Matsumoto K, Takayama K, Yoshimoto M, Takahashi H. NACP, a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 1997;239:45–8.
8. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:6469–73.
9. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? *Clin Neuropathol.* 1984;3:185–92.
10. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci.* 1999;95:119–39.
11. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology.* 1990;40:1–8.
12. Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain.* 1987;110:1131–53.
13. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol.* 1990;237:197–204.
14. Bergeron C, Pollanen M. Lewy bodies in Alzheimer disease--one or two diseases? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1989;3:197–204.

15. Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Reynolds G. Diffuse Lewy body disease: the clinical features. *Adv Neurol*. 1990;53:283–6.
16. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med*. 1992;22:911–22.
17. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113–24.
18. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology*. 1999;53:902–5.
19. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
20. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Gelada-Batle E, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. Clinical incidence of dementia with Lewy bodies. *Rev Neurol*. 2003;36:715–20.
21. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004;3:19–28.
22. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005;34:561–6.
23. Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16:229–37.
24. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18:467–86.
25. Metzler-Baddeley C. A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*. 2007;43:583–600.
26. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1215–20.
27. Lee DR, Taylor J-P, Thomas AJ. Assessment of cognitive fluctuation in dementia: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:989–98.

28. Mega MS, Masterman DL, Benson DF, Vinters H V, Tomiyasu U, Craig AH, et al. Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology*. 1996;47:1403–9.
29. O'Brien JT, Firbank MJ, Mosimann UP, Burn DJ, McKeith IG. Change in perfusion, hallucinations and fluctuations in consciousness in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res*. 2005;139:79–88.
30. Ballard C, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Ayre G, Rowan E, et al. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001;58:977–82.
31. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The Clinician Assessment of Fluctuation and the One Day Fluctuation Assessment Scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry*. 2000;177:252–6.
32. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004;62:181–7.
33. Ferman TJ, Arvanitakis Z, Fujishiro H, Duara R, Parfitt F, Purdy M, et al. Pathology and temporal onset of visual hallucinations, misperceptions and family misidentification distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:227–31.
34. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*. 2002;125:391–403.
35. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology*. 1996;47:1148–52.
36. Knuffman J, Mohsin F, Feder J, Grossberg GT. Differentiating between lewy body dementia and Alzheimer's disease: a retrospective brain bank study. *J Am Med Dir Assoc*. 2001;2:146–8.
37. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2000;57:489–93.
38. 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;51:125–30.
39. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology*. 2001;56:643–9.
40. Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology*. 2006;66:935–7.

41. McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18:94–100.
42. Del Ser T, McKeith I, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Dementia with lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:1034–45.
43. Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:374–9.
44. Ballard C, O'Brien J, Swann A, Neill D, Lantos P, Holmes C, et al. One year follow-up of parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11:219–22.
45. Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, et al. Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: A cross-sectional comparative study. *Mov Disord*. 2003;18:884–9.
46. Movement disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18:738–50.
47. Dodel R, Csoti I, Ebersbach G, Fuchs G, Hahne M, Kuhn W, et al. Lewy body dementia and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol*. 2008;255:39–47.
48. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1200–3.
49. Bonelli SB, Ransmayr G, Steffelbauer M, Lukas T, Lampl C, Deibl M. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. *Neurology*. 2004;63:376–8.
50. Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VM-Y, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol*. 2002;52:205–10.
51. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;17:146–57.
52. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson DW, Ferman TJ, Benarroch EE, et al. Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism. *Neurology*. 2003;61:40–5.
53. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992;305:673–8.

54. Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution. *Brain*. 1999;122:1449–68.
55. Varrone A, Halldin C. Molecular imaging of the dopamine transporter. *J Nucl Med*. 2010;51:1331–4.
56. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun*. 2001;22:819–27.
57. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56:730–6.
58. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R. The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1995;52:695–701.
59. Tröster AI. Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychol Rev*. 2008;18:103–19.
60. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689–707.
61. Martinez-Martin P, Falup-Pecurariu C, Rodriguez-Blazquez C, Serrano-Dueñas M, Carod Artal FJ, Rojo Abuin JM, et al. Dementia associated with Parkinson's disease: applying the Movement Disorder Society Task Force criteria. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:621–4.
62. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007;22:2314–24.
63. Aarsland D, Kurz M, Beyer M, Bronnick K, Piepenstock Nore S, Ballard C. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. The emerging role of CSF and imaging biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:195–205.
64. Varma AR, Adams W, Lloyd JJ, Carson KJ, Snowden JS, Testa HJ, et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:261–9.
65. Barber R, Scheltens P, Gholkar A, Ballard C, McKeith I, Ince P, et al. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:66–72.

66. Burton EJ, Karas G, Paling SM, Barber R, Williams ED, Ballard CG, et al. Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002;17:618–30.
67. Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2007;69:747–54.
68. Whitwell JL, Weigand SD, Shiung MM, Boeve BF, Ferman TJ, Smith GE, et al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130:708–19.
69. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127:791–800.
70. Middelkoop HA, van der Flier WM, Burton EJ, Lloyd AJ, Paling S, Barber R, et al. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology*. 2001;57:2117–20.
71. Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999;52:1153–8.
72. Lindboe CF, Hansen HB. The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. *Clin Neuropathol*. 1998;17:204–9.
73. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999;53:1284–91.
74. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004;61:919–25.
75. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007;6:305–13.
76. Walker Z, Jaros E, Walker RWH, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1176–81.
77. Papathanasiou ND, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:225–9.
78. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirtila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236–48.

79. Hu XS, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tashiro M, et al. 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;55:1575–7.
80. Koeppe RA, Gilman S, Junck L, Wernette K, Frey KA. Differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with (+)-[11C]dihydrotetrabenazine positron emission tomography. *Alzheimers Dement*. 2008;4:S67–76.
81. 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;39:1875–8.
82. Shimizu S, Hanyu H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T, Koizumi K. Value of analyzing deep gray matter and occipital lobe perfusion to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2008;22:911–6.
83. Kemp PM, Holmes C. Imaging in dementia with Lewy bodies: a review. *Nucl Med Commun*. 2007;28:511–9.
84. Ishii K, Hosaka K, Mori T, Mori E. Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med*. 2004;18:447–51.
85. Gilman S, Koeppe RA, Little R, An H, Junck L, Giordani B, et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol*. 2005;191:S95–S103.
86. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med*. 2009;50:1638–45.
87. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol*. 2007;14:1357–62.
88. Sinha N, Firbank M, O'Brien JT. Biomarkers in dementia with Lewy bodies: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012 ;27:443–53.
89. Mollenhauer B, Bibl M, Trenkwalder C, Stiens G, Cepek L, Steinacker P, et al. Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2005;112:933–48.
90. Gómez-Tortosa E, Gonzalo I, Fanjul S, Sainz MJ, Cantarero S, Cemillán C, et al. Cerebrospinal fluid markers in dementia with lewy bodies compared with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003;60:1218–22.
91. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006;129:3035–41.

92. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001;15:31–44.
93. Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, Esselmann H, Wolf S, Trenkwalder C, et al. Validation of amyloid-beta peptides in CSF diagnosis of neurodegenerative dementias. *Mol Psychiatry*. 2007;12:671–80.
94. Kasuga K, Tokutake T, Ishikawa A, Uchiyama T, Tokuda T, Onodera O, et al. Differential levels of alpha-synuclein, beta-amyloid42 and tau in CSF between patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:608–10.
95. Mollenhauer B, Cullen V, Kahn I, Krastins B, Outeiro TF, Pepivani I, et al. Direct quantification of CSF alpha-synuclein by ELISA and first cross-sectional study in patients with neurodegeneration. *Exp Neurol*. 2008;213:315–25.
96. Noguchi-Shinohara M, Tokuda T, Yoshita M, Kasai T, Ono K, Nakagawa M, et al. CSF alpha-synuclein levels in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 2009;1251:1–6.
97. Spies PE, Melis RJF, Sjögren MJC, Rikkert MGMO, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid alpha-synuclein does not discriminate between dementia disorders. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:363–9.
98. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009;117:635–52.
99. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006;32:284–95.
100. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197–211.
101. Jellinger KA. Morphological substrates of parkinsonism with and without dementia: a retrospective clinico-pathological study. *J Neural Transm Suppl*. 2007;72:91–104.
102. Forno LS. Concentric hyalin intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *J Am Geriatr Soc*. 1969;17:557–75.
103. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol*. 2009;256: 270–9.
104. Dale GE, Probst A, Luthert P, Martin J, Anderton BH, Leigh PN. Relationships between Lewy bodies and pale bodies in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 1992;83:525–9.

105. Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium for dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:649–56.
106. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792:730–40.
107. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007;68:812–9.
108. Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16:409–25.
109. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, Del Ser T, Spano PF, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:183–92.
110. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:969–77.
111. Henriksen A-L, St Dennis C, Setter SM, Tran JT. Dementia with lewy bodies: therapeutic opportunities and pitfalls. *Consult Pharm*. 2006;21:563–75.
112. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic neuropathy, I. Clinical features, investigation, pathophysiology, and treatment. *J Neurol Sci*. 1996;137:79–88.
113. Carrió I. Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med*. 2001;42:1062–76.
114. Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, Ahearn T, Yee E, Huberty JP, et al. Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*. 1989;79:634–44.
115. Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of 123I-mIBG imaging. *Semin Nucl Med*. 2011;41:374–87.
116. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, et al. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med*. 1981;22:129–32.
117. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, et al. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med*. 1987;28:1625–36.
118. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac

- sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1802–12.
119. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, et al. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2436–46.
 120. Yamashina S, Yamazaki J. Neuronal imaging using SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:S62–73.
 121. Verberne HJ, Feenstra C, de Jong WM, Somsen GA, van Eck-Smit BLF, Busemann Sokole E. Influence of collimator choice and simulated clinical conditions on 123I-MIBG heart/mediastinum ratios: a phantom study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1100–7.
 122. Inoue Y, Suzuki A, Shirouzu I, Machida T, Yoshizawa Y, Akita F, et al. Effect of collimator choice on quantitative assessment of cardiac iodine 123 MIBG uptake. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:623–32.
 123. Somsen GA, Verberne HJ, Fleury E, Righetti A. Normal values and within-subject variability of cardiac I-123 MIBG scintigraphy in healthy individuals: implications for clinical studies. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:126–33.
 124. Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Fujita T, Yonekura Y, et al. Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging. *J Nucl Med*. 1995;36:969–74.
 125. Estorch M, Carrió I, Berná L, López-Pousa J, Torres G. Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:126–32.
 126. Estorch M, Serra-Grima R, Flotats A, Marí C, Bernà L, Catafau A, et al. Myocardial sympathetic innervation in the athlete's sinus bradycardia: is there selective inferior myocardial wall denervation? *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2000;7:354–8.
 127. Patel AD, Iskandrian AE. MIBG imaging. *J Nucl Cardiol*. 2002 ;9:75–94.
 128. Nakajima K, Yoshita M, Matsuo S, Taki J, Kinuya S. Iodine-123-MIBG sympathetic imaging in Lewy-body diseases and related movement disorders. *Q J Nucl Med Mol imaging*. 2008;52:378–87.
 129. Verberne HJ, Habraken JBA, van Eck-Smit BLF, Agostini D, Jacobson AF. Variations in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) late heart mediastinal ratios in chronic heart failure: a need for standardisation and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:547–53.
 130. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1747–62.

131. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;42:1757–67.
132. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BLF. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29:1147–59.
133. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2212–21.
134. Gerson MC, Craft LL, McGuire N, Suresh DP, Abraham WT, Wagoner LE. Carvedilol improves left ventricular function in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and a wide range of sympathetic nervous system function as measured by iodine 123 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:608–15.
135. Kasama S, Toyama T, Sumino H, Matsumoto N, Sato Y, Kumakura H, et al. Additive effects of spironolactone and candesartan on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med*. 2007;48:1993–2000.
136. Camacho V, Carrió I. Targeting neuronal dysfunction and receptor imaging. *Curr Opin Biotechnol*. 2007;18:60–4.
137. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:121–31.
138. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Wakabayashi T, Kyuma M, Noda R, et al. Predicting the need for an implantable cardioverter defibrillator using cardiac metaiodobenzylguanidine activity together with plasma natriuretic peptide concentration or left ventricular function. *J Nucl Med*. 2008;49:225–33.
139. JSC Joint Working Group. Guidelines for clinical use of cardiac nuclear medicine. *Circ J*. 2012;76:761–7.
140. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, Haase HU, Barthel P, Schmidt G, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101:2579–85.
141. Thackeray JT, Beanlands RS, Dasilva JN. Altered sympathetic nervous system signaling in the diabetic heart: emerging targets for molecular imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;2:314–34.
142. Gerson MC, Caldwell JH, Ananthasubramaniam K, Clements IP, Henzlova MJ, Amanullah A, et al. Influence of diabetes mellitus on prognostic utility of imaging of myocardial sympathetic innervation in heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4:87–93.

143. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140–8.
144. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, Watanabe S, Nagashima K, Wada H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med*. 2000;41:71–7.
145. Takatsu H, Wada H, Maekawa N, Takemura M, Saito K, Fujiwara H. Significant reduction of 125 I-meta-iodobenzylguanidine accumulation directly caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydroxypyridine, a toxic agent for inducing experimental Parkinson's disease. *Nucl Med Commun*. 2002;23:161–6.
146. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, Alibelli M-J, Berry I, Montastruc J-L, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:890–7.
147. Taki J, Nakajima K, Hwang EH, Matsunari I, Komai K, Yoshita M, et al. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:566–73.
148. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol*. 2007;17:24–30.
149. Takatsu H, Nagashima K, Murase M, Fujiwara H, Nishida H, Matsuo H, et al. Differentiating Parkinson disease from multiple-system atrophy by measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA*. 2000;284:44–5.
150. Treglia G, Stefanelli A, Cason E, Cocciolillo F, Di Giuda D, Giordano A. Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:823–9.
151. Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, et al. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol*. 2005;109:583–8.
152. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:583–8.
153. Treglia G, Cason E. Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *J Neuroimaging*. 2012;22:111–7.
154. Tateno M, Kobayashi S, Saito T. Imaging improves diagnosis of dementia with lewy bodies. *Psychiatry Investig*. 2009;6:233–40.

155. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2002;59:43–6.
156. Aarsland D, Rongve A, Nore SP, Skogseth R, Skulstad S, Ehrt U, et al. Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:445–52.
157. Ballard C, Grace J, McKeith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1998;351:1032–3.
158. Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: it can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med*. 2004;18:453–61.
159. Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*. 2006;66:1850–4.
160. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:189–94.
161. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*. 1999;53:1020–5.
162. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:249–51.
163. Oide T, Tokuda T, Momose M, Oguchi K, Nakamura A, Ohara S, et al. Usefulness of [123I]metaiodobenzylguanidine ([123I]MIBG) myocardial scintigraphy in differentiating between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Intern Med*. 2003;42:686–90.
164. Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Chikamori T, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:248–53.
165. Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Sakurai H, Iwamoto T, Chikamori T, et al. The role of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in the diagnosis of Lewy body disease in patients with dementia in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:379–84.
166. Kashihara K, Ohno M, Kawada S, Okumura Y. Reduced cardiac uptake and enhanced washout of 123I-MIBG in pure autonomic failure occurs conjointly with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med*. 2006;47:1099–101.

167. Wada-Isoe K, Kitayama M, Nakaso K, Nakashima K. Diagnostic markers for diagnosing dementia with Lewy bodies: CSF and MIBG cardiac scintigraphy study. *J Neurol Sci.* 2007;260:33–7.
168. Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, Fukumitsu N, Abo M, Ito Y, et al. Impaired myocardial ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2006;240:15–9.
169. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in differential diagnosis of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Mar;35:S51–7.
170. Treglia G, Cason E, Cortelli P, Gabellini A, Liguori R, Bagnato A, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy and iodine-123 ioflupane single photon emission computed tomography in Lewy body diseases: complementary or alternative techniques? *J Neuroimaging.* 2014;24:149–54.
171. Spiegel J, Möllers M-O, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillmann U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:552–61.
172. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, et al. Validation of cardiac (¹²³I)-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:3–11.
173. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol.* 1997;38:2–7.
174. Treglia G, Cason E, Giordano A, Fagioli G. Abnormal striatal dopaminergic and cardiac sympathetic imaging in dementia with Lewy bodies: two sides of the same coin. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:707–8.
175. Pasquier J, Michel BF, Brenot-Rossi I, Hassan-Sebbag N, Sauvan R, Gastaut JL. Value of (^{99m}Tc)-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:1342–8.
176. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L et al. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Dec;37:2436–46.

