

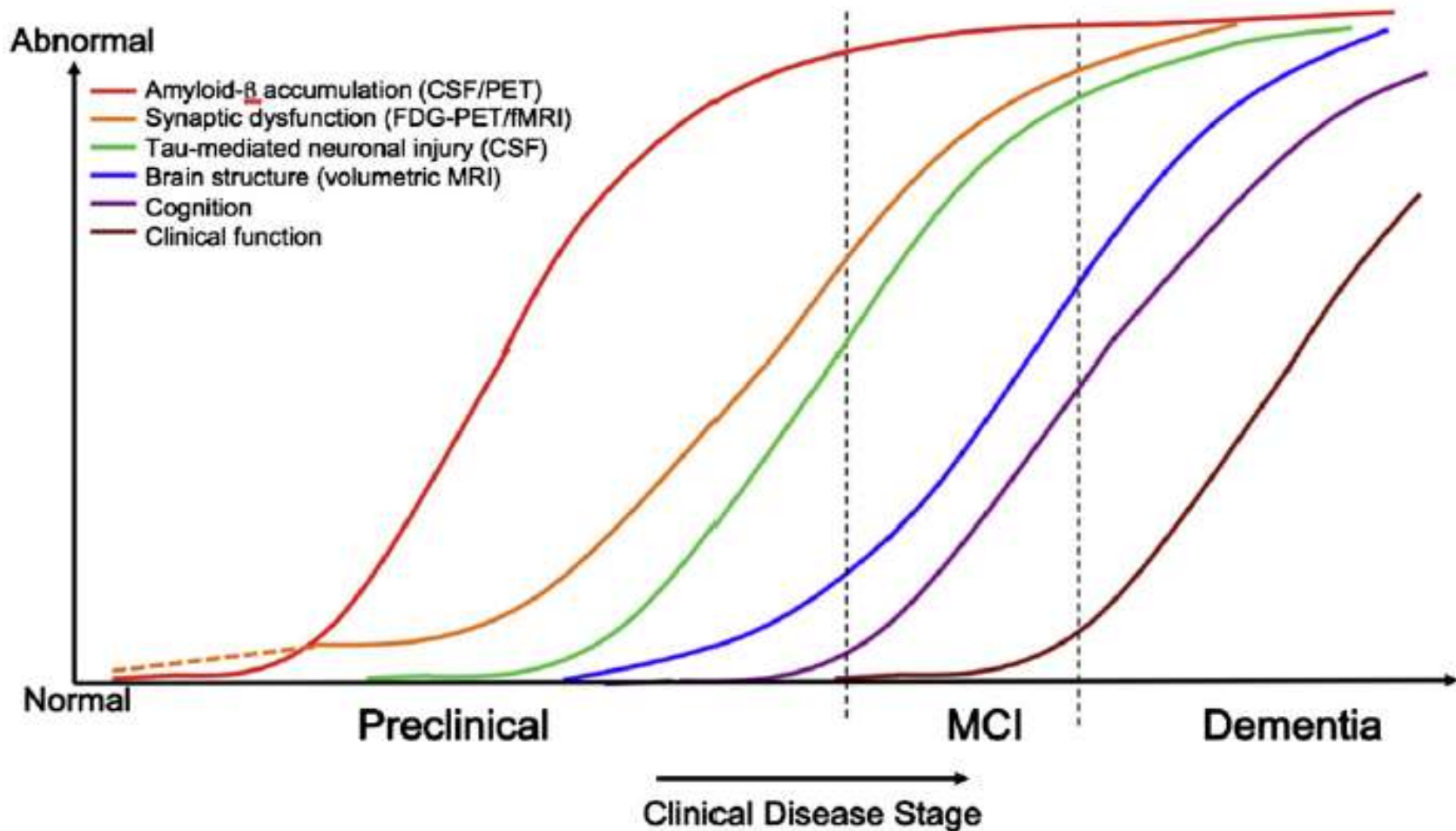
Het gebruik van de amyloid PET scan voor de vroege en differentiële diagnose van de ziekte van Alzheimer

*Resultaten van een perifere
geheugenpolikliniek*

Dr. Niki Schoonenboom, neuroloog
Spaarne gasthuis, Haarlem/Hoofddorp

- Geen disclosures

Biomarker en dementie

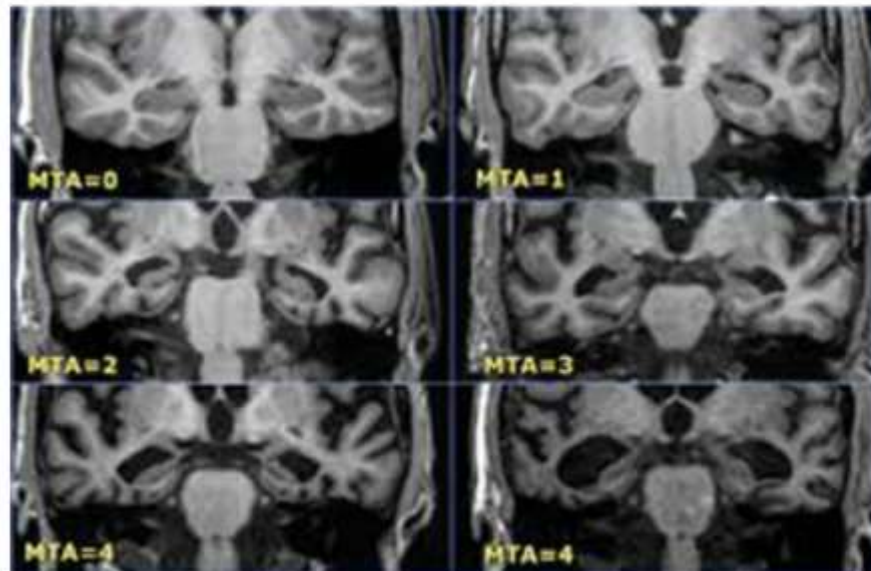


Sperling et al., Alz & Dem 2011

	MTA	GCA-F	PA
heterogene groep			
45-64 jaar	≥ 1,5	≥ 1	≥ 1
65-74 jaar	≥ 1,5	≥ 1	≥ 1
75-84 jaar	≥ 2	≥ 1	≥ 1
85-94 jaar	≥ 2,5	≥ 1	≥ 1
'early onset' zonder apoEε4-allel			
45-64 jaar	≥ 2	≥ 1	-
65-74 jaar	≥ 2	≥ 1	-
75-84 jaar	≥ 3	≥ 2	-
85-94 jaar	≥ 3	≥ 2	-

Tabel 1 MTA-schaal.

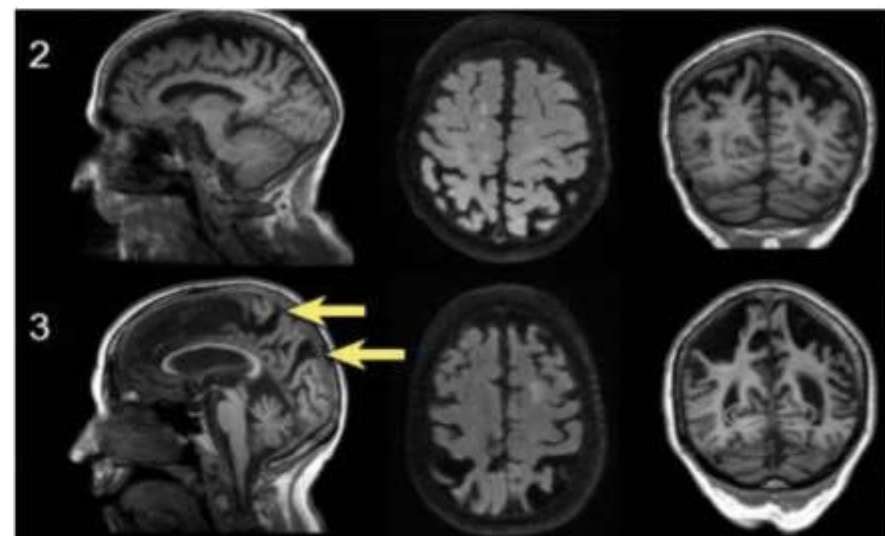
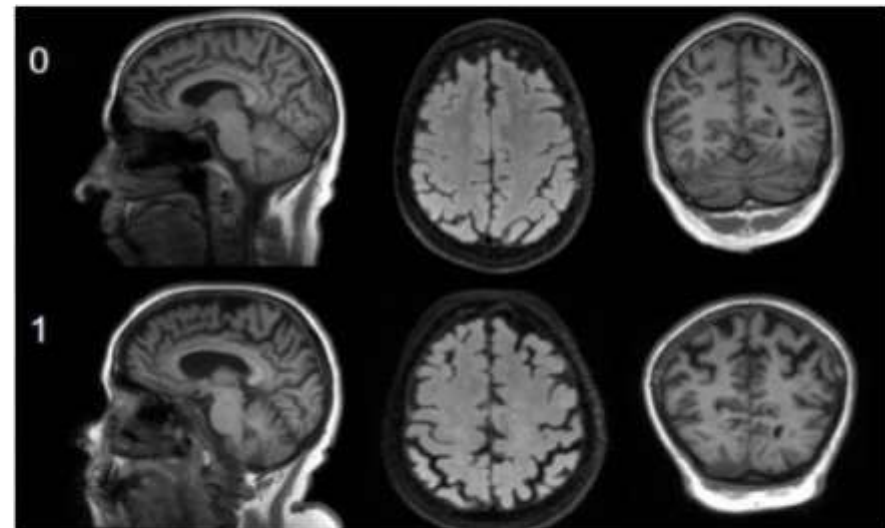
MTA: mesiotemporale atrofie; GCA-F: globale corticale atrofie; PA: posterieure corticale atrofie; AD: ziekte van Alzheimer; apoEε4: apolipoproteïne E-ε4-allel.



Figuur 7 Visuele MTA-score.^{8,9}

3	messcherpe gyri	extreme verwijding van precuneus en pariëto-occipitaal
---	-----------------	--

Tabel 3 Koedamschaal voor pariëto-occipitale atrofie (nog geen duidelijke leeftijdafkappunten bekend).



Figuur 8 Pariëto-occipitale atrofie en verwijding van de precuneus, Koedamschaal.

Prodromale ziekte van Alzheimer

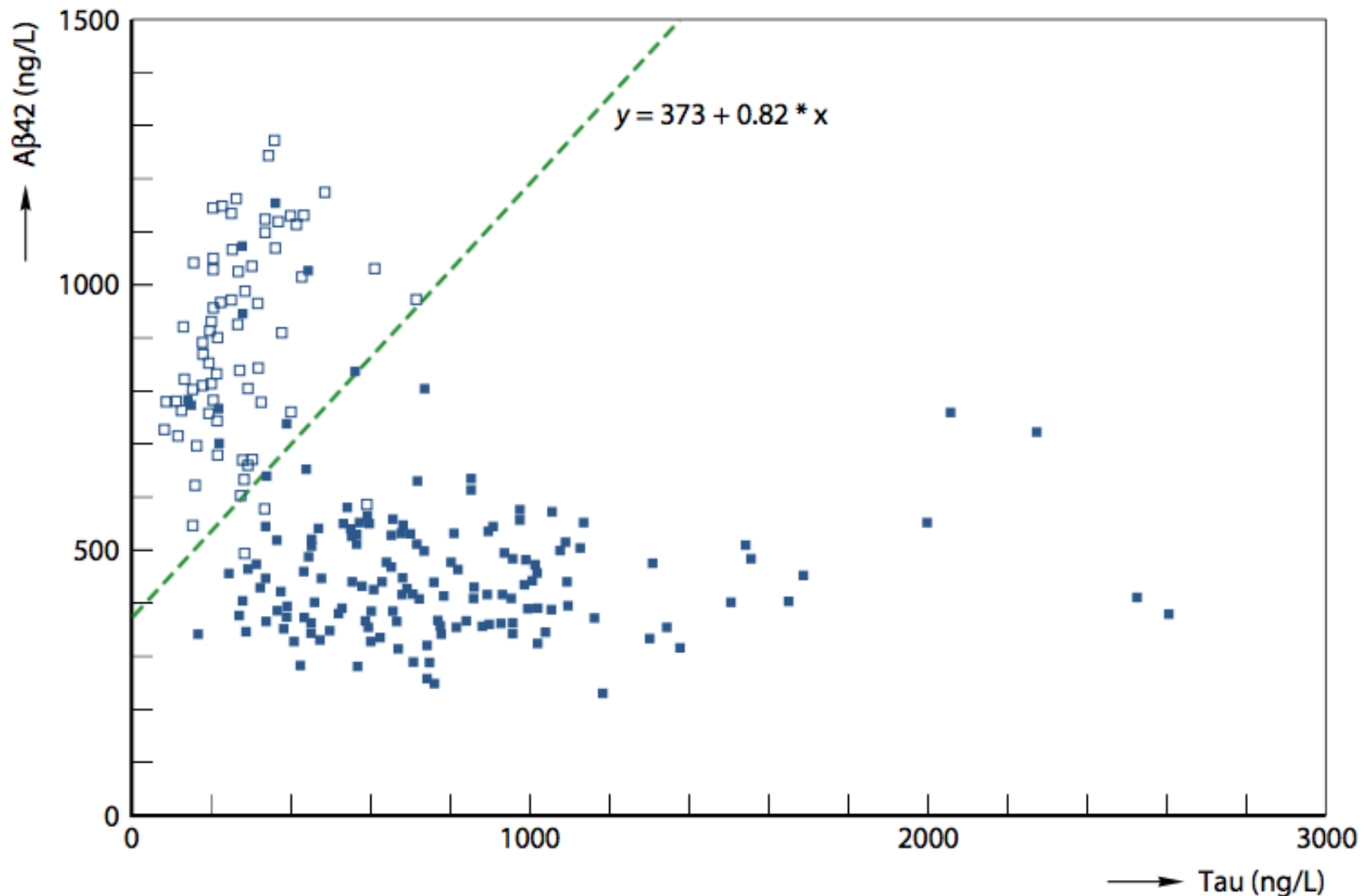
Table 1 Classification according to the IWG-1, IWG-2 and NIA-AA criteria

Criteria	Definition
IWG-1 (2007)	
No prodromal Alzheimer's disease	No memory impairment or normal biomarkers
Prodromal Alzheimer's disease	Memory impairment, at least one abnormal Alzheimer's disease biomarker
IWG-2 (2014)	
No prodromal Alzheimer's disease	Any cognitive impairment, normal CSF amyloid- β_{1-42} and/or tau or normal amyloid PET scan ^a
Prodromal Alzheimer's disease	Any cognitive impairment, abnormal CSF amyloid- β_{1-42} and tau or abnormal amyloid PET scan ^a
NIA-AA (2011)	
Low Alzheimer's disease likelihood group	Any cognitive impairment, normal amyloid and neuronal injury markers
High Alzheimer's disease likelihood group	Any cognitive impairment, abnormal amyloid and neuronal injury markers
Conflicting IAP group	Any cognitive impairment, abnormal amyloid and normal neuronal injury marker
Conflicting SNAP group	Any cognitive impairment, normal amyloid and abnormal neuronal injury marker
Intermediate Alzheimer's disease likelihood group	Any cognitive impairment, one marker tested ^b and abnormal
Inconclusive/uninformative group	Any cognitive impairment, one marker tested ^b and normal

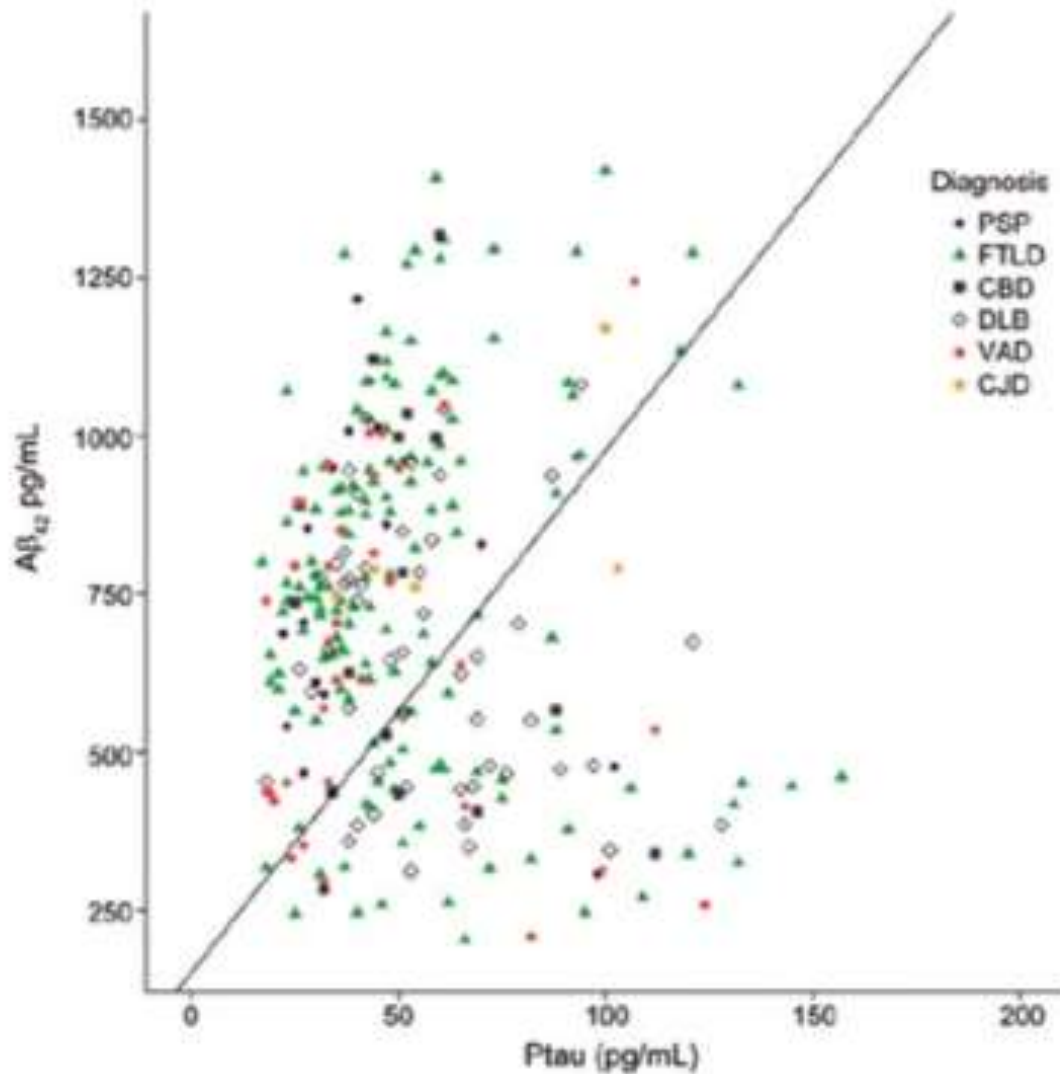
Amyloid marker = CSF amyloid- β_{1-42} ; neuronal injury marker = CSF tau/medial temporal lobe atrophy score/hippocampal volume/FDG-PET, cognitive impairment is defined as Z-score < -1.5.

^aIn our study, CSF data are used for subject classification.

^bIn our study, only neuronal injury markers were tested.



Figuur 11 Aβ42en tau in liquor bij patiënten met Alzheimer (dichte vierkanten) en oudere patiënten zonder cognitieve stoornissen (open vierkanten).¹⁰



Figuur 12 Aβ₄₂ en gefosforyleerd tau bij andere vormen van dementie: FTD, DLB, vasculaire dementie, CJD, PSP en cortico-basale degeneratie.

	Aβ42	tau	p-tau
SMC	ref	ref	ref
AD	↓↓	↑↑	↑↑
FTLD	↓	↑	=
DLB	↓	↑	=
VAD	↓	=	=
CBD	↓	=	=
CJD	=	↑↑↑	↑
PSP	=	=	=
PSY	=	=	=

SMC: *subjective memory complaints*; AD: *Alzheimer's disease*;
 FTLD: *frontotemporal lobar degeneration*; DLB: *dementia with Lewy
 bodies*; VAD: *vascular dementia*; CBD: *corticobasal degeneration*;
 CJD: *Creutzfeldt-Jakob disease*; PSP: *progressive supranuclear
 palsy*; PSY: *psychiatrisch*.

Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. Alz Dem 2016. Duits F et al

A total of 1065 patients (31%) reported post-LP complaints; 589 patients (17%) reported back pain, 649 (19%) headache, of which 296 (9%) reported typical PLPH. Only few patients needed medical intervention: 11 (0.3%) received a blood patch, 23 (0.7%) were hospitalized. The most important risk factor for PLPH was medical history of headache. An atraumatic needle and age >65 years were preventive.

Doel

Het doel van deze studie is om het gebruik van de amyloid PET scan op een perifere geheugenpoli te toetsen volgens de Appropriate Use Criteria (AUC) en vervolgens een handreiking te geven hoe deze nieuwe marker gebruikt kan worden in de praktijk

Methoden

- Retrospectief
- Statusonderzoek
- Diagnose klinisch: neuroloog en geriater → MDO
- AUC criteria
- Interventie
- Casus
- Conclusie

Methoden

- November 2016 – Feb 2018
- 42 patienten ^{18}F Flutametamol PET scan
- Allen MRI of CT: 37 MRI en 5 CT

- 37 amyloid PET scan
- 3 FDG PET scan, 3 CSF
- 3 FDG en Amyloid PET
- 10 CSF

CSF

- Redenen voor geen LP:
 - 3 antistolling, 1 gestaakt en mogelijk TIA
 - 8 willen niet
 - 11 niet gevraagd
 - 4 geen indicatie
 - 2 niet gelukt

Diagnosen

- 22 MCI, waarvan 4 SCI dd MCI
- 20 dementie

PET amyloid positief

- 25 patiënten van de 42, 60%
- 10 patiënten met MCI positief
- 60% komt overeen met studie VU van der Zwan et al. Alzheimer Res Ther 2017
- 34% non-AD diagnose
- 19% verandering diagnose obv PET

AUC criteria

AUC criteria for amyloid PET:

- Objective cognitive impairment
- AD as possible diagnosis
- Knowledge of amyloid pathology increases certainty and alters management

Patients:

- Persistent/progressive unexplained MCI
- Possible AD with unclear presentation
- Progressive dementia and atypical age of onset (young)

Objective cognitive impairment

- 4 dd subjectieve klachten/MCI: twijfel over cognitive impairment
- Interventie: med (onderzoek) 1, begeleiding en duidelijkheid, GGZ

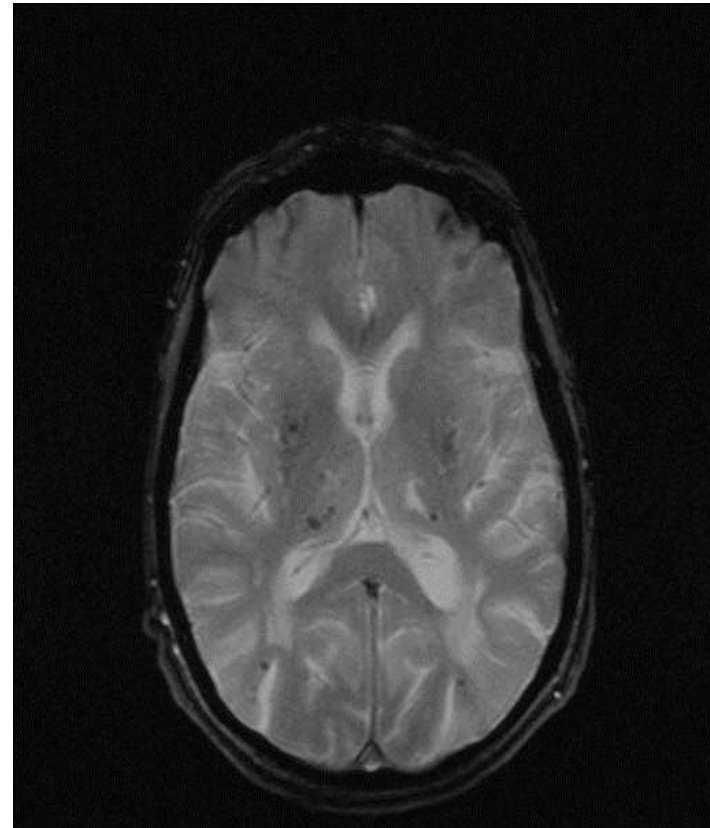
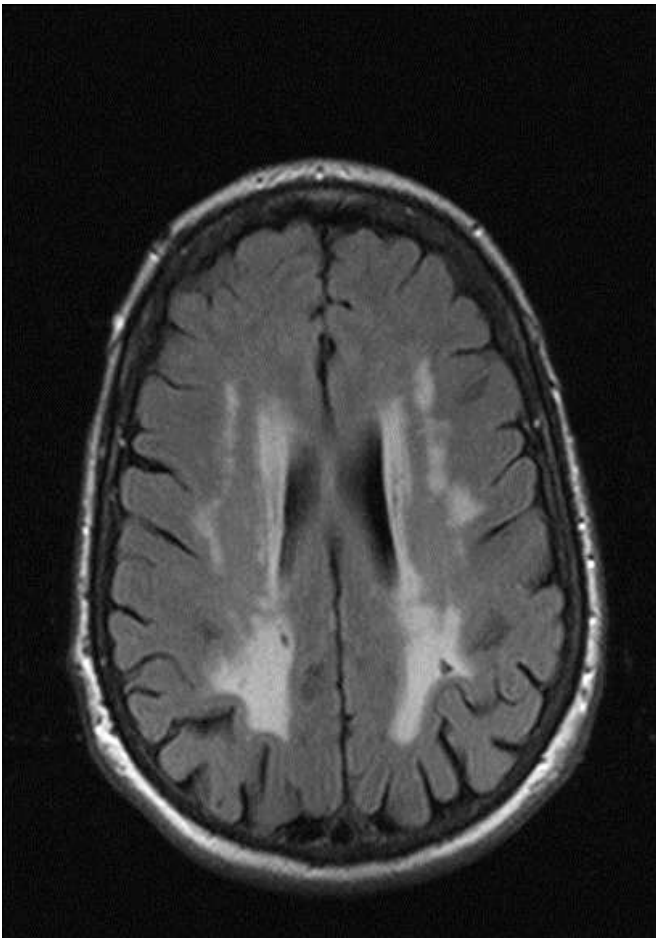
AUC criteria

- **AD as possible diagnosis** dd AD/vasc, AD/DLB
 - **Persistent/progressive unexplained MCI**
(Etiologie: AD/vasc/alcohol/depressie /FTD)
 - **Possible AD with unclear presentation**
 - → atypisch
- 8 dd FTD/AD. Rest dd AD/vasc,AD/depressie, AD/psp/ftd, AD/NPH

dem dd alz sec opinie
dem dd ftd ad
dem vas/rip/alz
mci dd sci alz
dem type?
dem dd ftd ad
MCI alz
MCI alz, achteruitgang
Dem/MCI dd ad ftd dlb
Dem dd ad ftd
MCI dd osas alz
dem dd depressie

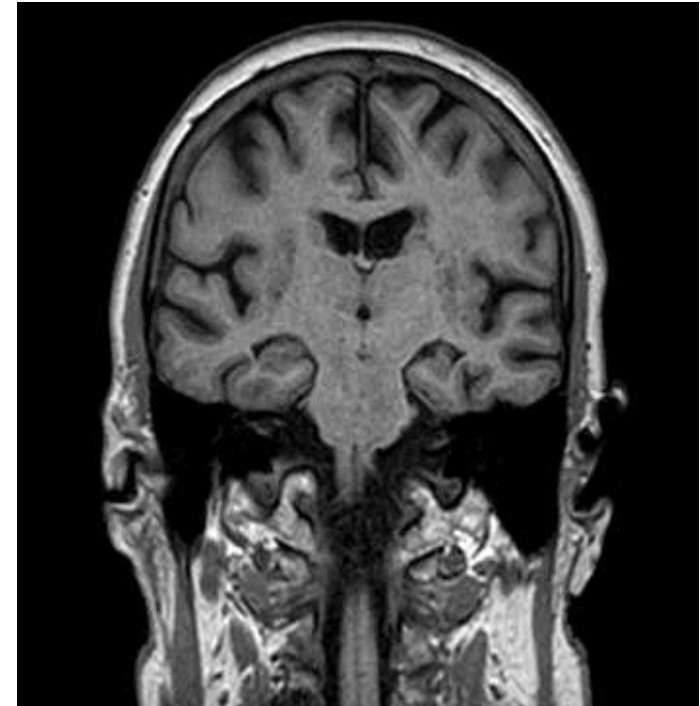
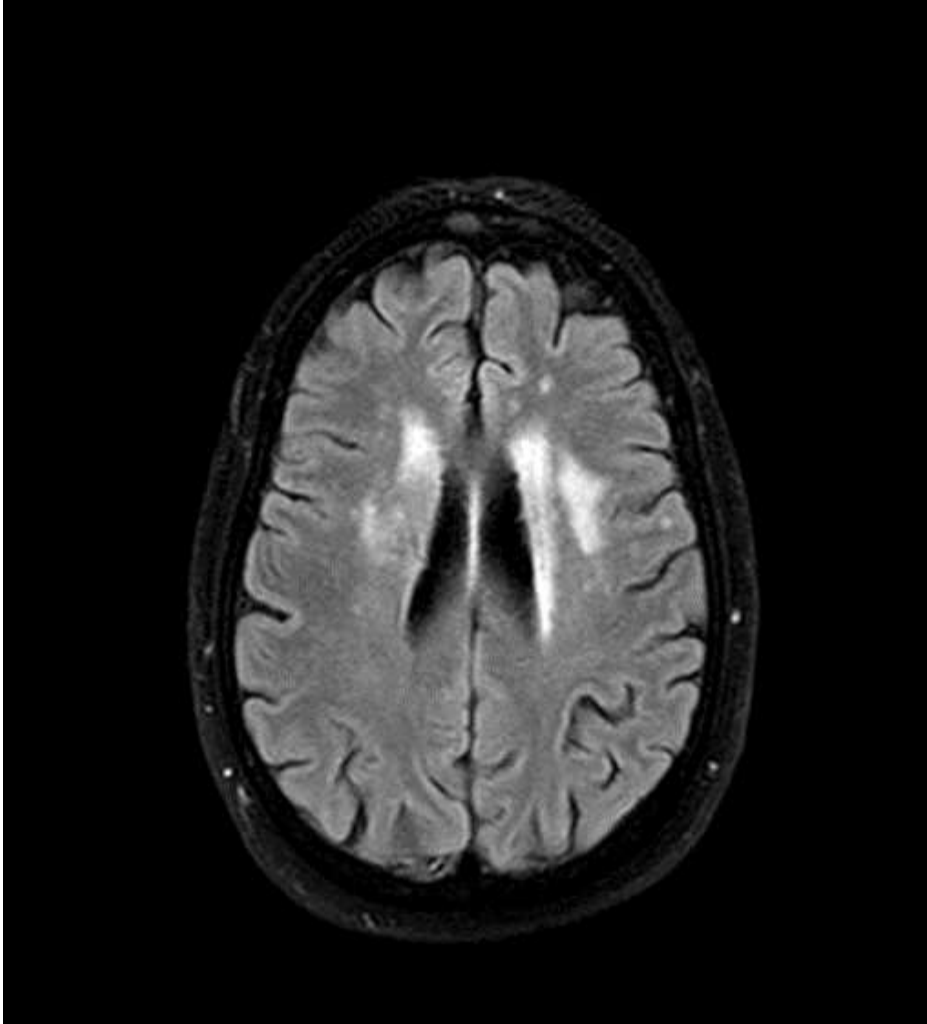
dem dd alz en amyloid angio
MCI alz alcohol
MCI dd vasc alz
dem alz
dem alz en vasc
MCI dd ad ftd
MCI abces
MCI dd sci
dem dd alz
MCI dd vasc alz
dem dd cjd alz nph
dem dd alz ftd depressie
MCI dd alz
MCI dd sci obv Alz
MCI dd vasc alz
MCI dd vasc alz
dem alz of vasc
MCI alz of psych
dem alz dlb
SCI dd stemming alz
dd MCI depressie alz
dem dd FTD ad
dem alz en somatische
dem dd FTD en ad
MCI nph alz
MCI vasc, AD en FTD
MCI dd sci obv alz en FTD
dem of depr
MCI obv ad

MRI



Pte 75 jaar. Stoornissen vermoedelijk op dementie niveau in geheugen, praxis en in mindere mate woordvindstoornissen. Daarnaast parkinsonisme met vooral achteruitgang in lopen en stijfheid/traagheid. Een en ander kan passen bij vasculaire dementie met zowel lacunaire infarcten, leucoaraiosis en microbloedingen mogelijk in kader van cerebrale amyloïd angiopathie.

MRI



Patiente 69 jaar. Klinisch **MCI**. Etiologie: OSAS, vasc schade, Alzheimer?

CAMCOG 77, MMSE 27

NPO: MCI

Beloop: soms visuele hallucinaties

Atypical age of onset (young)

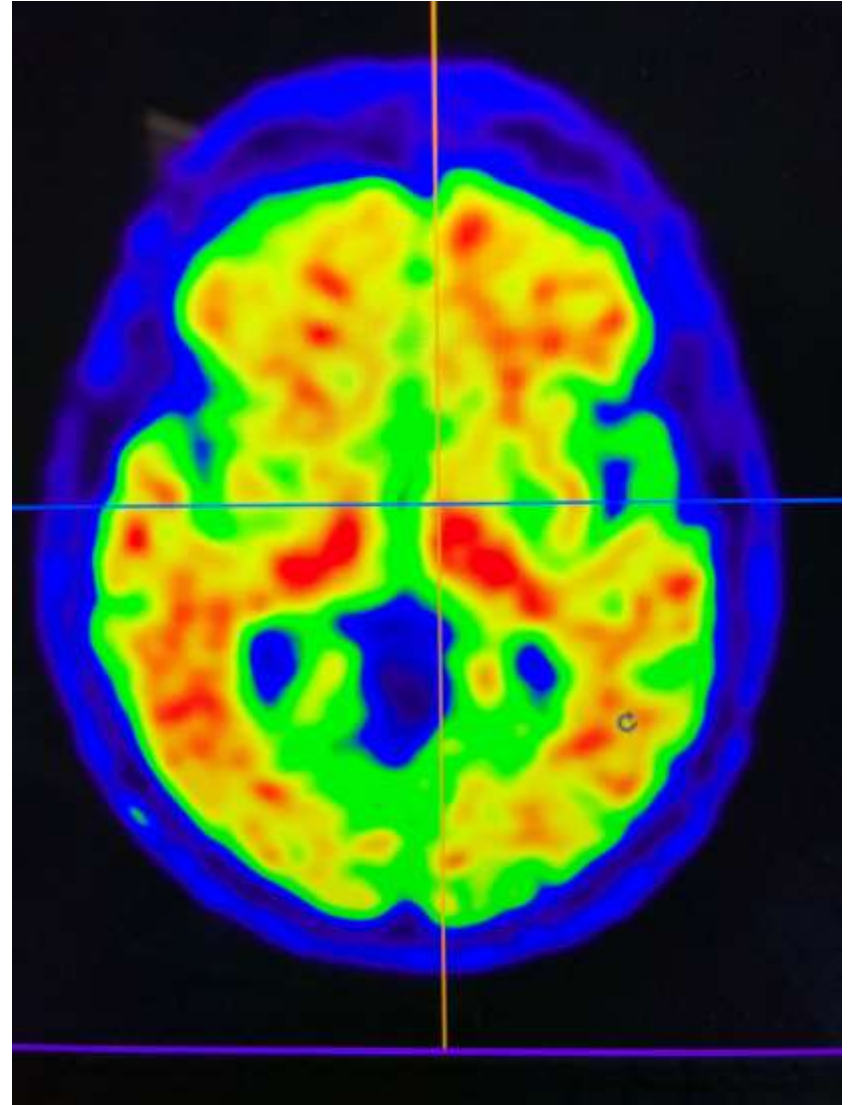
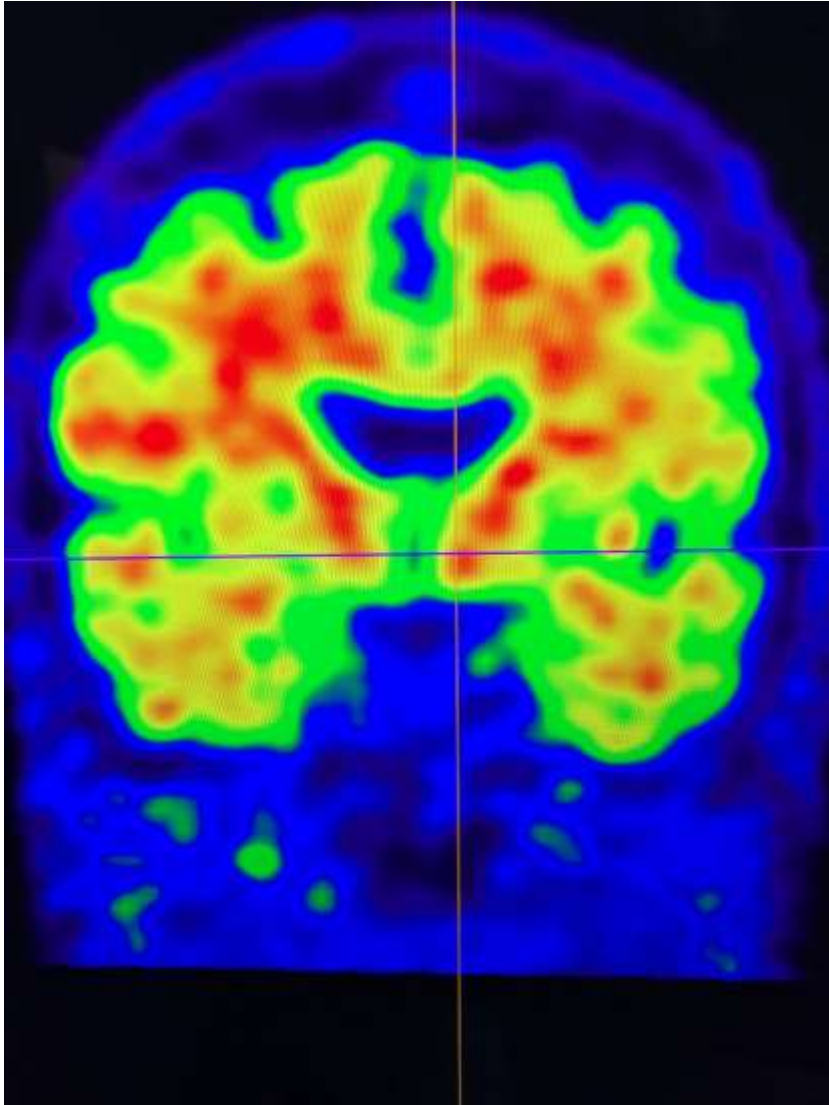
- Gemiddelde leeftijd 72 (53-85 jaar)
- < 70: 13 patiënten
- > 75 jaar: 14
- > 75 jaar en negatieve amyloid scan: 5 patiënten

Alters management

- Bij allen
- 17 patienten medicatie (cholinesteraseremmers, of bij andere oorzaak SSRI bv)
- Begeleiding en zorg
- Euthanasiewens bespreken
- Secundaire profylaxe bespreken

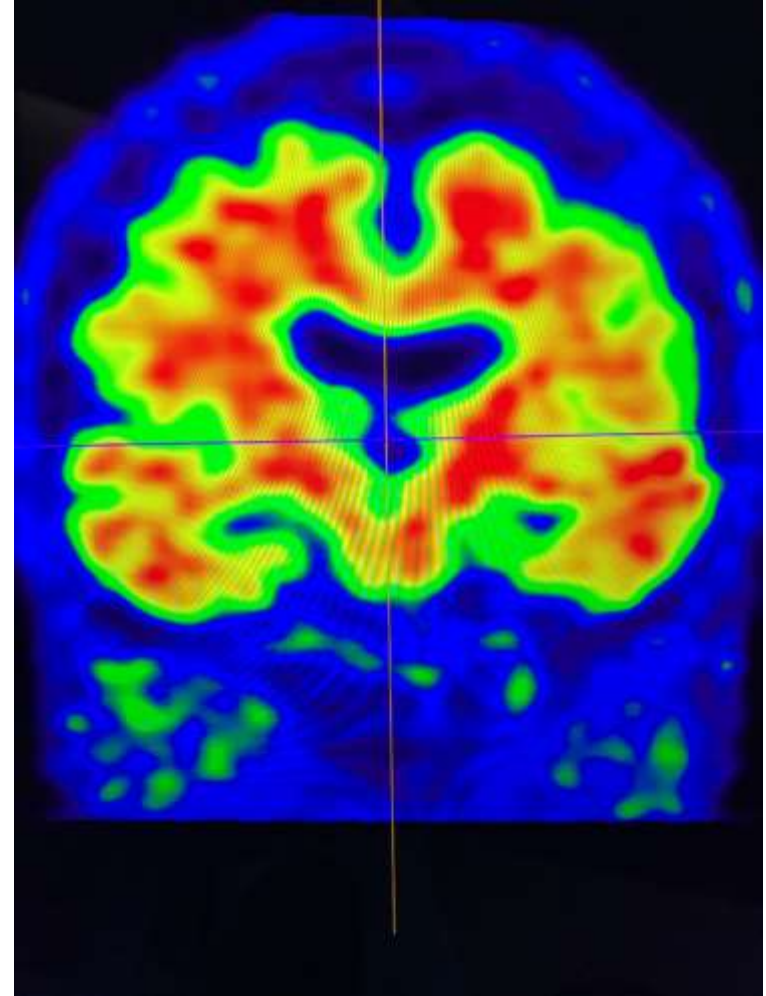
Patient 1 SCI dd MCI

- Vrouw, 59 jr. CSF: (P)tau verhoogd, amyloid laag normaal



Patient 2, AD/FTD

M, 77 jaar, MMSE, geheugen en executieve stoornissen. Hypochondrie



CSF: Amyloid beta42 384 pg/ML, Tau 196 pg/ML,
Ptau 28 Pg/ML

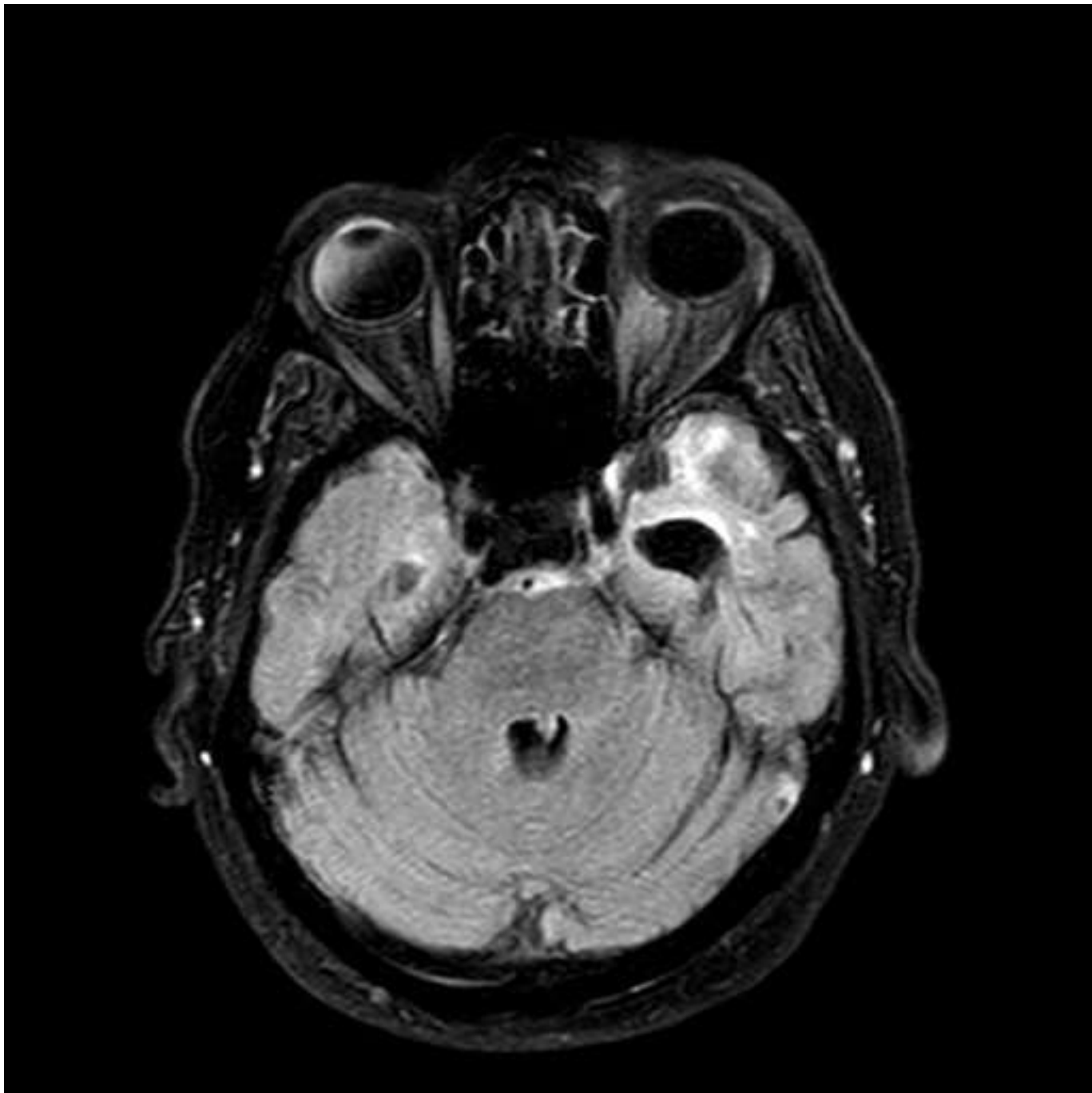
Patient 73 jaar

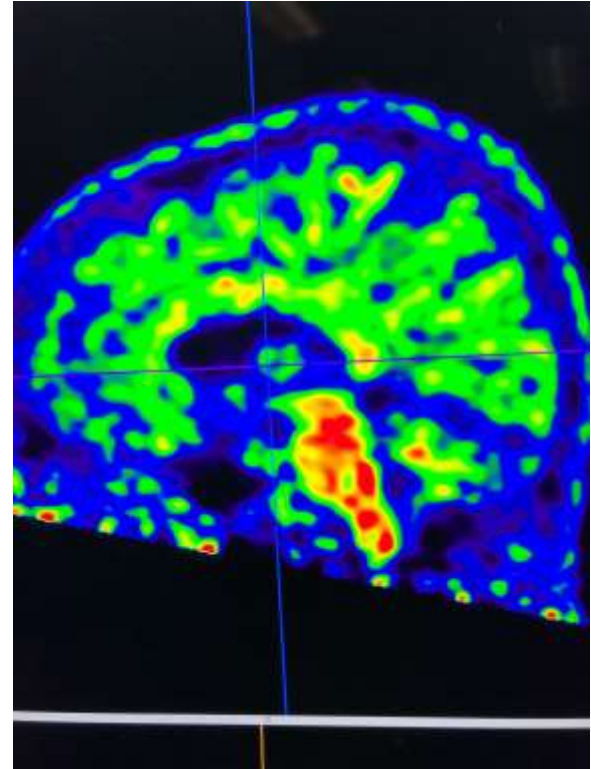
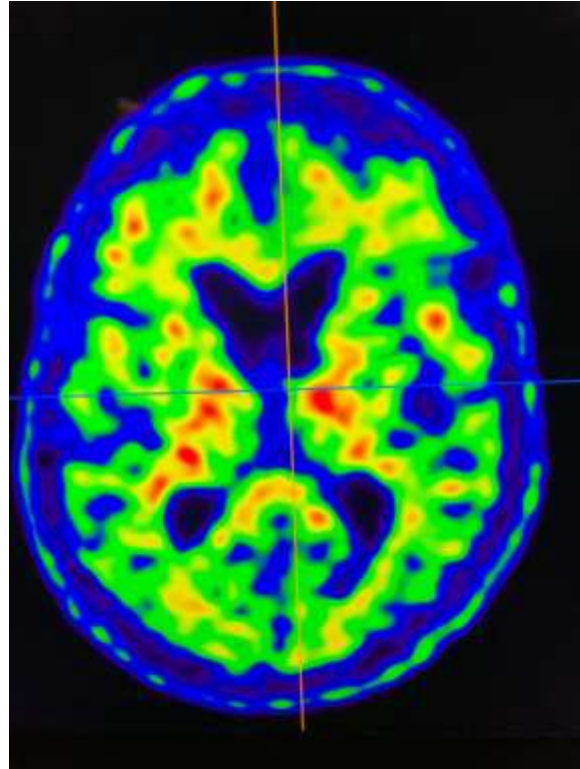
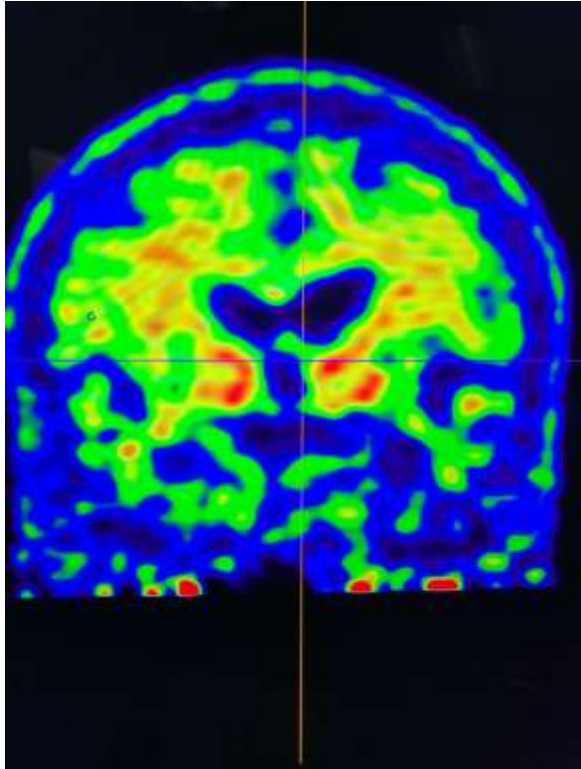
- Zelf: vergeet weinig. Weet namen niet meer. Kookt zelf, maar minder ingewikkeld. Apparaten bedienen gaat goed. Men vindt mij ziek
- Heteroanamnese: sinds 1.5 jaar klachten. Haalt namen van groenten door elkaar. Maakt gerechten anders klaar. Vertelt veel over vroeger. Stopt dan niet. Vriendelijker geworden. Betrokken. Snel boos.

Neurologisch onderzoek

- Patiënt maakt **demente** indruk. In spontane spraak **parafasiëen**. Zegt aantal malen '**dinges**'. Vloeiende spraak. **Praat veel, weinig inhoud. Iets ontremd**. Vertelt verhaal meerdere malen en is moeilijk te stoppen hierin. **Patient weet niet wat een dier met een slurf is. Weet niet wat een narcis is, en ook weet patient niet wat broccoli is (dier?) of asperge. Patient kan verhaal niet goed navertellen, weet het niet meer. Echter andere feiten weet patient wel, nl dat hij tot 13u op de geheugenpoli is. FAB 8/18. Overeenkomsten lukken niet, weet ook niet goed wat ik bedoel. Fluency zeer matig.**
- OVB intact. GZV intact. Symmetrisch gelaat. Geen paresen. Geen rigiditeit. R. symmetrisch iets laag -1 bdz. PMR links positief. VZR plantair bdz

- DD Geriater: dd beginnende dementie obv M Alzheimer
- DD Neuroloog: semantische dementia ikv PPA of atypische Alzheimer





Conclusie

- Amyloid PET scan wordt meestal juist toegepast volgens criteria:
- Bij atypische presentatie
- AD als mogelijke diagnose
- MCI waarbij etiologie nog niet heel duidelijk is
- MRI onvoldoende bijdragend

- Echter: bij SCI terughoudend zijn
- En: verrassend bij > 75 jaar mogelijk wel bijdragend indien negatief

Take home message

- Amyloid PET scan is een waardevolle *aanvullende* diagnostische methode, wanneer juist gebruikt:
 - bij jonge patiënten
 - bij twijfel over etiologie
 - als andere biomarkers niet conclusief zijn
 - bij ouderen (75 jaar) kan het ook van waarde zijn om Alzheimer uit te sluiten

DANK

- Dr Kees Kalisvaart
- Hesther van der Kroon
- Mohammed Akarriou

En uw aandacht

VRAGEN?