

Amyloidový PET – dobrý sluha nebo zlý pán

Prof. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.

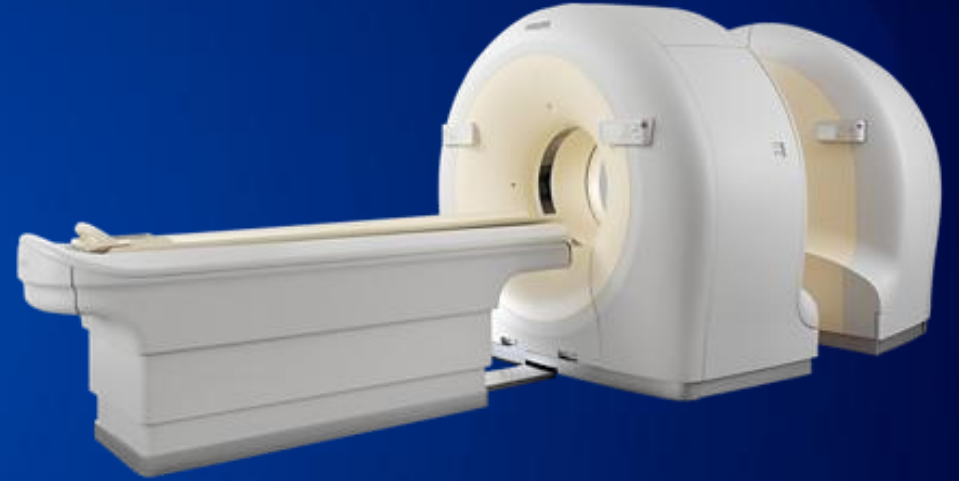
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol
Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC) Brno



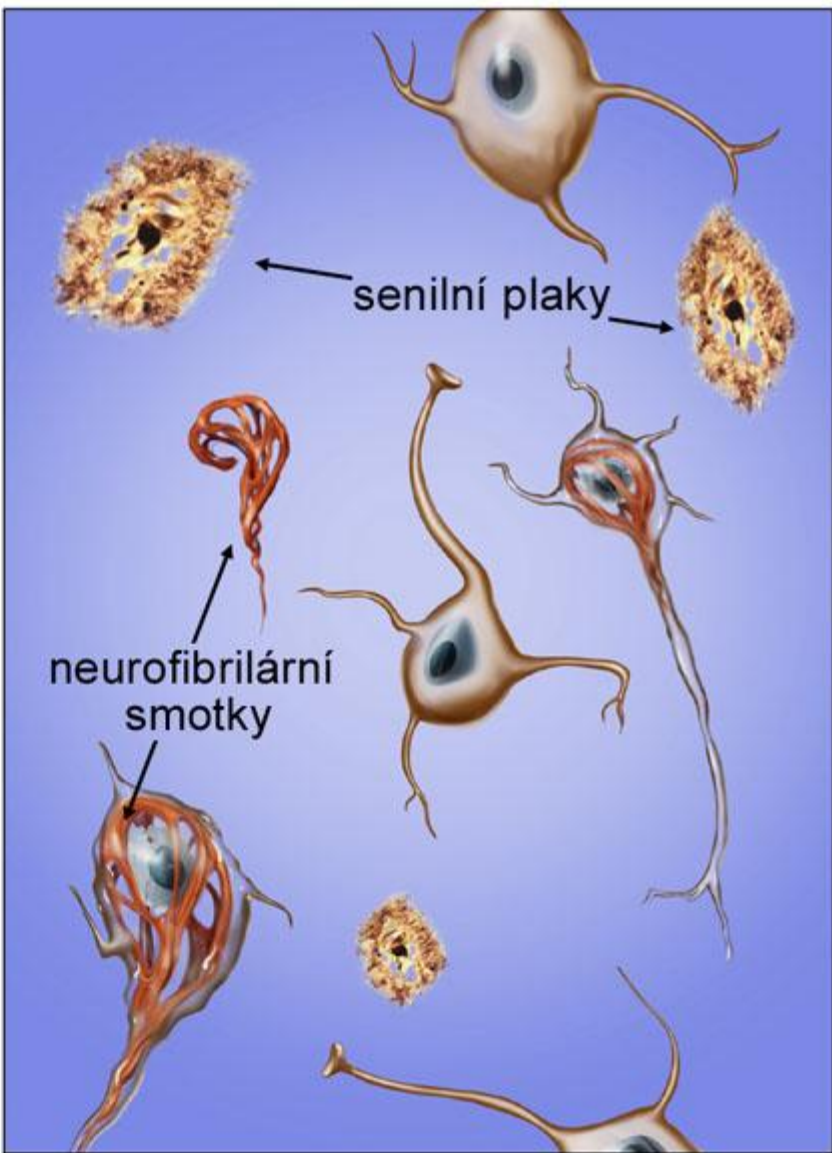
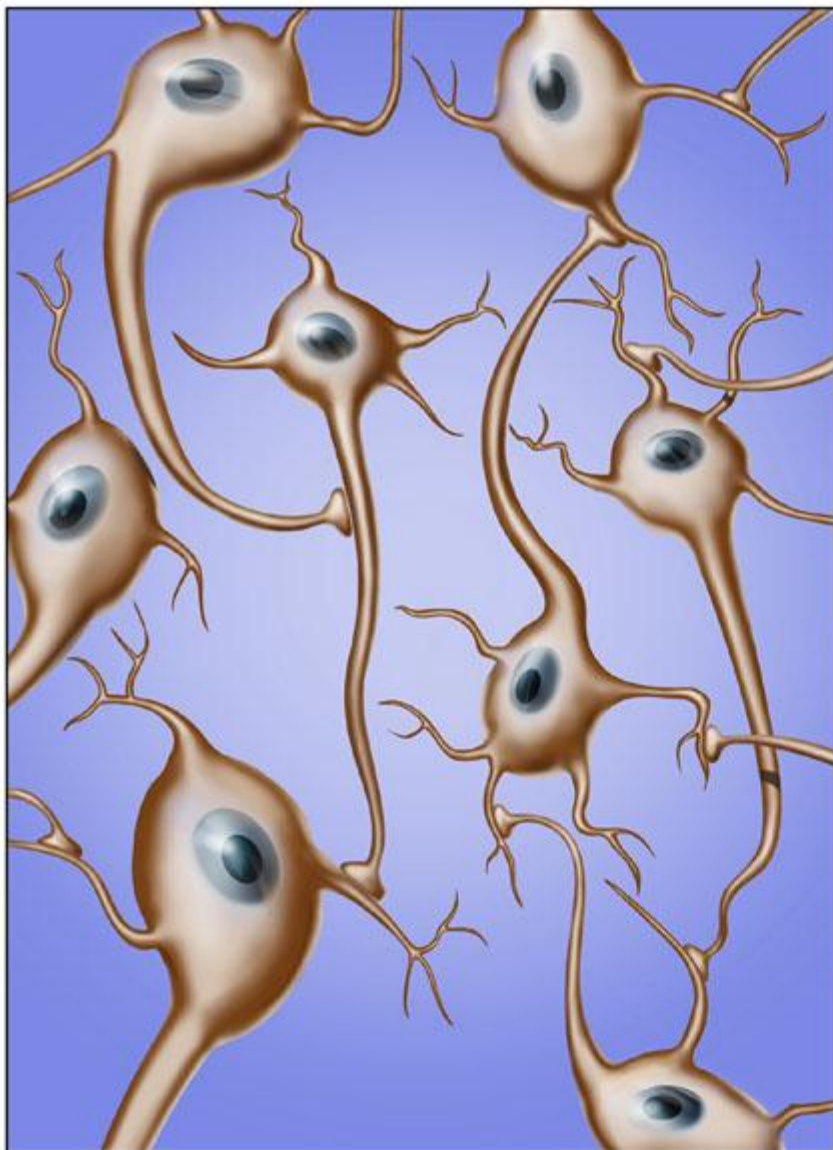
Amyloidový PET

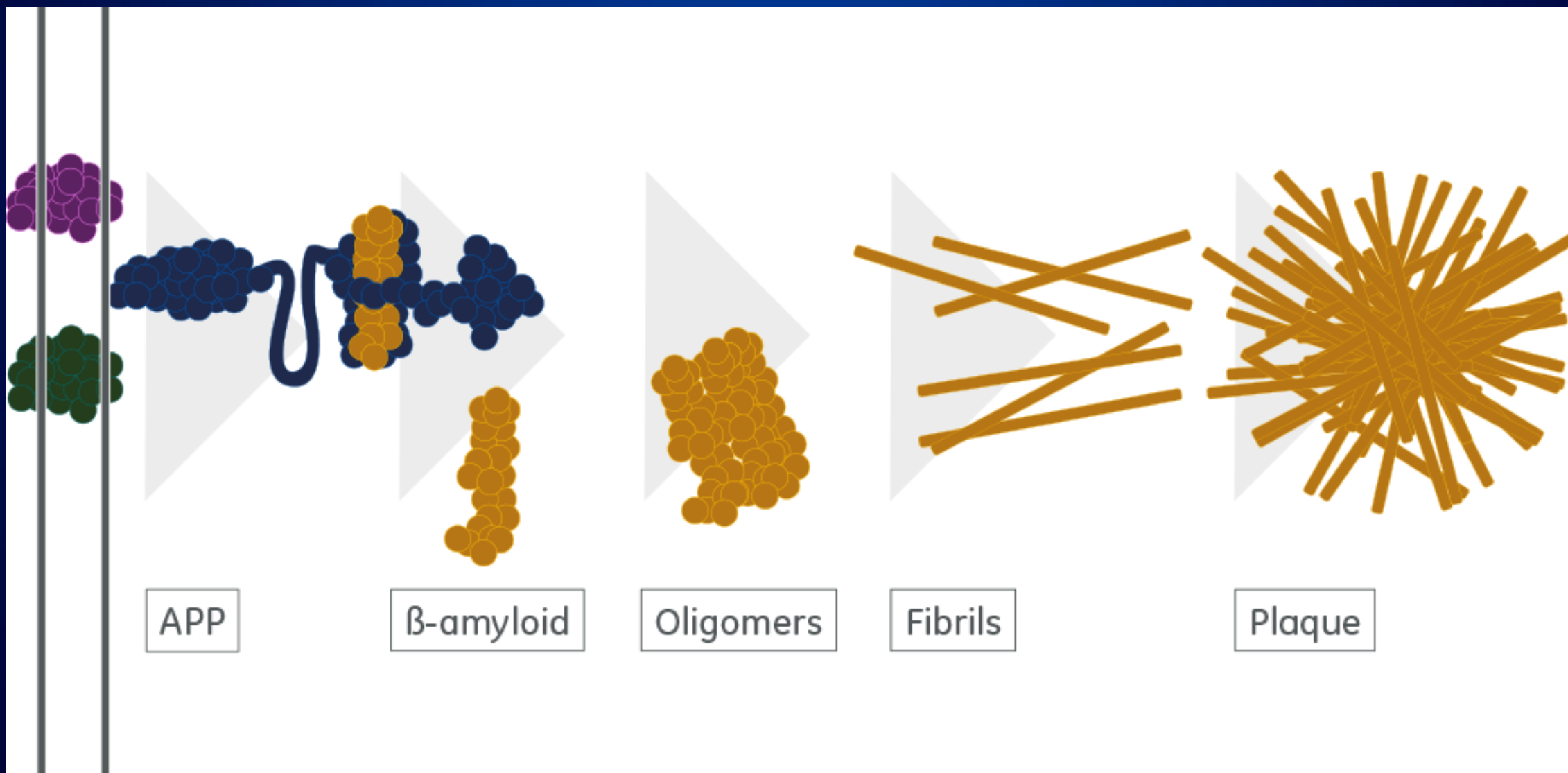


Není PET jako PET



- V ČR dostupný od léta 2015
- Vyšetření metabolismu mozku pomocí radiofarmaka
- Umožňuje in vivo zobrazení kortikálních amyloidových plak

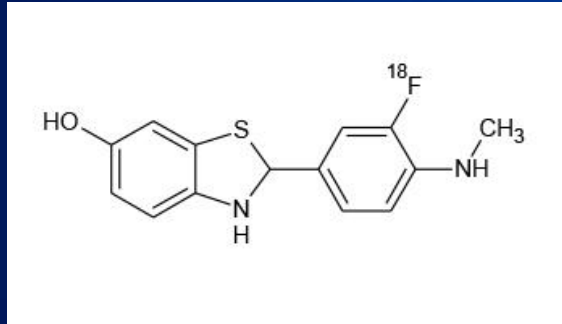




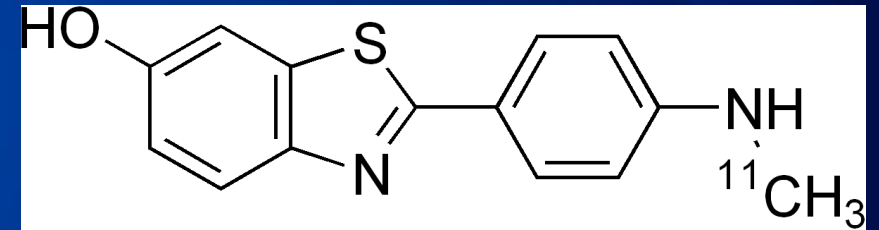
Zobrazuje **amyloidové plaky v šedé kůře** (ne oligomery)

SÚKL schválená radiofarmaka

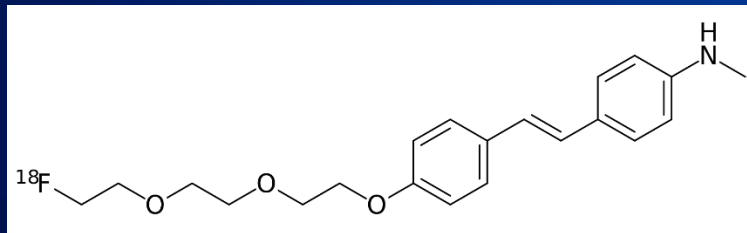
- Flutemetamol



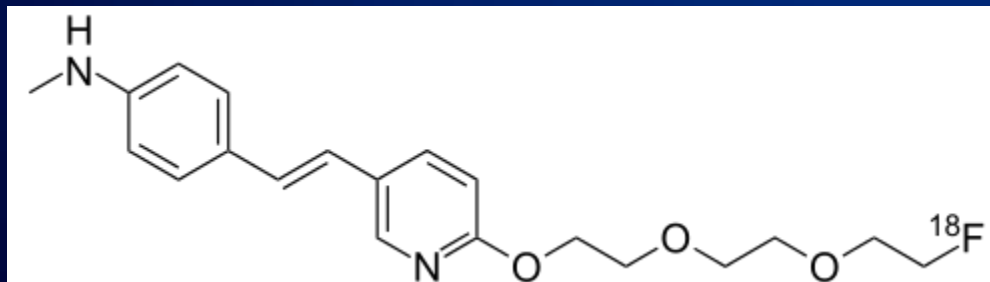
- Pittsburgh compound B



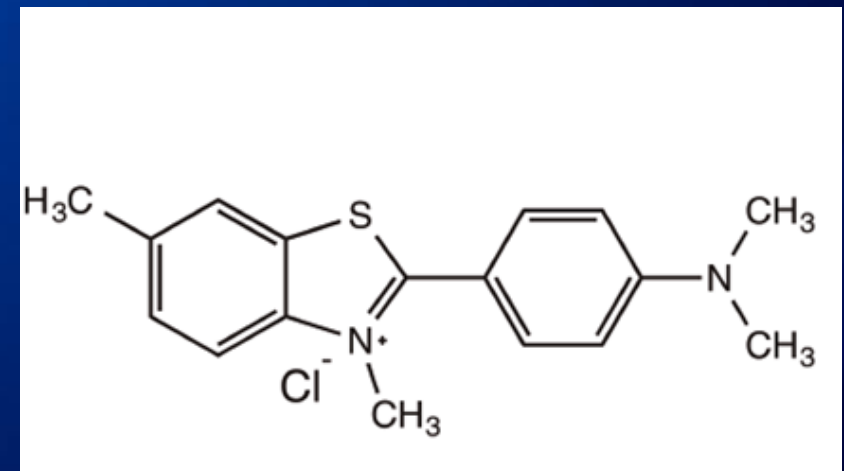
- Florbetaben



- Florbetapir

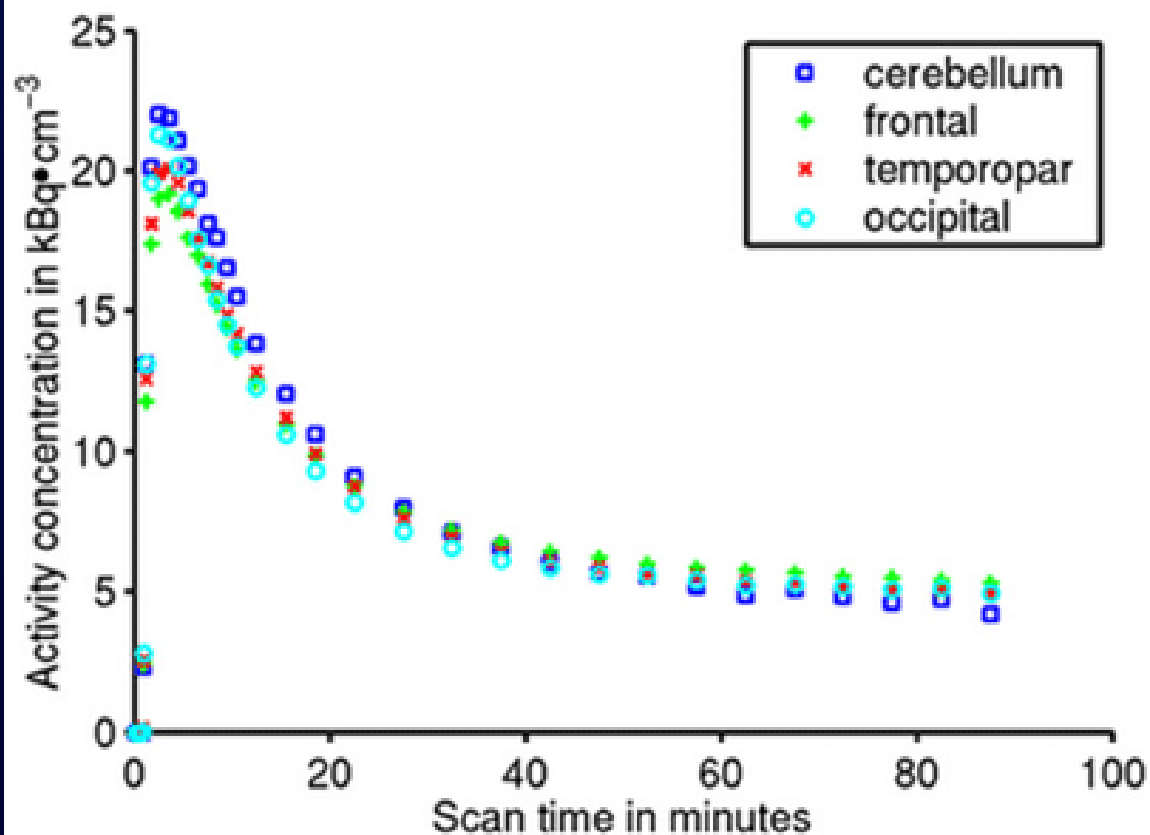


- Thiofavin

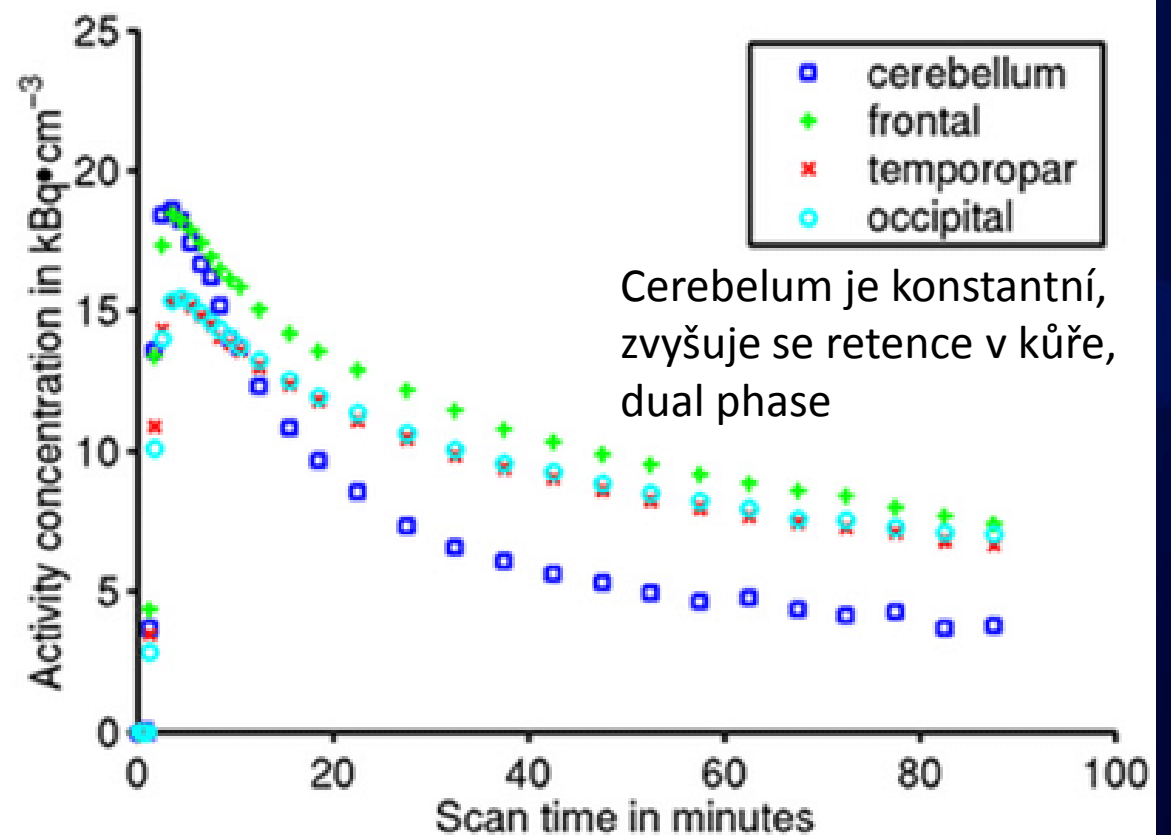


Farmakokinetika

Zdravá kontrola



ACH



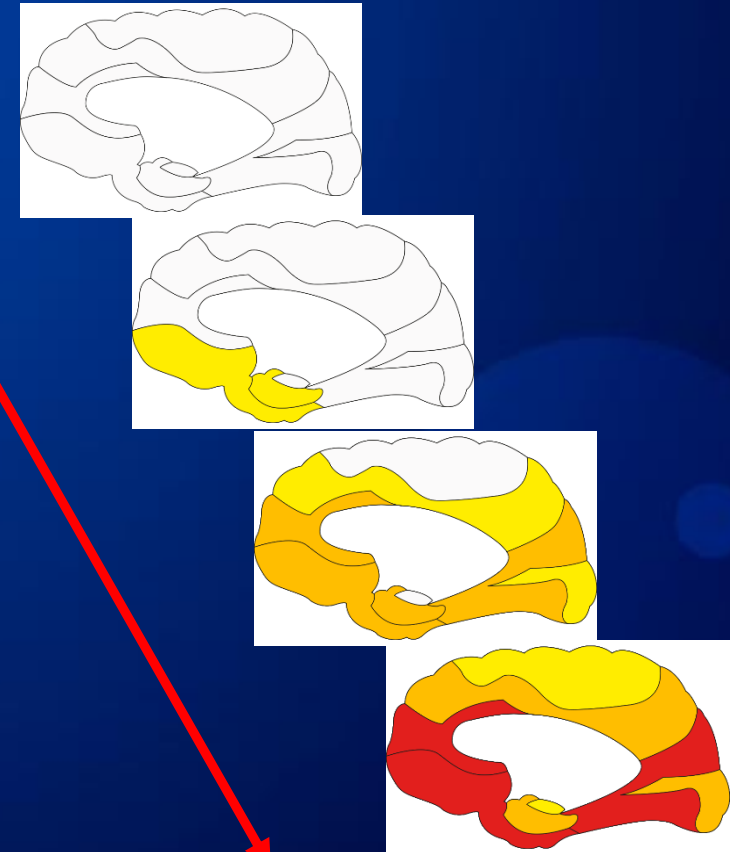
Hodnocení snímků

1) Akumulace radiofarmaka v šedé hmotě

2) Hodnotí se 5 klíčových regionů:

- **Frontální + přední cingulum**
- Laterální temporální oblast
- **Zadní cingulum + precuenus**
- Temporo-parietální pomezí
- Striatum

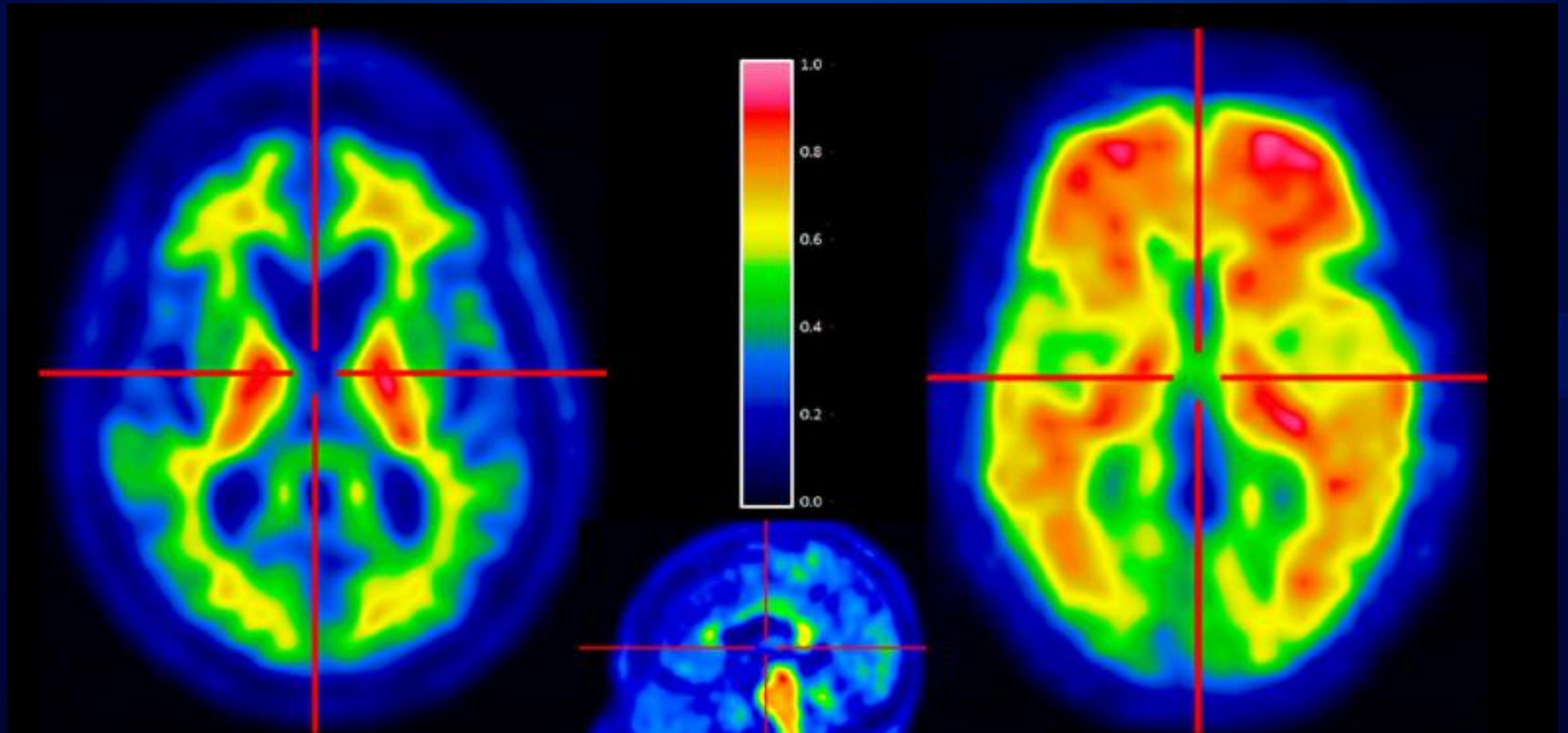
3) Pozitivita = aspoň 1



Braak 1991

Negativní sken

Pozitivní sken



Indikační kritéria v ČR

- Stanoví OOP 04-16 SÚKL - zatím 390 ročně, očekává se nárůst, 16xPET
- **Indikuje superkonzilární pracoviště** se zkušeností s biomarkery (VFN, FN Motol, Hradec, Vinohrady, FNUSA, Ostrava, Plzeň, Olomouc)
- **Indikace:**
 - ACH jako možná diagnóza, pokud nebyla prokázána dle platných kritérií
 - Diferenciální diagnostika
 - Přetrvávající nebo nevysvětlitelná MCI
 - Postupující demence s atypickým počátečním stadiem
 - Určení typu demence v jiných sporných případech, kdy nelze jednoznačně interpretovat výsledek klinického hodnocení

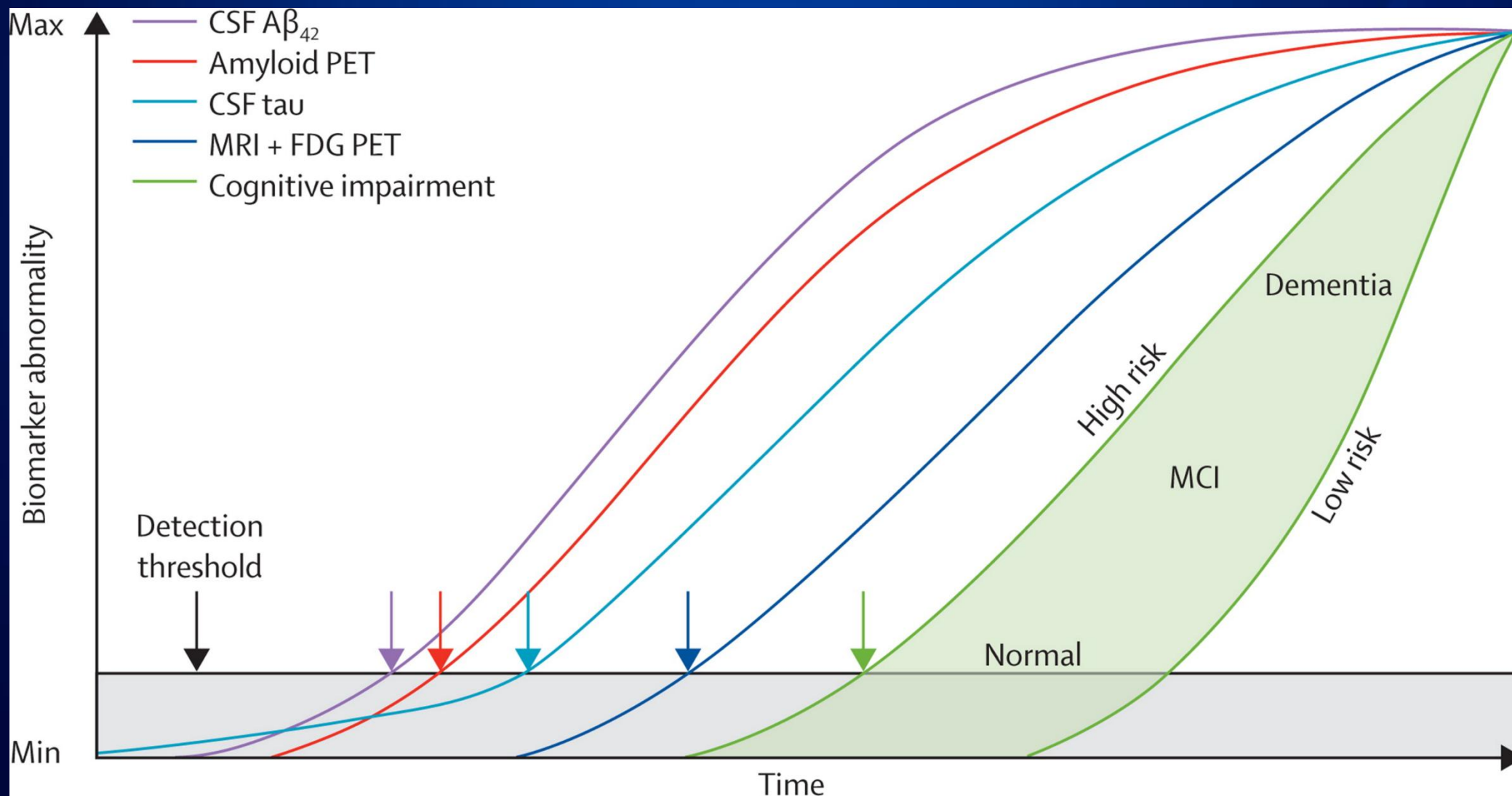
Vylučující kritéria

- **Nelze provést (nehradí veřejné zdrav. pojištění):**
 - Klinicky potvrzená ACH dle platných diagnostických kritérií
 - Určení tíže demence
 - Asymptomatictí jedinci (pouze pozitivní RA nebo genotyp APOE4)
 - Subjektivní (neobjektivizované) kognitivní obtíže

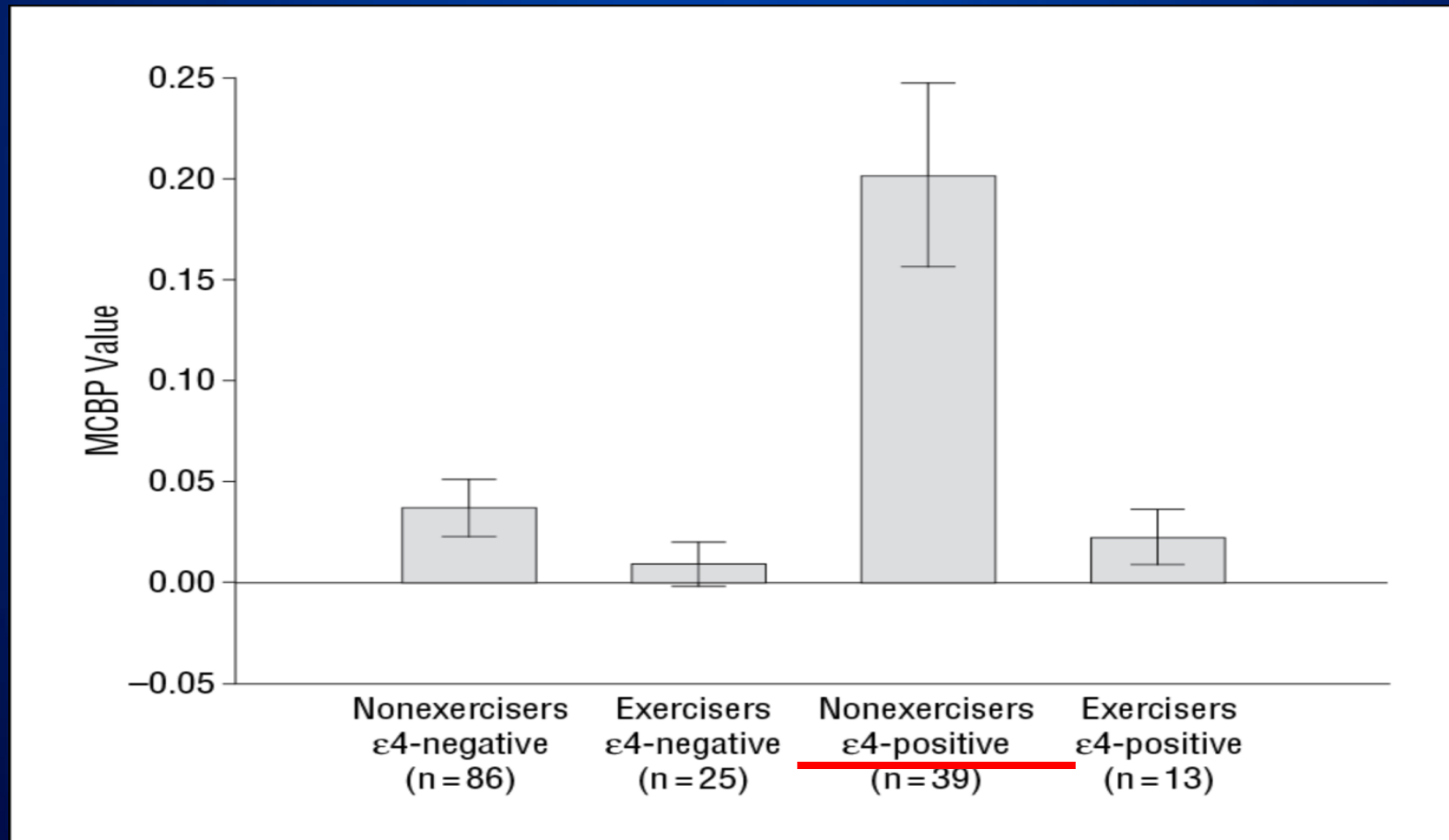
Dobrý sluha

- Časnější dg
- Přesnější diferenciální dg
- Prognóza
- Léčba - nasazení symptomatické
 - klinické studie

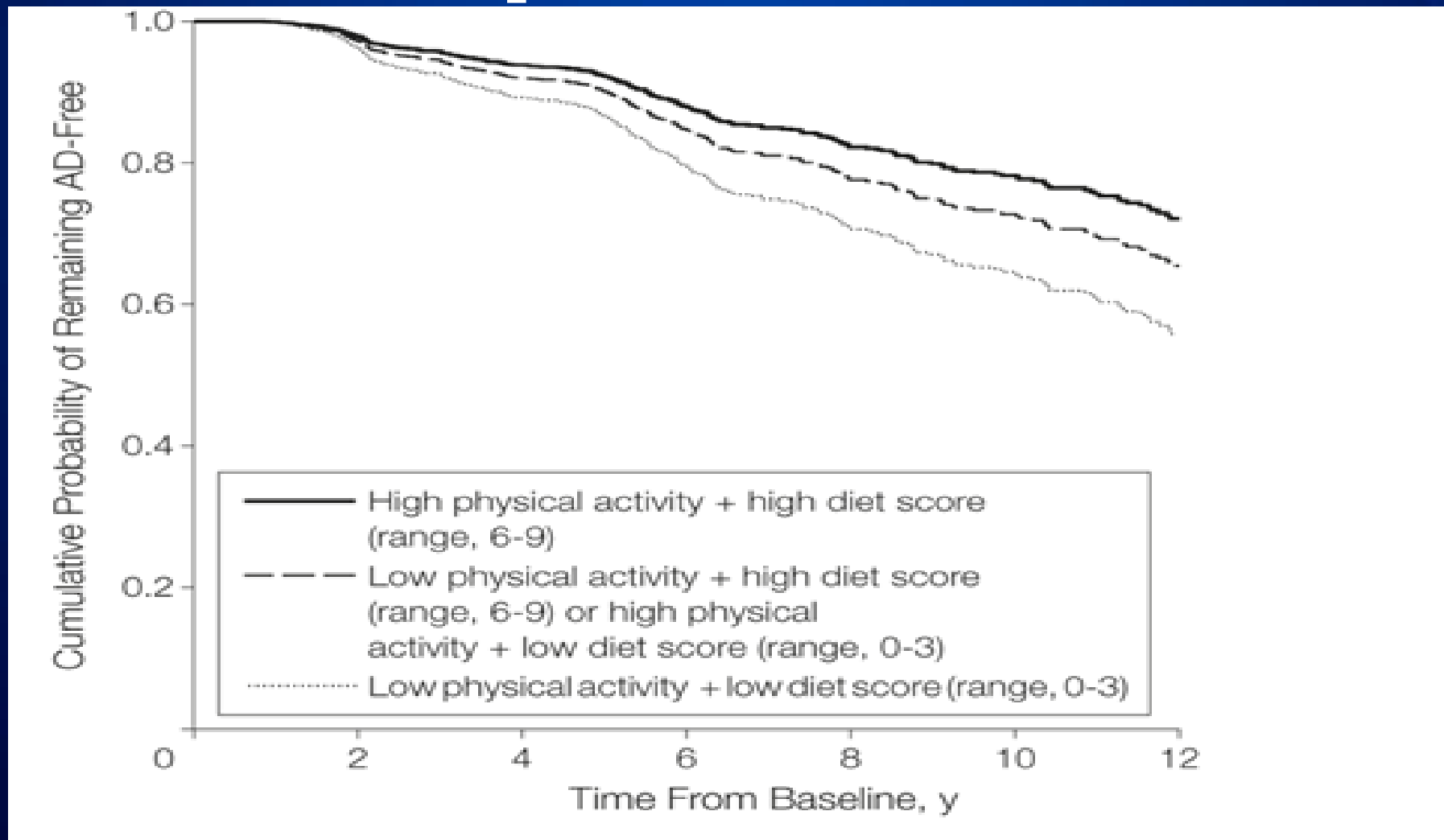
Časná diagnóza ACH



PET pozitivní – sekundární prevence



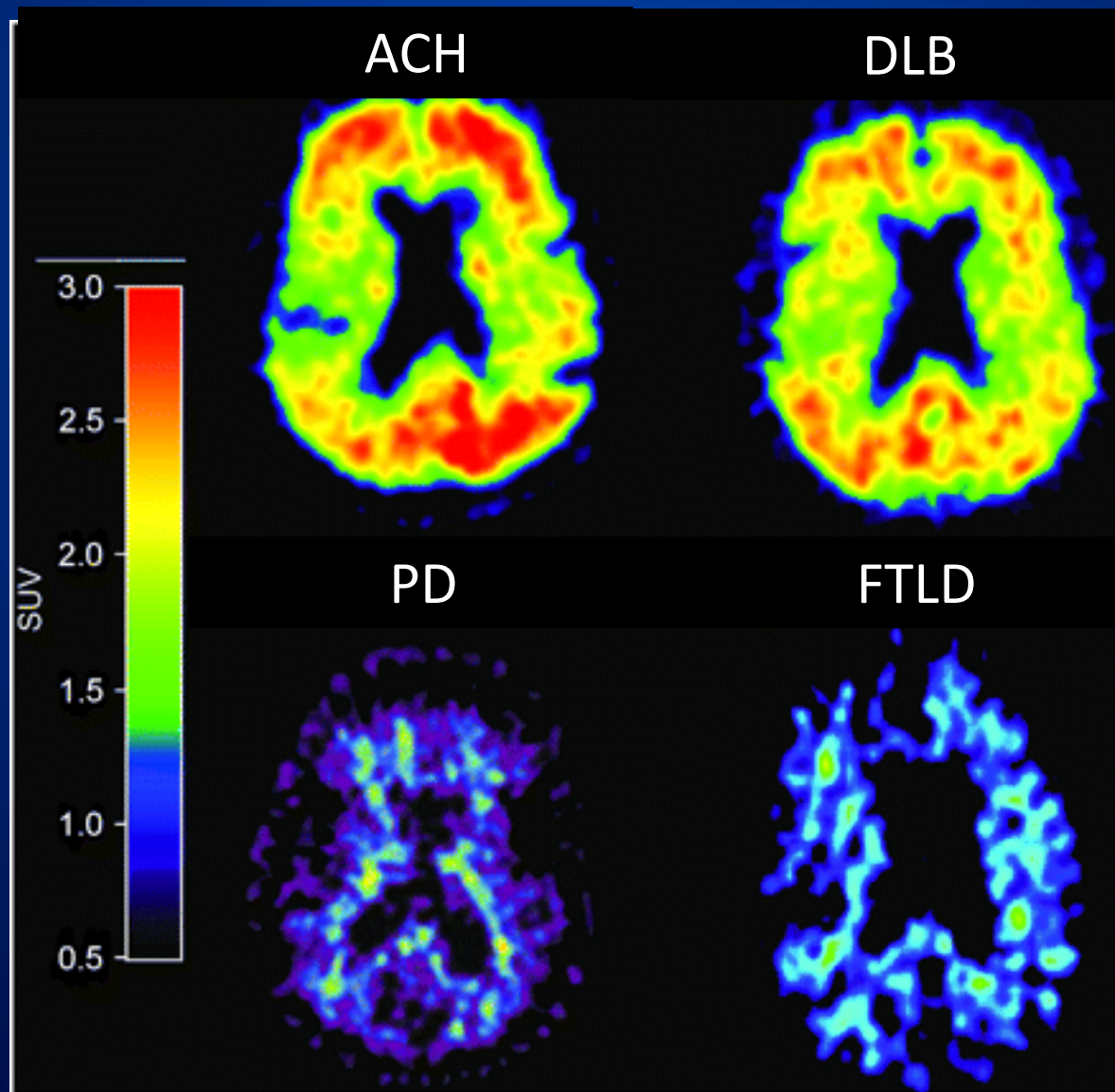
PET pozitivní – sekundární prevence



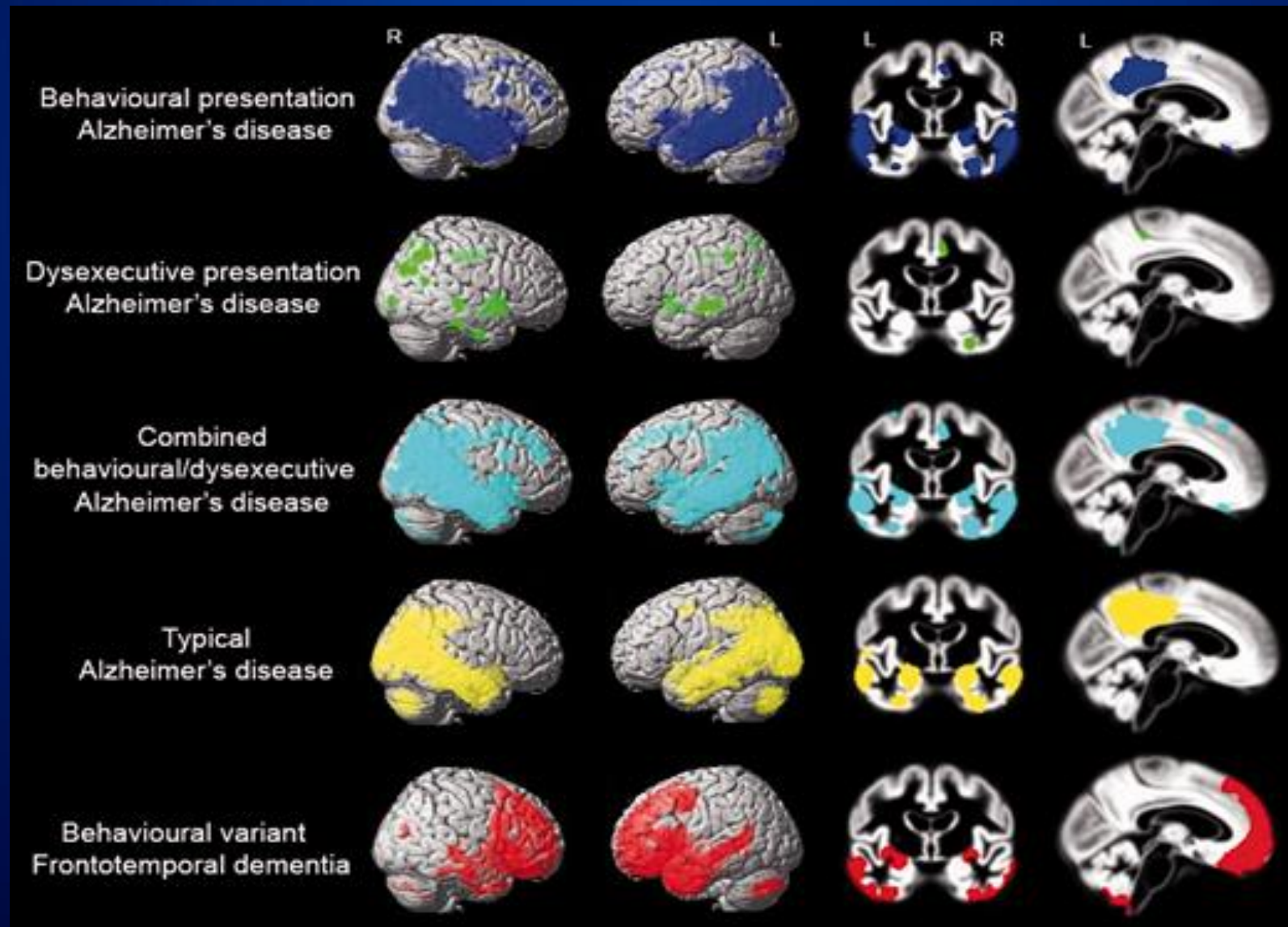
Diferenciální diagnostika demence

- klinicky atypické varianty ACH (dif. dg. FTLD)
- negativní amyloid PET s velkou jistotou vylučuje ACH

Diferenciální diagnostika

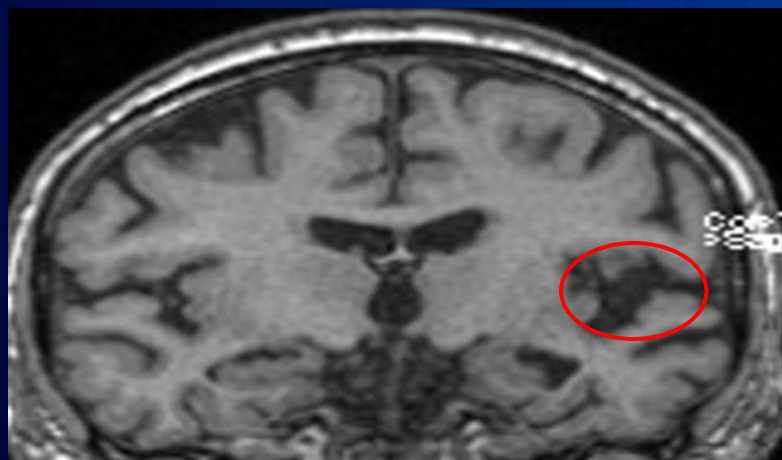


Atypické varianty ACH

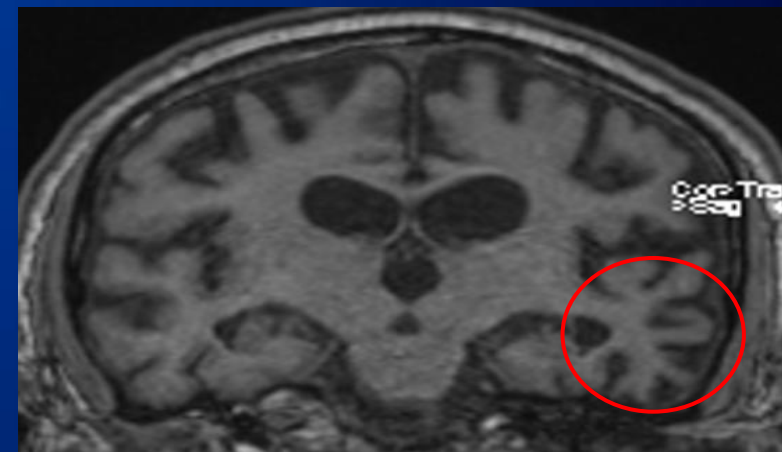


Odhad proteinopathie z MRI a klinického obrazu

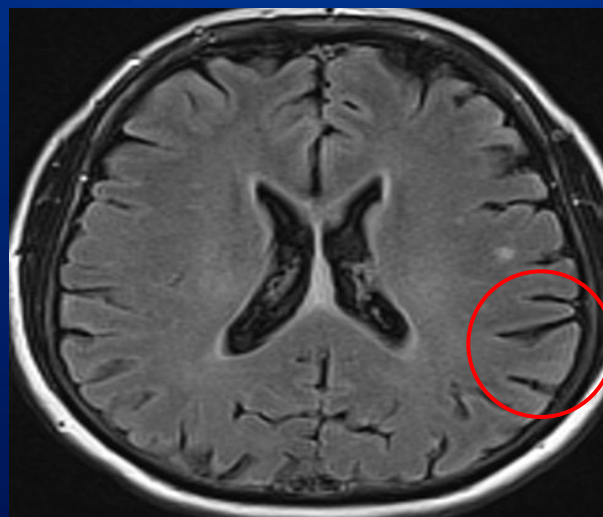
Non-fluentní afázie
(tauopathie)



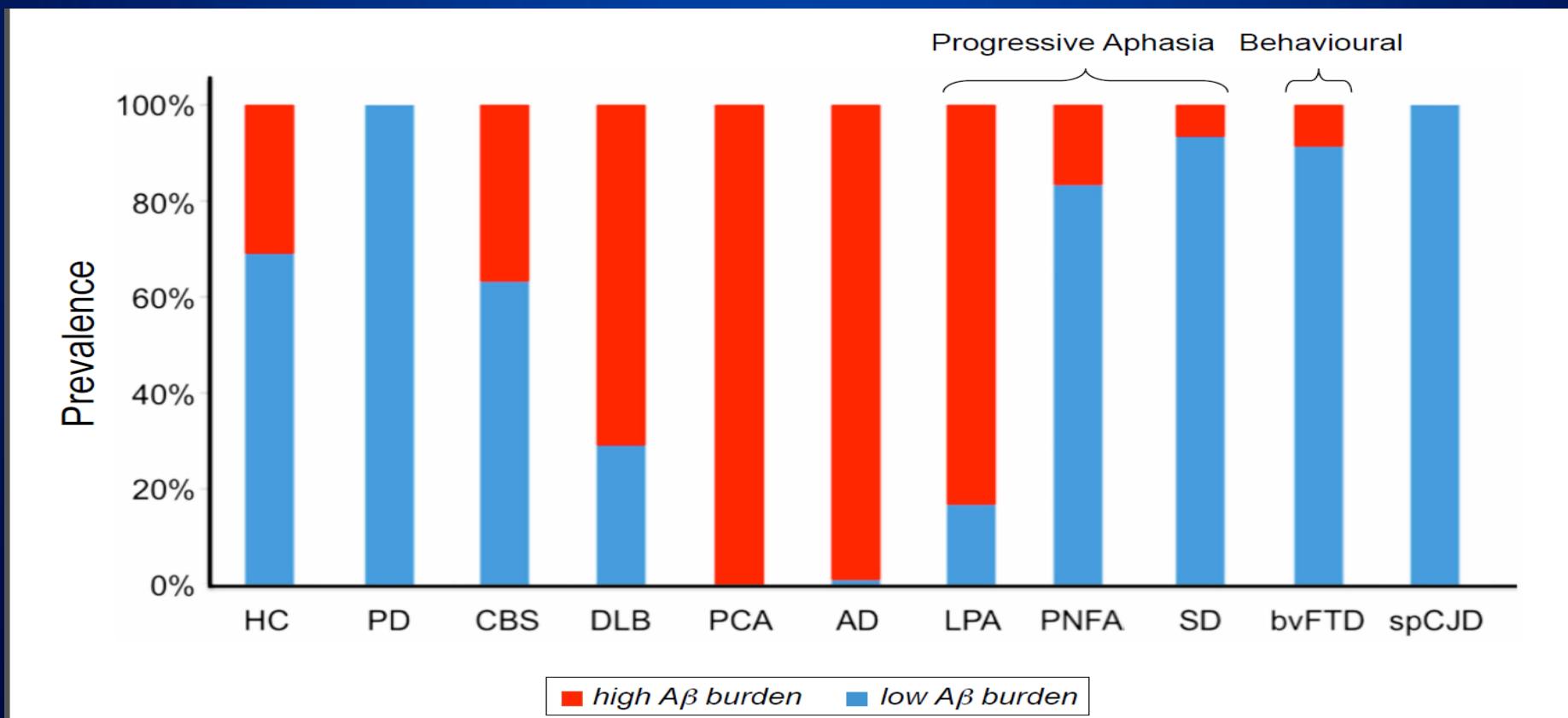
Semantická demence
(TDP-43)



Logopenická
(amyloid)

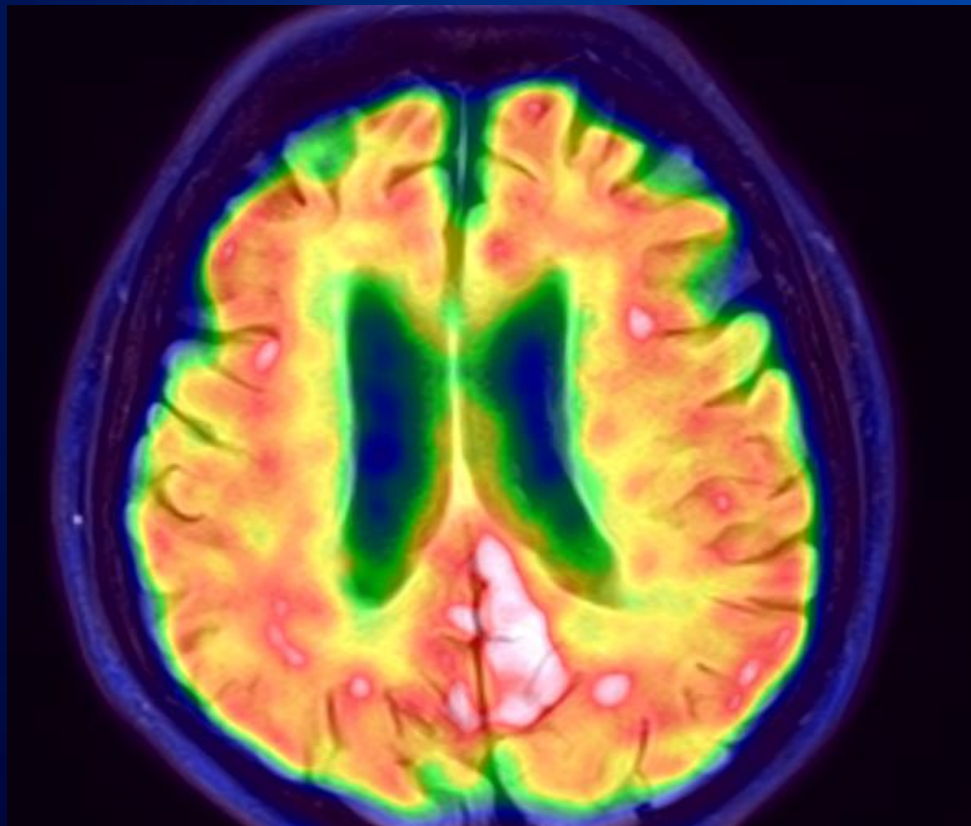


Na PET je to často jinak

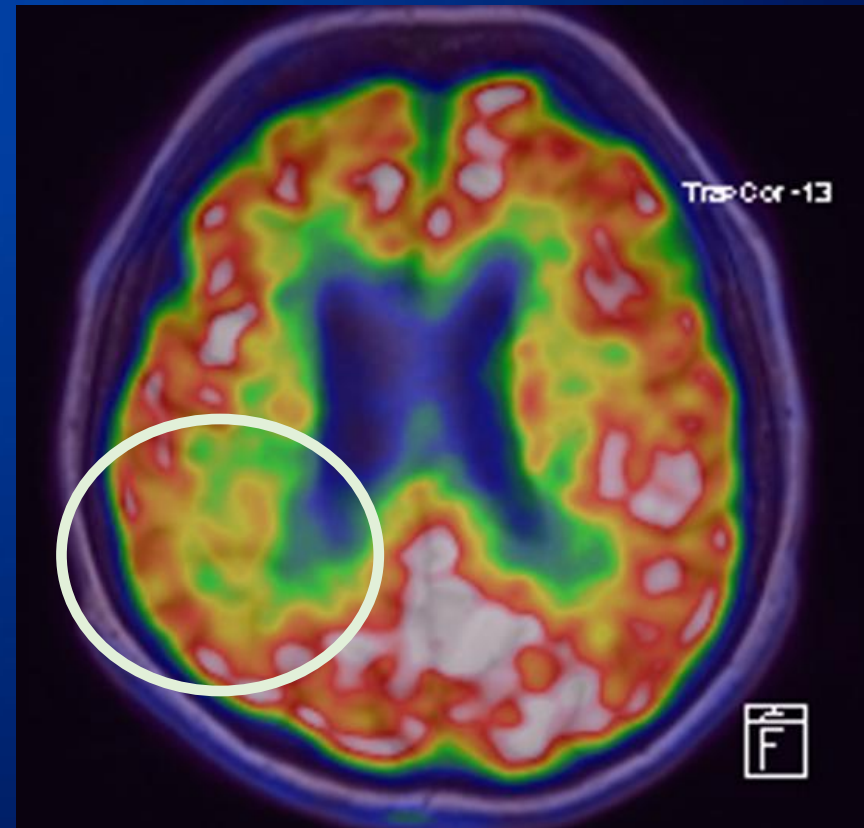


Dvojfázový amyloid PET

‘standardní’ pozdní scan (90 min)



‘perfuzní’ časný scan



Kazuistika 1

žena, 67 let

5let pomalu progredující porucha řeči

- váhavá, namáhavá řeč
- obtížně nachází slova
- rozumí dobře

Porucha paměti

- krátkodobá + pracovní paměť



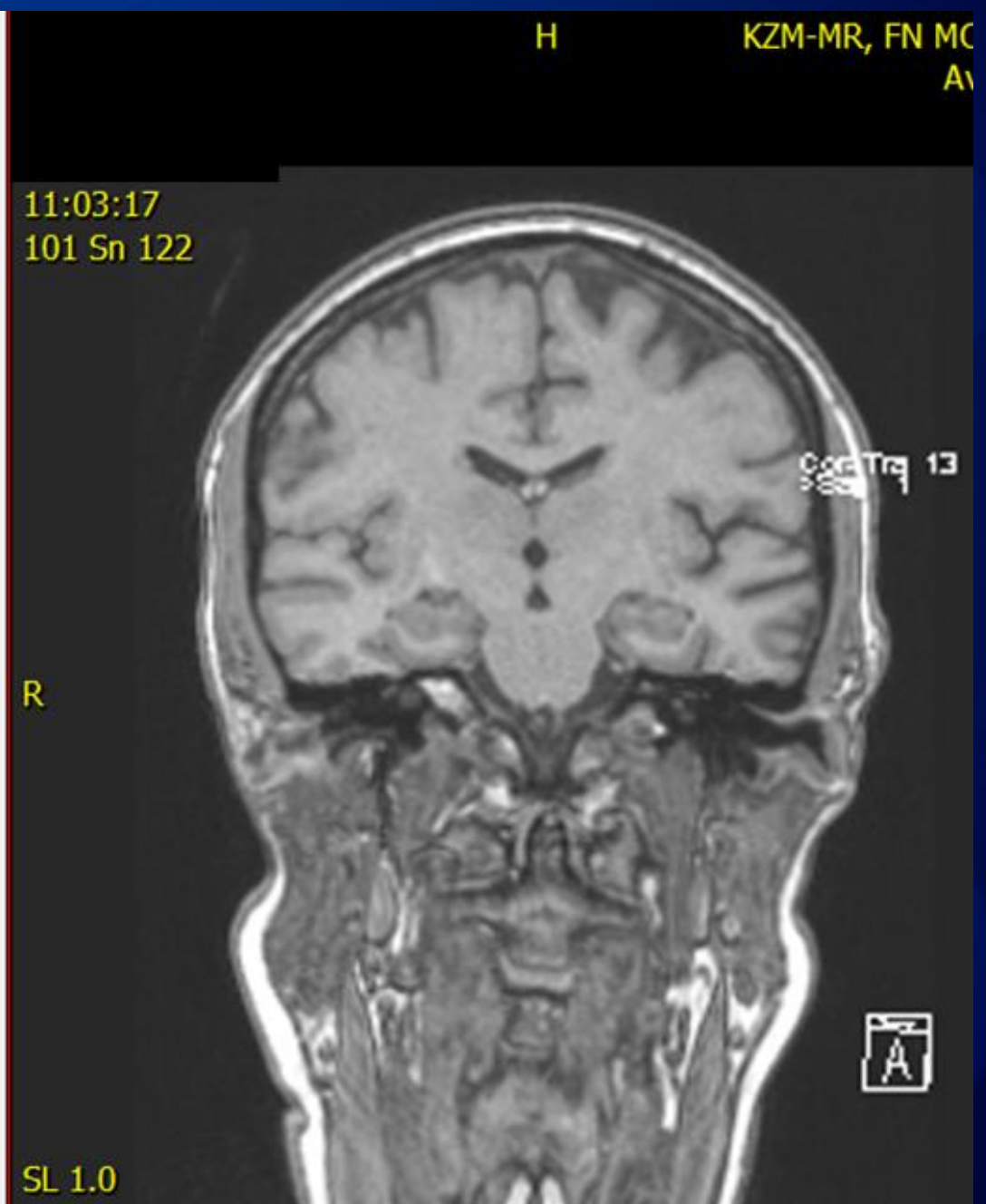
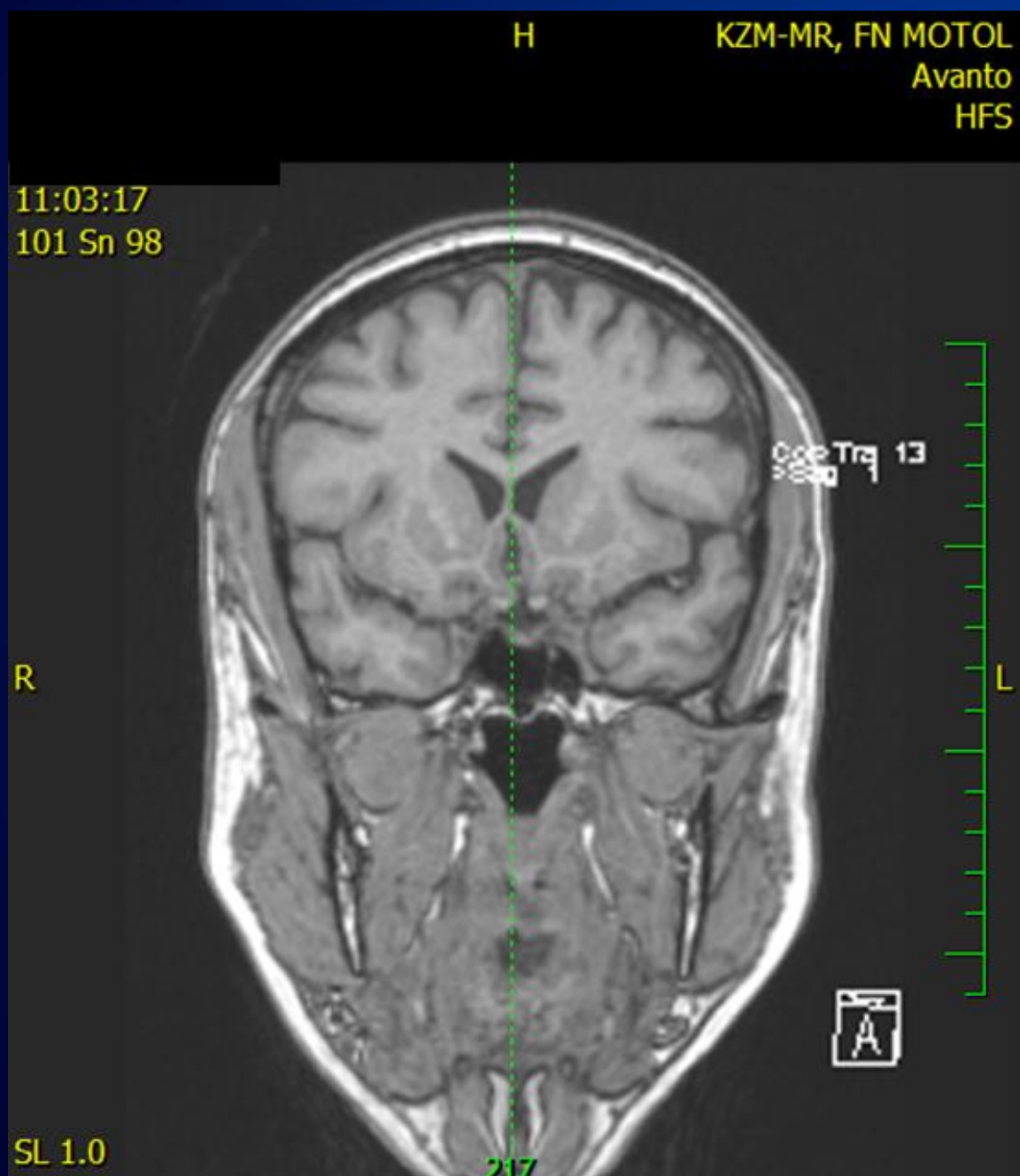
Neuropsychologie

	Normal č: 4	≤ 4 extrémní podprům., ≤-2,5sd	Body celkem: 9
Digit span:	Reverse č: 3	3 podprůměr, -1,5sd	
	Normal b: 5	5 podprůměr, <-1,5sd	9-10 podprůměr, profilový skór 5/19
	Reverse b: 4	4 podprůměr, <-1sd	
Digit symb.:	42	Hodnocení: průměr, profilový skór 12/19	
TMT:	A: 49,1 s, počet chyb: 0	průměr	
	B: 204,5 s, počet chyb: 1	extrémní podprůměr, <-2,5sd	
Stroop:	Body: 17,6	extrémní podprůměr, <-2,5sd	Poč. chyb: 0 průměr
	Slova: 20,4	podprůměr, <-1sd	Poč. chyb: 0 průměr
	Barvy: 33,8	průměr	Poč. chyb: 0 průměr
NKP:	N: 4	K: 5	P: 6
	Celkem: 15	extrémní podprůměr, <-2sd	
Kat. flu.:	Zvířata: 15	průměr	
	Zelenina: 6	6-7 podprůměr, <-1,5sd	
Podobnosti:	20	průměr, profilový skór 10/19	
BNT 1/2:	17 16 11	Celkem chyb: 16	
Log. paměť:	Jednotky: 7	11	Jedn_20: 6
	Témata: 4	11-17 průměr	Témata_20: 4
			9-16 průměr
AVLT:	I: 4	VI: 13	nadprůměr, >+1sd
	II: 9	po 30min: 14	nadprůměr, >+1,5sd
	III: 11	I - V: 51	průměr
	IV: 14	rekognice: 15	FP: 1
	V: 13	konfabulace: 14	opaková: 7
	B: 4	křivka učení: rostoucí	
	Konfabulace slovy: děti (7), slunce (6), voda		
MBT	K-Učení S1: 16	K-Učení S2: 16	PárS1: 10

Psychomotorcké tempo, pracovní paměť, pozornost

expresivní afázie, fonemické parafázie, anomie

Poměrně zachované mnestické funkce



MRI 2/2015: Fazekas 1, GCA 1, Scheltens 0 dx., 0.5 sin, ER 0 dx., 1 sin., PR 0.5 dx., 1 sin. MB 0,

Diagnostická rozvaha

Progressivní nonfluentní afázie x Logopenická afázie

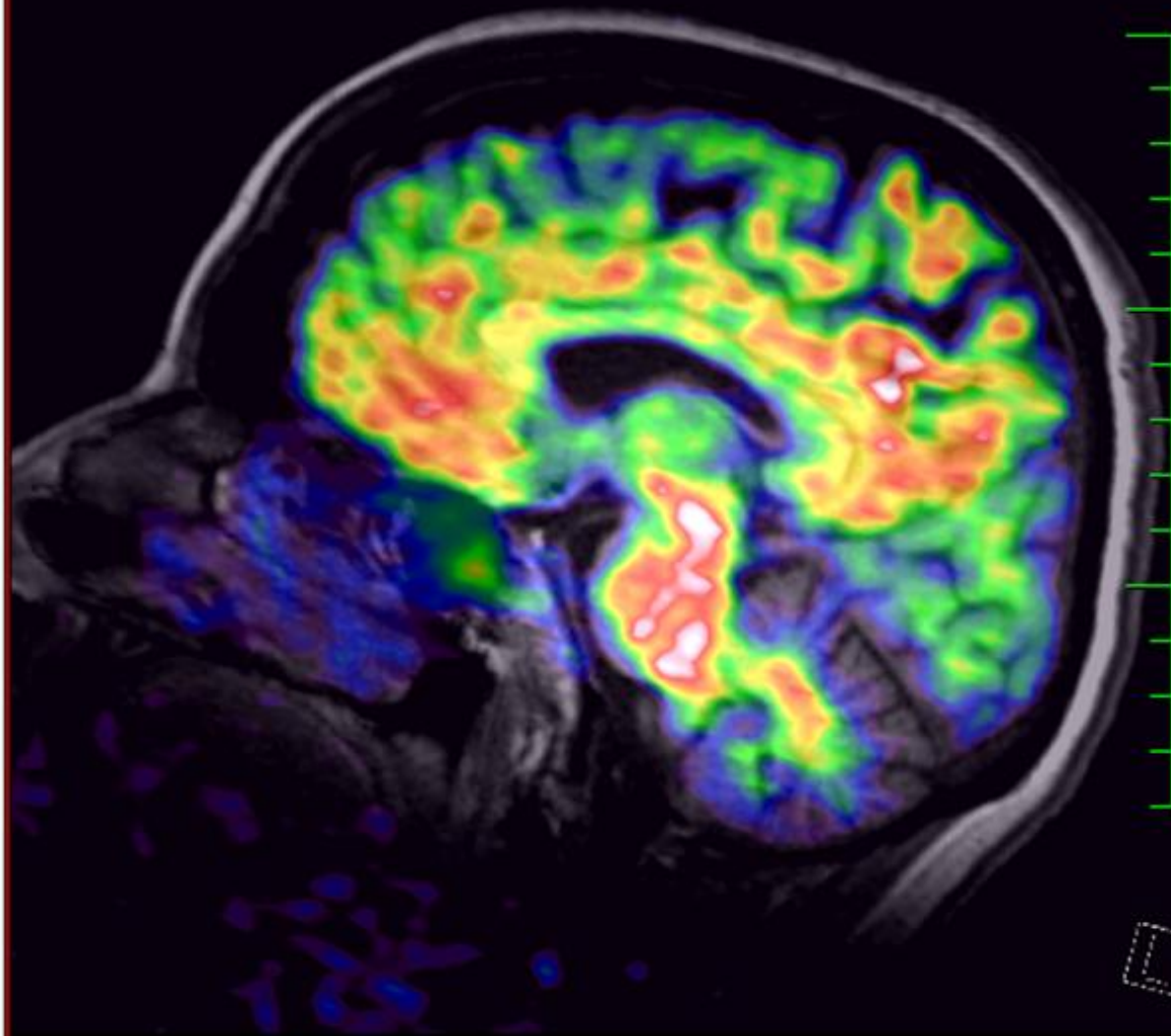
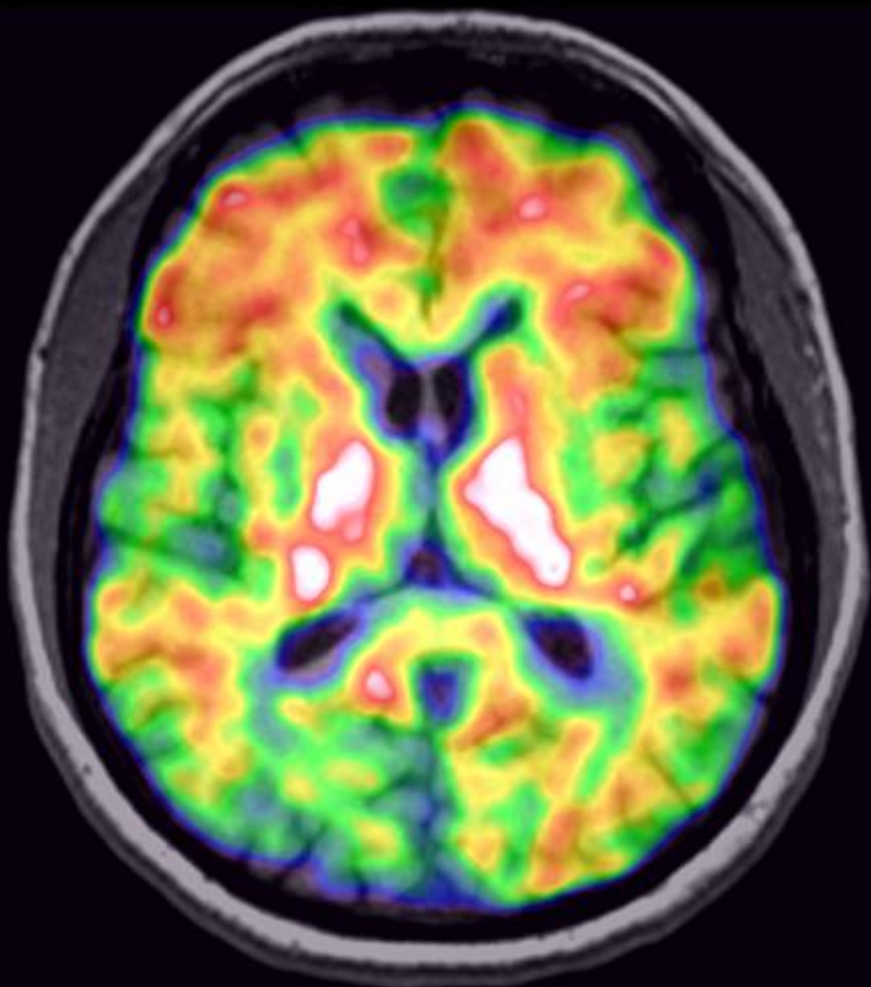
Etiologie:

Frontotemporální demence x atypická ACH



biomarkery

pozitivní



Department of radiology, University hospital Plzeň

Závěr – kazuistika 1

Alzheimerova choroba

PPA – logopenická afázie – atypická varianta s časným počátkem

Kazuistika 2

Muž, ročník 1946

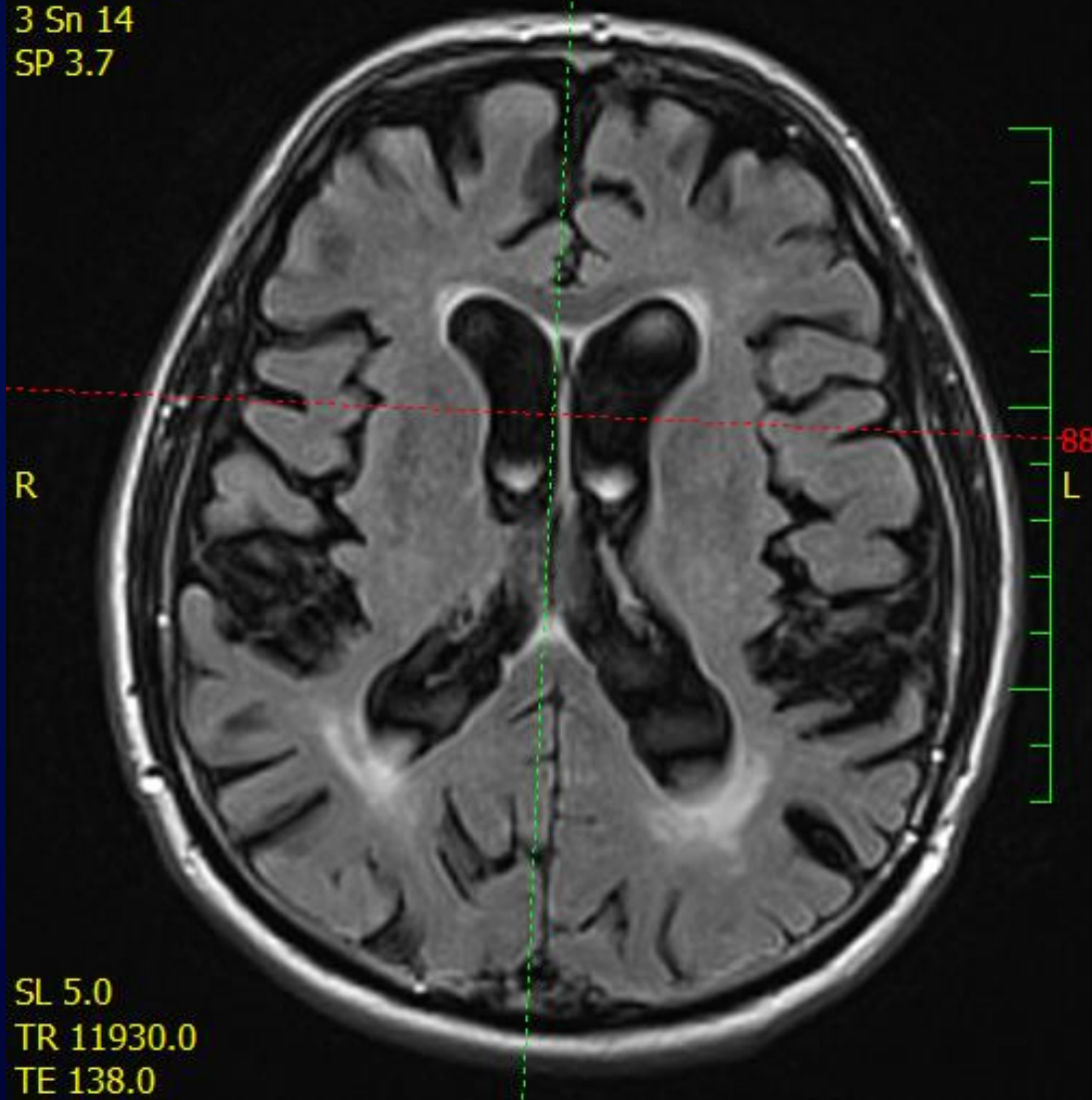
8 let progredující porucha paměti

– nezná vnoučata, neví, kde je.

Změny chování cca 2 roky

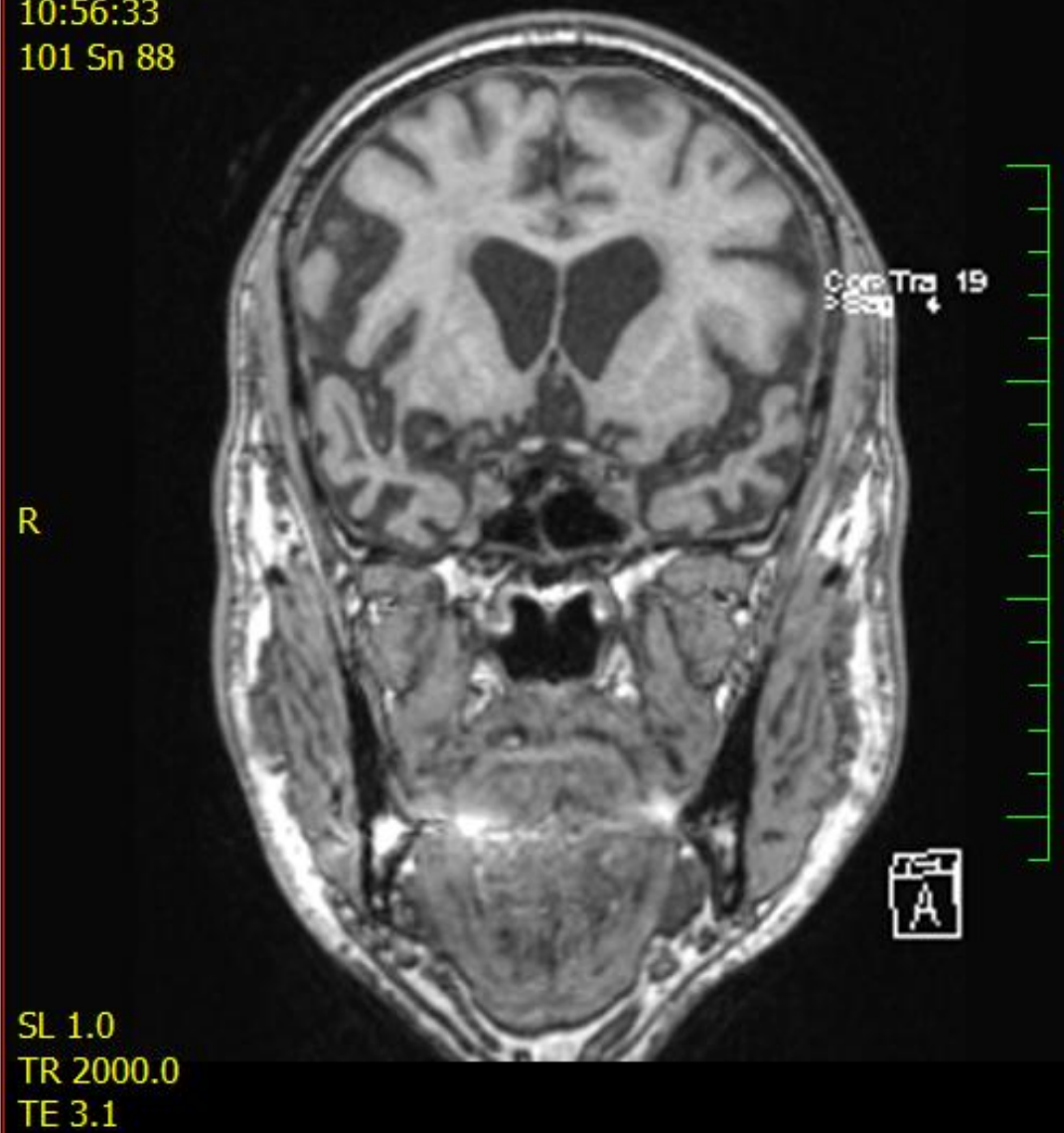
- neadekvátně i k ostatním lidem
- větší chuť k jídlu - preferuje sladké
- agresivnější (verbálně)
- apatie, léčen pro deprese

04.01.2015
10:49:08
3 Sn 14
SP 3.7



SL 5.0
TR 11930.0
TE 138.0

04.01.2015
10:56:33
101 Sn 88



SL 1.0
TR 2000.0
TE 3.1

GCA 2 (dominuje temporálně 3/3 a frontálně 2,5/2,5), Fazekas 2, Koedam 1/1, Scheltens

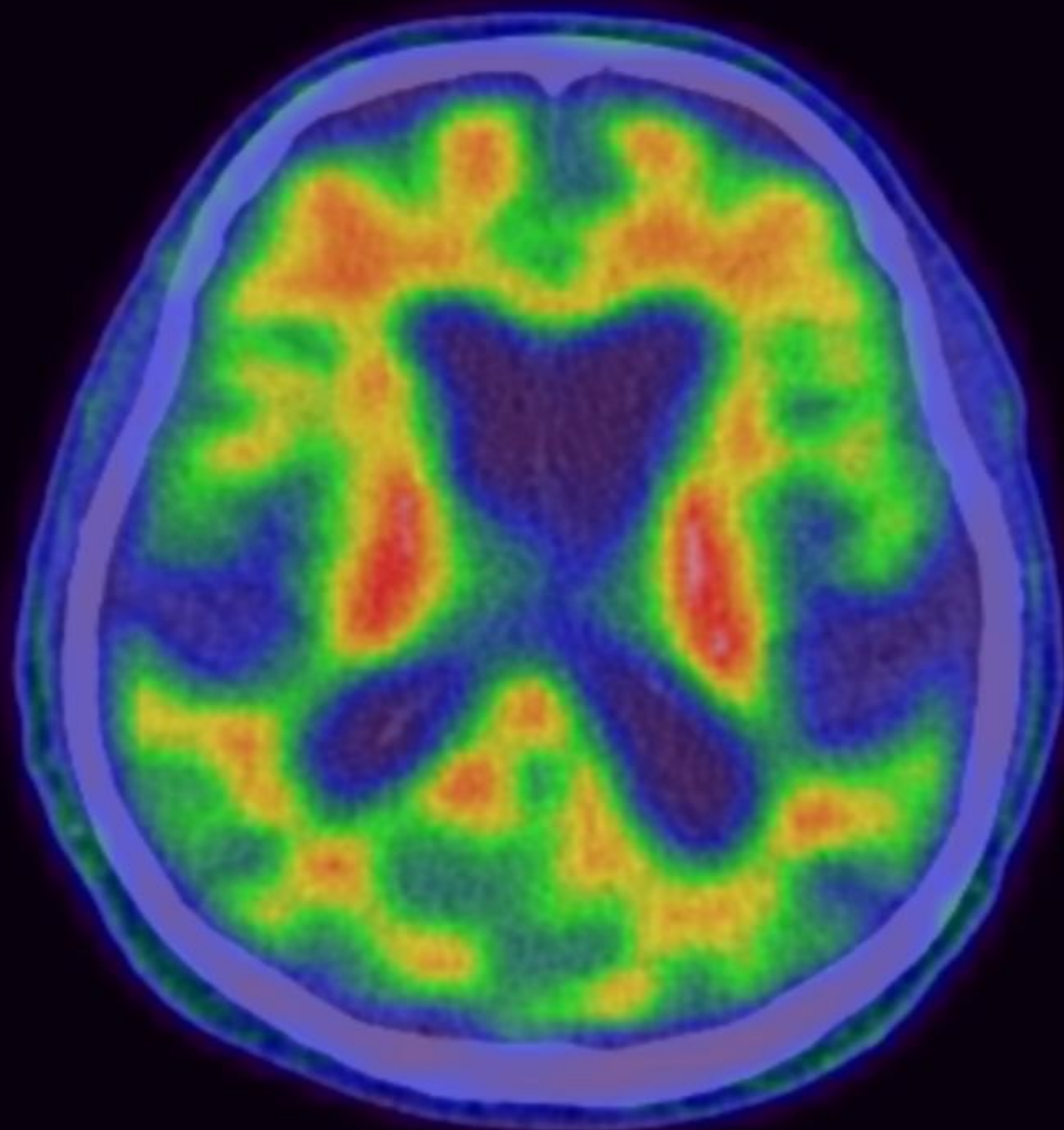
Kazuistika 2 - likvor

Beta amyloid	Celkové tau	Fosfo tau
	norm	

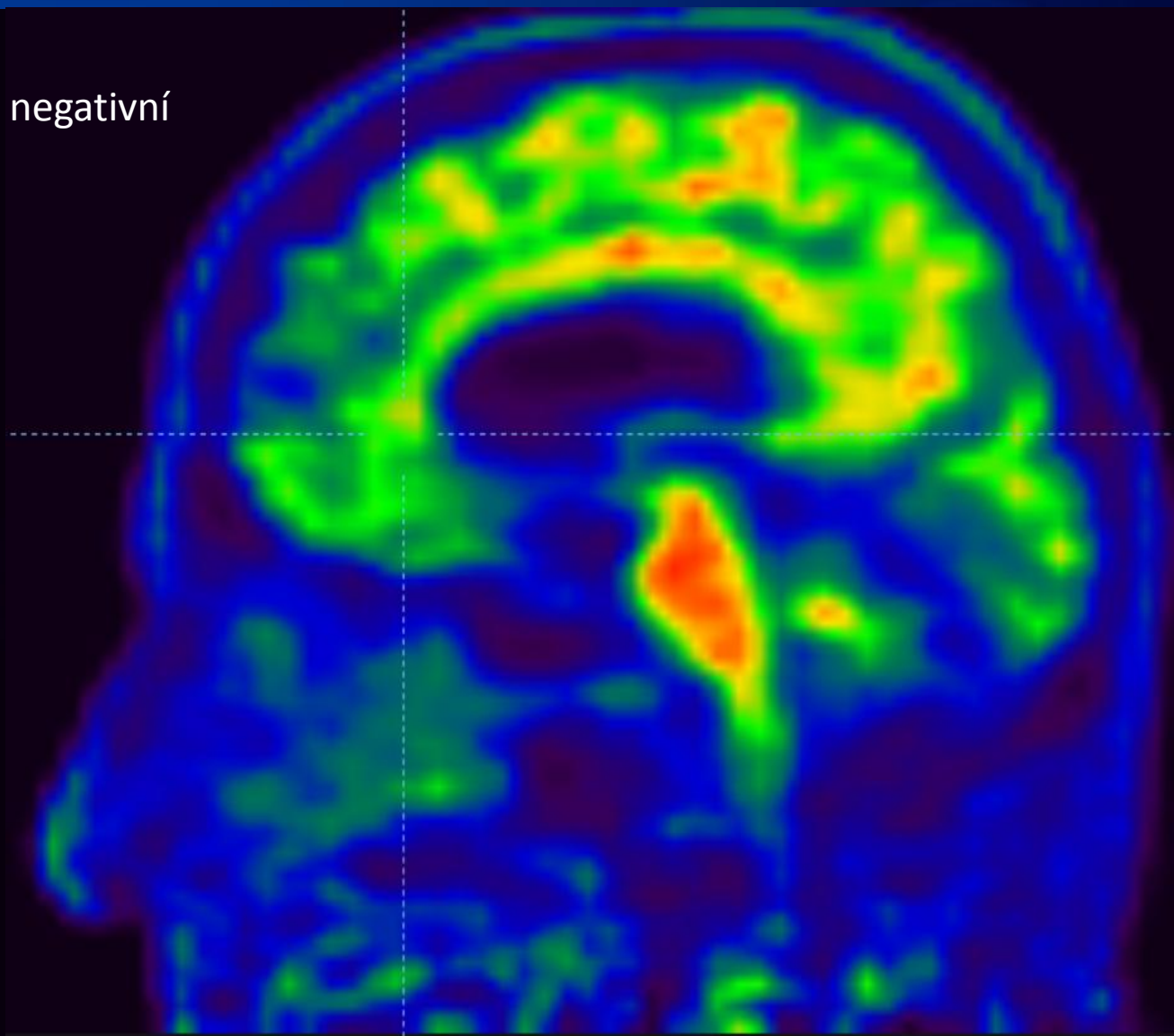
Beta amyloid snížený a fosfo-tau hraniční

Genetika ApoE: E3/E3 (bez zvýšeného rizika ACH)

Alzheimerova choroba (frontální varianta)? X Frontotemporální demence?



negativní



Kazuistika 2 – Závěr

Frontotemporální lobární degenerace

behaviorální varianta
(frontální ACH vyloučena)

(F

Kazuistika 3

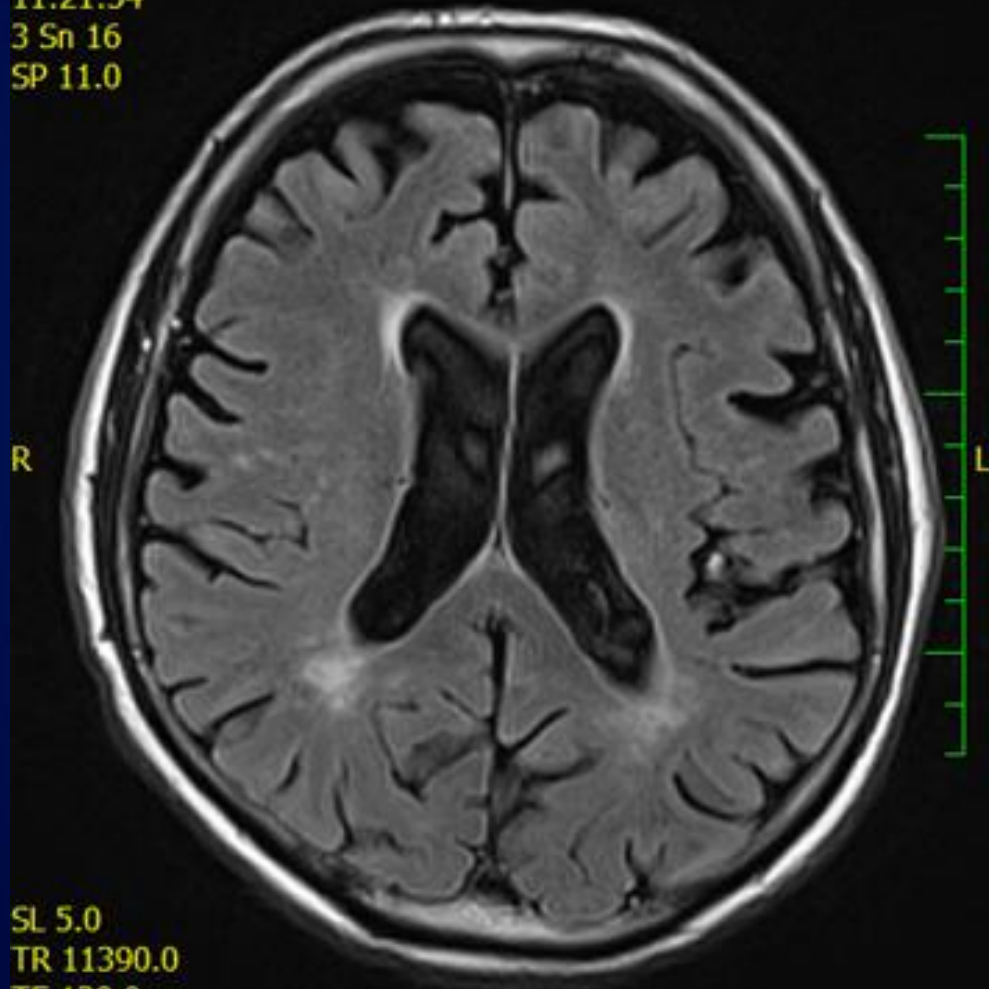
Muž, ročník 1931

Anamnéza: SPA+ vzdělání: v SD, dříve účetní RA: neudává **OA:** stp. resekci prostaty pro ca **FA:** Andropur, Tirasyn

Nynější onemocnění: Obtíže asi 3 roky - od r. 2011, horší se vyjadřování, mluva, ale rozumí dobře, slova nachází. **Občasné zakopávání a 2 roky progredující porucha stability.** Byl vyš. neurologicky, kde nález meningeomů – sledován, stacionární nález.

Obj.neurol.: dysartrie, lehký expy sy, bez okohybné poruchy, porucha chůze, pulzní test +

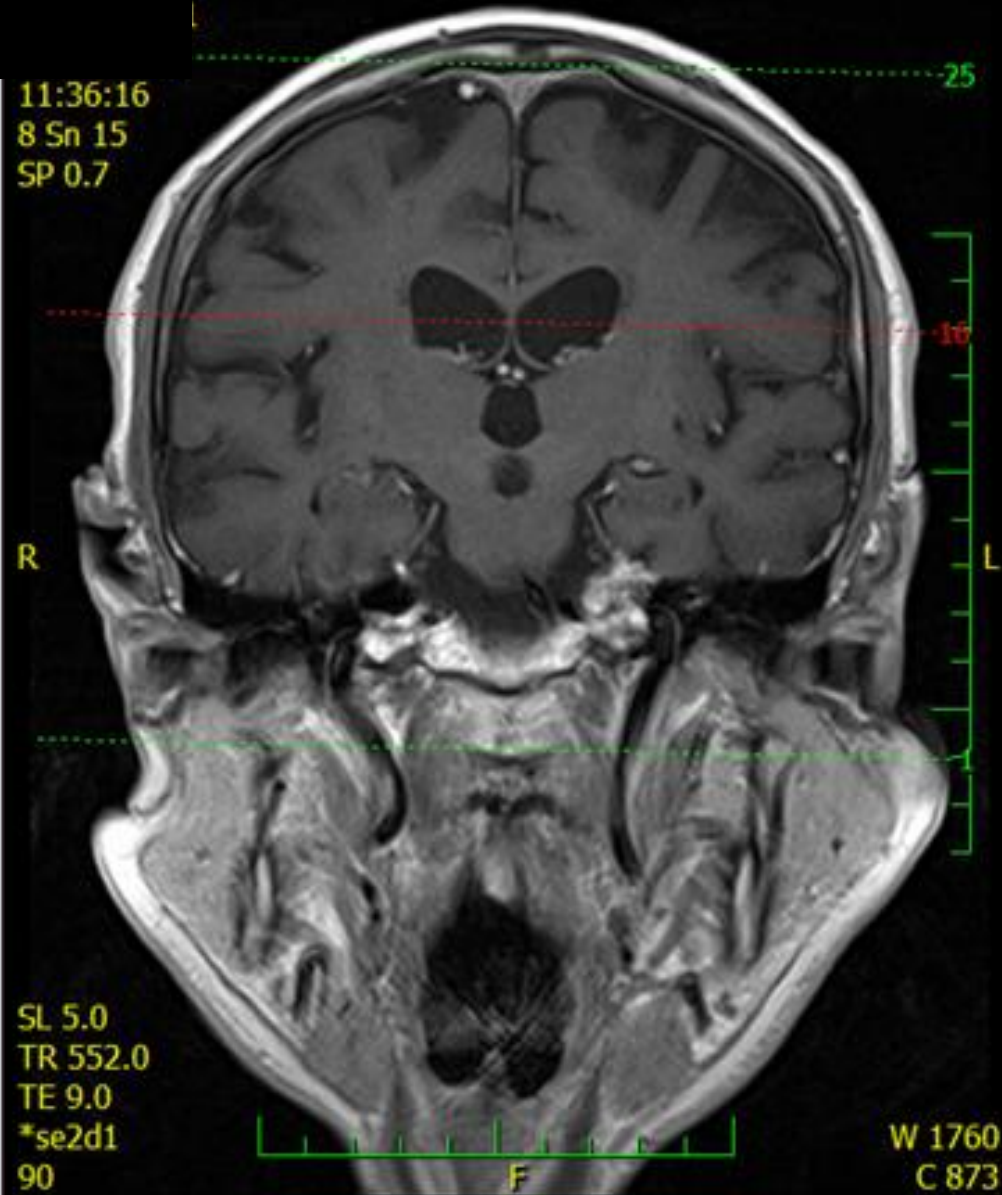
11:21:54
3 Sn 16
SP 11.0



SL 5.0
TR 11390.0
TE 138.0
*tir2d1rs15
150

W 897
C 413

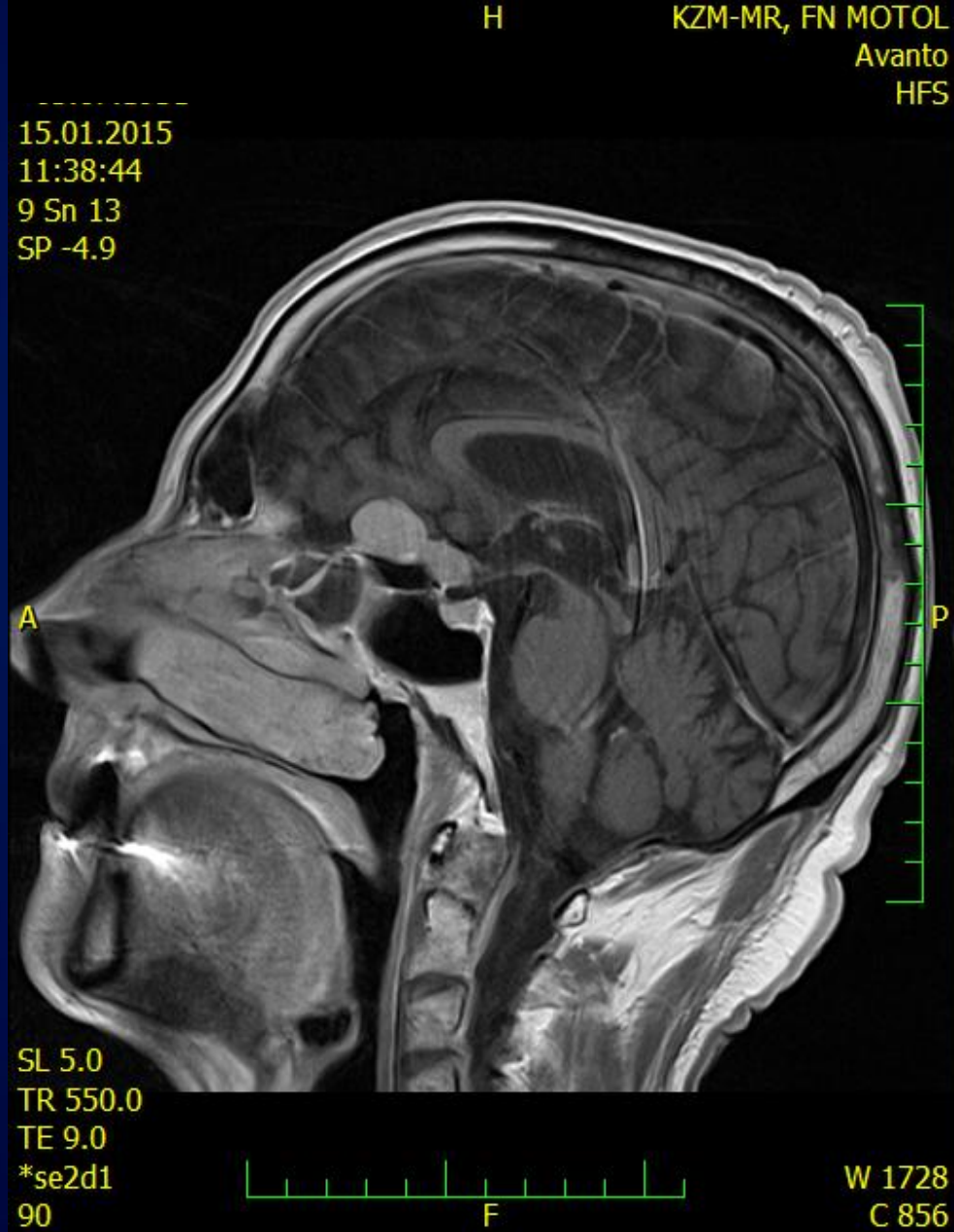
11:36:16
8 Sn 15
SP 0.7



SL 5.0
TR 552.0
TE 9.0
*se2d1
90

W 1760
C 873

GCA 2, Fazekas 1.5, Koedam 1,1, Scheltens 1,1,



MRI 1/2015: GCA 2, Fazekas 1.5, Koedam 1,1, Scheltens 1,1, oploštění až konkav. mezencephala.

Kazuistika 3

Neuropsychologie:

kognitivní deficit zcela neodpovídá PSP (Exekutivní funkce, amnestický syndrom, narušení i frontálních kortikálních struktur)

DatSCAN negativní

Kazuistika 3 - likvor

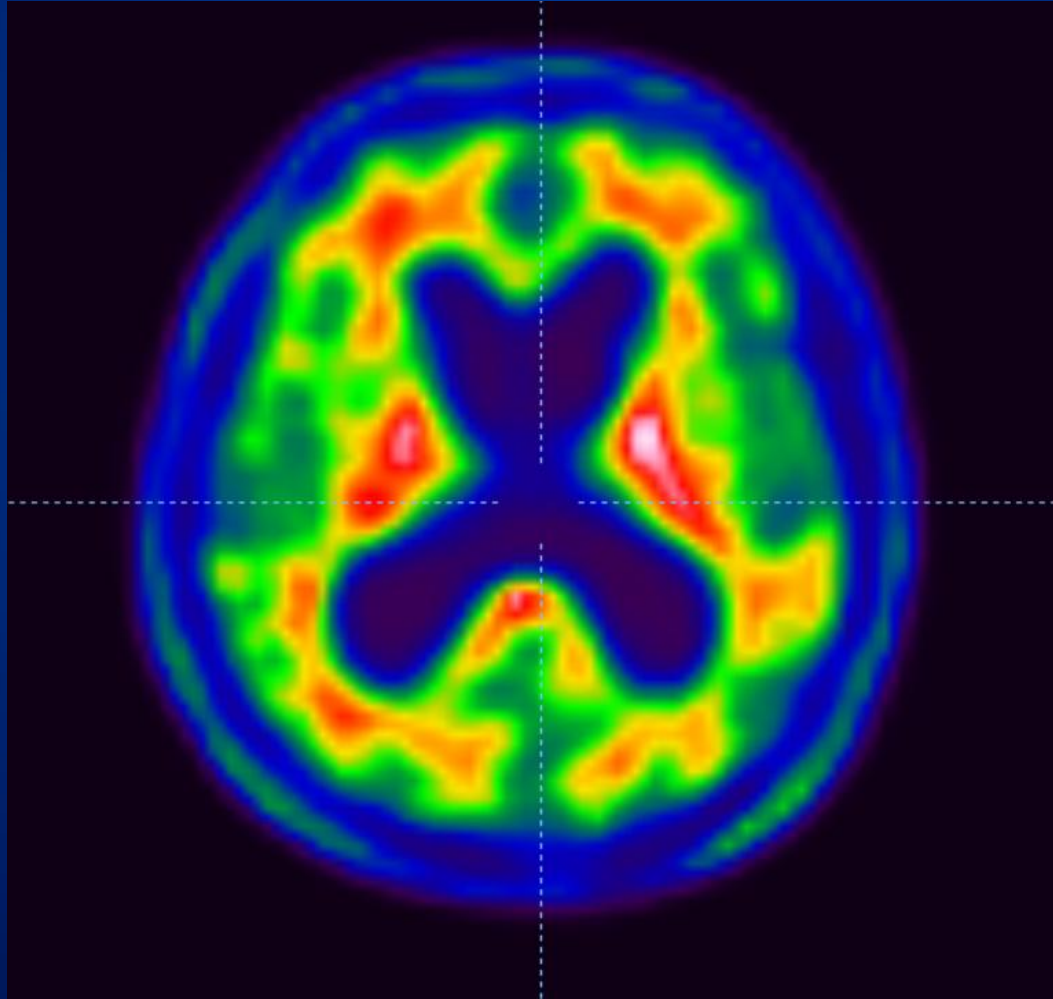
Beta amyloid	Celkové tau	Fosfo tau
	norm	norm

Beta amyloid abnormně snížený

Genetika ApoE: E3/E4 (1 riziková alela)

**Souběh atypická varianta ACH + PSP (nesvědčí negativní DatSCAN,
neuropsychologie nekonkluzivní)**

Kazuistika 3 – amyloid PET/CT



+ opakovaný DatSCAN již pozitivní a ještě později paréza pohledu

Kazuistika 3 - závěr

Progresivní supranukleární paralýza

nekonzistentní výsledky, původní úvaha o možném souběhu patologií se neprokázala (pozitivní likvor vs. negativní amyloid PET, s kterým však pak nekoreloval negativní první DaTSCAN)

Kazuistika 4

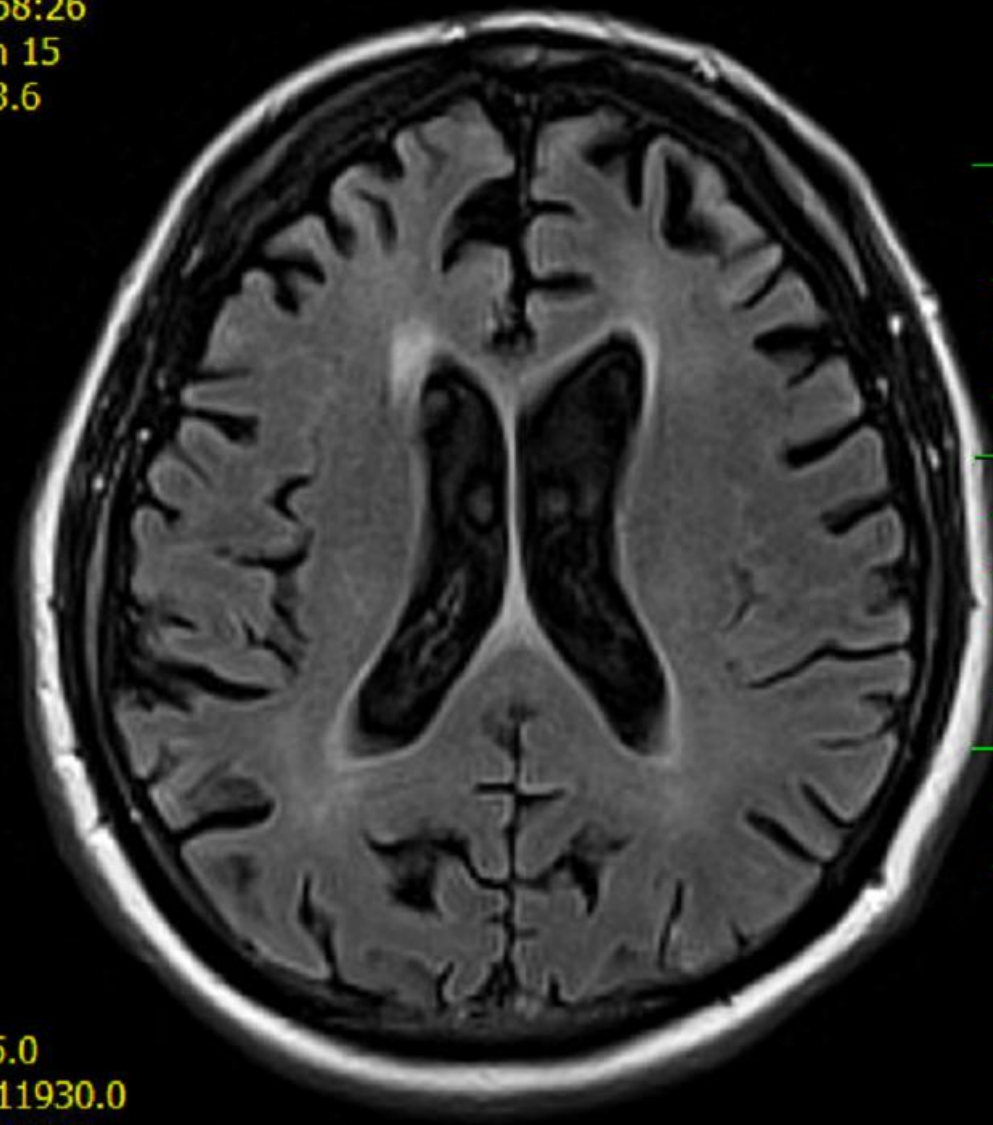
Muž, ročník 1958

Obtíže progredují od r. 2008-

- **měl zvláštní otázky, který považoval bratr za humor.** Bratr se domníval, že když se ptá na základní věci tak to je legrace nebo je přepracovaný. Pak zkrachovala firma. Zpětná kontrola FÚ prokázala že účetnictví více klientů nebylo správně.
- později desorientovaný, netrefil z 1 místa na druhé.
- apatický, bez zájmu o okolí. Neorientuje se v čase, **více jí.** Povahové změny ne. Psychiatricky vyš. nebyl.

26.04.1958
19.11.2013
10:58:26
3 Sn 15
3P 3.6

HFS

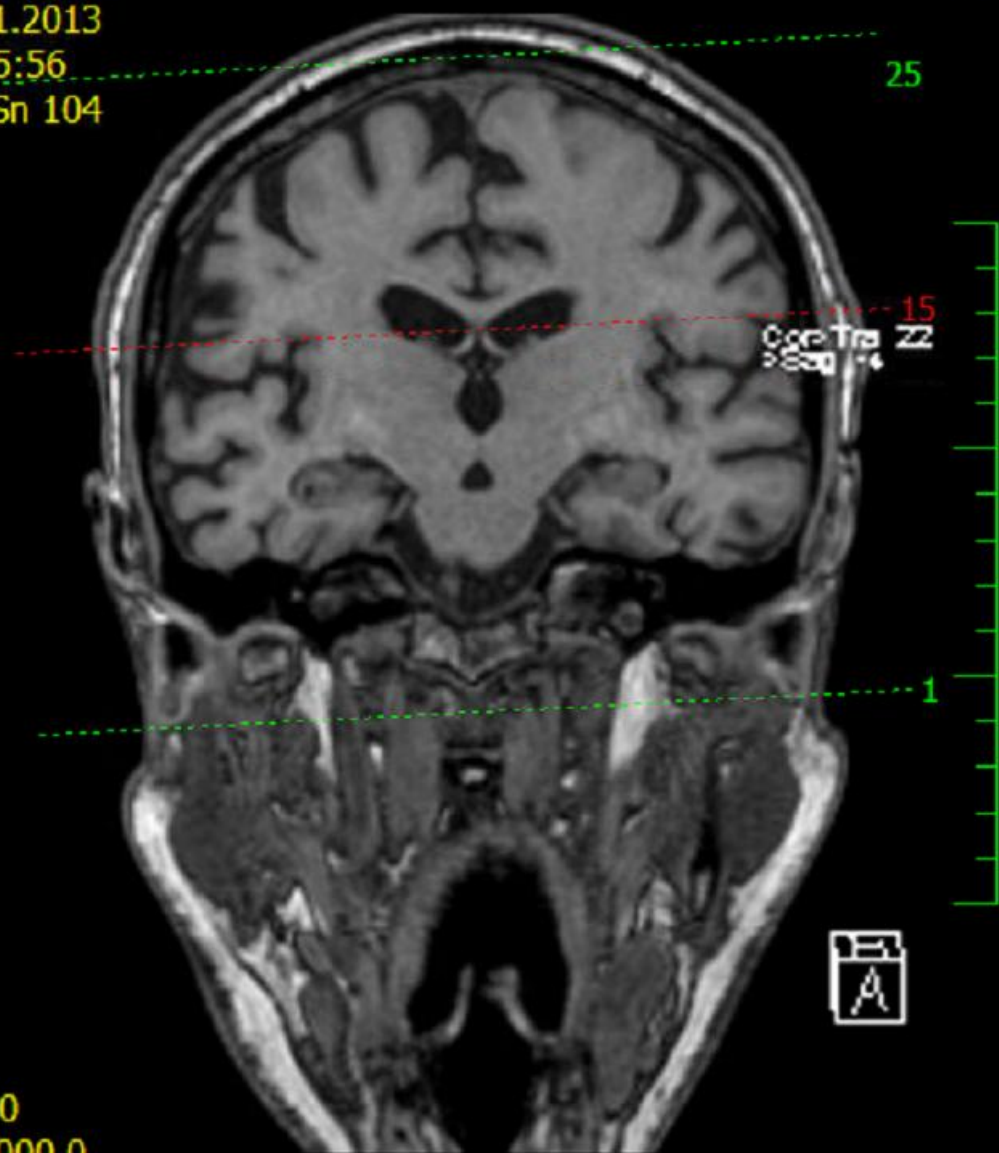


SL 5.0
TR 11930.0

*26.04.1958
19.11.2013
11:05:56
101 Sn 104

HFS

R



SL 1.0
TR 2000.0

Kazuistika 4 - likvor

Beta amyloid	total tau	phospho tau
		

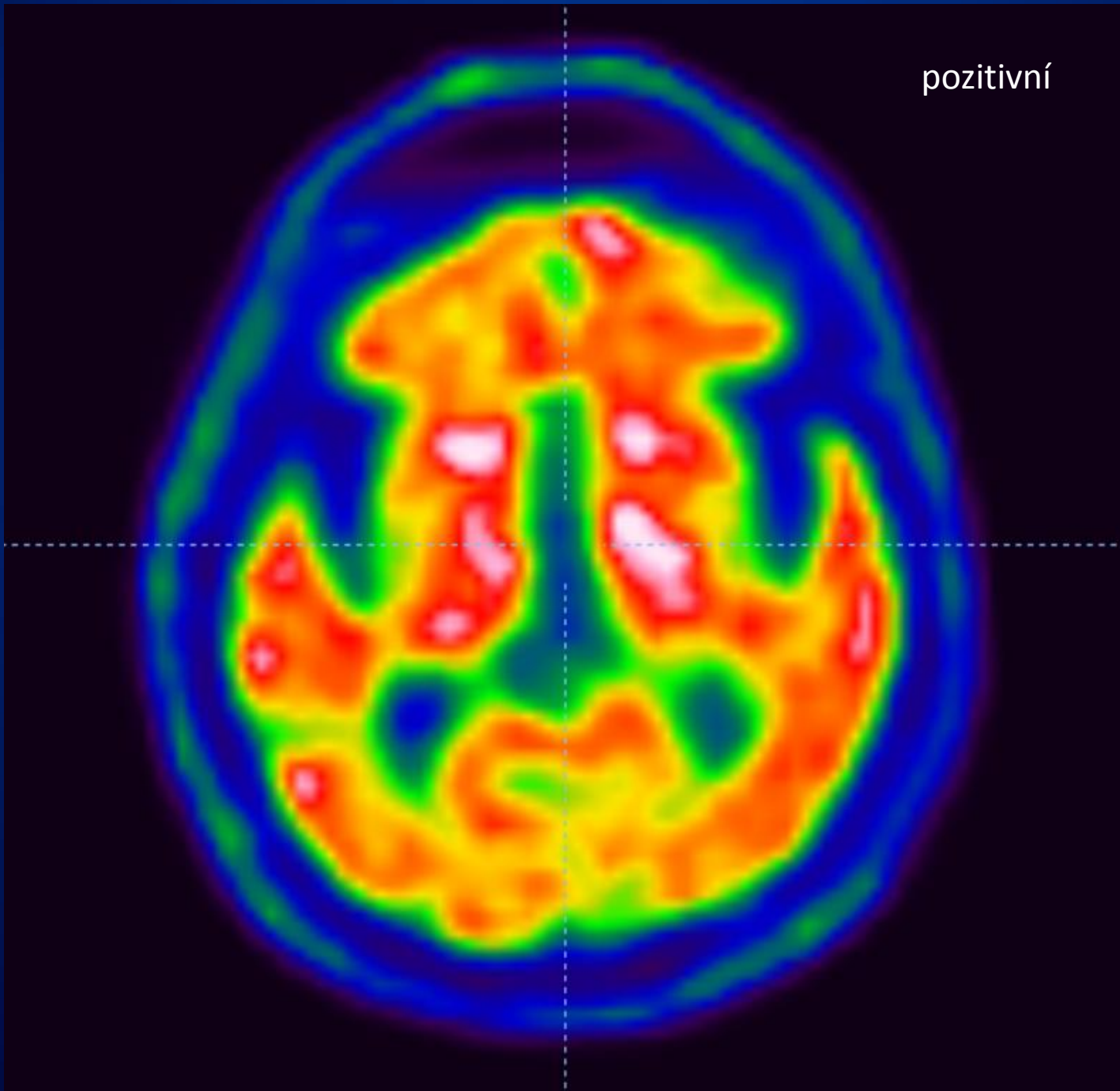
bez zn. neuroinfektu

Abnormní všechny parametry

Frontotemporální demence?

Likvor svědčí pro front. ACH

pozitivní



Kazuistika 4 - Závěr

Alzheimerova choroba

presenilní atypická (frontální) prezentace

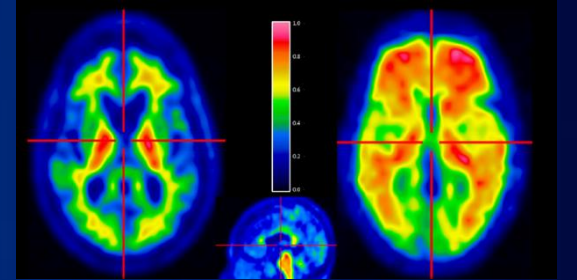
Diagnostika opřené o biomarkery

Table 1
AD dementia criteria incorporating biomarkers

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	A β (PET or CSF)	Neuronal injury (CSF tau, FDG-PET, structural MRI)
Probable AD dementia			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With three levels of evidence of AD	Intermediate	Unavailable or indeterminate	Positive
pathophysiological process	Intermediate	Positive	Unavailable or indeterminate
	High	Positive	Positive
Possible AD dementia (atypical clinical presentation)			
Based on clinical criteria	Uninformative	Unavailable, conflicting, or indeterminate	Unavailable, conflicting, or indeterminate
With evidence of AD	High but does not rule out second etiology	Positive	Positive
pathophysiological process			
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	Negative	Negative

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid-beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, ¹⁸fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging.

Využití amyloid PET



Normální stárnutí



Subjektivní stížnosti?



Selekce rizikové skupiny?



MCI



Časná diagnostika



Demence



Atypické případy



Klinické situace

- **Atypická ACH**

- Logopenická varianta, PNFA - PPA (dif dg. FTD)
- Frontální varianta ACH (dif dg. FTD)
- Posteriošní kortikální atrofie

- **Nevysvětlitelná mírná kognitivní porucha**

AD? Jiná etio? Bude progredovat?

- **Mladí pacienti**

- Demence s počátkem v 50-65let věku (zde je největší zájem o klinické studie)

Dopad na diagnózu FN Motol

- Amyloid PET

68% pozitivní

1/3 změna dg
2/3 potvrzena dg

32% negativní

1/2 změna dg
1/2 potvrzena dg

Diagnóza změněna u
38% pacientů

Dopad na léčbu

- Léčba inhibitory acetylcholinesterázy

→ 21% nově nasazena

→ 27% vysazena

Farmakoeconomika

- **Návratnost:**

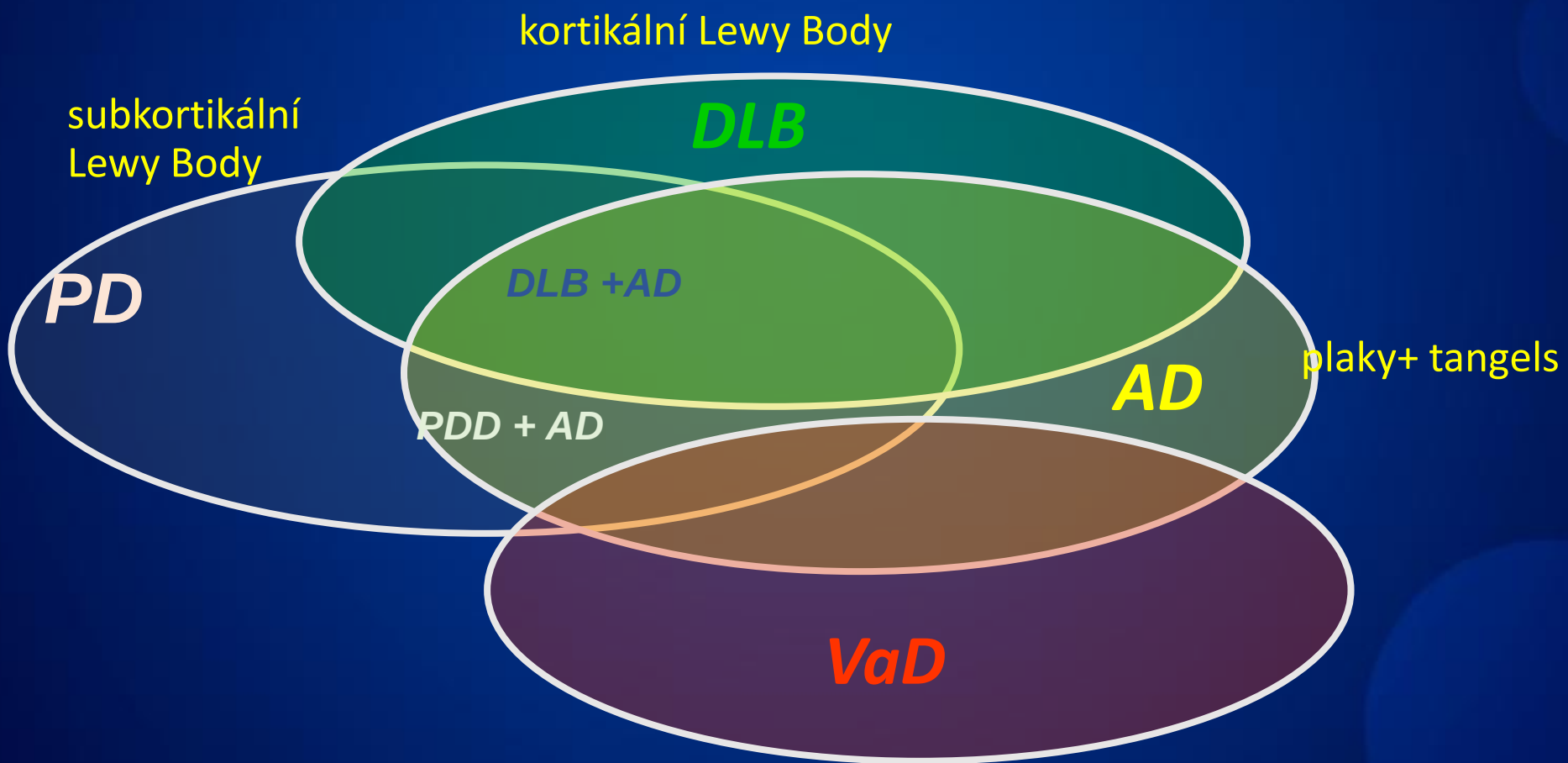
- racionalizace preskripce iAChE
prodloužení stadia relat. soběstačnosti
neindikovaní pacienti (cena cca 600/měsíc)
- snížení počtu perfuzních vyšetření

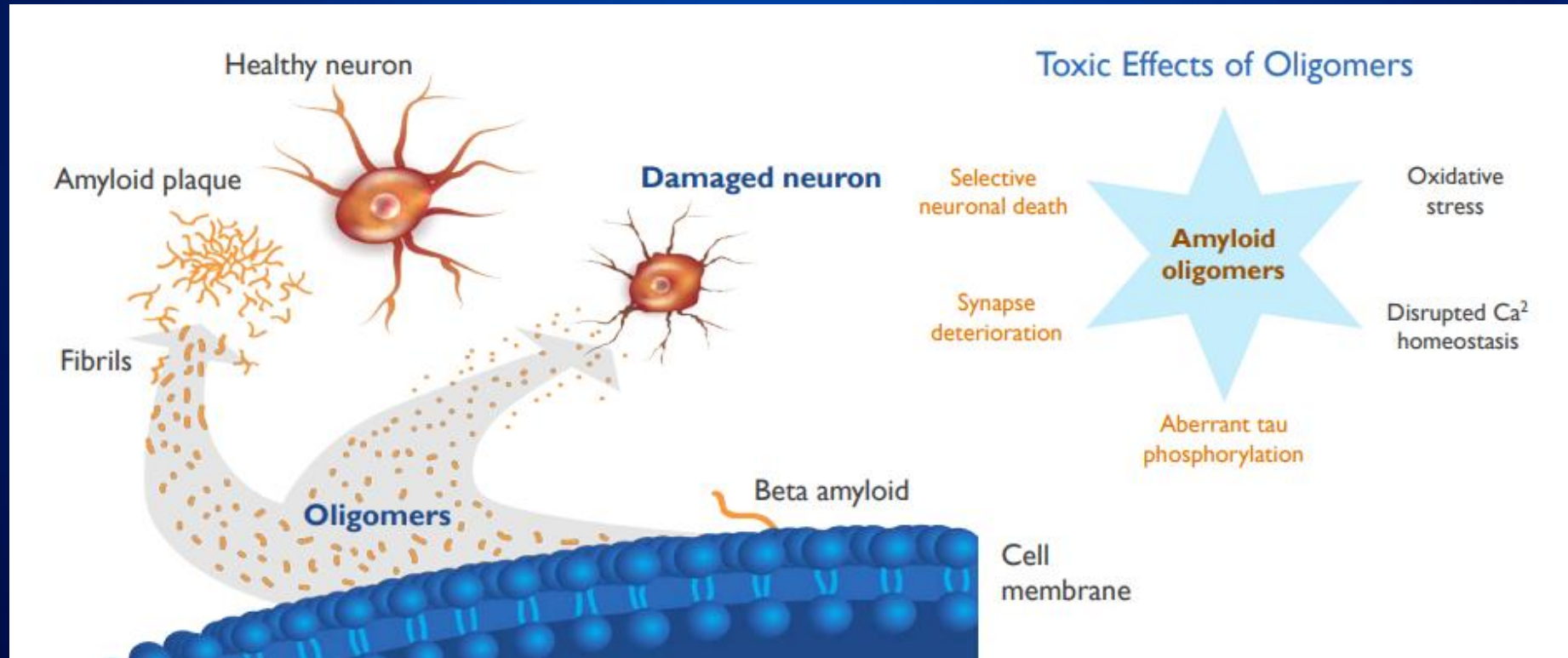
Proč studie s novými léky selhávají?

- **Segamacestat** (blokátor γ sekretázy)
 - 24% s mírnou (vs.18% střední) ACH mělo negativní PET
- **Bapineuzumab** (protilátka proti amyloidu)
 - 36% ApoE4 - mělo negativní amyloid PET
 - 22% placebové skupiny nemělo amyloid (nezhoršovali se)
- **Solanezumab** (monoklonární protilátka)
 - 22 % mělo negativní PET

Zlý pán

- Radiofobie (někdo nelze LP, někdo PET)
- Pozitivní PET – jak informovat pacienty?
- Falešně pozitivní - nad 80 let menší relevance – observace
- Negativní PET - nutno vysadit léčbu memantinem a iAChE
- nezobrazí oligomery
- Komorbidita – může dg proces komplikovat, čím více vím – tím méně vím





Konkordance likvoru a PET

Náš soubor 50 pacientů:

88% beta-A
63% total Tau
75% p-Tau
47% všechny
biomarkery dohromady

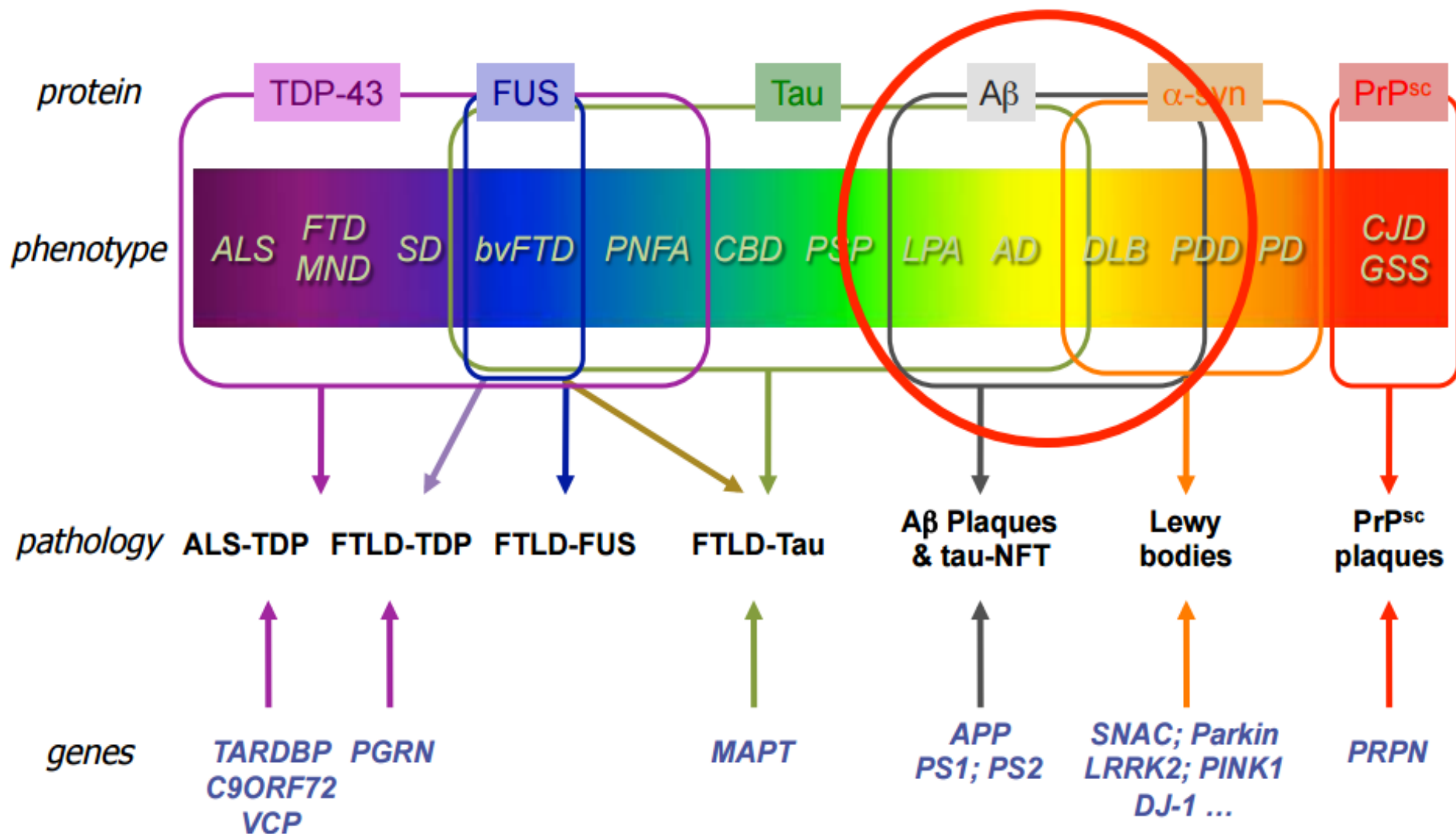
V literatuře:

60-84% pro PiB + bA-42

(Leuzy et. al. 2015, Zwan et. al. 2014)

CSF beta-A	CSF TAU	CSF p-TAU	PET	
511,721		838,6	118,4	pozitivní
827,427		238,92	33,4	negativní
1855		203	38,0	negativní
635,91		270,19	48	pozitivní
441		1358	141	pozitivní
585,747		250,39	42,6	negativní
450		232	33	pozitivní
247,03		868,5	110,1	pozitivní
674,653		867,5	107	pozitivní
527,796		1390	146,6	pozitivní
268,38		250,257	38,2	pozitivní
578,28		1086	143,3	pozitivní
329,426		247,495	60	pozitivní
360,071		250,742	69,1	pozitivní
418,95		239,452	48,2	pozitivní
491,975		257,059	98,6	pozitivní
872,57		181,62	31,3	negativní
602,641		630,7	84,3	pozitivní
443,868		520,402	65,9	pozitivní

Clinical, genetic and pathological spectrum of misfolded proteins

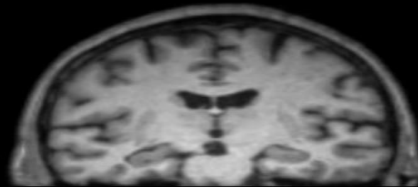




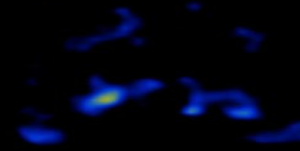
(Keith Johnson, 2014)

A

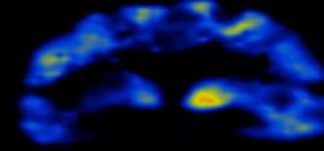
75 year-old
Normal
Amyloid -
MMSE 30



T807 - Tau
(80-100 mpi)

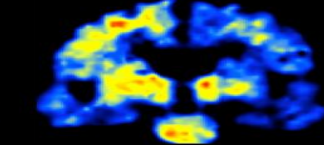
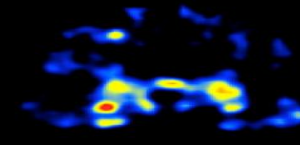
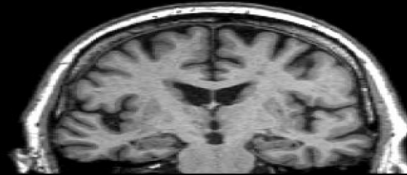


PiB - A β
(50-70 mpi)



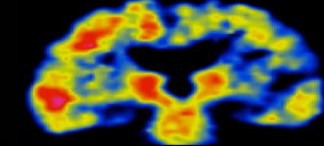
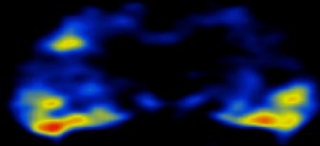
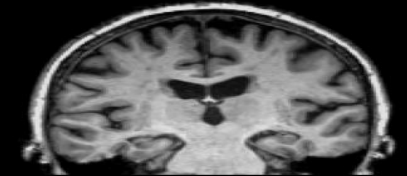
B

79 year-old
Normal
Amyloid +
MMSE 29



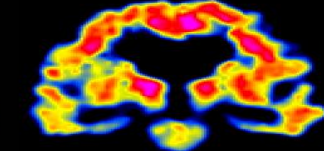
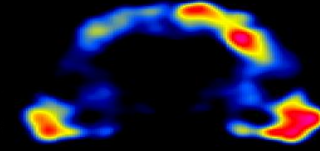
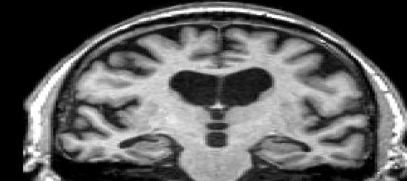
C

70 year-old
MCI
Amyloid +
MMSE 28



D

68 year-old
AD Dementia
Amyloid +
MMSE 23



Závěr

Amyloidový PET je dobrý sluha, ale může být i zlý pán

Negativní PET s velkou jistotou ACH vylučuje

Pozitivní PET – nebrat dogmaticky

Pomohly by další ligandy (tau, TDP-43, synuklein)

Poděkování

2. LF UK a FN Motol:

Jiří Cerman, Jan Laczó, Martin Vyhnálek

Vladka Fulínová Ivana Gažová, Zuzana
Nedelská, Ivana Mokrišová, Ondřej Lerch,
Martina Pařízková, Hana Marková, Tomáš
Nikolai, Kateřina Čechová,

ICRC: Katka Sheardová

Zobrazovací metody a nukleární medicína:

Otakar Bělohlávek (NNH)

Jiří Ferda (RDG FN Plzeň)