



CEITEC

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



Diagnostika onemocnění s Lewyho tělísky v prodromálním stadiu: role zobrazování

Irena Rektorová

1. neurologická klinika LF MU

FN u sv. Anny

**CEITEC, Masarykova univerzita
Brno**

Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Fourth consensus report of the DLB Consortium

Hlavní symptomy

- Fluktuace kognitivních funkcí a pozornosti
- Porucha chování v REM spánku
- Opakované zrakové halucinace
- Spontánní symptomy parkinsonismu

Indikativní biomarkery

- Úbytek dopaminergních transportérů v BGG dle SPECT/PET
- Snížené vychytávání ¹²³iodine-MIBG dle kardiálního SPECTu
- Polysomnografie s potvrzením poruchy chování v REM spánku se svalovou atonií

FP-CIT SPECT: DLB vs. AN

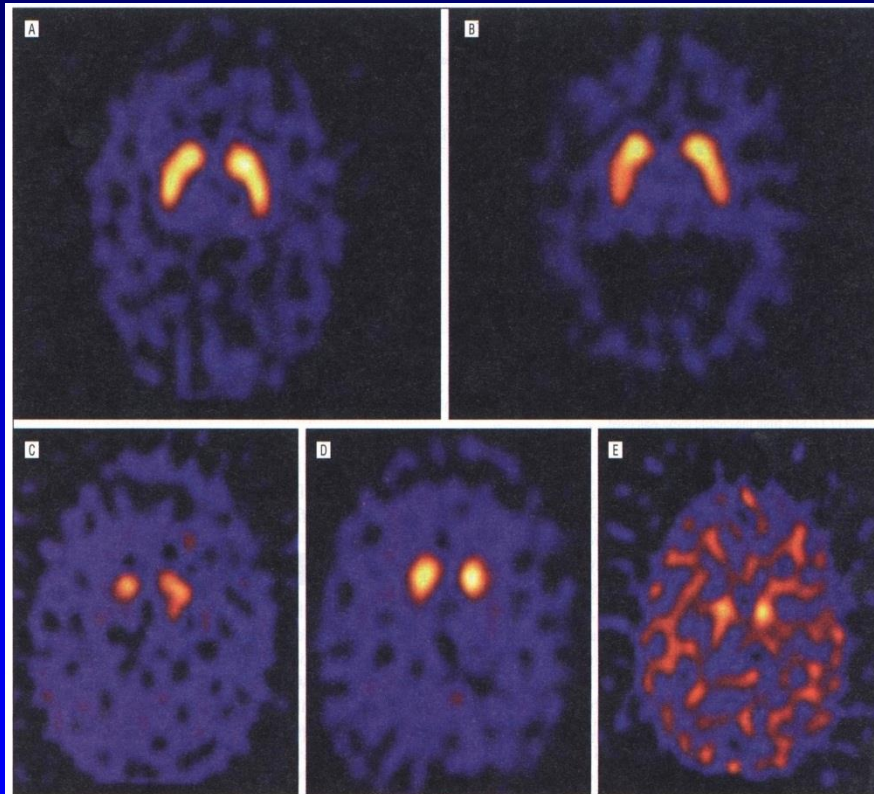


Figure 2. Iodine 123-radiolabeled 2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane with single-photon emission computed tomographic images. A, A healthy older control subject. B, Subjects with Alzheimer disease. C, Subjects with dementia with Lewy bodies. D, Subjects with Parkinson disease. E, Subjects with Parkinson disease with dementia.

McKeith, 2007

Sensitivita 77.7%

Specificita 90.4%

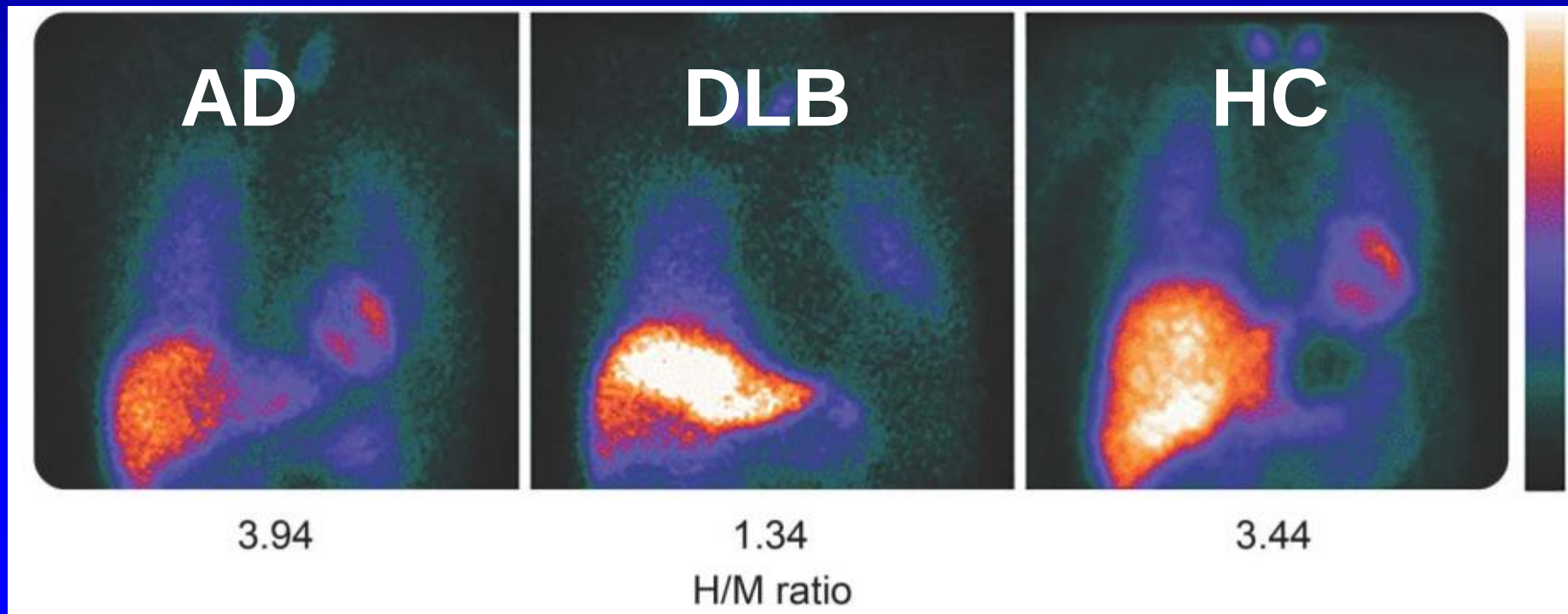
O'Brien et al., 2004

^{123}I -meta-iodobenzylguanidine: MIBG

analog norepinefrinu; změny postgangliových sympatických vláken

- Sensitivita 77% a specificita 94% pro odlišení pravděpodobné DLB od pravděpodobné AD

Yoshita et al., 2015



Porucha chování v REM spánku

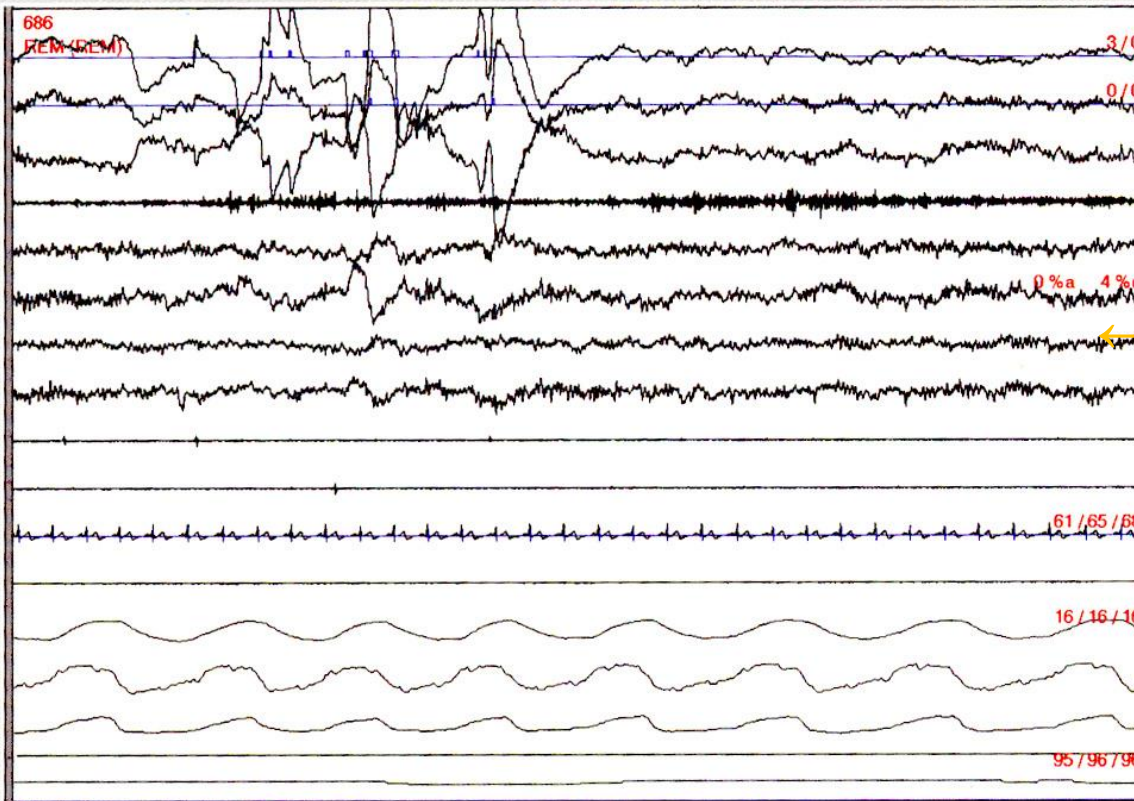
Obrázek 1. Polysomnografický záznam poruchy svalové atonie v REM spánku při RBD. Svody 1–3: pohyby očí, 4: povrchový EMG mm. mentales, 5: C3–A2, 6: C4–A1, 7: O1–A2, 8: O2–A1, 9 a 10: povrchové EMG tibiales anteriores, 11: EKG, 12: dýchací zvuky – grafický záznam, 13: proud vzduchu před nosem a ústy, 14 a 15: pohyby hrudníku a břicha, 16: pulzní oxymetrie z prstu (nad touto poslední křivkou je pomocná přímka symbolizující saturaci 100%). Trvání zaznamenaného záznamu – 30 s. Na obrázku jsou patrný intenzivní rychlé pohyby očí, kolísavá, ale rozhodně zvýšená aktivita bradových svalů, desynchronizovaná EEG aktivita, svalová atonie mm. tibiales bilaterales a normální kardioventilační křivky

1/3 pacientů s PN
Většina s DLB
90% během 15 let

Postuma et al., 2015

aktivita ve svalu m. mentalis

Šonka 2008



MRI atrofie: odlišení AN vs. DLB

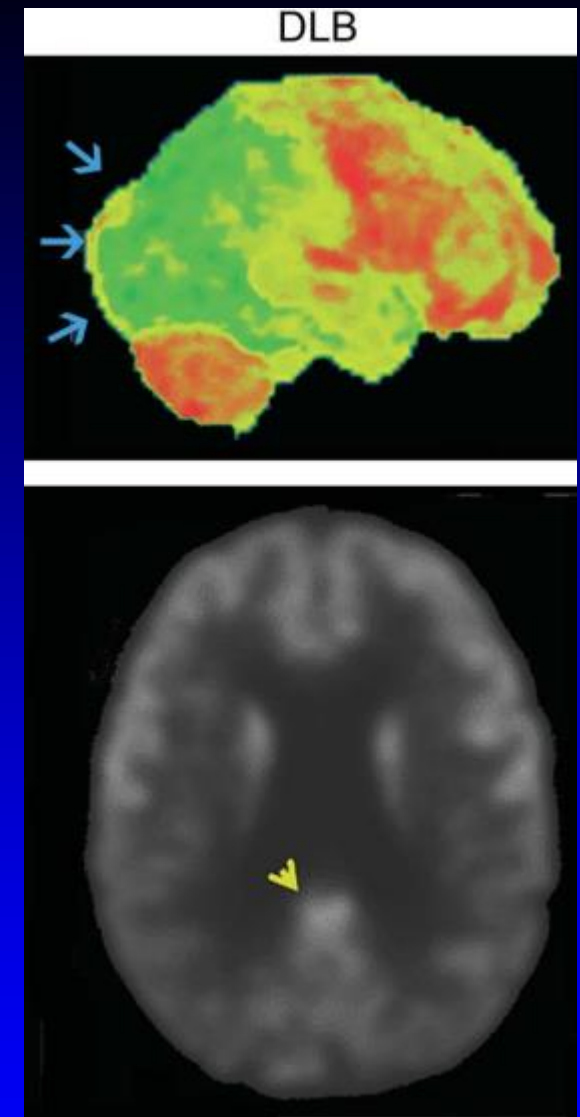
- Hippocampální atrofie (u AN) – vhodný marker pro odlišení AN x DLB – dle studie s neuropatologickou verifikací senzitivita 91%, specificita 94% (*Burton et al., 2009*)



Podpůrné biomarkery: MRI a FDG PET



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



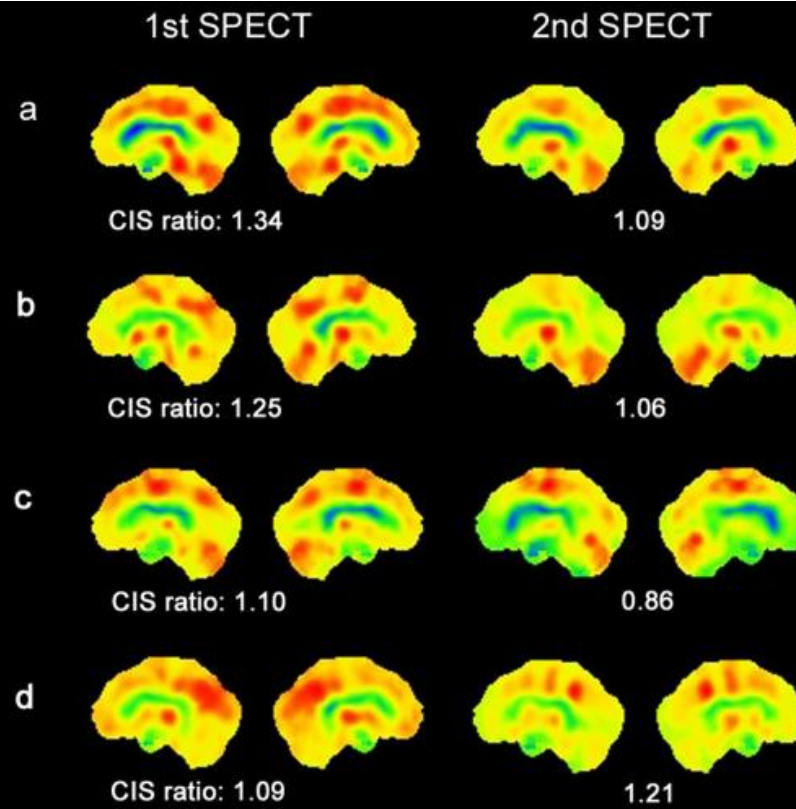
„Cingulate island“

OPEN

Cingulate island sign temporally changes in dementia with Lewy bodies

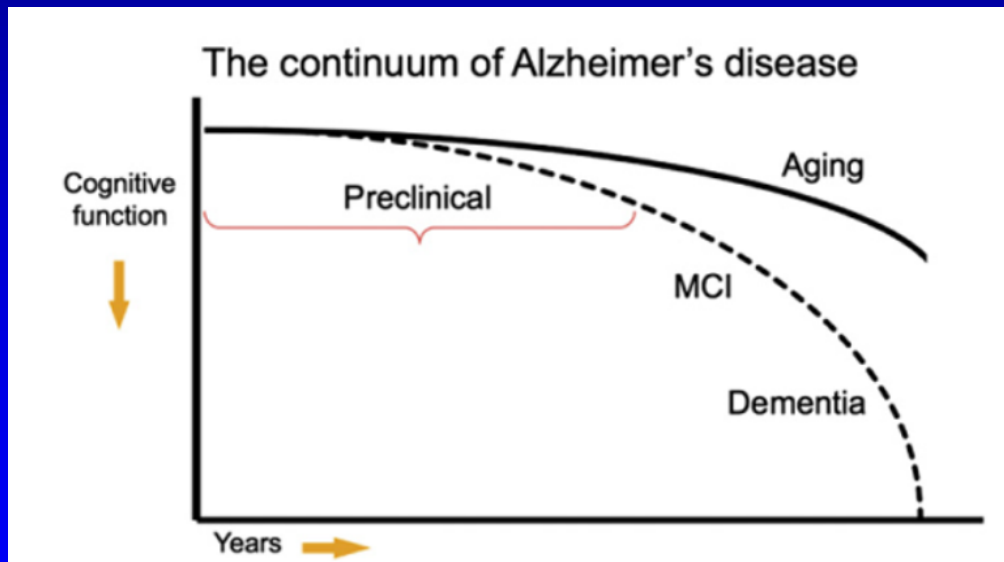
Published: 28 June 2017

Tomomichi Iizuka¹, Rui Iizuka² & Masashi Kameyama^{3,4}

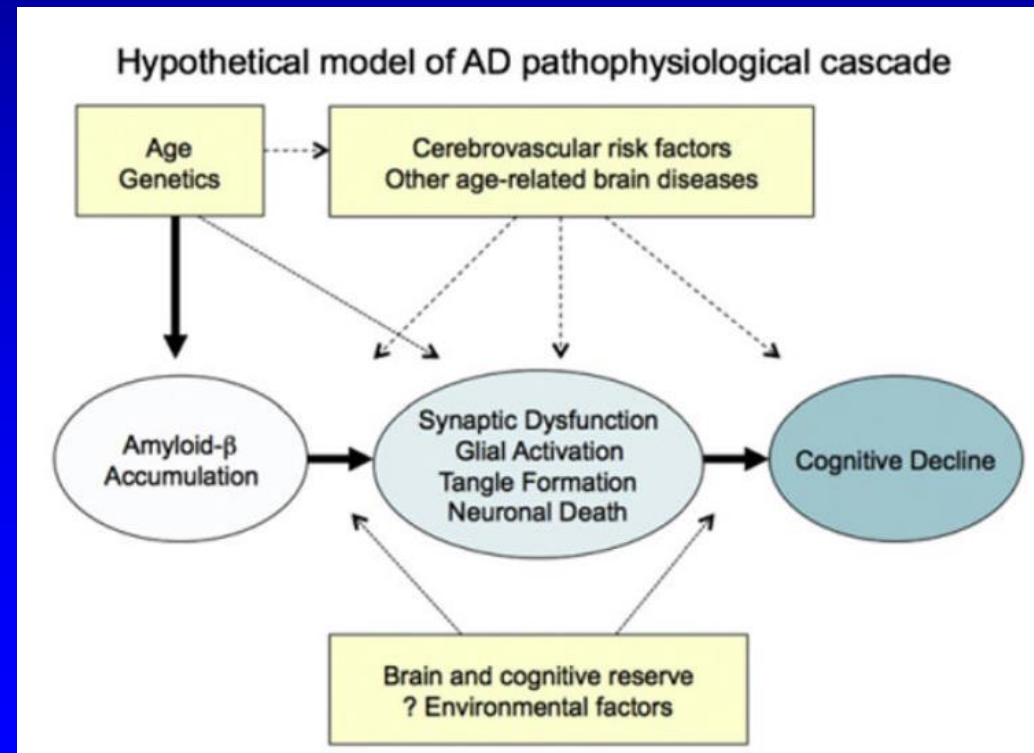


Nové trendy v dg AN

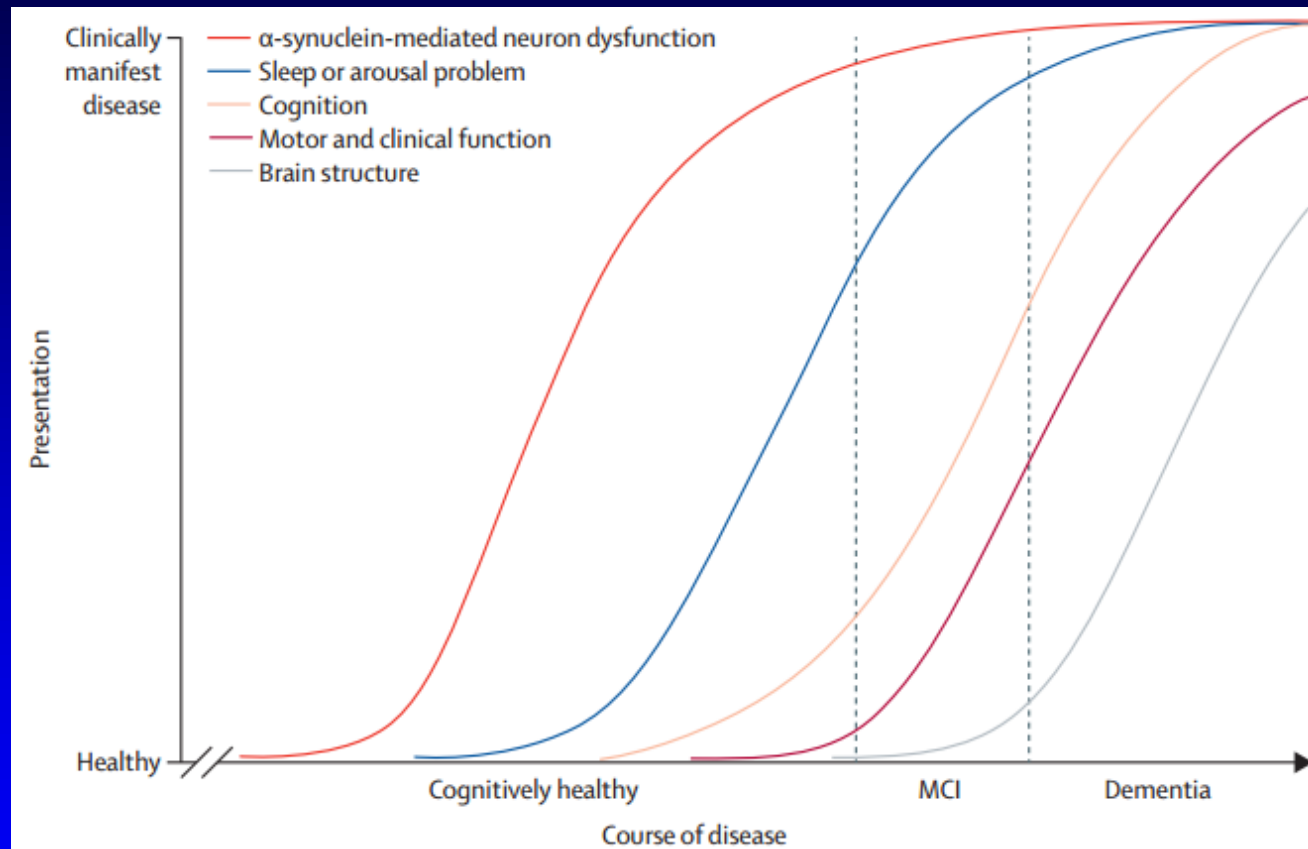
- Posouvání do preklinických stádií: koncept MCI, SCD (subjektivní kognitivní stížnosti)
- Role biomarkerů (nová diagnostická kritéria)



Sperling 2014



Prodromální DLB



Walker et al., Lancet Neurol 2015

Prodromální symptomy

- Těžká autonomní dysfunkce
- Výrazná denní spavost, **porucha chování v REM spánku**
- Poruchy čichu
- Halucinace (zrakové), jiné modality, bludy
- Apatie, úzkost, deprese (*Donaghy, 2017*)
- **MCI** - specifický kognitivní profil, fluktuace
- Minimální symptomy parkinsonismu

Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies

Alan J. Thomas¹, Paul Donaghy¹, Gemma Roberts^{1,2}, Sean J. Colloby¹,
Nicky A. Barnett¹, George Petrides², Jim Lloyd², Kirsty Olsen¹, John-Paul Taylor¹,
Ian McKeith¹ and John T. O'Brien³

- 75 pacientů s MCI
- Přes 50% MCI-LB mělo pozitiví DaT SCAN
- **Senzitivita 54%,** specifita 89%

MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease

Daniela Berg, MD,^{1*} Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{2*} Charles H. Adler, MD, PhD,³ Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,⁴ Piu Chan, MD, PhD,⁵ Bruno Dubois, MD, PhD,⁶ Thomas Gasser, MD,¹ Christopher G. Goetz, MD,⁷ Glenda Halliday, PhD,⁸ Lawrence Joseph, PhD,⁹ Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,¹⁰ Inga Liepelt-Scarfone, PhD,¹ Irene Litvan, MD,¹¹ Kenneth Marek, MD,¹² José Obeso, MD, PhD,¹³ Wolfgang Oertel, MD,¹⁴ C. Warren Olanow, MD, FRCPC,¹⁵ Werner Poewe, MD,¹⁶ Matthew Stern, MD,¹⁷ and Günther Deuschl, MD¹⁸

- Výpočet individuálního rizika pro přítomnost prodromální PN
- Zobrazování zahrnuto!!
- **Prodromální marker = jasně abnormní DaT SPECT/PET (<65%, 2 SD pod střední hodnotou)**

Application of the Movement Disorder Society Prodromal Parkinson's Disease Research Criteria in 2 Independent Prospective Cohorts

Andrea Pilotto, MD,^{1,2} Sebastian Heinzel, PhD,^{1,3} Ulrike Suenkel, MD,^{1*} Stefanie Lerche, PhD,¹ Kathrin Brockmann, MD,¹ Benjamin Roeben, MD,¹ Eva Schaeffer, MD,³ Isabel Wurster, MD,¹ Rezzak Yilmaz, MD,¹ Inga Liepelt-Scarfone, PhD,^{1,4} Anna-Katharina von Thaler, PhD,¹ Florian G. Metzger, MD,⁵ Gerhard W. Eschweiler, MD,⁵ Ron B. Postuma, MSc, MD,⁶ Walter Maetzler, MD,^{1,3} and Daniela Berg, MD^{1,3*}

- **2 nezávislé prospektivní populační studie**
TRENDS (n=650, 2-4-6 let): RBD, deprese
a/nebo hyposmie, PRIPS (n=715, 3-5 let)
- **Vysoká specifita, ale nízká senzitivita (14-30%)**

Validation of the MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease: Longitudinal Assessment in a REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Cohort

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, MD, MPH, PhD,^{1,2} Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD,^{3,4} Amelie Pelletier, PhD,⁵ Jean-François Gagnon, PhD,^{3,6} Daniela Berg, MD,^{7,8} and Ronald B. Postuma, MD, MSc^{1,3*}

- 121 lidí s RBD, sledovaných 1-12 let (klinické)
- 40% - PN, DLB (senzitivita 81,3%, specificita 67,9%) po 4 letech sledování
- 1 rok před fenokonverzí byla senzitivita 100%
- Ti, co splňovali prodromální kritéria při vstupu vyvinuli nemoc rychleji (4,8 vs. 9,1 let)

Porucha chování v REM spánku

- Poměrně vzácné onemocnění (2-6% populace)
- RBD nepředchází všem, kdo vyvinou PN/DLB!!
- Latence rozvoje PN/DLB (MSA) může být dlouhá (opakovaná vyšetření)
- Riziko konverze do PN/DLB je 35–45% po 5 letech sledování – studie by musely trvat alesp. 5 let??

Symptomy doprovázející iRBD

Panel 2: Coexisting abnormalities in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder

- Subtle parkinsonian signs^{41,42,68}
- Olfactory loss^{69,70}
- Depression^{44,46}
- Dysautonomia: constipation or orthostatic hypotension^{41,42}
- Colour vision impairment⁷⁰
- Asymptomatic cognitive dysfunction (as shown by cognitive tests) in the executive, visuospatial, and memory domains^{15,71,72}
- Reduced striatal dopamine uptake in dopamine transporter imaging^{73,74}
- Substantia nigra hyperechogenicity in midbrain transcranial sonography⁷⁵
- Reduced metaiodobenzylguanadine uptake in cardiac scintigraphy⁷⁶
- Increased diffusivity and decreased fractional anisotropy in the brainstem nuclei in diffusion tensor imaging⁷⁷
- Aggregates of phosphorylated α -synuclein in biopsies of autonomic nerve fibres that innervate peripheral organs such as the colon⁷⁸ and the submandibular gland⁷⁹

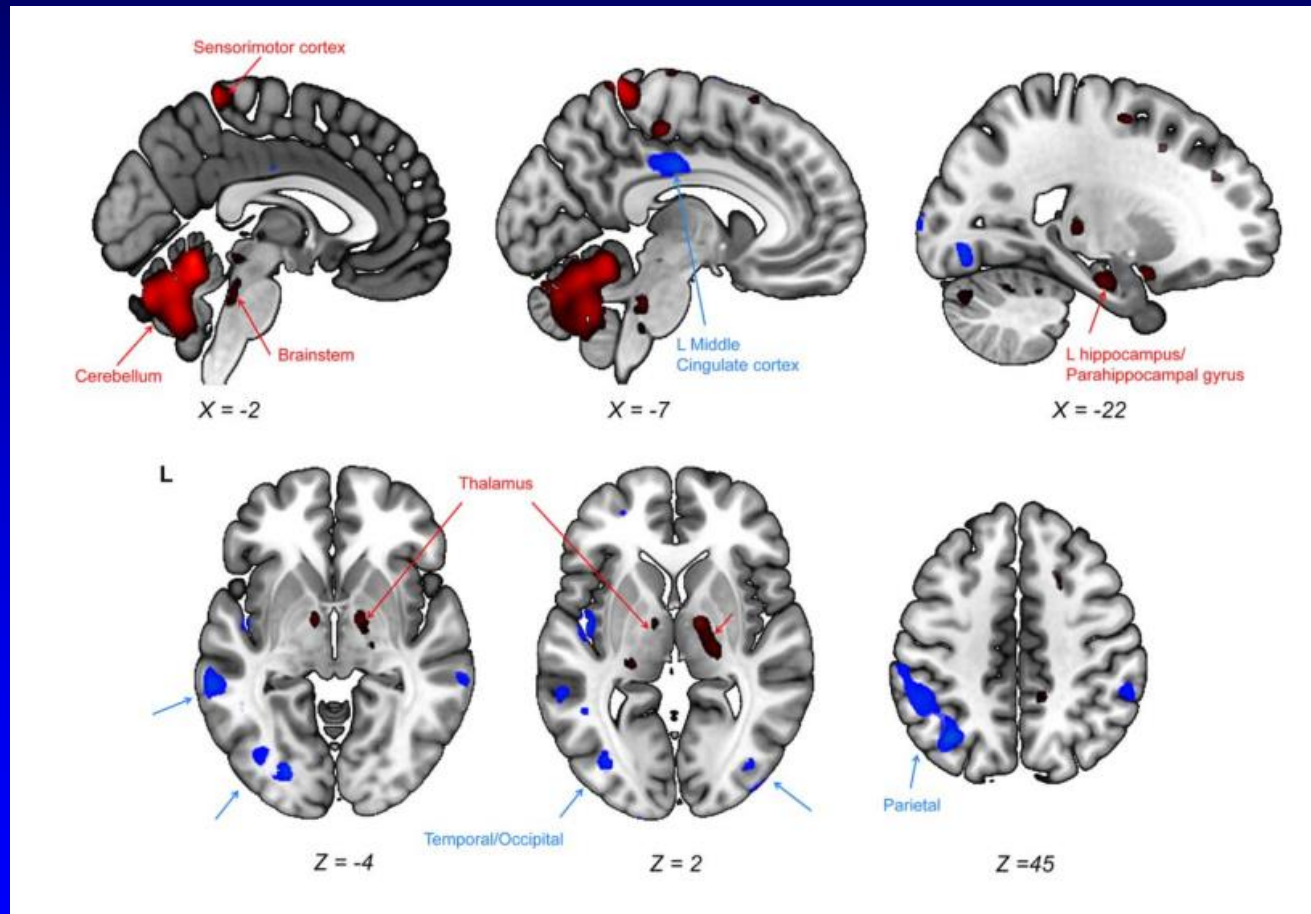
Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study

Alex Iranzo, Eduard Tolosa, Ellen Gelpi, José Luis Molinuevo, Francesc Valldeoriola, Mónica Serradell, Raquel Sanchez-Valle, Isabel Vilaseca, Francisco Lomeña, Dolores Vilas, Albert LLadó, Carles Gaig, Joan Santamaria

Lancet Neurol 2013

- Ze 44 účastníků studie 36 (82%) vyvinulo neurodegenerativní onemocnění (syndrom)
- 16 PN, 14 DLB, 1 MSA, 5 MCI
- Procento těch, kteří zůstali bezpříznakoví („četnost přežití“) - 65·2% (95% CI 50·9 to 79·5) po 5 letech, 26·6% (12·7 to 40·5) po 10 letech, 7·5% (-1·9 to 16·9) po 14 letech

Metabolický FDG PET u iRBD



SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

Automated analysis of connected speech reveals early biomarkers of Parkinson's disease in patients with rapid eye movement sleep behaviour disorder

Received: 29 September 2016

Accepted: 20 December 2016

Published online: 02 February 2017

Jan Hlavnička¹, Roman Čmejla¹, Tereza Tykalová¹, Karel Šonka², Evžen Růžička² & Jan Ruzs^{1,2}

Změny rytmicity řeči přítomny
u 88% z 50 pacientů s poruchou chování v REM spánku

Dopamine Transporter Imaging Deficit Predicts Early Transition to Synucleinopathy in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder

- **DaT scan able to predict conversion to symptomatic PD within 3-5 years**
- **Relevant for studies**

Sierra et al., Neurology 2017

JAMA Neurology | **Original Investigation**

Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hyposmic and Dopamine Transporter-Deficit Prodromal Cohort

Danna Jennings, MD; Andrew Siderowf, MD; Matthew Stern, MD; John Seibyl, MD; Shirley Eberly, MS;
David Oakes, PhD; Kenneth Marek, MD; for the PARS Investigators

2017

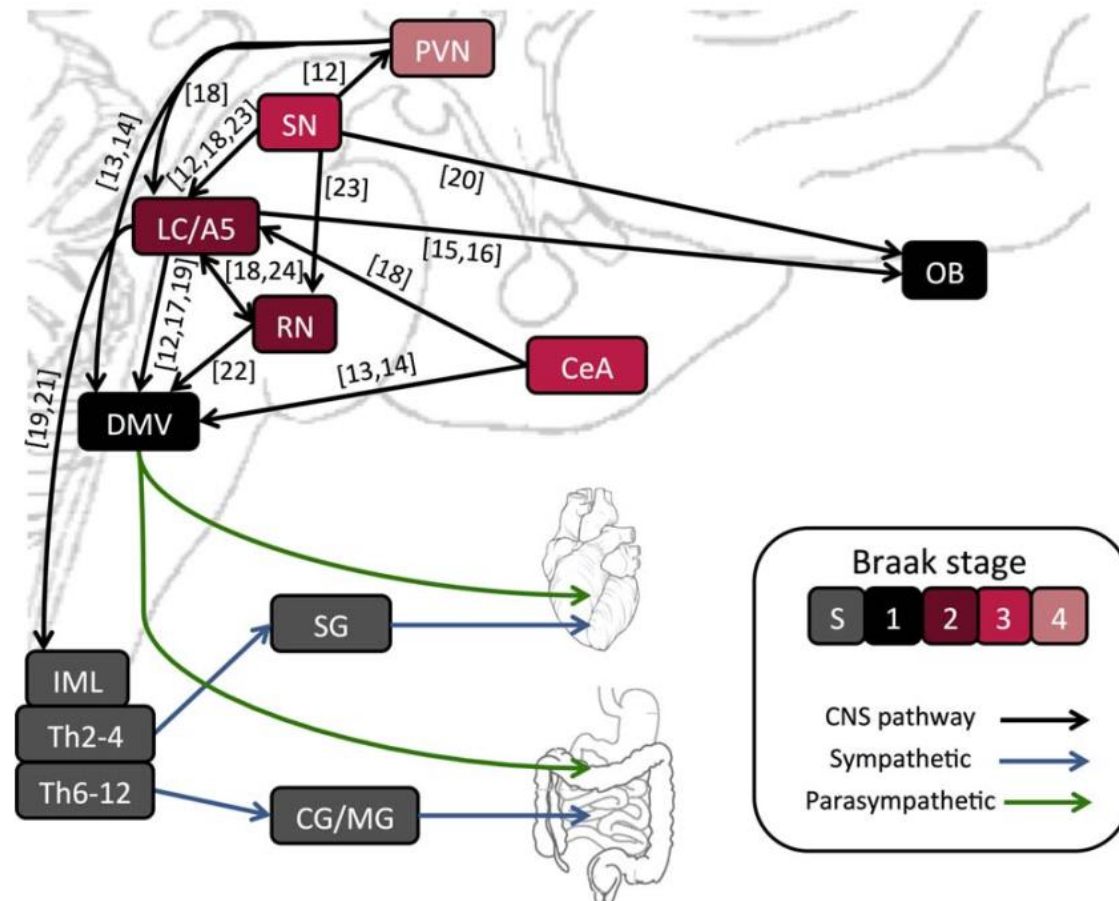
Dopamine Transporter Imaging Is Associated With Long-Term Outcomes in Parkinson's Disease

Bernard Ravina, MD, MSCE^{1,*}, Kenneth Marek, MD², Shirley Eberly, MS^{3,†}, David Oakes, PhD^{3,†}, Roger Kurlan, MD⁴, Alberto Ascherio, PhD⁵, Flint Beal, MD, PhD⁶, James Beck, PhD⁷, Emily Flagg, BA¹, Wendy R. Galpern, MD, PhD⁸, Jennifer Harman, PhD³, Anthony E. Lang, MD⁹, Michael Schwarzschild, MD, PhD⁵, Caroline Tanner, MD, PhD¹⁰, and Ira Shoulson, MD¹

- 491 (91%) ze 537 pacientů mělo deficit DAT při vstupním vyšetření
- Kohorta sledovaná 5,5 (0,8) let, délka trvání nemoci 6,3 (1,2) let
- Pacienti s nižším vychytáváním radiofarmaka (dolní kvartil vs. horní kvartil) měli 3x vyšší riziko rozvoje kognitivní poruchy a 13x vyšší riziko rozvoje psychózy

How Does Parkinson's Disease Begin? Perspectives on Neuroanatomical Pathways, Prions, and Histology

Per Borghammer, MD, PhD, DMSc 



Pathological α -Synuclein in Gastrointestinal Tissues from Prodromal Parkinson Disease Patients

Morten Gersel Stockholm, MD,¹ Erik Hvid Danielsen, MD, PhD,²
Stephen Jacques Hamilton-Dutoit, MD, DMSc,³ and
Per Borghammer, MD, PhD, DMSc¹



HHS Public Access

Author manuscript

Mov Disord. Author manuscript; available in PMC 2017 February 01.

Published in final edited form as:

Mov Disord. 2016 February ; 31(2): 250–256. doi:10.1002/mds.26476.

Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biopsy Findings

Charles H. Adler, MD, PhD^{1,*}, Brittany N. Dugger, PhD², Joseph G. Hentz, MS³, Michael L. Hinni, MD⁴, David G. Lott, MD⁴, Erika Driver-Dunckley, MD¹, Shyamal Mehta, MD, PhD¹, Geidy Serrano, PhD², Lucia I. Sue², Amy Duffy¹, Anthony Intorcia², Jessica Filon², Joel Pullen², Douglas G. Walker, PhD^{2,5}, and Thomas G. Beach, MD, PhD²

REVIEW ARTICLE

The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of α -Synuclein Pathology for Parkinson Disease

John M. Lee, MD, Pascal Derkinderen, PhD, Jeffrey H. Kordower, PhD, Roy Freeman, MD, David G. Munoz, MD, Thomas Kremer, PhD, Wagner Zago, PhD, Samantha J. Hutten, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Geidy E. Serrano, PhD, and Thomas G. Beach, MD, PhD

RBD, preklinická PN:
 α -syn ve střevě,
srdci,
slinných žlázách,
kůži

- Variabilní výsledky
- Metody

Role biomarkerů

- Co nejpresnější/ nejpravděpodobnější diagnostika časného stádia degenerativního onemocnění - prodromálního: **nutný předpoklad pro úspěch testování biologické léčby!!**
- Markery diagnostické, prognostické, monitorující průběh nemoci/ efekt terapie

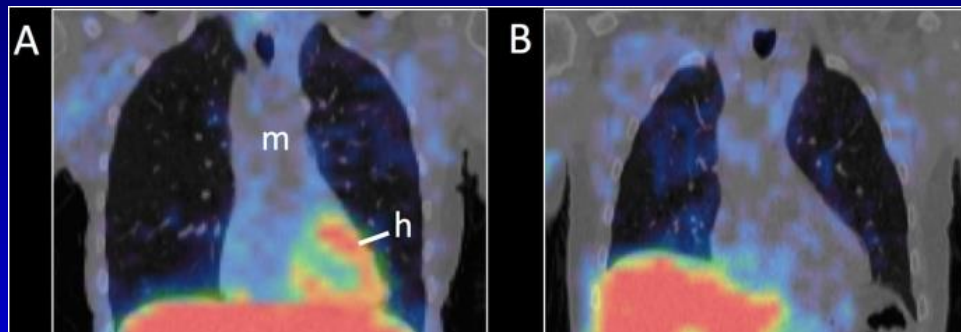
REVIEW ARTICLE

OPEN

Imaging Parkinson's disease below the neck

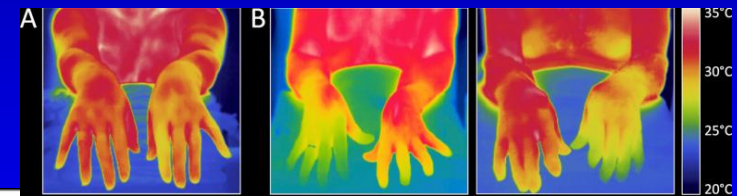
2017

Per Borghammer¹, Karoline Knudsen¹, Tatyana D. Fedorova¹ and David J. Brooks^{1,2,3}

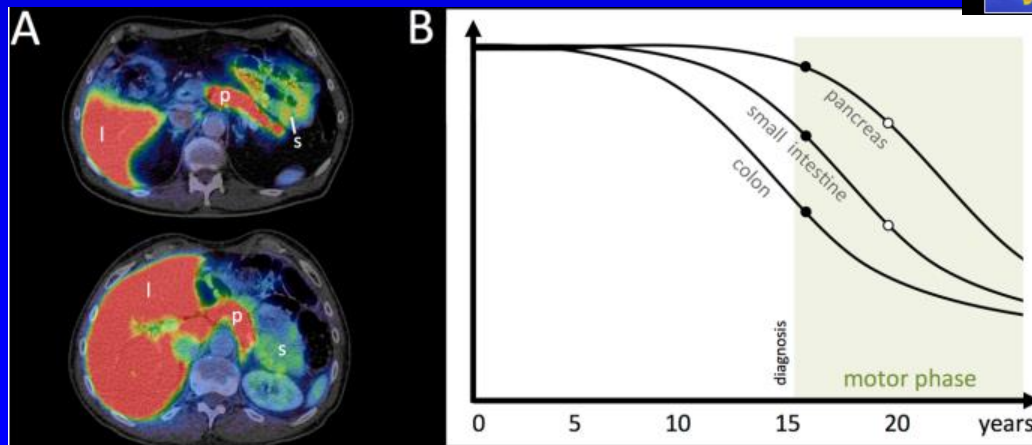


MIBG SPECT

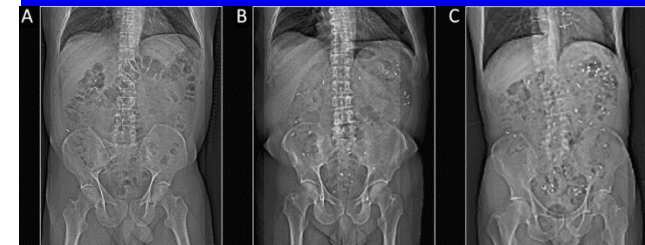
Termograms



¹¹C-donepezil PET/CT



Colonic transit times



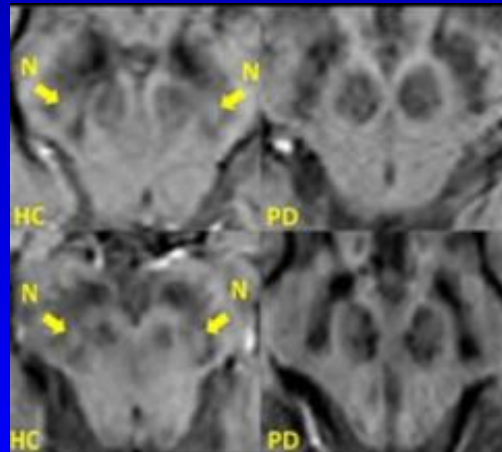
Další zobrazovací techniky?

TCD, MRI

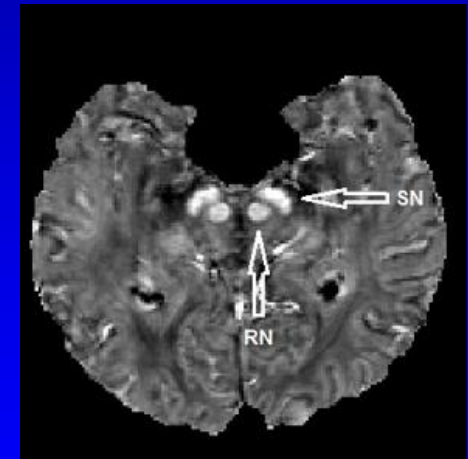
TCD



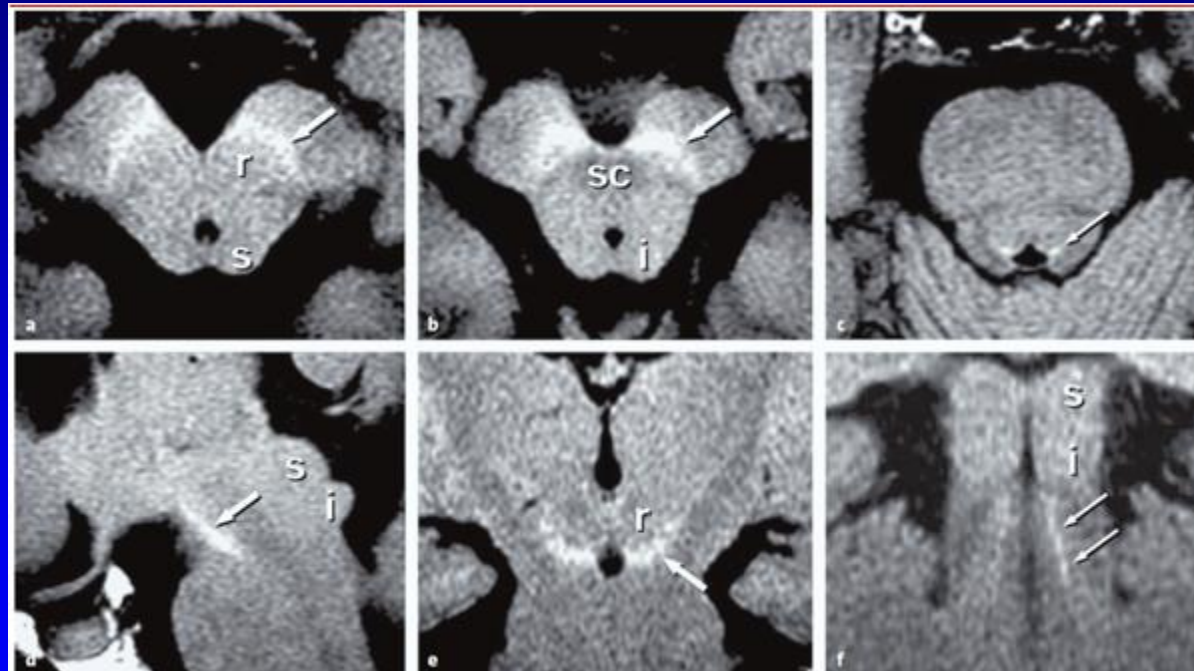
MRI-SWI



MRI-QSM



Neuromelanin-sensitive MRI



OPEN

Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study

Received: 16 August 2016

Accepted: 12 July 2017

Published online: 25 August 2017

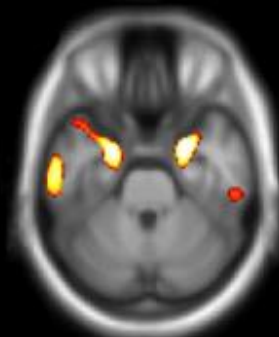
Daniel Roquet¹, Vincent Noblet¹, Pierre Anthony², Nathalie Philippi², Catherine Demuynck², Benjamin Cretin^{1,2}, Catherine Martin-Hunyadi², Paulo Loureiro de Sousa¹ & Frédéric Blanc^{1,2}

mild-DLB < HC

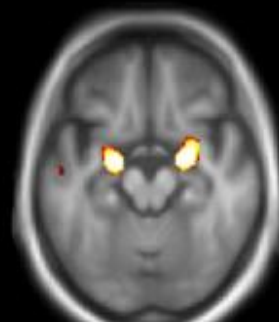
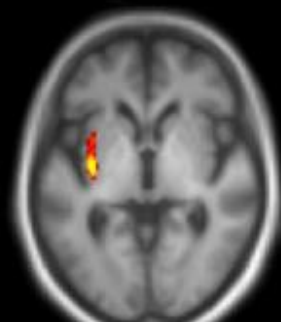
mild-AD < HC



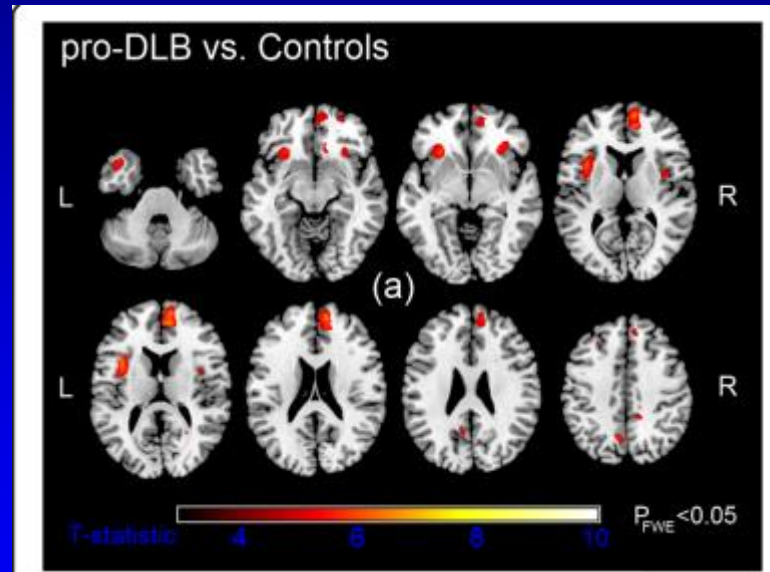
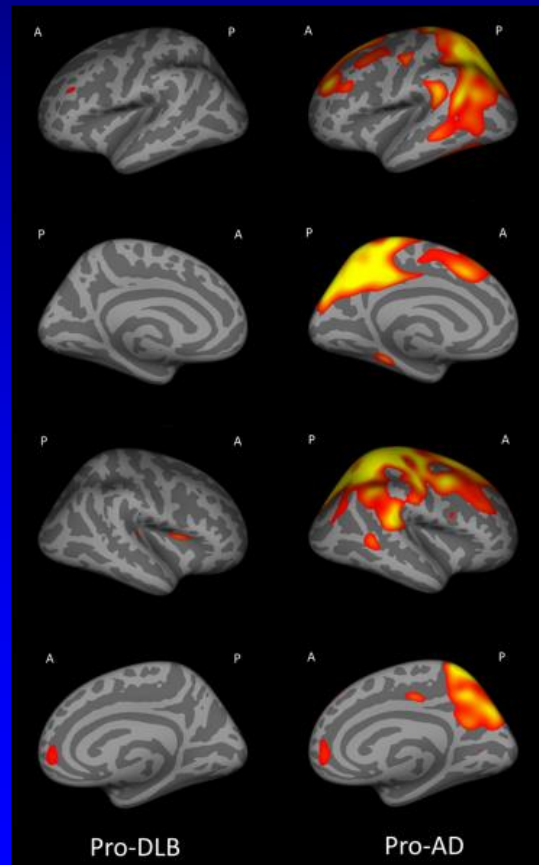
-8



-28



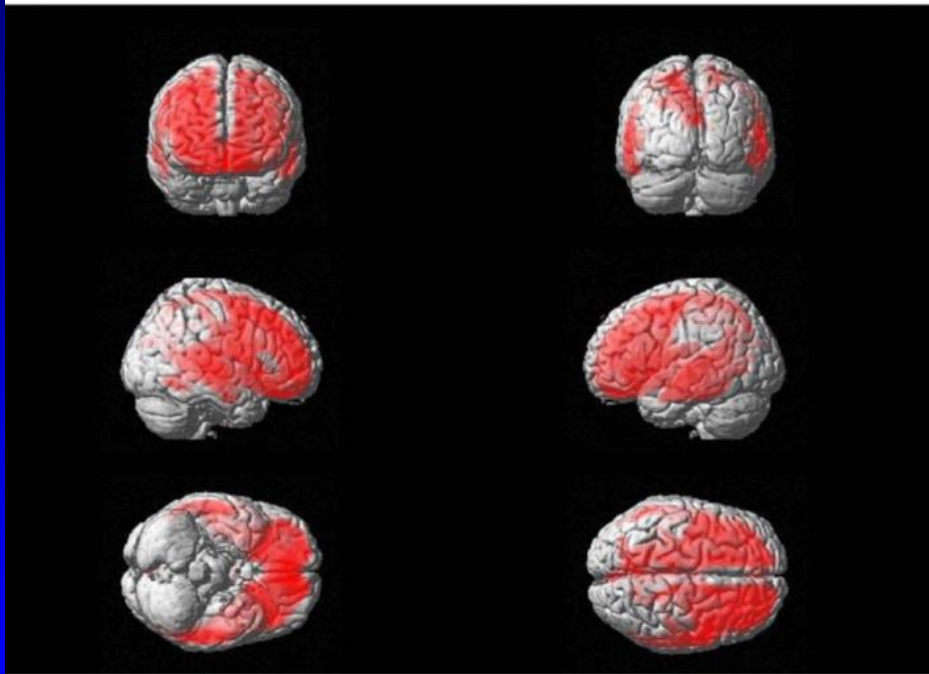
Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages



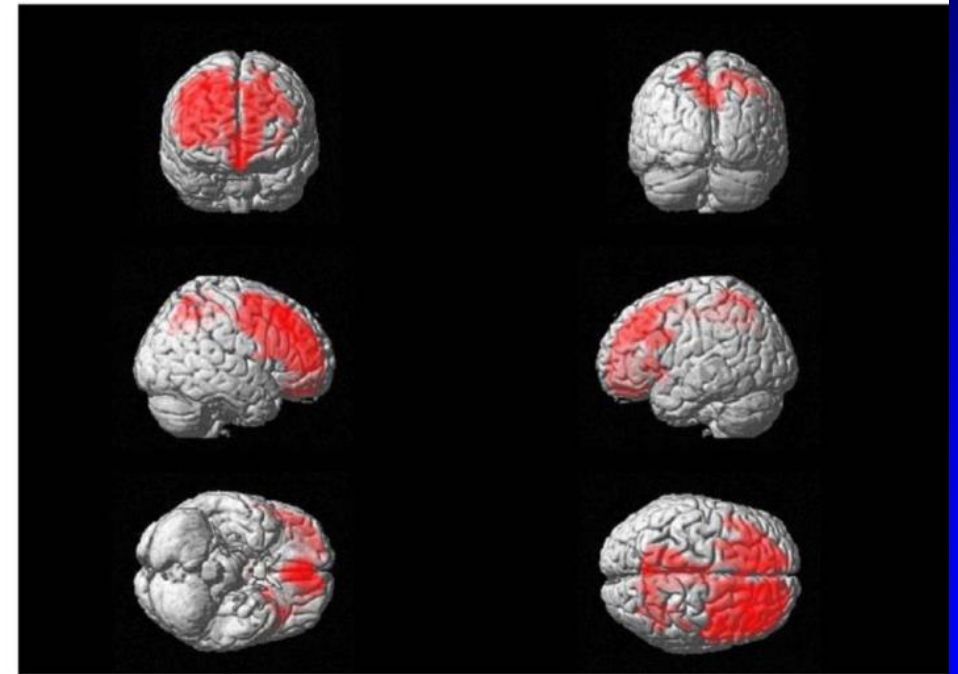
Blanc, 2015, 2016

Amyloidový PET (>50% DLB)

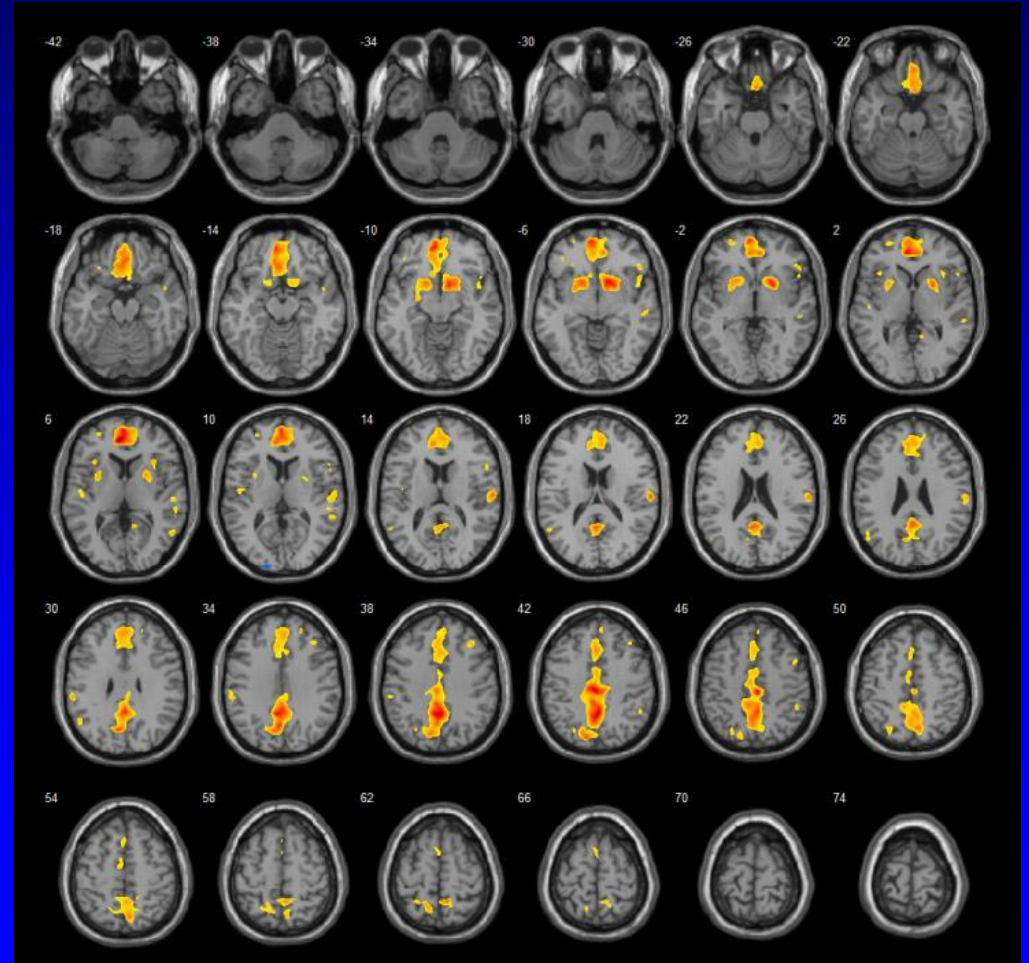
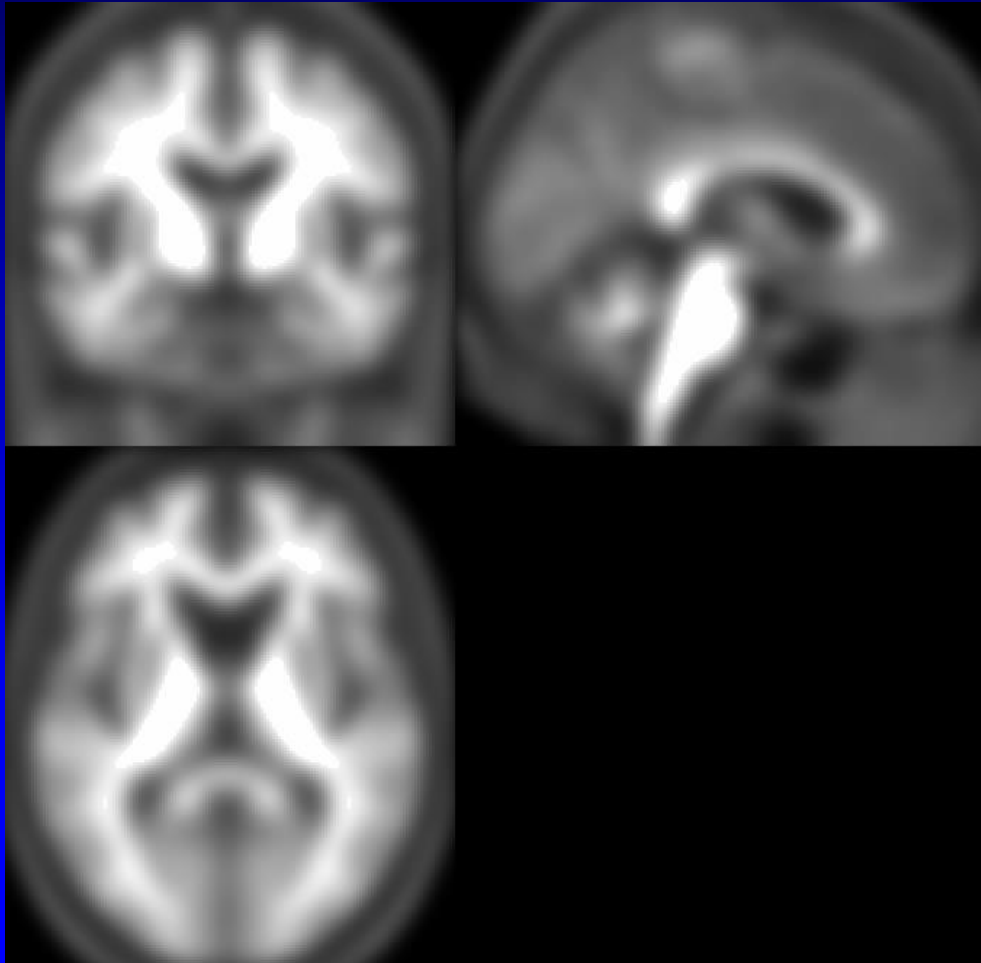
A. DLB > HCS



B. DLB > (PD, PD-MCI, PDD)



Pacientka s DLB a pozitívou flutemetamol PET



Závěry

- Presymptomatické onemocnění s Lewyho tělísky: MCI-LB, **iRBD** (*Donaghy, McKeith, 2014*)
- Zobrazování **periferního autonomního systému**
- **DaT SCAN**
- FDG-PET
- TCD, **MRI** (neuromelanin, zobrazení železa)
- *Strukturální změny dle MRI (tloušťka kortexu, VBM, DTI)*



Děkuji za pozornost

