

NUKLEARMEDICIN I DEMENSDIAGNOSTIK

**Irina Savitcheva,
Medicinsk Strålningsfysik och Nuklearmedicin,
Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge**

2019.11.20, Stockholm

NUKLEARMEDICIN I NEURODIAGNOSTIKEN

Nuklearmedicinska metoder används i utredning av

- Demenssjukdomar**
- Rörelsesjukdomar**
- Hjärntumörer**
- Epilepsi**

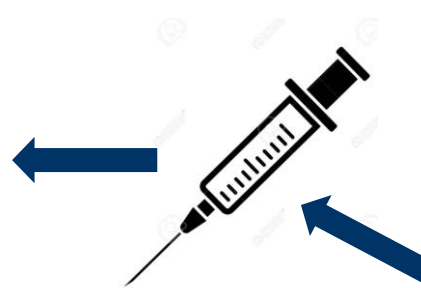
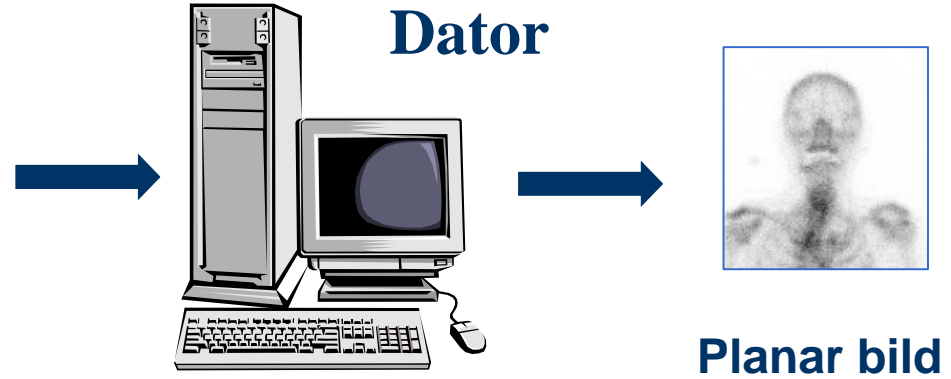
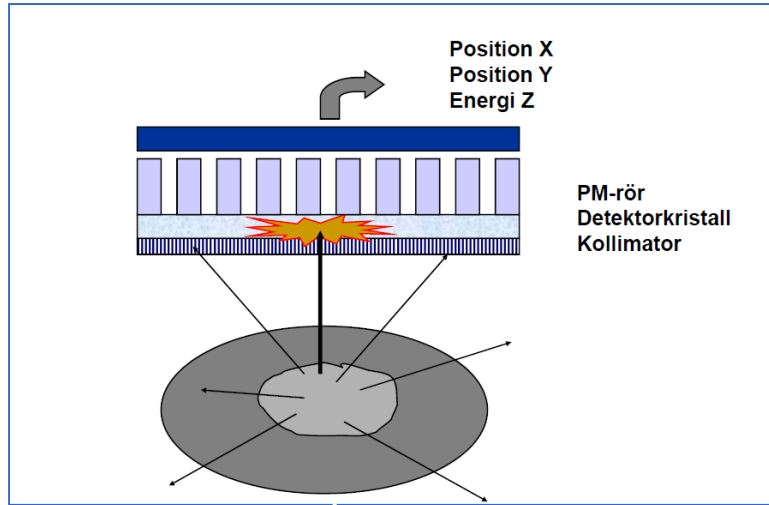
Nuclearmedicin i demensutredning

- Demensdiagnos i ett tidigt skede
- Differential diagnos av olika typ av demens

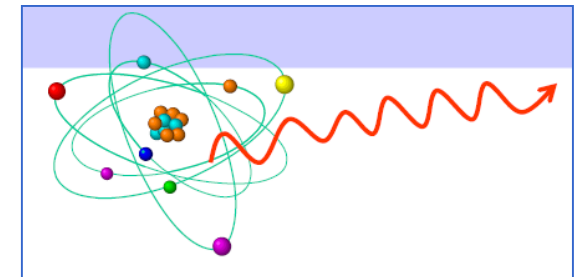
NM-undersökningar:

- Metabolism och blodflöde
FDG-PET, CBF-SPECT
- Patologiska proteininlagringar
Amyloid-PET, Tau-PET
- Avbildning av neurotransmission
dopaminergt system – **Datscan-SPECT**, Dopa-PET,
PE2I-PET

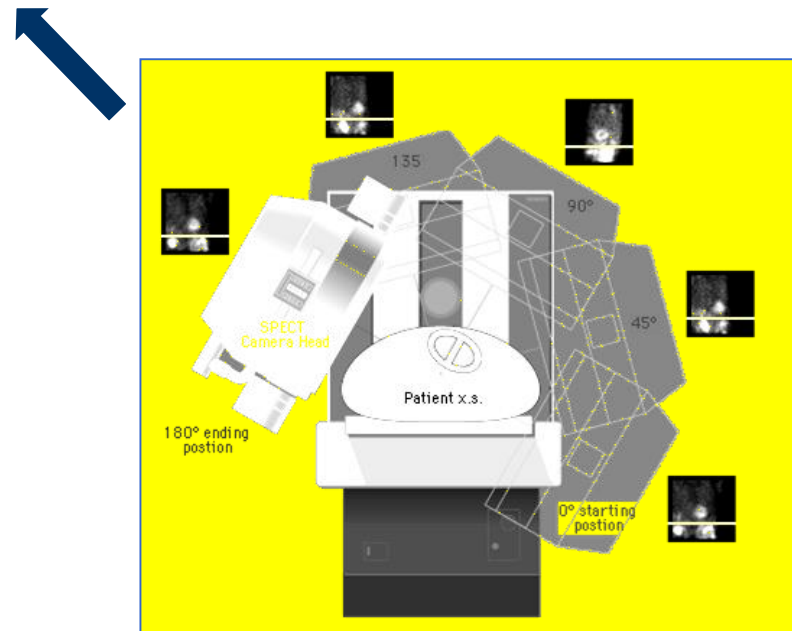
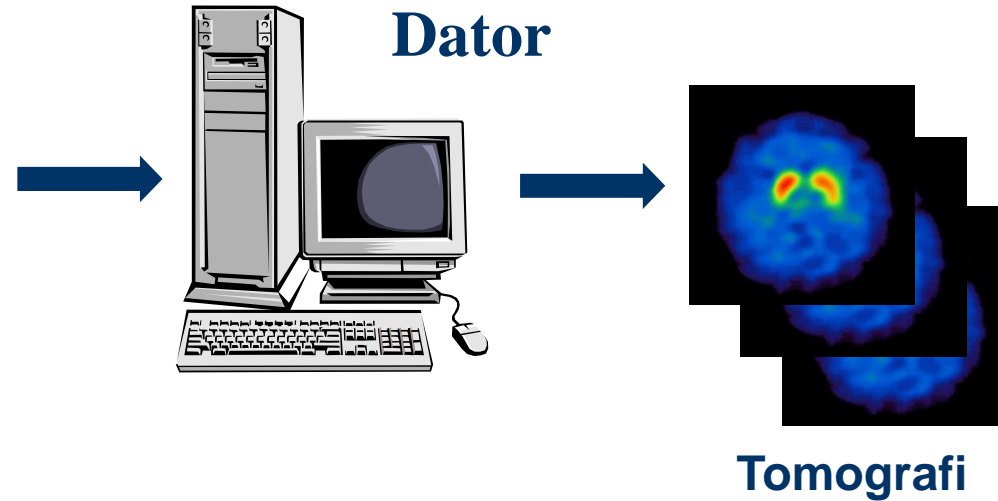
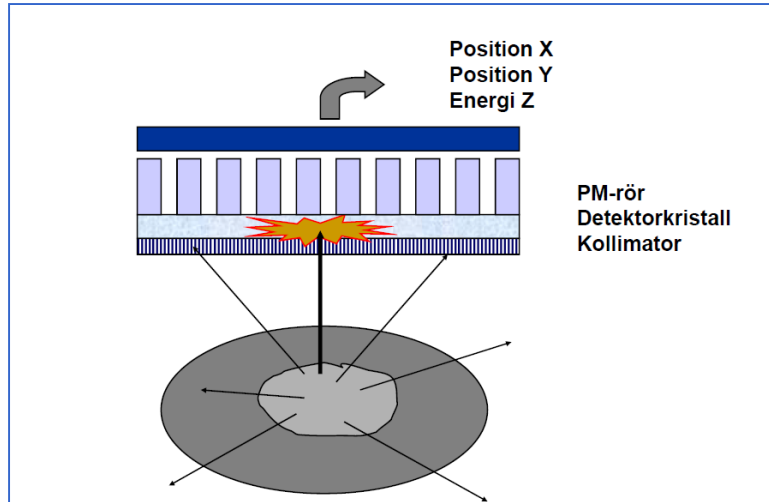
Gammakamerascintigrafi - SPECT



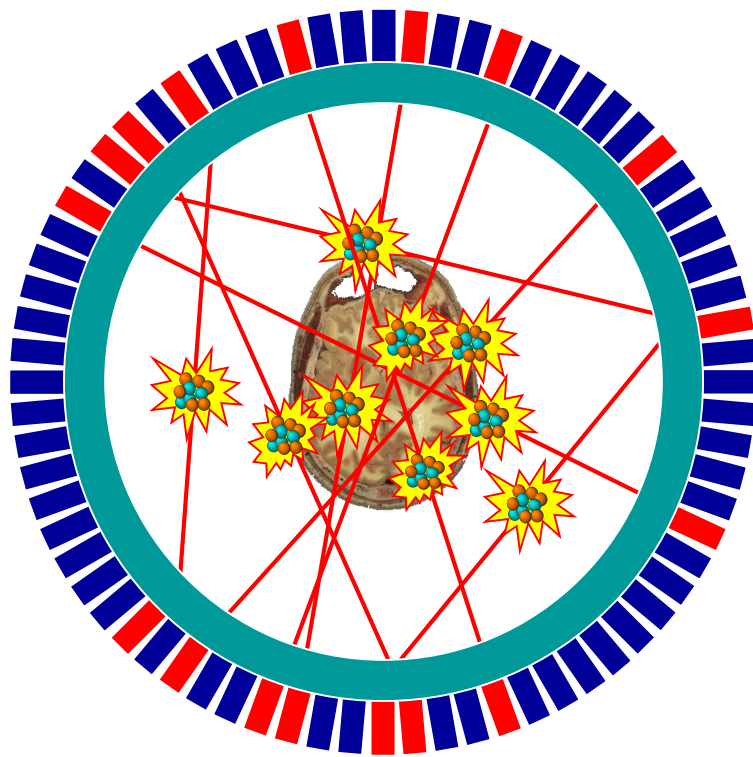
Radiofarmaka,
gamma-strålning



Gammakamerascintigrafi - SPECT



Positronemissionstomografi - PET

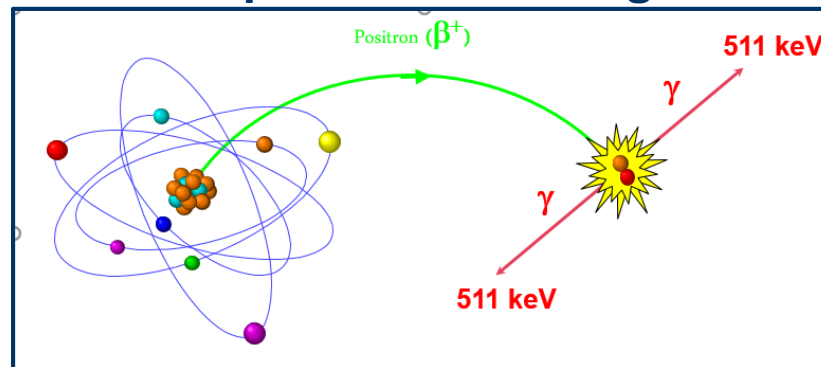
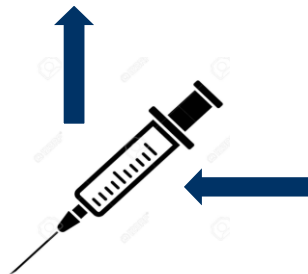


PET kamera



Tomografisk bild

Radiofarmaka,
positron-strålning



Undersökning av metabolism och CBF

Vikt av hjärna – ca 2 % kroppsvikt

Energiförbrukning – ca 20 % av kroppens

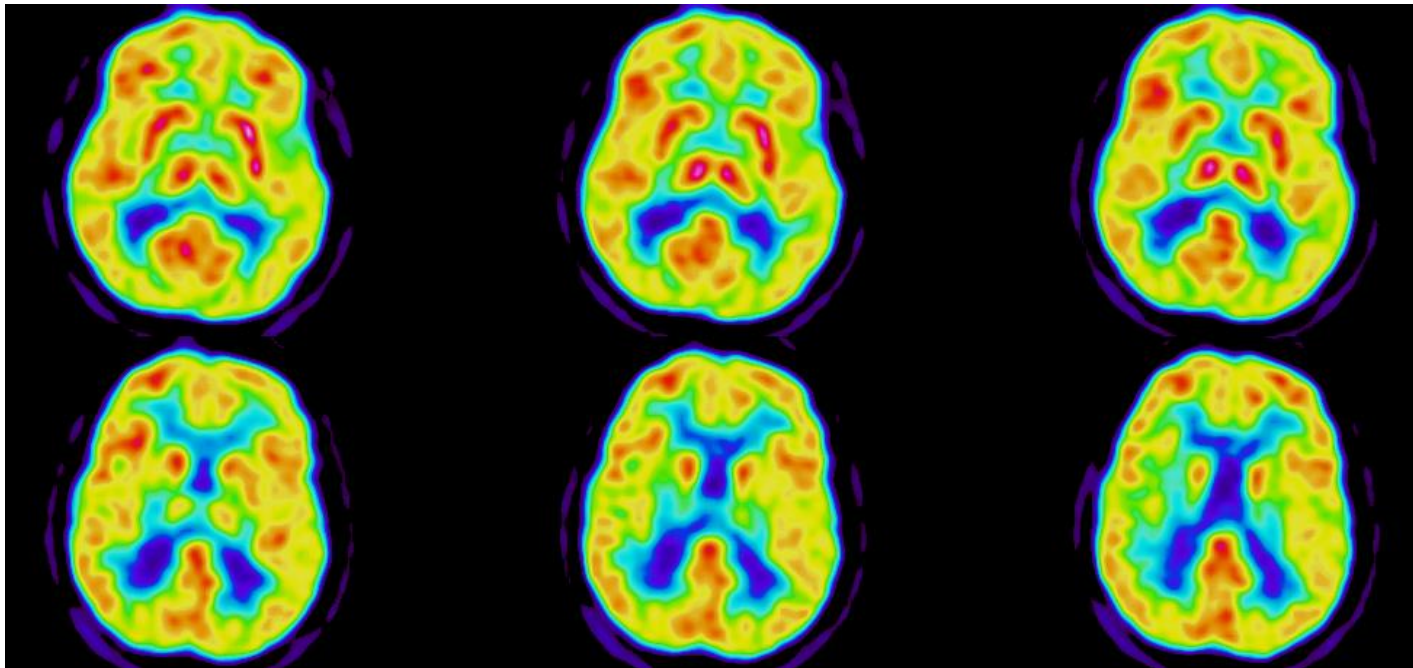
Oxidativ glukosmetabolism är absolut dominerande energikälla – behövs mycket glukos och syretillförsel/ blodflöde

FDG-PET - undersökning av glukosmetabolism i hjärnan

- ffa avspeglar neuronfunktion/ synaptisk aktivitet – mer än 80 % av energiförbrukning
- fysiologiskt högt FDG-upptag i hjärnområden med hög synapstätthet – cortex, basala ganglier

FDG-PET

10-15 min scan tas 30-60 minuter efter injektion av FDG (125 - 250 MBq). Vilorum med dämpat ljus, öppna ögon



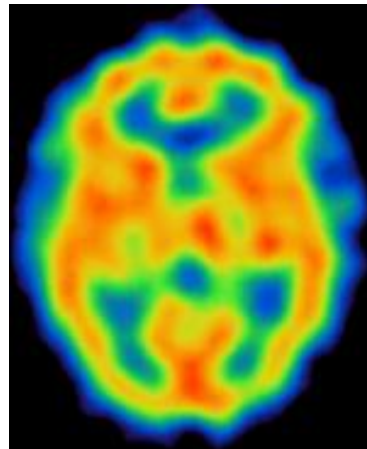
Normal glukosmetabolism i hjärnan:

fysiologiskt högt FDG-upptag i områden med hög synaptisk aktivitet

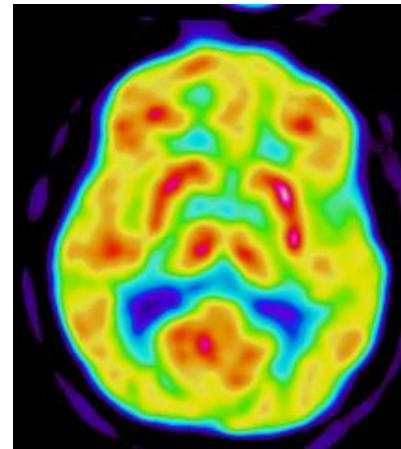
Undersökning av metabolism och CBF

SPECT-undersökning av cerebral blodflöde med ^{99m}Tc -HMPAO är ett sämre alternativ för FDG-PET.

FDG-PET är tillgänglig på universitetskliniker, CBF-SPECT bör urfasas.



SPECT



PET

FDG-PET

Diagnostik av neurodegenerativa sjukdomar baseras på ett avvikande metabolmönster i hjärnan

- Visuell analys av FDG-upptaget

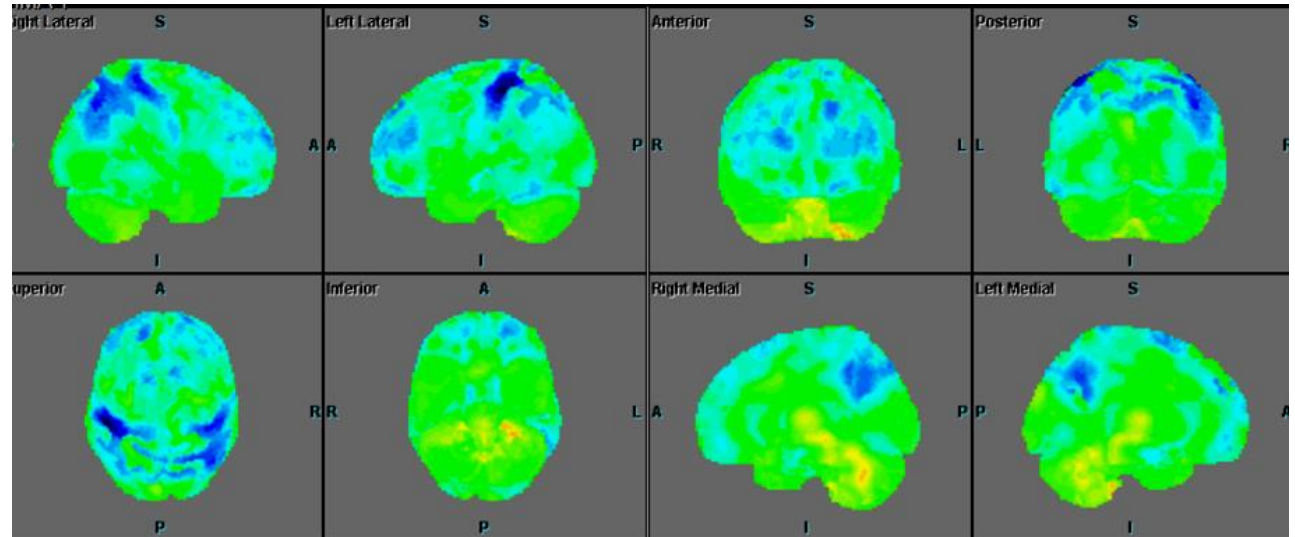
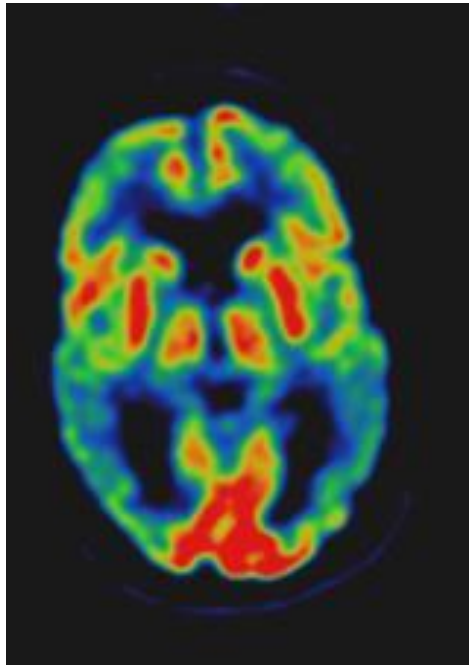
- Semikvantitativ analys:

jämförelse med upptag i referensregion och normala referenser är ett måste för hjärnundersökningar, höjer diagnostik säkerhet

- ROI-baserad analys

- SSP-analys

3-D analys: stereotatic surface projection (SSP)



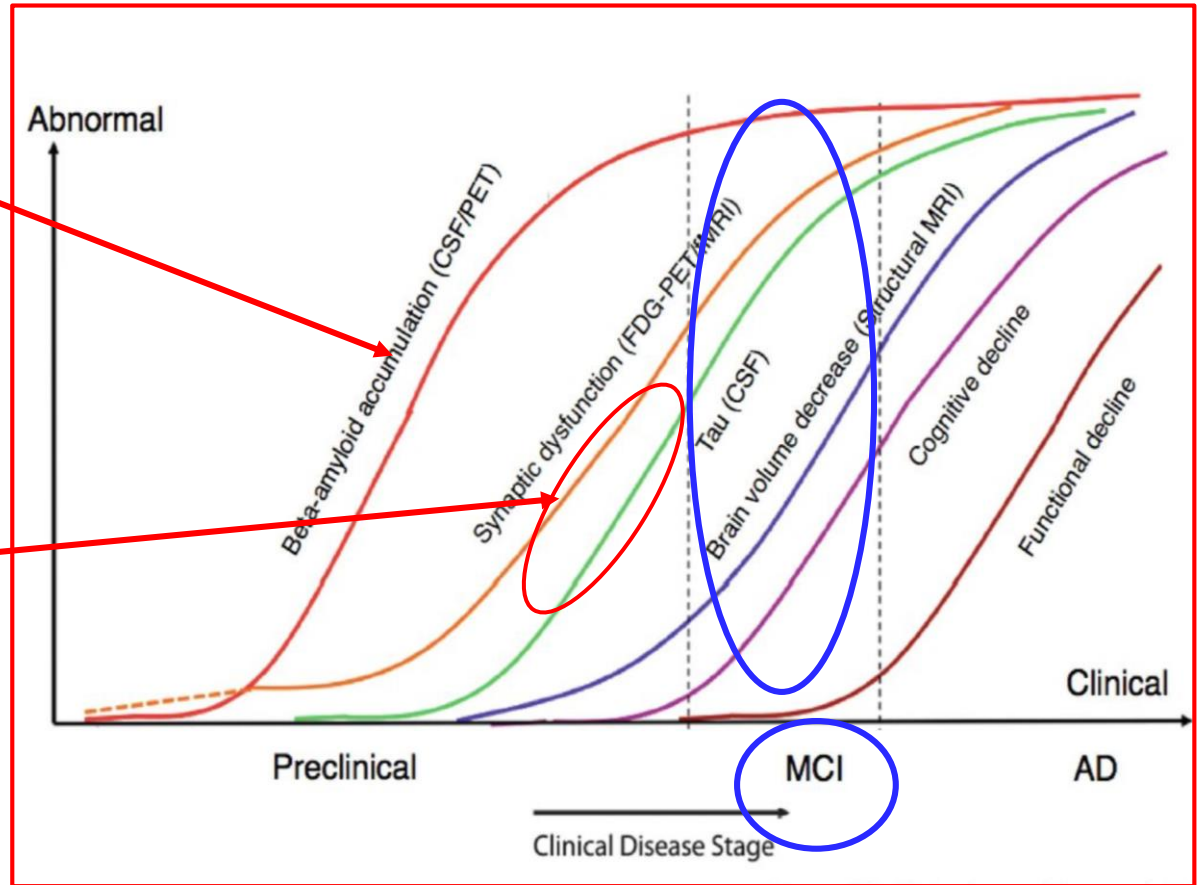
Imaging and CSF biomarkers in AD diagnosis

A β -plack:
CSF A β_{1-42}
A β -PET imaging

**Neuro-
degeneration:**

CSF tau
FDG-PET
MRI (MTA)

Tau-PET imaging



Aisen PS, 2010

Metabolsmönster vid Alzheimers sjukdom

Nedsatt metabolism:

Parietal och lateral temporalkortex

Posteriora delen av gyrus cingularis

Frontalcortex (senare i sjukdomsförloppet)

Medial temporalcortex

Bibehållen metabolism:

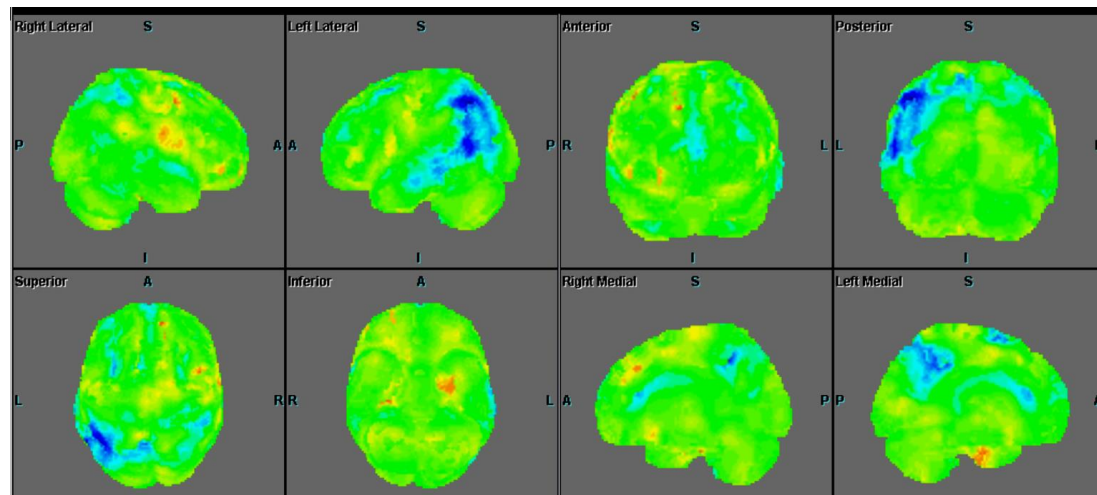
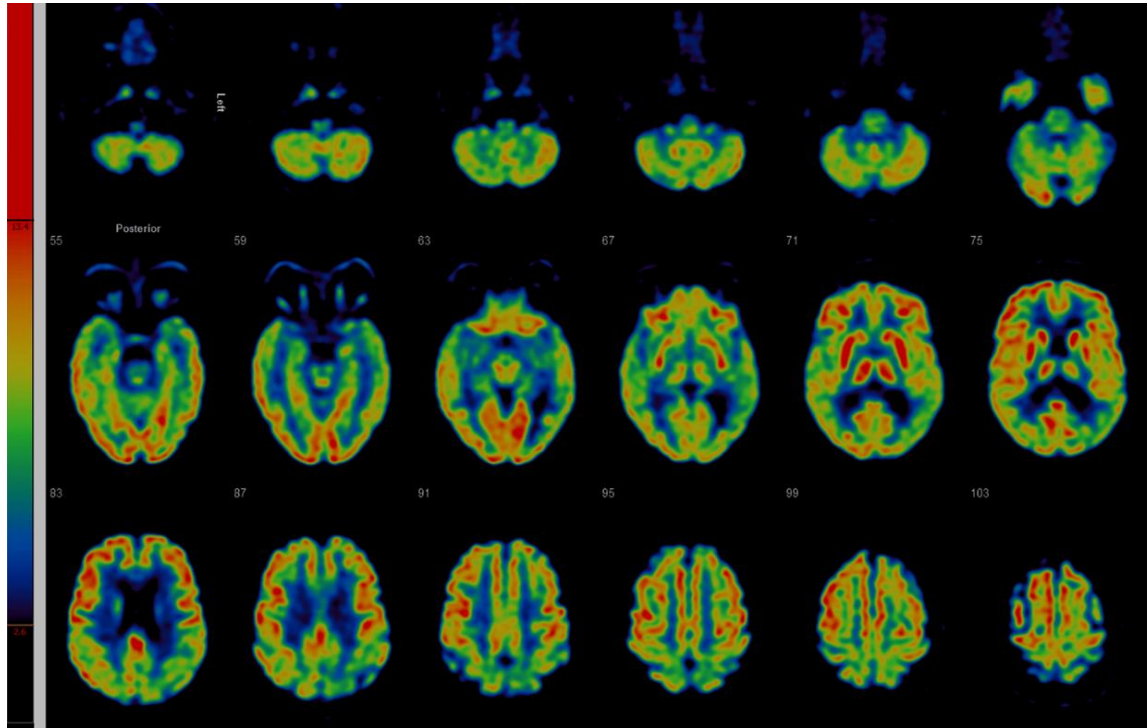
Sensorimotoriska regioner

Occipitalcortex

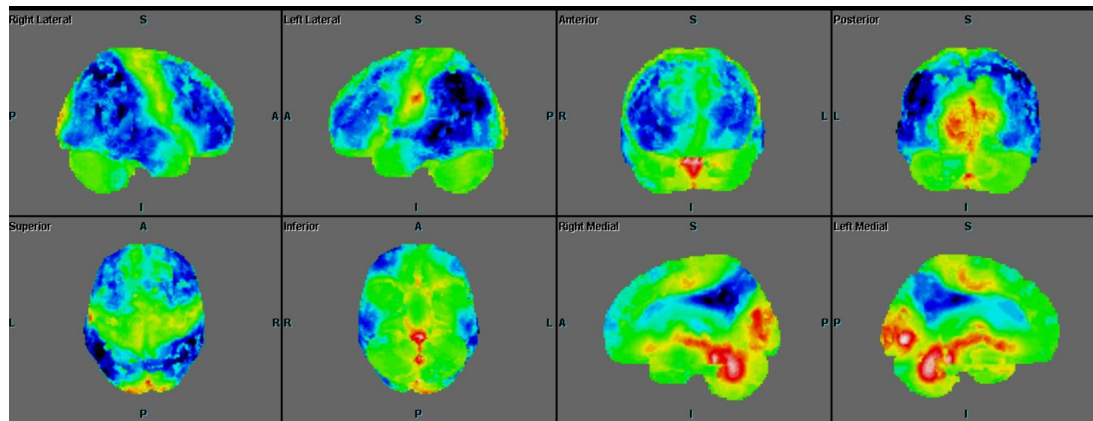
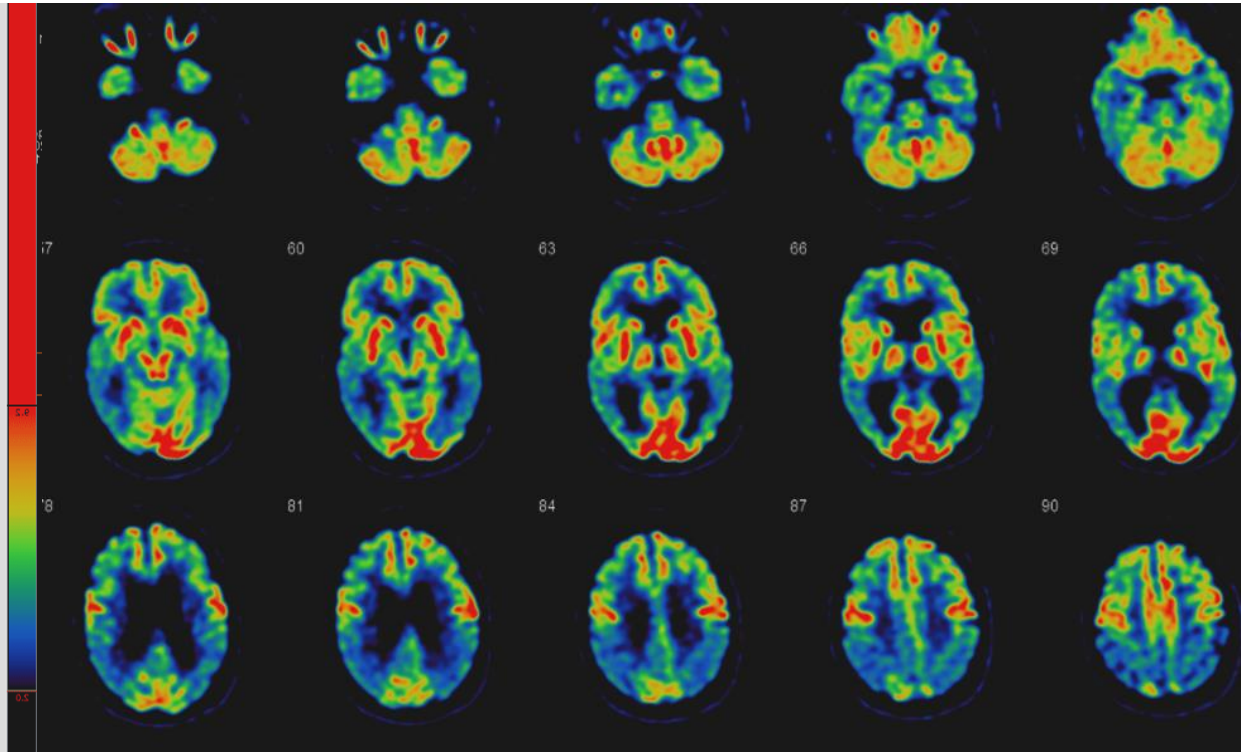
Basala ganglier

Cerebellum

Alzheimers sjukdom



Alzheimers sjukdom



Metabolsmönster vid DLBD

Nedsatt metabolism:

Occipitalkortex

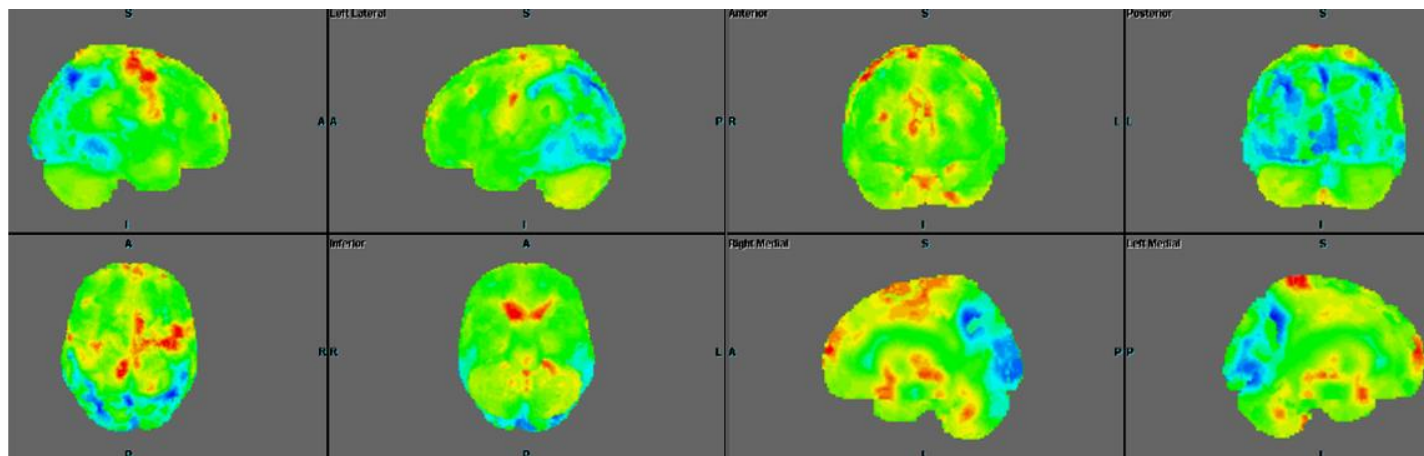
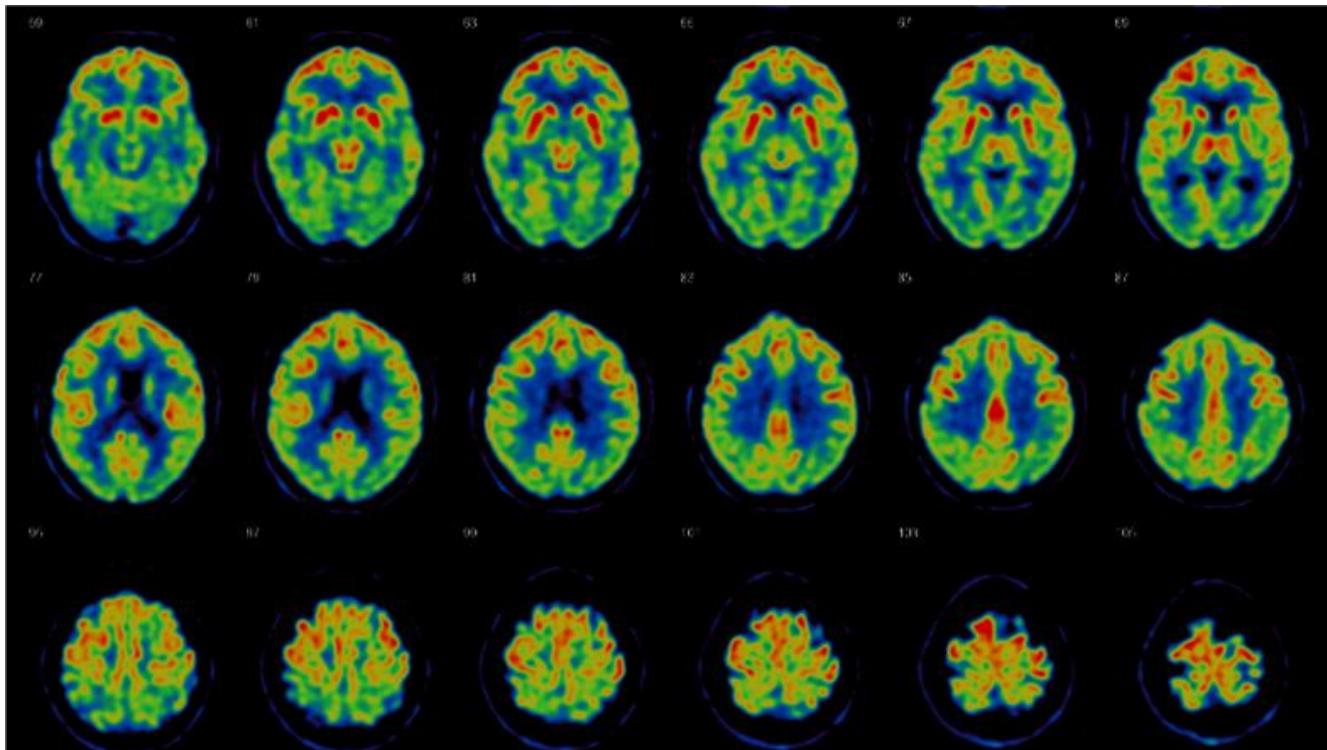
Parietalkortex - AD-liknande förändringar

Relativt bibehållen metabolism:

Posteriora delar av gyri cinguli (i skillnad mot AD) –
s.k. cingulate island sign

Medial temporalkortex

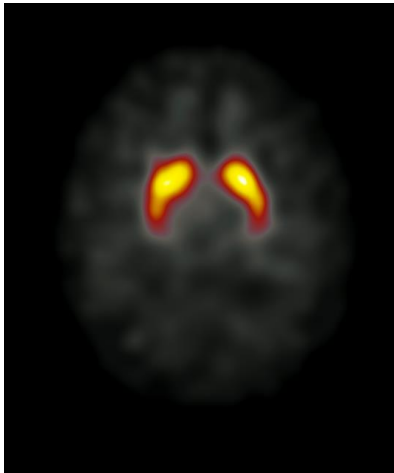
DLBD



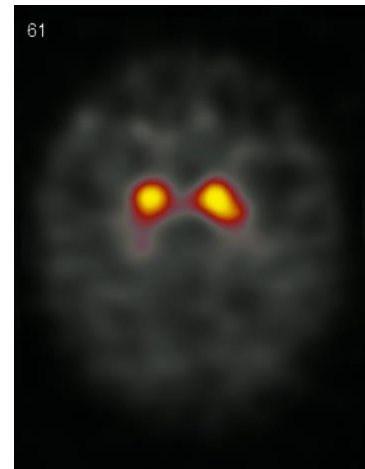
Undersökning av dopaminergsystem

Datscan-SPECT: presynaptisk bild

- SPECT med spårsubstansen ^{123}I -loflupan (Datscan)
- Datscan binder återupptagsreceptorer i dopaminerga synapser i basala ganglier – presynaptisk markör

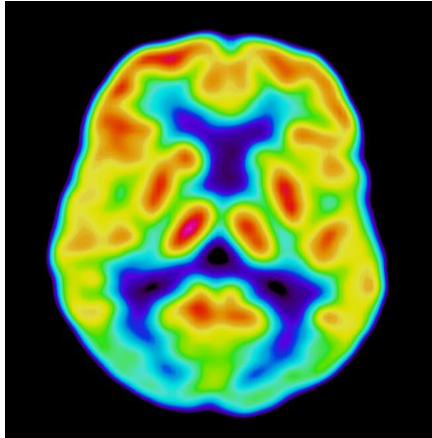


Normal bild

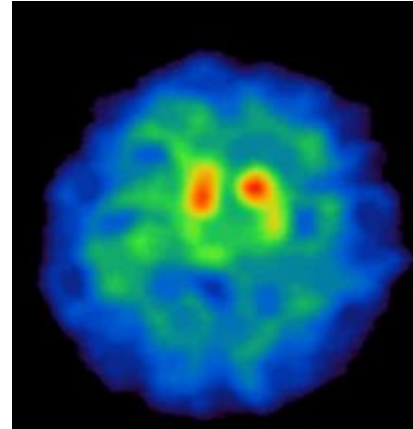


Parkinsonism

Undersökning av dopaminergsystem



FDG-PET



Datscan-SPECT

FDG-PET + Datscan-SPECT:

Mycket hög sensitivitet och specificitet för LBD

Metabolsmönster vid FTD

Nedsatt metabolism:

Frontalkortex

Temporalkortex

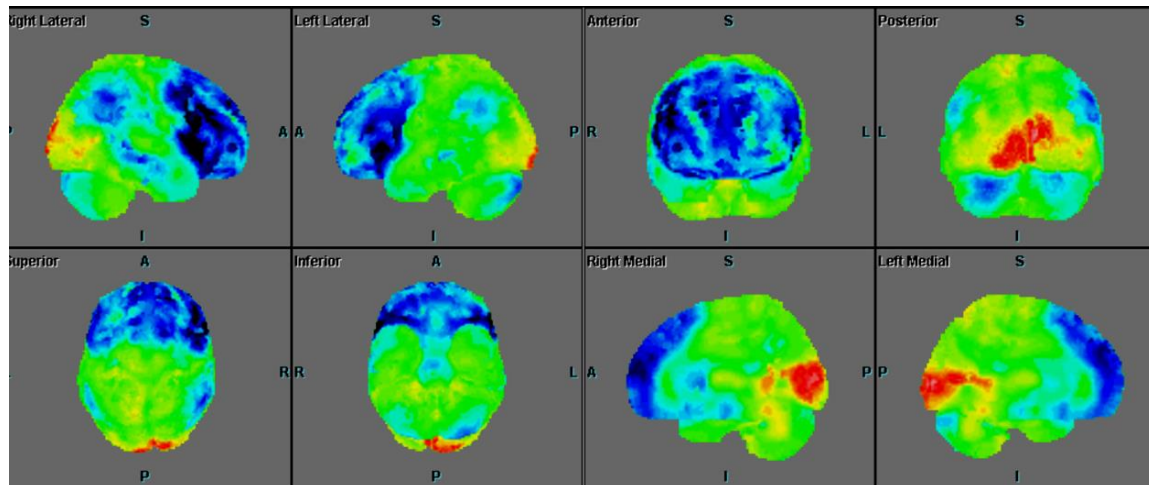
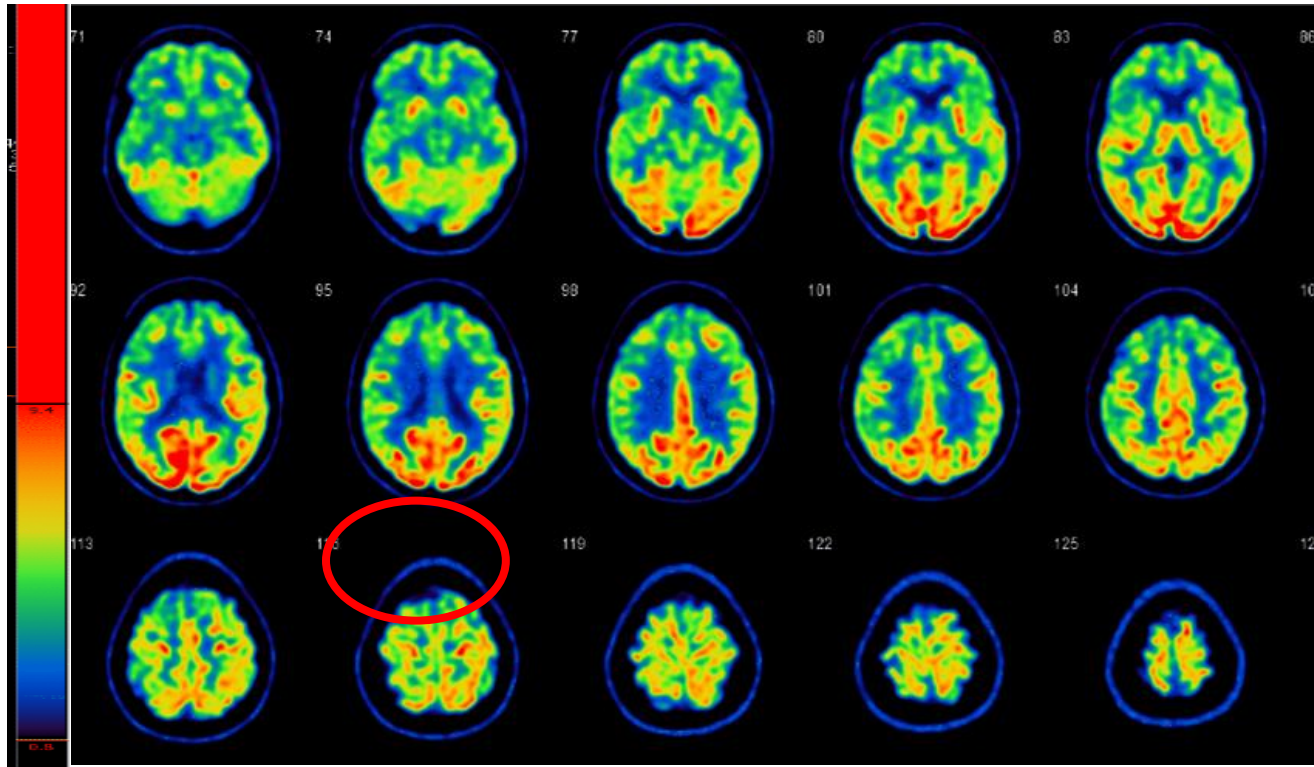
Anteriora delar av gyrus cingularis

Ofta asymmetriska förändringar

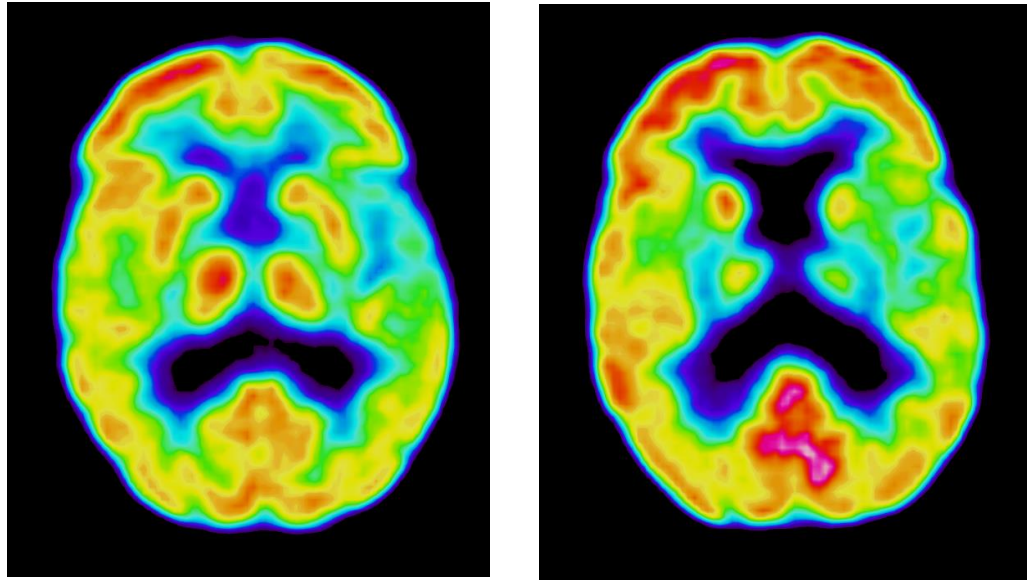
Relativt bibehållen metabolism:

Posteriora delar av hjärnan

Frontotemporal demens



Progressiv icke-flytande afasi



Språkliga problem

Nedsatt metabolism i perisylvisk region/ insula vänster sida

FDG-PET i differential diagnos av demenssjukdomar

TABLE 4
Differential Diagnosis of AD vs. Other Dementias

Reference and AAN level	Cohort A	Cohort B	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Silverman et al., 2001 (42), AAN level II	AD	Non-AD/nondementia	91	11	6	30	89%	83%	88%
Minoshima et al., 2001 (41), AAN level II	AD	DLB	9	1	2	9	90%	82%	86%
Foster et al., 2007 (16), AAN level II	AD	FTD	30	1	2	12	97%	86%	93%
Jagust et al., 2007 (39), AAN level II	AD and mixed	Non-AD	21	4	5	14	84%	74%	80%
Panegyres et al., 2009 (35), AAN level I	AD	Non-AD	38	11	10	43	78%	81%	79%
		Total	189	28	25	108	87%	81%	85%

FN = false-negative; FP = false-positive; TN = true-negative; TP = true-positive.

(Bohnen NI et al,
JNM 2012

FDG-PET i differential diagnos av demenssjukdomar

TABLE 4
Differential Diagnosis of AD vs. Other Dementias

Reference and AAN level	Cohort A	Cohort B	TP	FN	FP	TN	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Silverman et al., 2001 (42), AAN level II	AD	Non-AD/nondementia	91	11	6	30	89%	83%	88%
Minoshima et al., 2001 (47), AAN level II	AD	DLB	9	1	2	9	90%	82%	86%
Foster et al., 2007 (16), AAN level II	AD	FTD	30	1	2	14	97%	86%	93%
Jagust et al., 2007 (39), AAN level II	AD and mixed	Non-AD	21	4	5	14	84%	74%	80%
Panegyres et al., 2009 (35), AAN level I	AD	Non-AD	38	11	10	43	78%	81%	79%
		Total	189	28	25	108	87%	81%	85%

FN = false-negative; FP = false-positive; TN = true-negative; TP = true-positive.

FDG-PET i differential diagnos av demenssjukdomar

Cochrane review on brain [^{18}F]FDG PET in dementia, 2015

Mycket variende resultat

Sensitivitet 25-100%

Specificitet 15-100%

I hälften av artiklar bade var dock över 80%

FDG-PET vid MCI

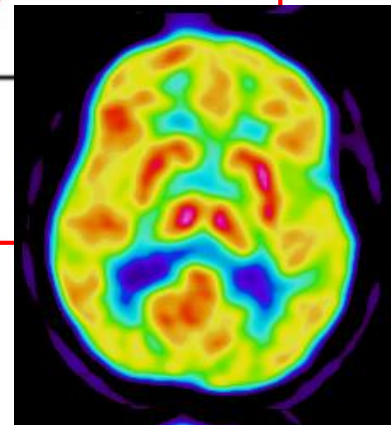
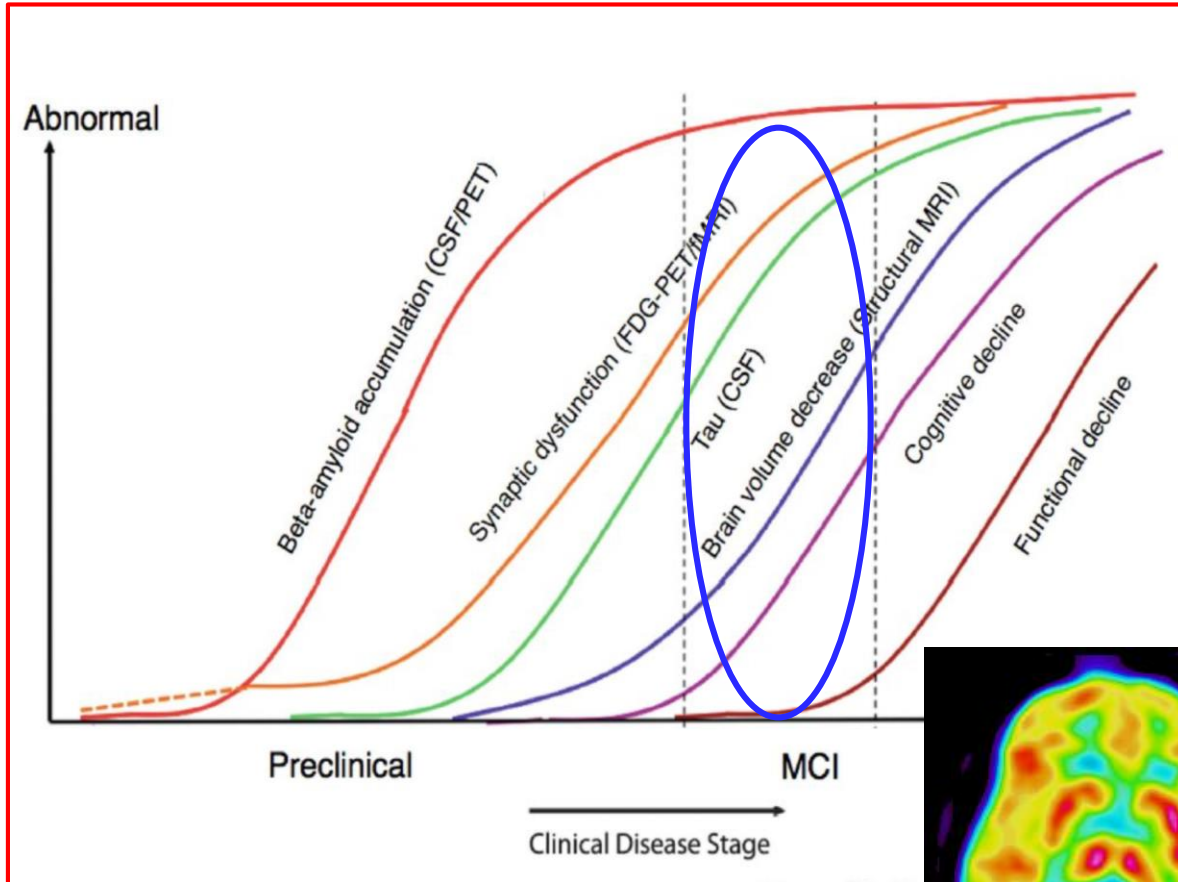
1,5 års uppföljning av patienter med lindriga kognitiva störningar (MCI):

- mer än 30% konverterats till AD
- 10% andra typ av demens
- 50% MCI
- 5% normaliserats

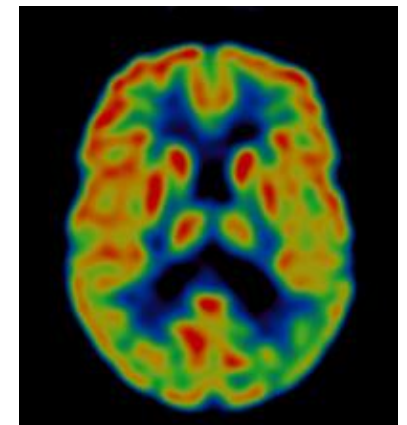
(Nordberg A)

Är FDG-PET en bra metod för att bedöma risk för konvertering till AD?

FDG-PET vid MCI



ej AD



AD

FDG-PET vid MCI

1,5 års uppföljning av patienter med lindriga kognitiva störningar (MCI):

- mer än 30 % konverterats till AD
- 10 % andra typ av demens
- 50 % MCI
- 5 % normaliserats

(Nordberg A)

Är FDG-PET en bra metod för att bedöma risk för konvertering till AD?

Nej

Mycket varierande sens/ spec rapporteras

FDG-PET i demensdiagnostik

- Relativt lätt tillgänglig
- Stor erfarenhet
- Tydliga diagnostiska kriterier
- Korrelerar med klinisk prognos
- Ökar konfidens hos neurogeriatriker i atypiska fall eller vid komorbida sjukdomstillstånd

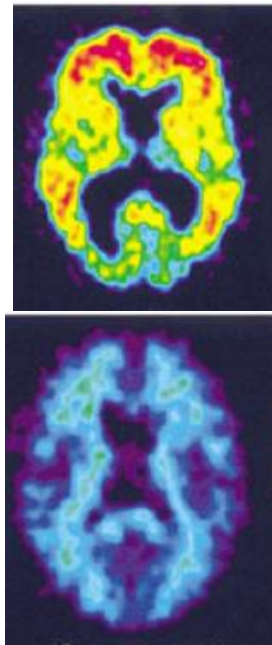
Visar neurondysfunktion, ej underliggande patologiska processer

PET med β -amyloidligander

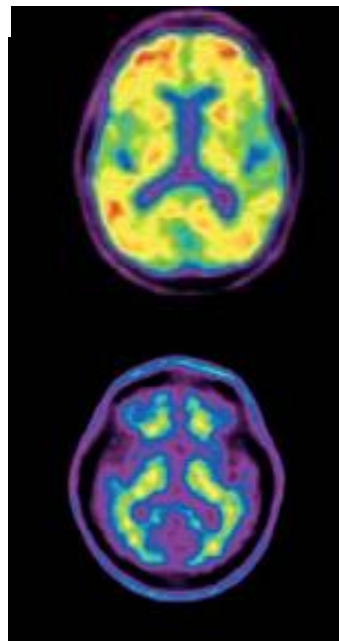


PET med substanser som specifikt binder β -amyloid i hjärnan

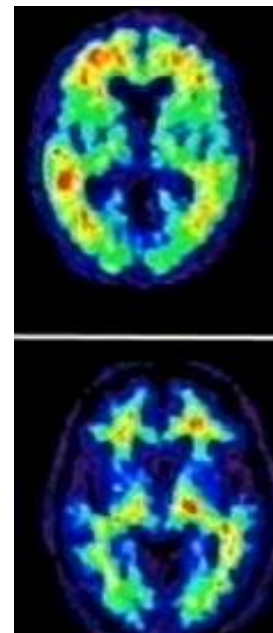
^{11}C -PIB



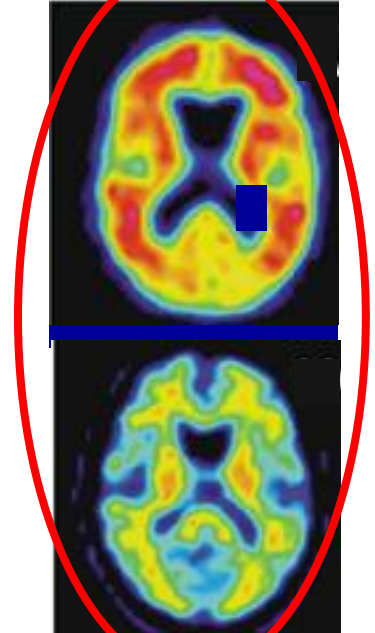
^{18}F -Florbetaben



^{18}F -Florbetapir

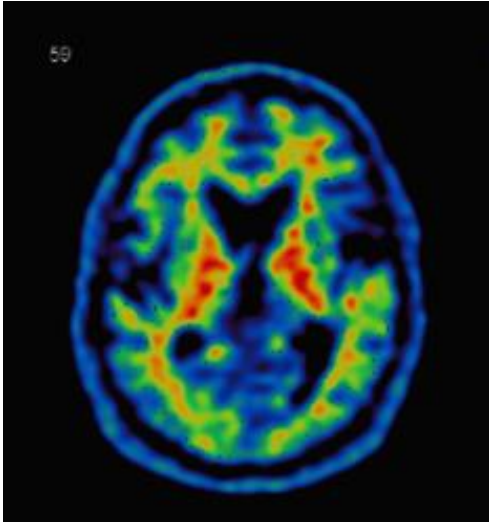


^{18}F -Flutemetamol

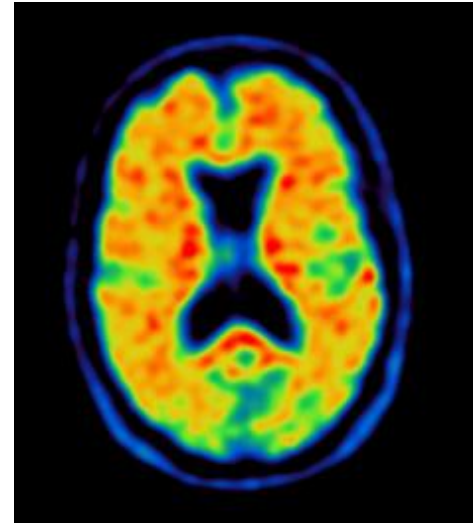


Amylod-PET

PET-undersökning med ^{18}F -Flutemetamol



Amyloid-negativ bild:
Fysiologiskt upptag i
vitsubstans. Inga
tecken till amyloid-
plack i hjärnan.



Amyloid-positiv bild:
Patologiskt upptag i
hjärnbarken, tecken till
amyloidplack i hjärnan.

Amylod-PET

(+) Amyloid-PET:

AD – nästan 100%

DLBD – ca 80 %

Förekommer även i vissa fall av FTD, vaskulär demens, Parkinsons demens

Hos äldre friska personer – positiv **10-20 %!**

(-) Amyloid-PET utesluter AD

Att utesluta AD är en enda godkänd indikation för amyloid-PET

A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in AD

Ingen av Amyloid (-) patienter med MCI har konverterats
till AD: 100% NPV

67 % Amyloid (+) MCI patienter har konverterats till AD

Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013

Impact of Amyloid PET Imaging in the Memory Clinic: A Systematic Review and Meta-Analysis

Yat-Fung Shea^{a,b,*}, Warren Barker^a, Maria T. Greig-Gusto^a, David A. Loewenstein^c, Ranjan Duara^{a,d}, and Steven T. DeKosky^e

Efter amyloid-PET har diagnos ändrats

- totalt hos 35% patienter
- från AD till non-AD 22,7%
- från non-AD till AD 25,6%

Ändring av behandling 59,6%

Stor påverkan på diagnos och behandling!

Amyloid-PET

- Kan avskriva AD
- Tidig diagnos/ differential diagnos → tidigt insatt bromsande behandling
- Kartläggning av amyloiddepositioner → viktigt för farmakologiska studier såväl vid rekrytering som uppföljning
- I framtiden som basal undersökning inför anti-amyloidbehandling och vid uppföljning

Nationella riktlinjer för vård och omsorg vid demenssjukdom, 2017

Hälso- och sjukvården kan

- erbjuda funktionell FDG-PET, som en del i den utvidgade demensutredningen, till personer med misstänkt demenssjukdom (prioritet 4)
- erbjuda mätning av dopamintransportsystemet i hjärnan med SPECT, som en del i den utvidgade demensutredningen, till personer med misstänkt Lewykroppsdemens (prioritet 5)
- erbjuda mätningar av regionala blodflödet i hjärnan med SPECT, som en del i den utvidgade demensutredningen, till personer med misstänkt demenssjukdom (prioritet 7).

Hälso- och sjukvården bör endast inom ramen för forskning och utveckling

- erbjuda mätningar med amyloid-PET, som en del i den utvidgade demensutredningen, till personer med misstänkt demenssjukdom (prioritet FoU).