

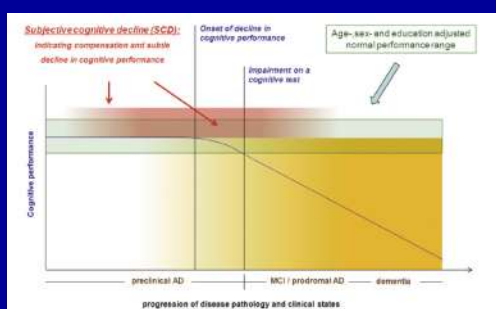
Novinky v diagnostice Alzheimerovy choroby?

Martin Vyhnálek

Centrum pro kognitivní poruchy a
Neurologická klinika dospělých,
2. LF UK a FN Motol a ICRC Brno

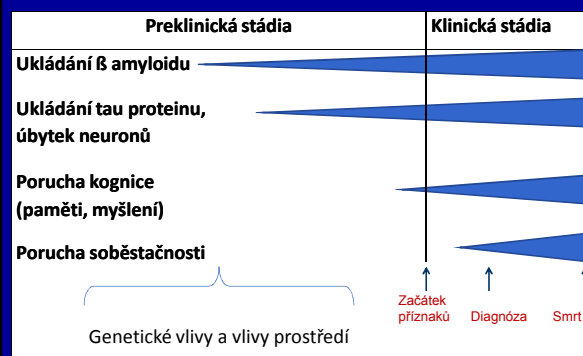


Subjektivní kognitivní pokles - SCD

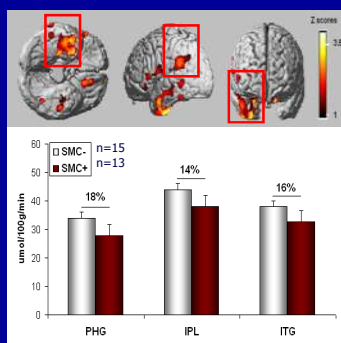


Jessen 2013

Ukládání β amyloidu předchází rozvoj demence o 15-20 let – příčina neúčinnosti DMD ve fázi demence

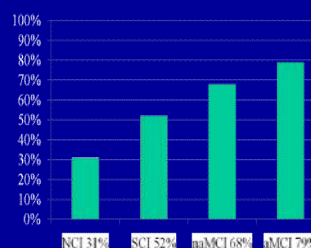


Hypometabolismus u pacientů SMC (n=13) vs kontroly (n=15)



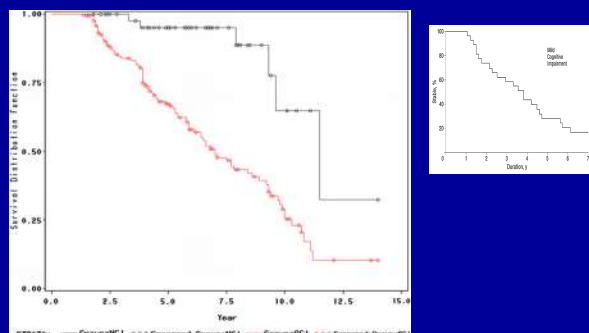
Mosconi et al., Biol Psych 2008; 63:609-18

Prevalence Alzheimerovského profilu v MM



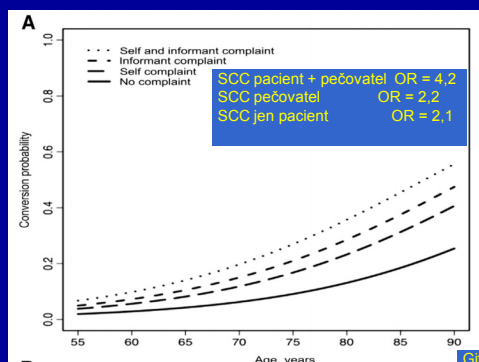
Visser, Verhey, Knol, et al., Lancet Neurology, 8, 619-627, 2009.

Analýza přežití: Kaplan-Meierova metoda



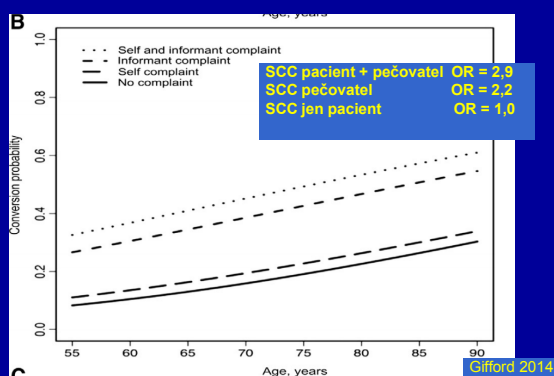
Reisberg, Shulman, Torossian et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment, *Alzheimer's & Dementia*, 6; 11-24, 2010.

Koho se ptát? SCD



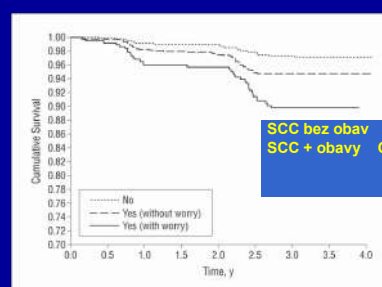
Gifford 2014

Koho se ptát? MCI



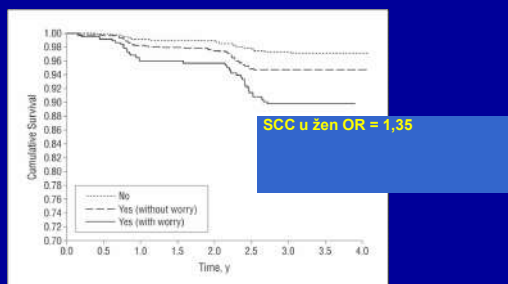
Gifford 2014

Máte strach z demence?



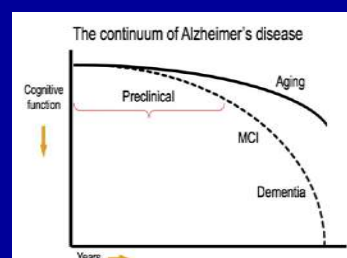
Jessen Arch Gen Psychiatry. 2010;67(4):414-422.

Věřte více ženám?



Jessen Arch Gen Psychiatry. 2010;67(4):414-422.

Jaké obtíže očekáváme v preklinické AD?



Větší obtíže

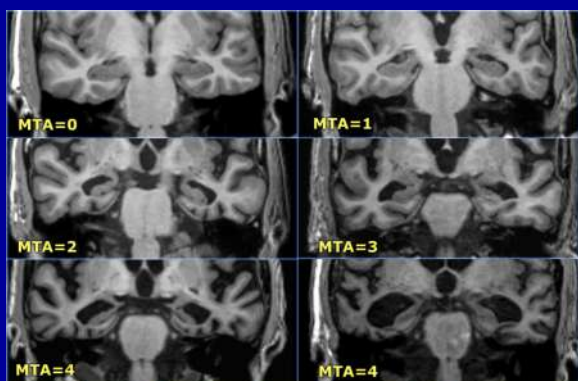
- Memory Binding Test (MBT)
- Face Name Associative Memory Exam (FNAME)



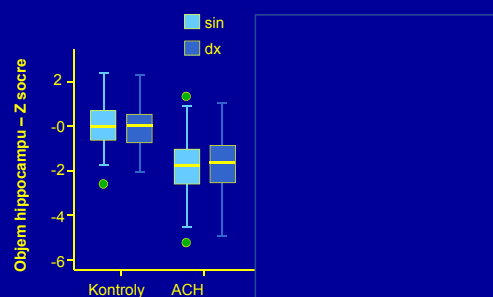
Rychlejší pokles



Scheltens – MTA scale

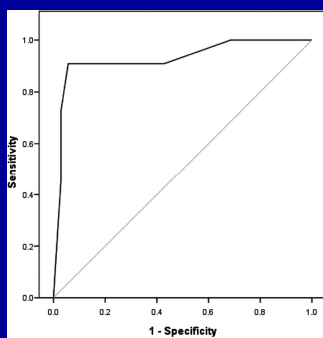


Je atrofie hipokampu sensitivní biomarker?



Van de Pol et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:439-442 (B).

ROC curve for medial temporal lobe atrophy using a diagnosis of Alzheimer's disease as the classification variable

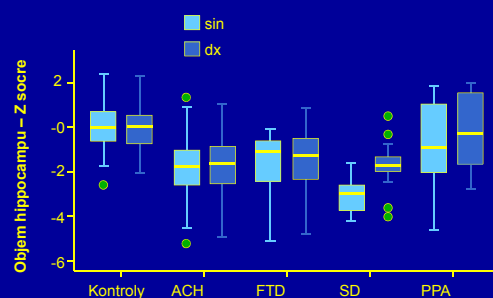


E. J. Burton et al. *Brain* 2009;132:195-203

© The Author (2008). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

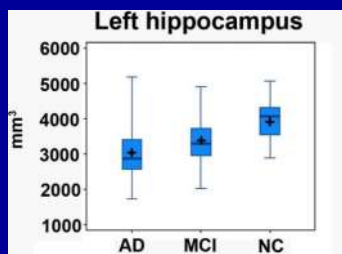
BRAIN A JOURNAL OF NEUROLOGY

Je atrofie specifická?

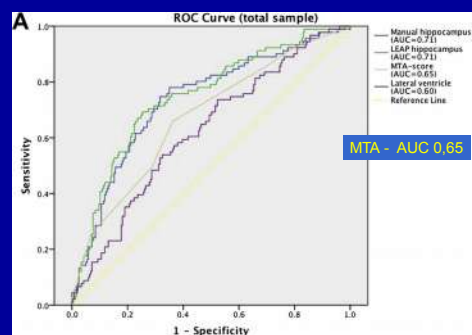


Van de Pol et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:439-442 (B).

Je atrofie opravdu sensitivní?

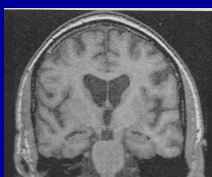


Apostolova LG et al Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012 Jan-Mar;26(1):17-27.



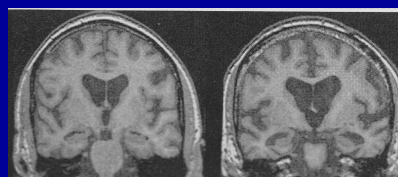
Neurobiology of Aging 2013 34, 2003-2013DOI: 10.1016/j.neurobiaging.2013.02.002
Copyright © 2013 Elsevier Inc. Terms and Conditions

Pacient ED



MCI (2000)

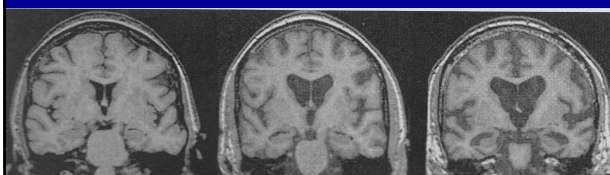
Pacient ED



MCI (2000)

Alzheimerova demence (2002)

Pacient ED

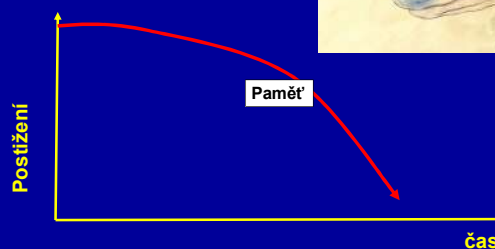


Norma (1995)

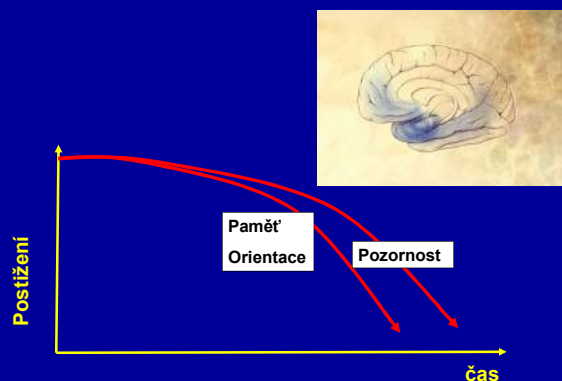
MCI (2000)

Alzheimerova demence (2002)

Alzheimerova choroba



Alzheimerova choroba

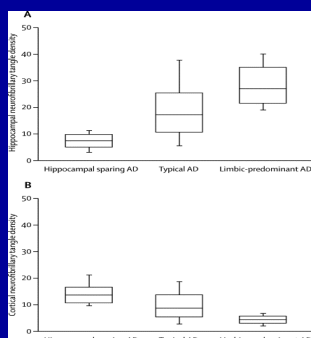


Alzheimerova choroba

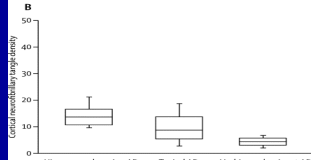


Hustota tau patologie v mozku

Hipokampus



Kůra (P, T a F)

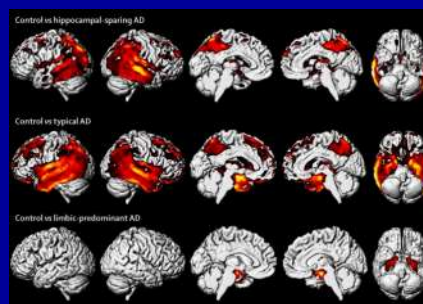


Melissa E Murray et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study, Lancet Neurology, Volume 10, Issue 9, 2011

10%

70%

20%



Iniciální klinická prezentace

	S ušetřením hipokampu (n=19)	Typická AN (n=125)	Hipokampální (n=33)
Paměť	8 (42%)	98 (78%)	31 (94%)
Jazyk	3 (16%)	8 (6%)	0
Exekutivní funkce	2 (11%)	3 (2%)	0
Vizuospatální	2 (11%)	1 (1%)	0
Apraxie	2 (11%)	4 (3%)	0
Akalkulie	0	1 (1%)	0
Smišené	2 (11%)	8 (6%)	1 (3%)
Nelze určit	0	2 (2%)	1 (3%)

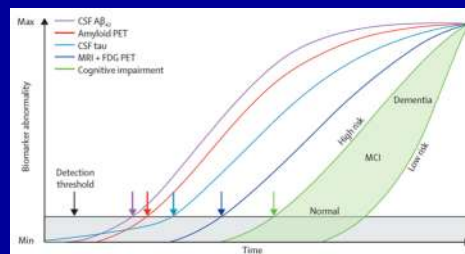
Extrahipokampální varianta častější u mladých pacientů

APOE ^ε	Extra hipokampální	Typická	Hipokampální
EOAD (ε4-)	10 (29%)	4 (7%)	1 (2%)
EOAD (ε4+)	8 (24%)	10 (19%)	3 (6%)
LOAD (ε4-)	8 (24%)	18 (33%)	13 (27%)
LOAD (ε4+)	8 (24%)	22 (41%)	32 (65%)

Hipokampální varianta asociována s ApoE4 a LOAD

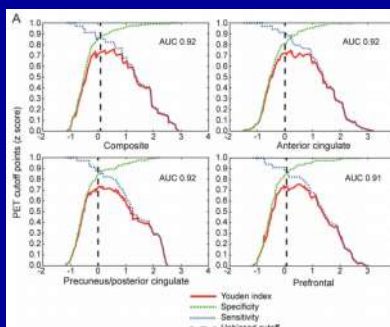
APOE ϵ	Extra hipokampální	Typická	Hipokampální
EOAD ($\epsilon 4-$)	10 (29%)	4 (7%)	1 (2%)
EOAD ($\epsilon 4+$)	8 (24%)	10 (19%)	3 (6%)
LOAD ($\epsilon 4-$)	8 (24%)	18 (33%)	13 (27%)
LOAD ($\epsilon 4+$)	8 (24%)	22 (41%)	32 (65%)

Progrese a biomarkery AD



• Jack 2013

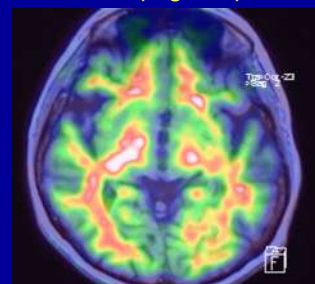
Sensitivita a specifita amyloidového PET



Palmquist 2015, Neurology

Amyloid PET

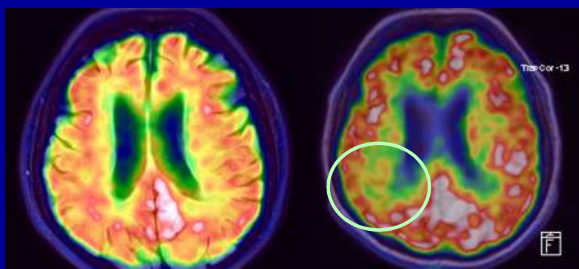
PET/MRI (negativní)



Dual-Phase amyloid PET

'standardní' pozdní scan (90 min)

'perfuzní' časný scan



Indikační kritéria

Stanoví [OOP 04-16 SÚKL](#)

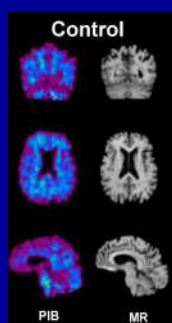
Indikuje superkonzilární pracoviště se zkušeností s biomarkery:

- VFN, FNM, FN HK, FN Vinohrady, FNUSA, FN Ostrava, FN Plzeň, FN Olomouc

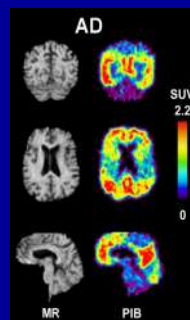
Indikace:

1. Pacienti s MCI nejasné etiologie
2. Nejasná demence u mladých pacientů
3. Pacienti s atypickou demencí

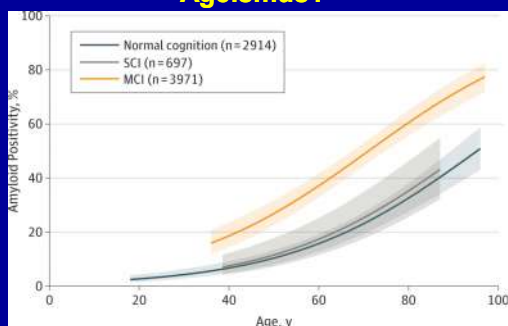
Mám negativní PET scan – je vyhráno?



Mám pozitivní PET scan – mám AD?

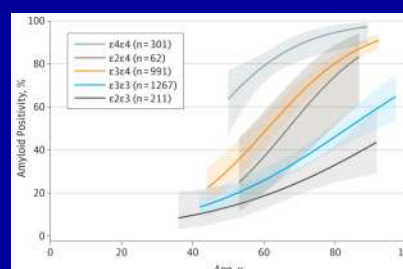


Je mu 80 a má MCI – na pet ho nepošlem. Ageismus?

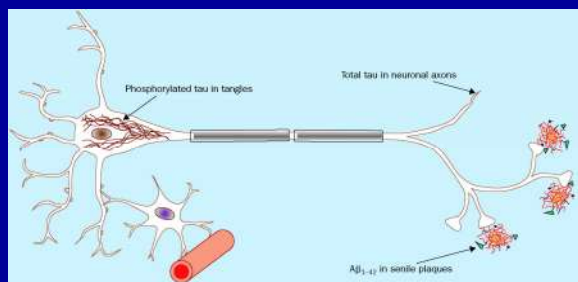


Jansen, JAMA 2015

Má MCI a Apo E 4 – doplníme ještě PET?

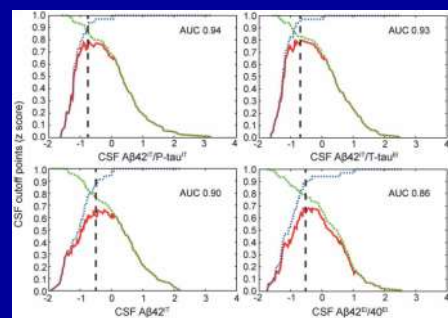


Jansen, JAMA 2015



Blenow 2013

Sensitivita a specificita CSF



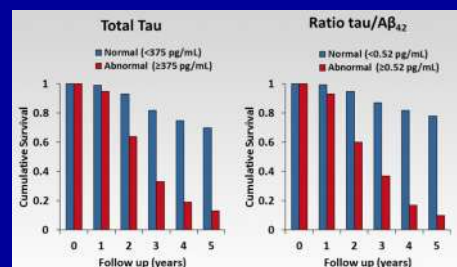
Palmquist 2015, Neurology

PET and CSF (náš soubor)

90% beta-A Shoda: 66% total Tau 90% p-Tau

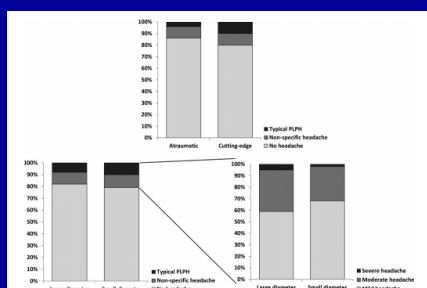
CSF beta-A	CSF TAU	CSF p-TAU	PET
512,721	838,6	118,4	pozitivní
827,427	238,92	33,4	negativní
1855	203	38,0	negativní
635,91	270,19	48	pozitivní
441	1358	141	pozitivní
585,747	250,39	42,6	negativní
450	232	33	pozitivní
247,88	868,5	110,11	pozitivní
674,653	867,5	107	pozitivní
527,796	1390	146,6	pozitivní
268,38	250,257	38,2	pozitivní
578,28	1086	143,33	pozitivní
329,426	247,495	60	pozitivní
360,071	250,742	69,1	pozitivní
418,95	239,452	48,2	pozitivní
401,975	257,059	58,6	pozitivní
672,57	181,62	31,3	negativní
602,641	630,7	84,3	pozitivní
443,868	520,402	65,9	pozitivní

CSF biomarkery v predikci konverze z MCI do AD



Duits 2014

Bojíte se lumbální punkce?



Duits, Alzheimer disease and dementia, 2015

Dg kritéria MCI při AN NIAA 2012

Základní klinická kritéria	Výzkumná kritéria – využití biomarkerů
A. Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť) B. Progrese v čase C. Zachovaná soběstačnost C. Etiologická vyšetření: C. Vyloučení jiných chorob (vaskulární, metabolické, PN) D. AD mutace, ApoE4 homozygoti	A. Markery ukládání Aβ A. Snížení Aβ 42 v moku B. Zobrazení betaamyloidu na PET B. Markery neuronálního poškození A. Zvýšení tau/fosfotau v moku B. Mediotemporální atrofie C. Progresivní atrofizace mozku D. Porucha metabolismu/prokrvení na FDG PET či SPECT C. Další biochemické markery (zánět – cytokiny, oxidativní stres – isoprostany)

Dg kritéria MCI při AN dle stupně pravděpodobnosti

Diagnostická kategorie	Aβ(PET či mok)	Neuronální poškození (tau, FDG, MRI)
MCI při AN splňující základní klinická kritéria	Sporná/netestováno	Sporná/netestováno
MCI při AN střední pravděpodobnost	+	Netestováno
	Netestováno	+
MCI při AN- vysoká pravděpodobnost	+	+
MCI pravděpodobně nezpůsobená AN	-	-

Dg kritéria MCI při AN IWG – 2014 - Dubois

A – klinické příznaky	B – Biomarkery
A. Zhoršení kognice oproti předchozí úrovni (zejména epizodická paměť) B. Progrese v čase	A. Markery ukládání Aβ A. Snížení Aβ 42 v moku B. Zobrazení betaamyloidu na PET B. Markery neuronálního poškození A. Zvýšení tau/fosfotau v moku B. Mediotemporální atrofie C. Progresivní atrofizace mozku D. Porucha metabolismu/prokrvení na FDG-PET či SPECT C. Další biochemické markery (zánět – cytokiny, oxidativní stres – isoprostany)

Dg kritéria MCI při AN IWG – 2014 - Dubois

A. Zhoršení kognice
oproti předchozí úrovni
(zejména epizodická
paměť)

B. Progrese v čase

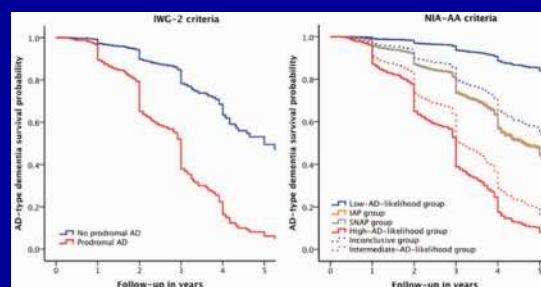
Markery AD patologie

**A. Snižení A β 42 v moku +
Zvýšení tau/fosfotau v moku**

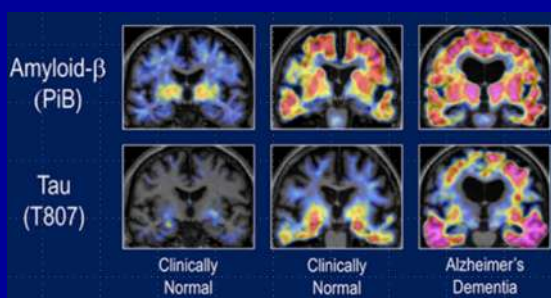
nebo

**B. Zobrazení betaamyloidu na
PET**

Dubois x Albert



Co bude po Betaamyloidovém PET?



Děkuji za pozornost