Role markerů v diagnostice vybraných ne-Alzheimerovských degenerativních demencí

DLB a PSP

Irena Rektorová

1. neurologická klinika LF MU

FN u sv. Anny

CEITEC, Masarykova univerzita

Brno

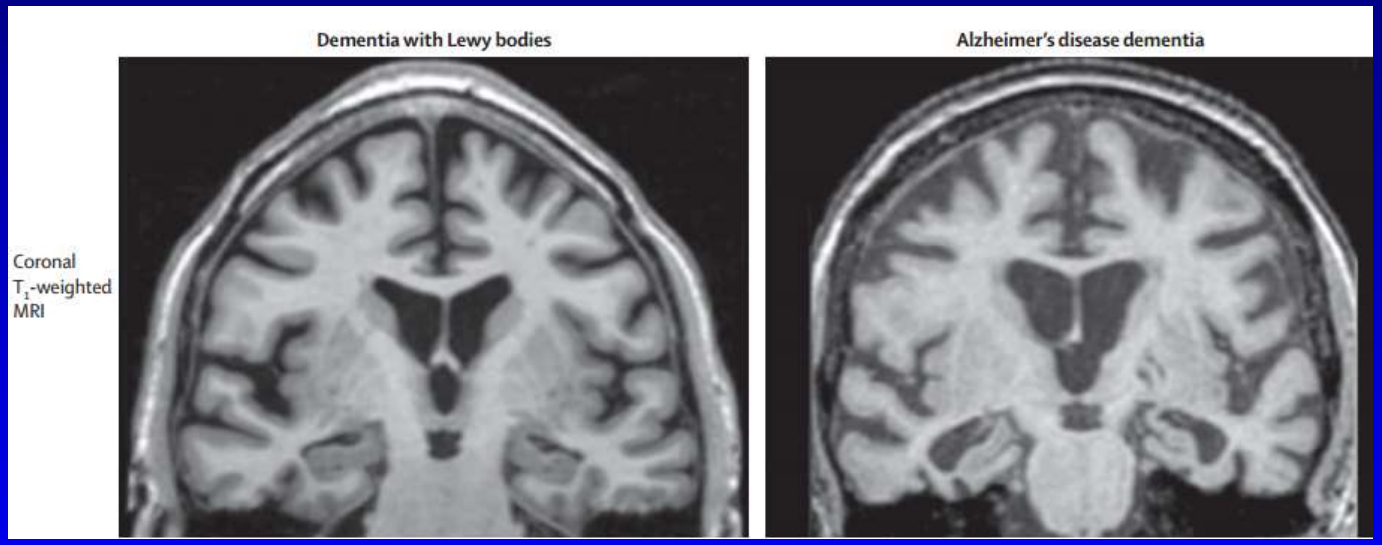
Role biomarkerů

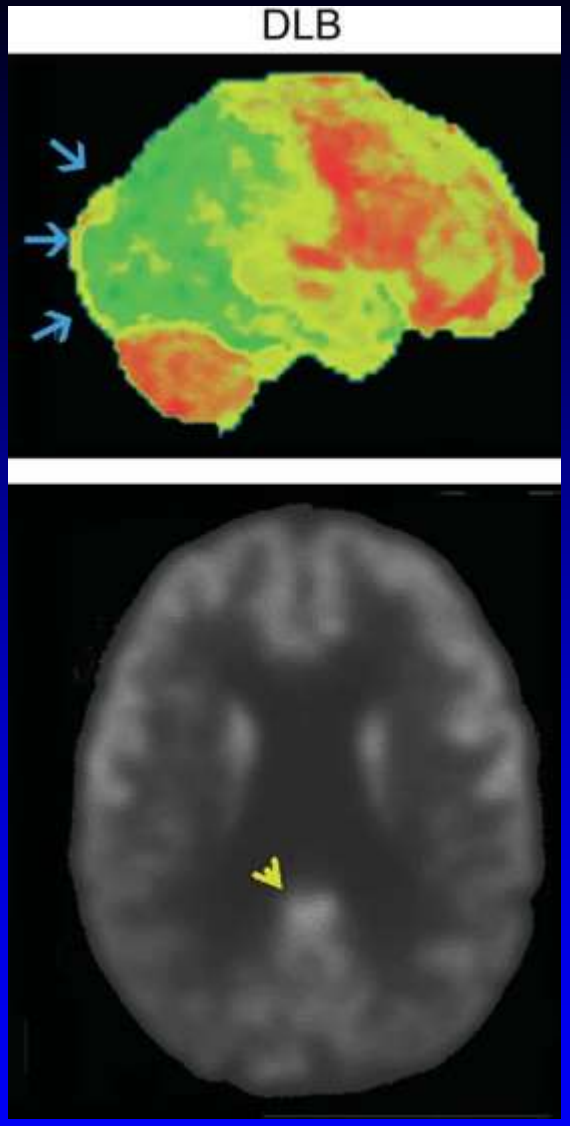
- Co nejpřesnější/ nejpravděpodobnější diagnostika premotorického - prodromálního – časného stádia degenerativního onemocnění: nutný předpoklad pro úspěch testování biologické léčby!!
- Markery diagnostické, prognostické, monitorující průběh nemoci/ efekt terapie
- Markery klinické, zobrazovací, neurofyziologické, biochemické, genetické, jiné.. S tNODG\ ELRPDUNHU$ Y]KOH

Podpůrné symptomy

- Senzitivita na neuroleptika
- Nerovnováha, opakované pády
- Synkopy, nejasné přechodné ztráty vědomí
- Těžká autonomní dysfunkce
- Výrazná denní spavost
- Poruchy čichu
- Halucinace jiné než zrakové, bludy
- Apatie, úzkost, deprese

Podpůrné biomarkery: MRI a FDG PET





Walker et al., Lancet Neurol 2015
KcKeith et al., 2017

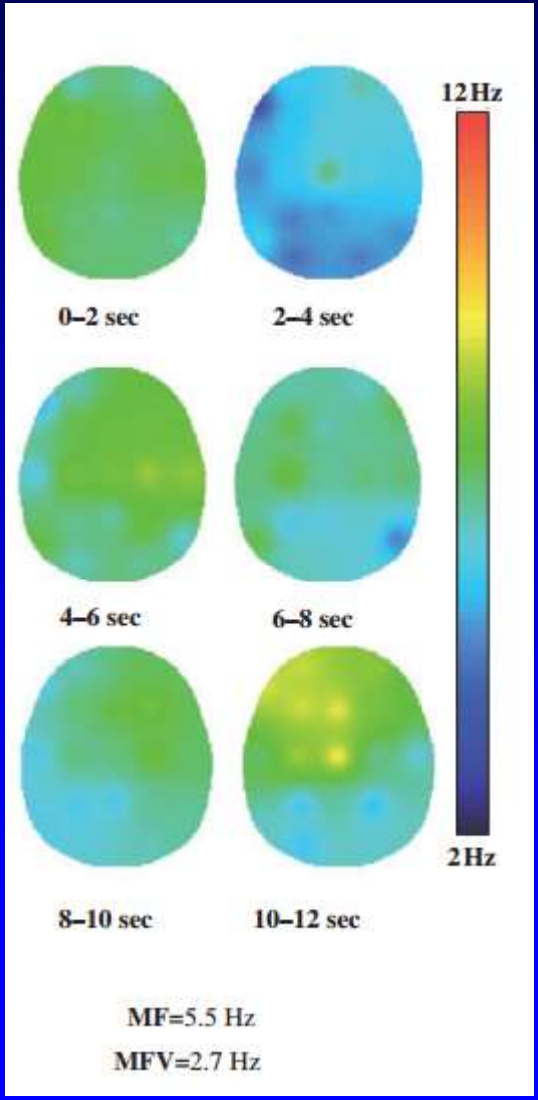
MRI: strukturální změny u DLB

- **DLB méně výrazná kortikální atrofie ve srovnání s AN** (Watson et al., 2012)
- **Hippocampální atrofie (u AN) – vhodný marker pro odlišení AN x DLB – dle studie s neuropatologickou verifikací senzitivita 91%, specificita 94%** (Burton et al., 2009)

Podpůrný biomarker: Kvantitativní EEG

↓ základní frekvence

↑ variability ZF

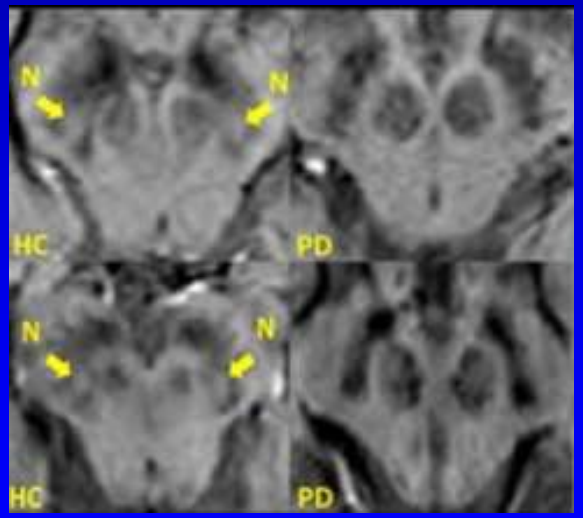


Bonanni et al, 2008
Ferreira et al, 2016

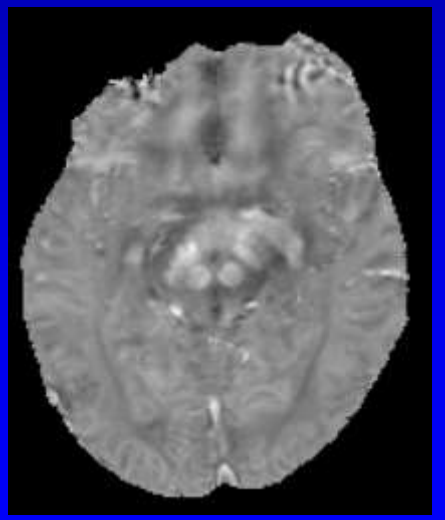
'DOãt PRåQp]REUD]RYDFt PD

TCD

SWI



QSM



DLB vs. PND

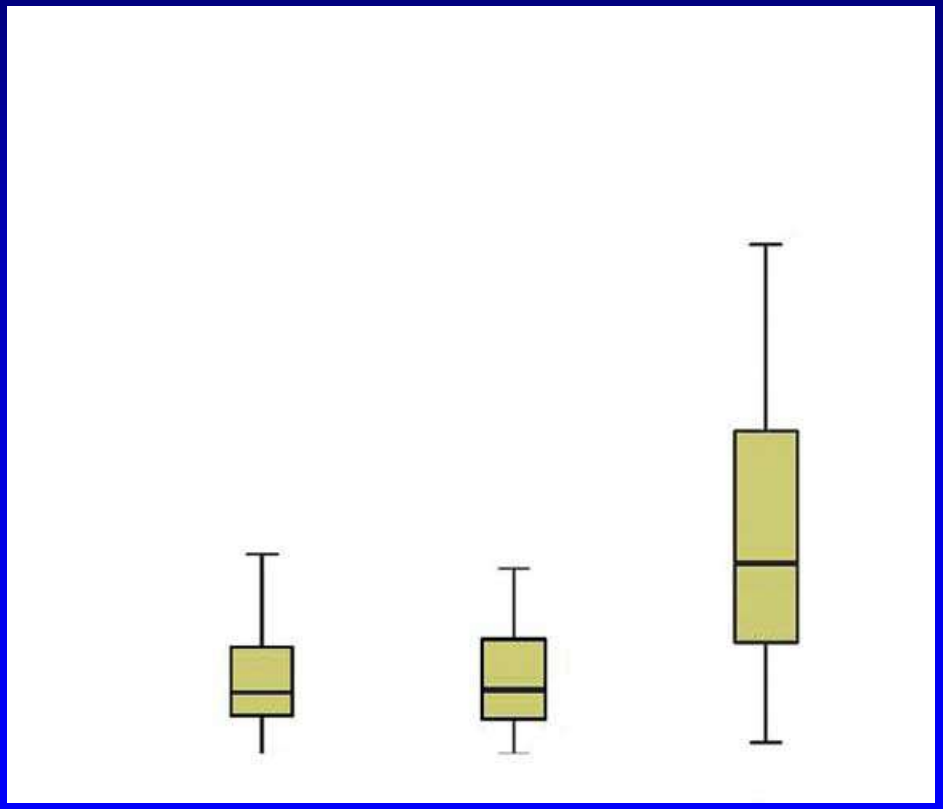
- Pozdnější začátek, smíšené formy, agresivnější průběh
- Demence v počátku nebo „1-roční pravidlo“ (pro studie)
- Parkinsonismus nemusí být přítomen
- Efekt L-dopa jen u části pacientů

Likvorový triplet

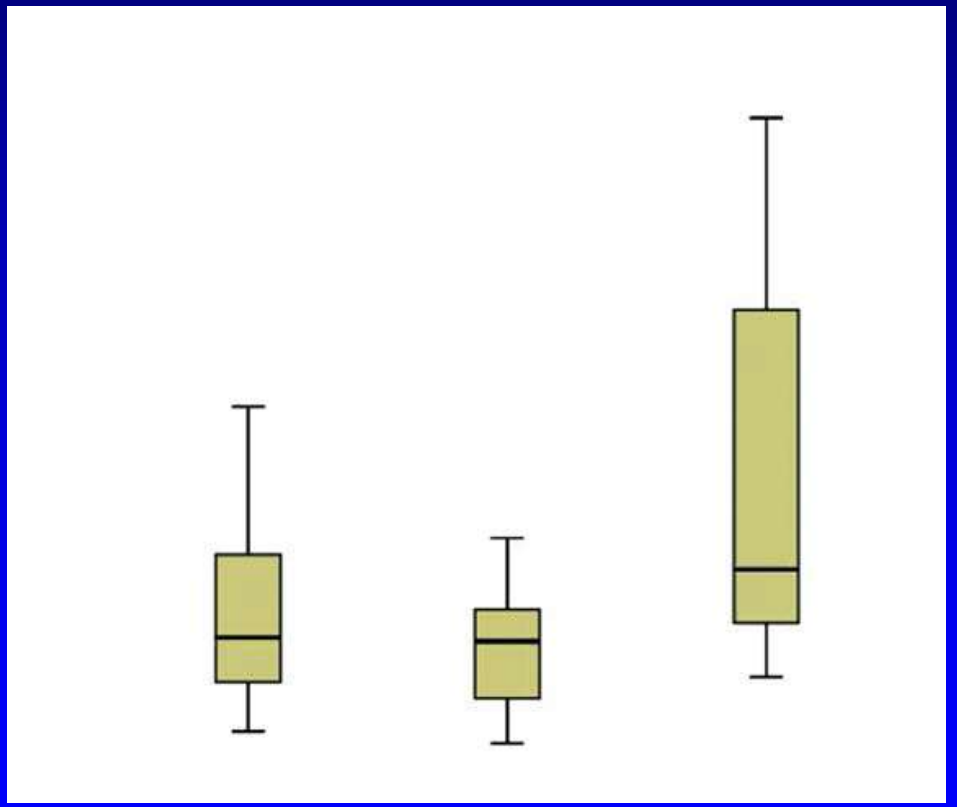
Aβ42/tau

Aβ42/P-tau

Kaerst et al., 2012

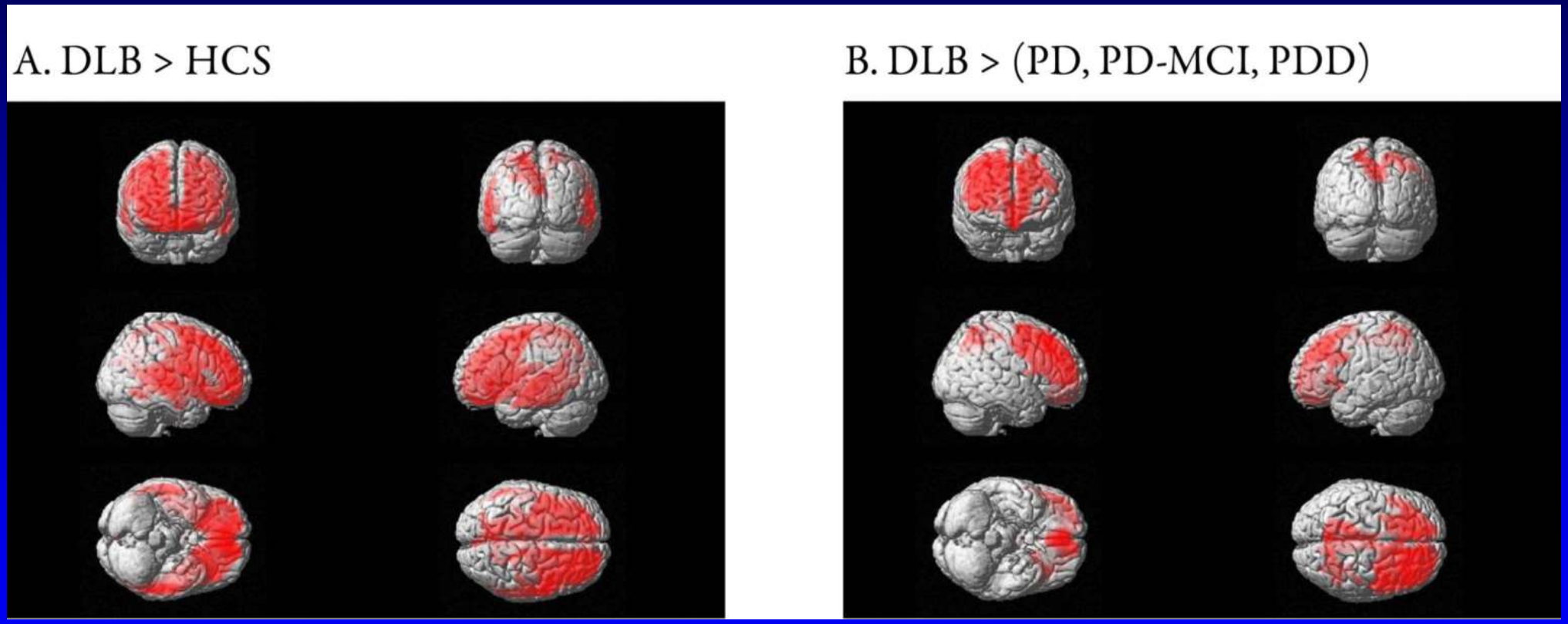


AD DLB PDD



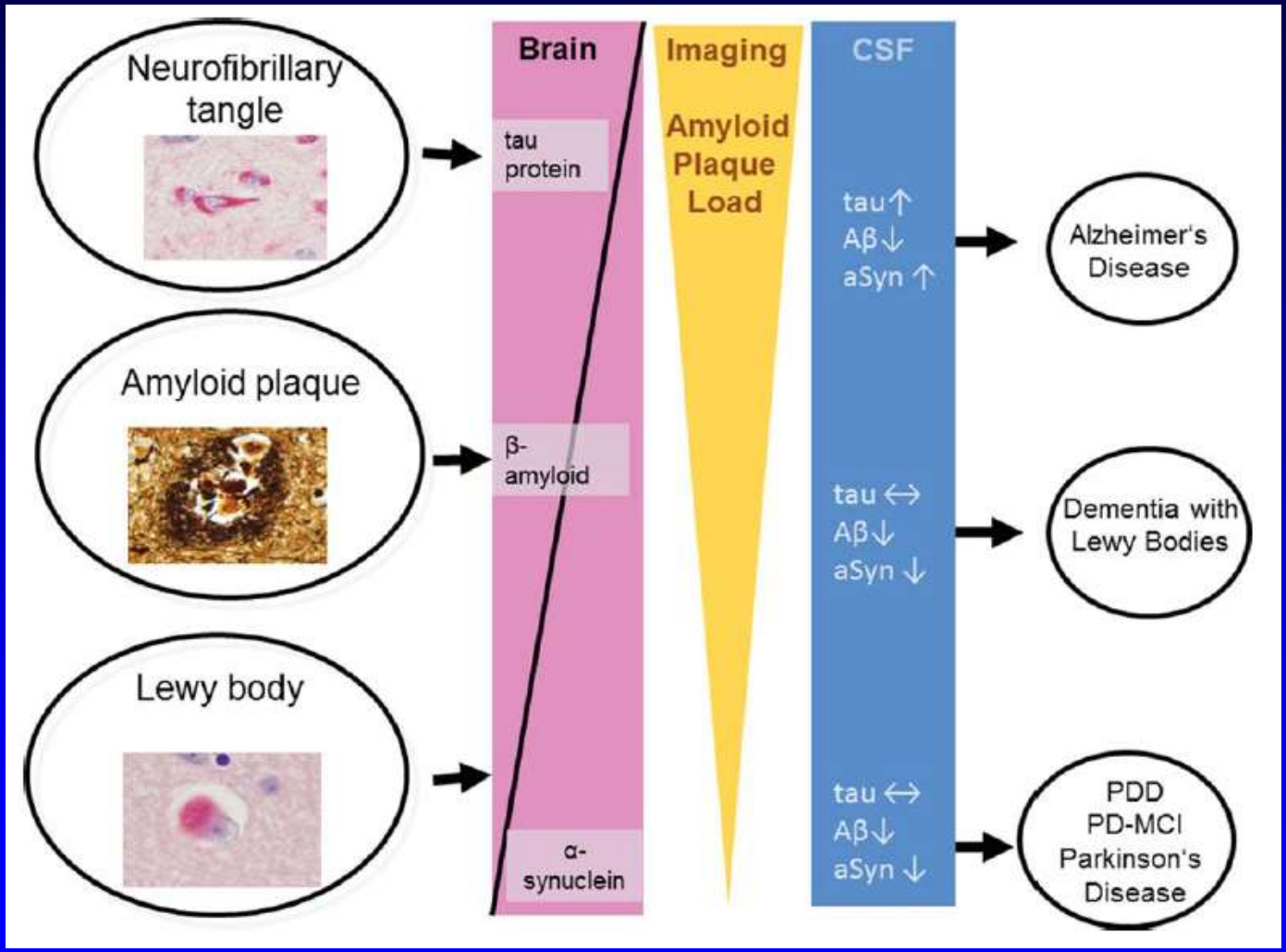
AD DLB PDD

PIB PET (>50% DLB)



Gomperts et al., 2012

Biomarkery u AN, DLB a PND



Mollenhauer et al., 2014

Dif dg

- Parkinson plus syndromy jako PSP
- Huntingtonova nemoc
- Wilsonova nemoc
- CJD (Creutzfeldt-Jakobova nemoc)
- FTD – frontotemporální demence
- Vaskulární demence

3 U R J U H V L Y Q t V X S U D Q X N
PSP

4R tauopatie
Prevalence 5 ±7/100 000
Symptomy
‡ 0 R W R U L F N p
‡ H þ R Y p
‡ % H K D Y L R U i O Q t

Nová diagnostická kritéria I

- **Sporadické onemocnění**
- **Věk ≥ 40 let v počátku onemocnění**
- **Postupná progrese**
- **Vylučující kritéria:**
- **Dominující porucha episodické paměti (AN)**
- **Dominující poklesy Tk (MSA)**
- **Dominující zrakové halucinace a fluktuace pozornosti (DLB)**
- **Náhlý začátek, skoková progrese, rychlá progrese a odpovídající změny na zobrazovacích metodách, laboratorní (vaskulární, JCD, metabolické…)**
- **Dominující ataxie (SCA); jiné symptomy (vestibulární, aj.)**
- **Zobrazovací, CSF, genetické vyšetření, metabolické, infekční vyšetření, …**

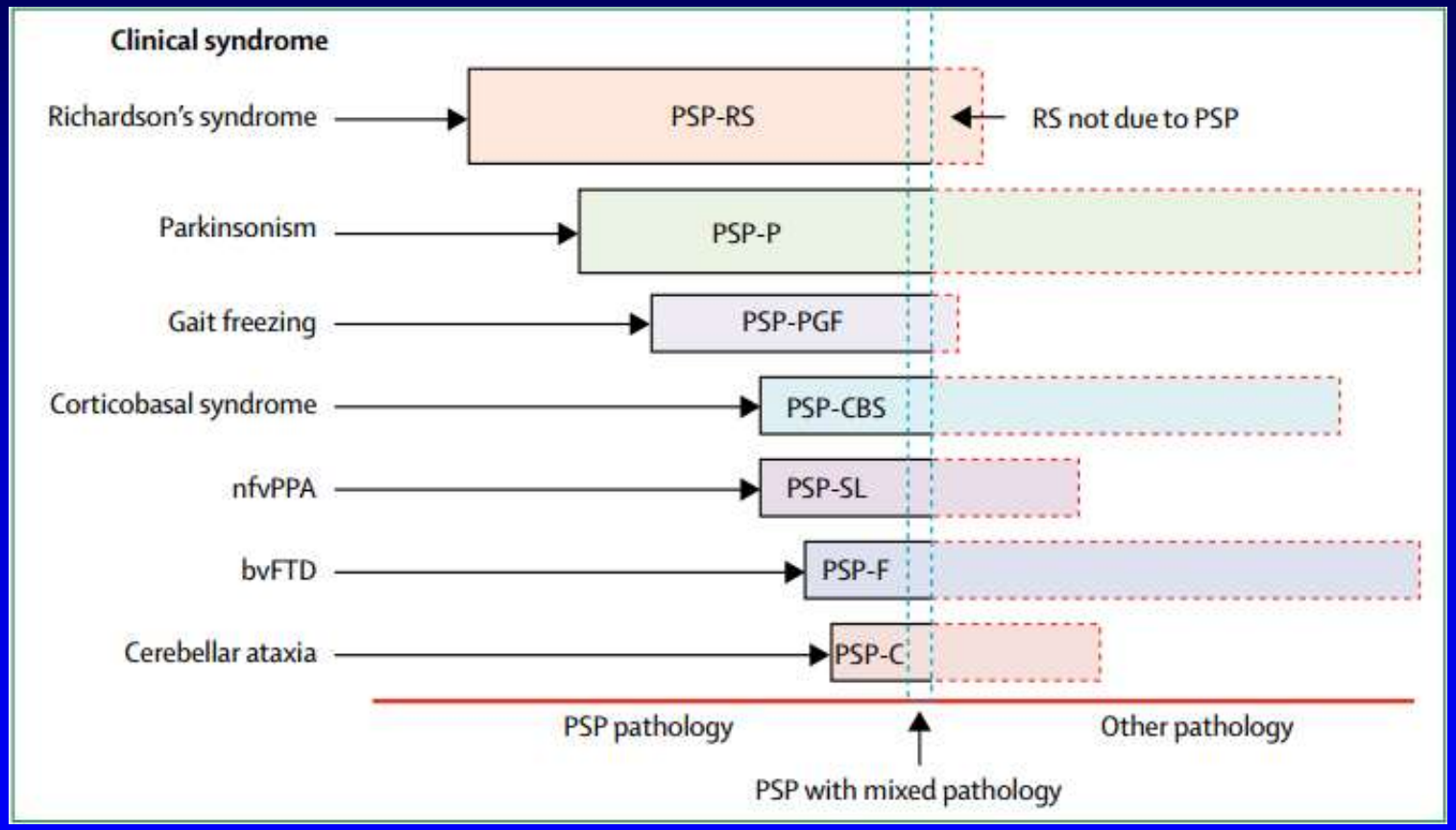
Höglinger et al., 2017

Nová diagnostická kritéria II

- **Hlavní symptomy**
- **Okulomotorické: PSP, ↓ sakády, apraxie otevírání očí**
- **Posturální: pády, pull test +**
- **Akineze: FOG během 3 let, axiální parkinsonismus**
- **Kognitivní: PNFA, AOS, F syndrom, CBS**
- **Podpůrné symptomy**
- **Špatná odpovídavost na L-dopa**
- **Hypokinetická/ spastická dysartrie, dysfagie, fotofobie**
- **Atrofie/ hypometabolismus mesencephala**
- **Postsynaptická degenerace striata – IBZM SPECT**

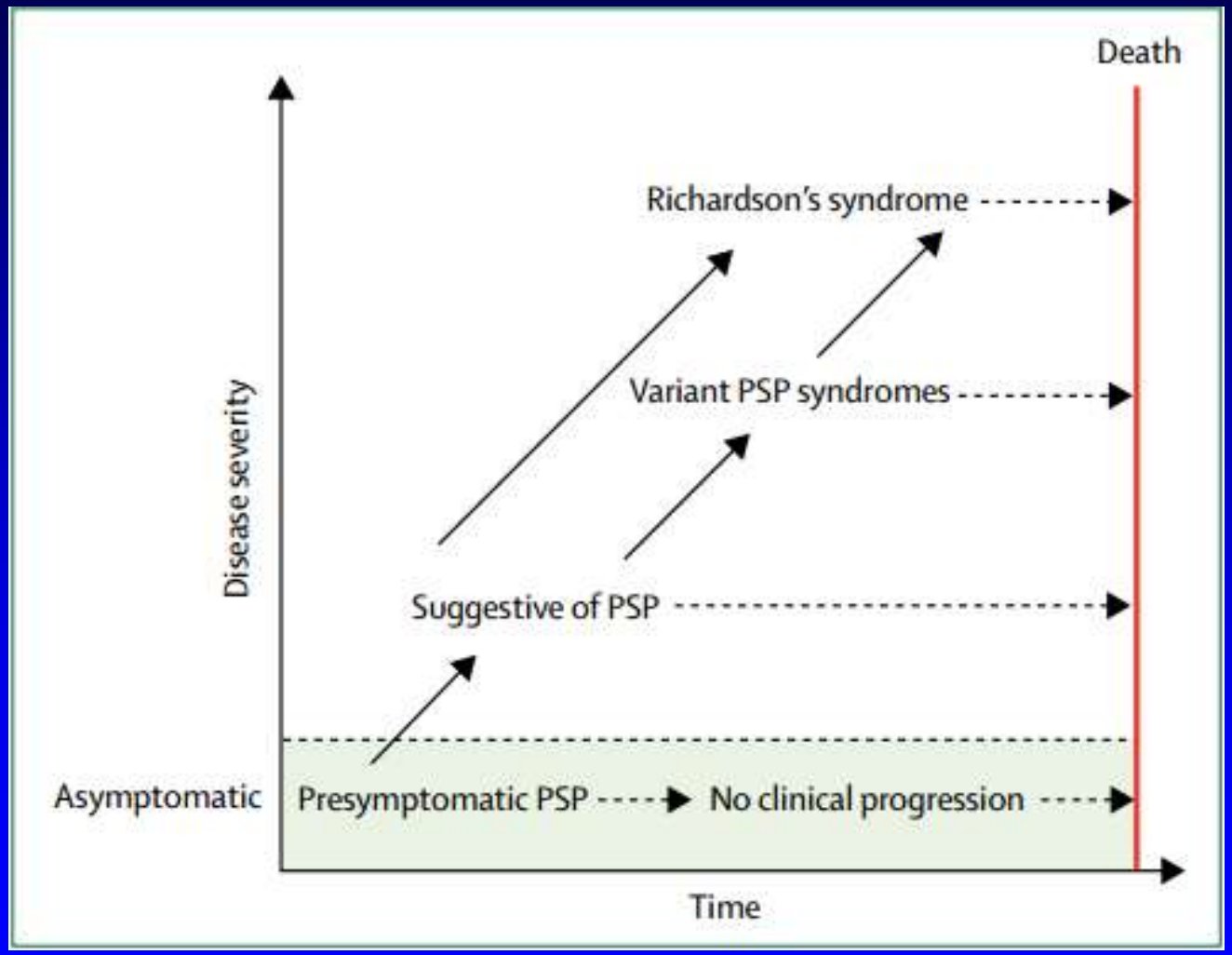
Höglinger et al., 2017

PSP formy



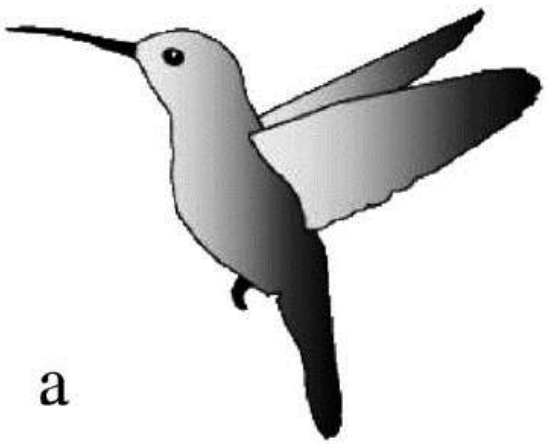
Boxer et al, 2017

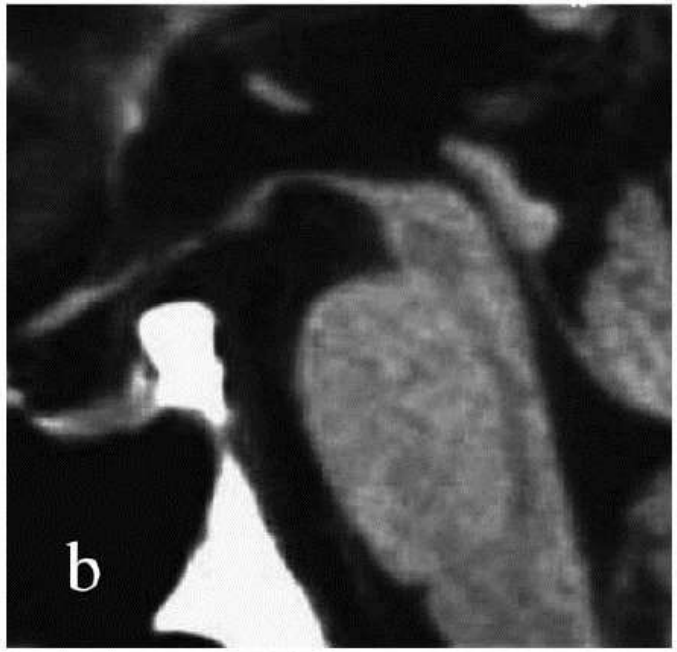
Vývoj PSP symptomů v čase

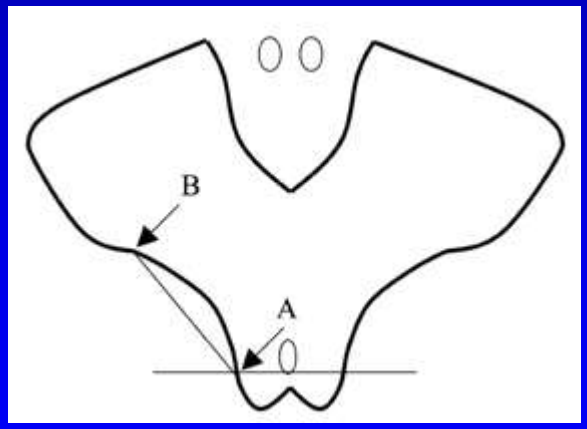


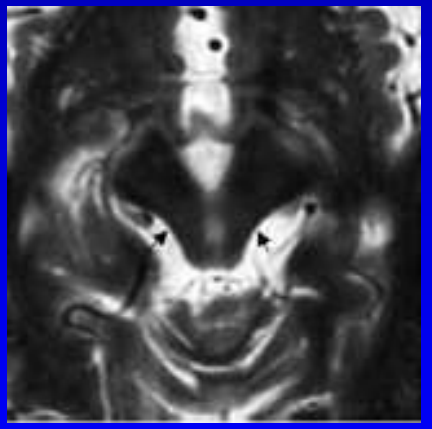
Boxer et al, 2017

MRI markery PSP: atrofie mesencepfala

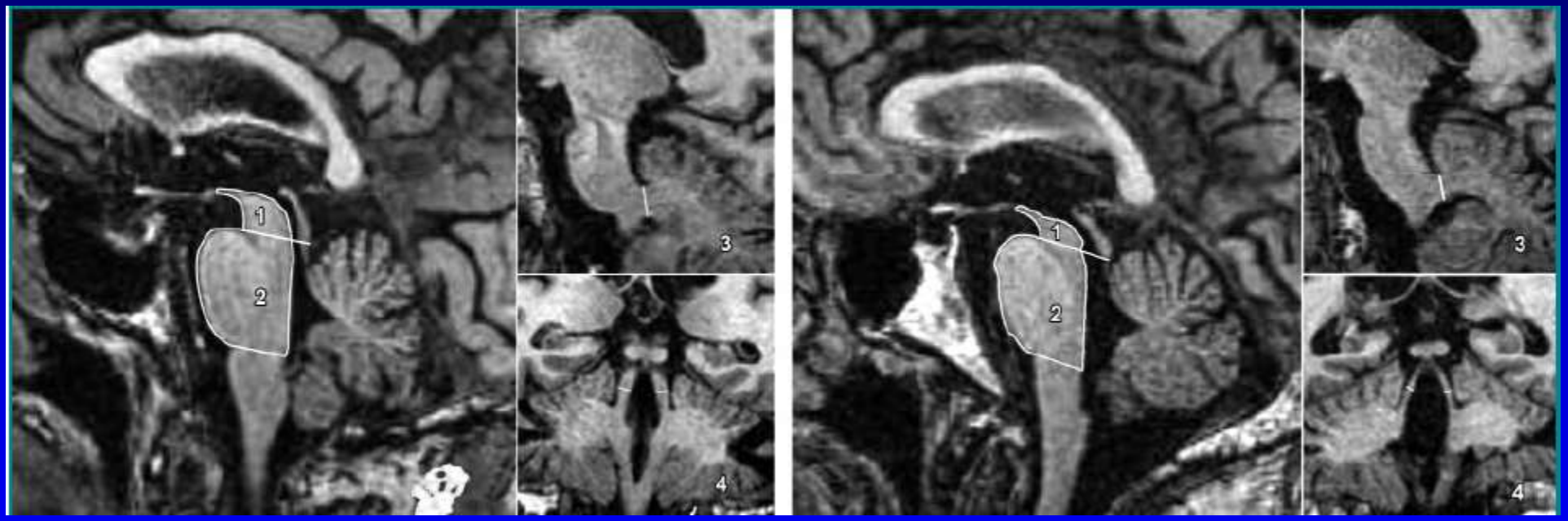








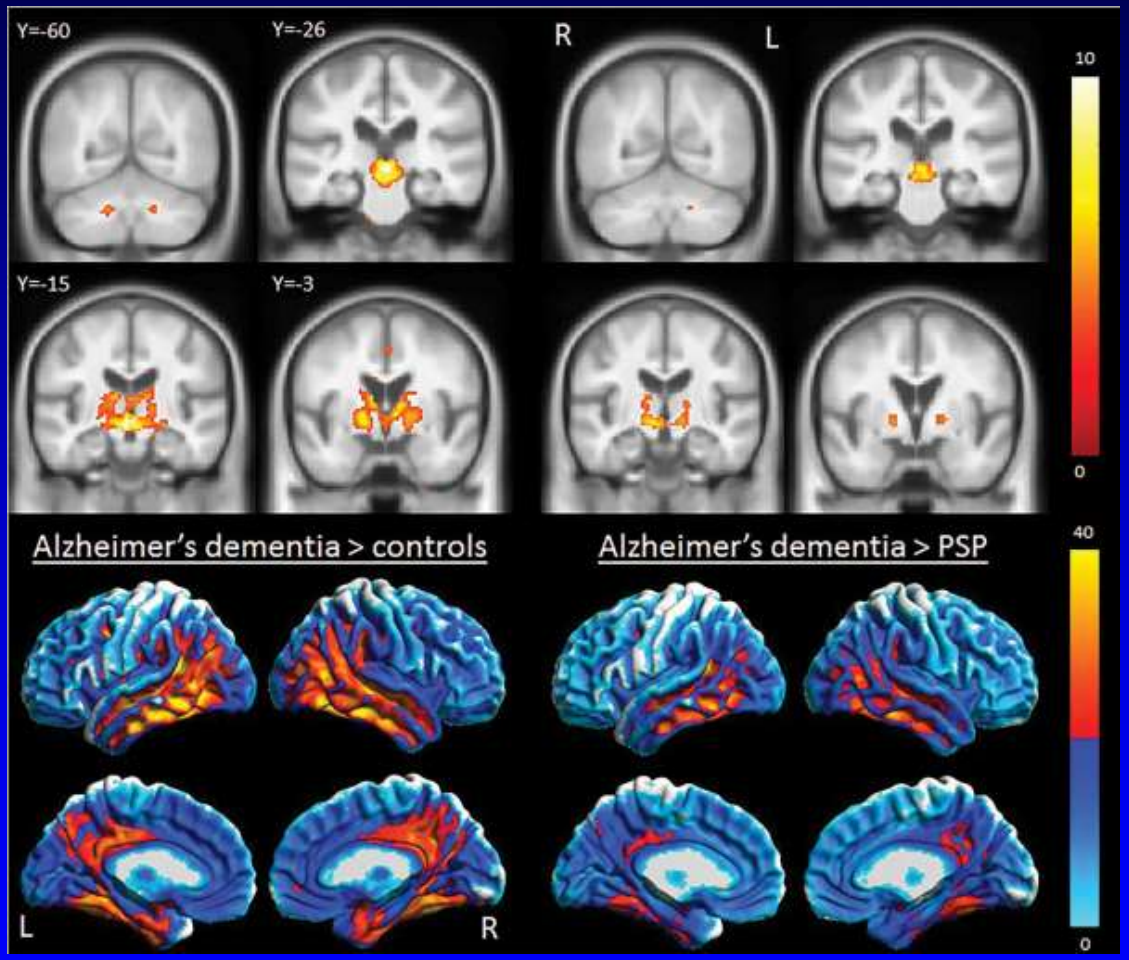
MRPI (MR parkinsonism index)
PSP-RS!!



- **Vzorec:** [(P/M) x (MCP/SCP)^2]

Quattrone et al., 2008
Nigro et al., 2016

[18F]AV-1451:**tau PET**



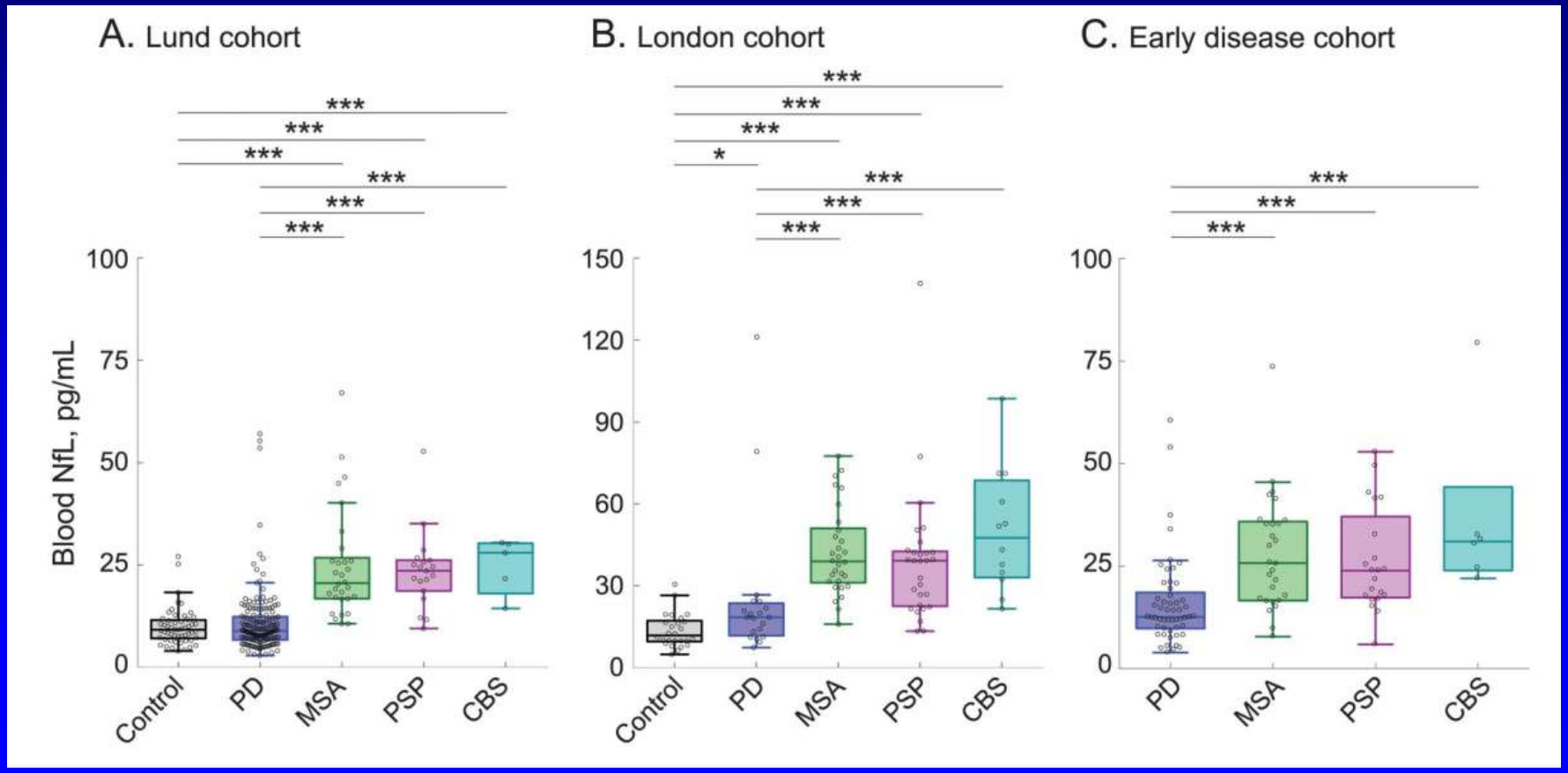
Whitwell et al, 2017

Blood-based NfL

A biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder

/ H K N ê H n W u r] f i l a m e n t : marker D [R Q i d e g e n e r a c e

= Y ê ã H Q ê W D N parkinsonD O V ã \ t Q K G U R P $ P R &] 0 3 R Y p W U D X P D $ / 6



Hansson et al., 2017

Biomarkery: take home messsage

- **Biomarkery umožňují zpřesnění časné diagnostiky, součástí diagnostických kritérií**
- **Indikativní biomarkery v případě DLB: úbytek dopaminergních transporterů, kardiálních autonomních postgangliových vláken, polysomnografie bez svalové atonie**
- **PSP: mandatorní vylučující kritéria**
- **Podpůrné příznaky: MRI/PET mesencephala, IBZM SPECT, NfL?, Tau PET?**

CEITEC

UNIVERSITAS MASARYKIANA BRUNENSIS

APGeM

Pre-clinical genotype-phenotype predictors of Alzheimer's disease and other dementias

FAKULTNÍ NEMOCNICE U SV. ANNY V BRNĚ

' N X M L]D S R]R U Q R V W