



PET Dementia investigation

BELNUC Technologists Day - 16/11/2024
Amélie Castiaux
Gil Leurquin-Sterk



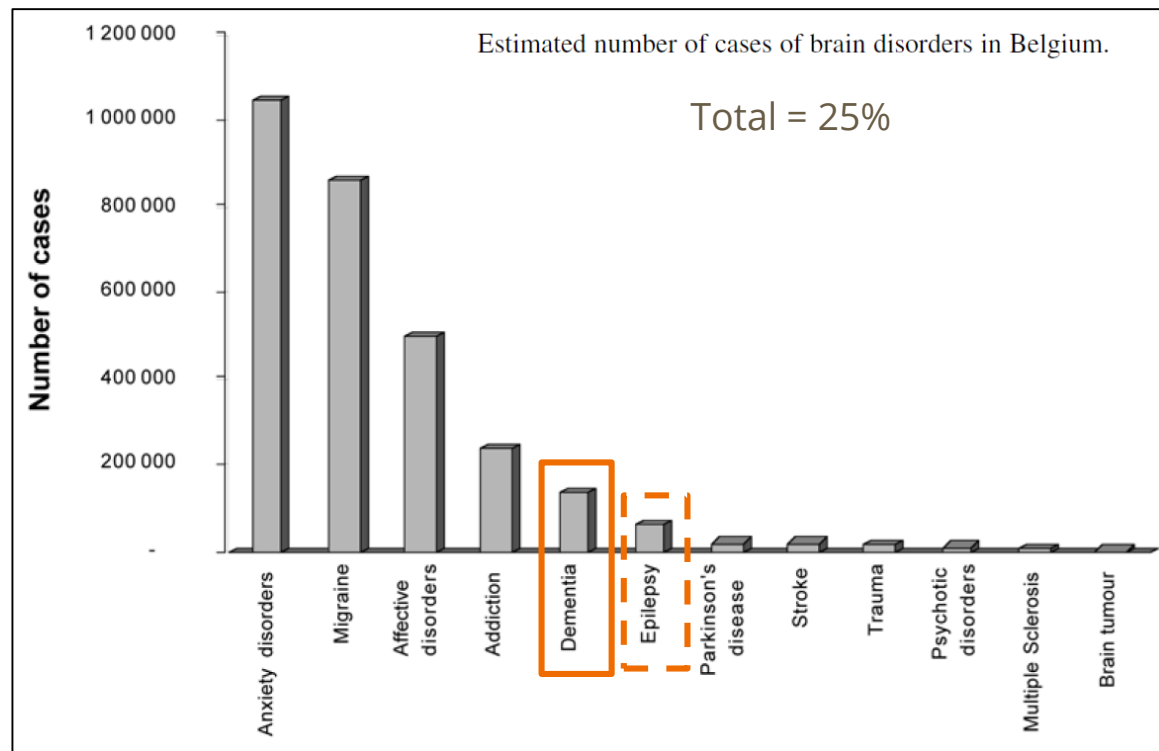
HÔPITAL UNIVERSITAIRE
DE BRUXELLES
ACADEMISCH ZIEKENHUIS
BRUSSEL



Quelques chiffres

- **55 millions** : le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde en 2023 d'après l'OMS.
- Il apparaît chaque année près de **10 millions** de nouveaux cas, soit une toutes les 3 secondes.
- Entre **5 et 8 % des personnes** âgées de plus de 60 ans sont atteintes de démence.
- L'espérance de vie ne cesse de s'allonger. D'ici 2030, le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans excédera la somme de jeunes gens âgés de moins de 15 ans (une première historique).
- La démence est actuellement la **7ème cause de décès** et l'une des principales causes d'invalidité et de dépendance chez les personnes âgées dans le monde.

Quelques chiffres - en Belgique

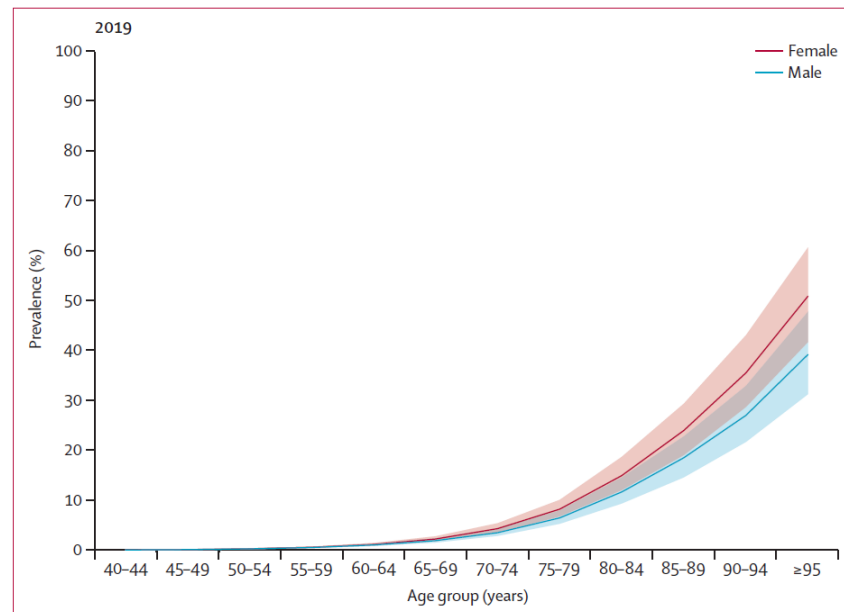


212 000 : le nombre estimé de personnes atteintes de démence en Belgique en 2018

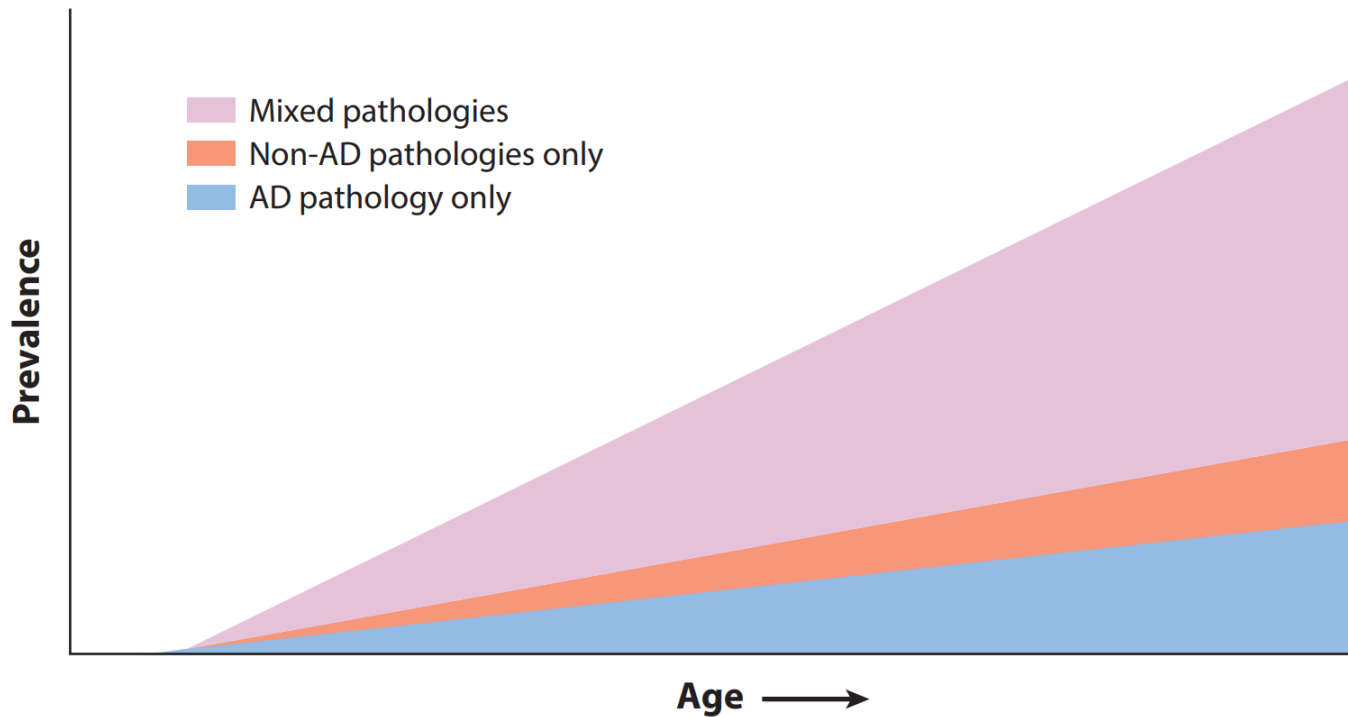
100 000 : nombre estimé de personnes atteintes d'épilepsie en Belgique en 2017

Causes

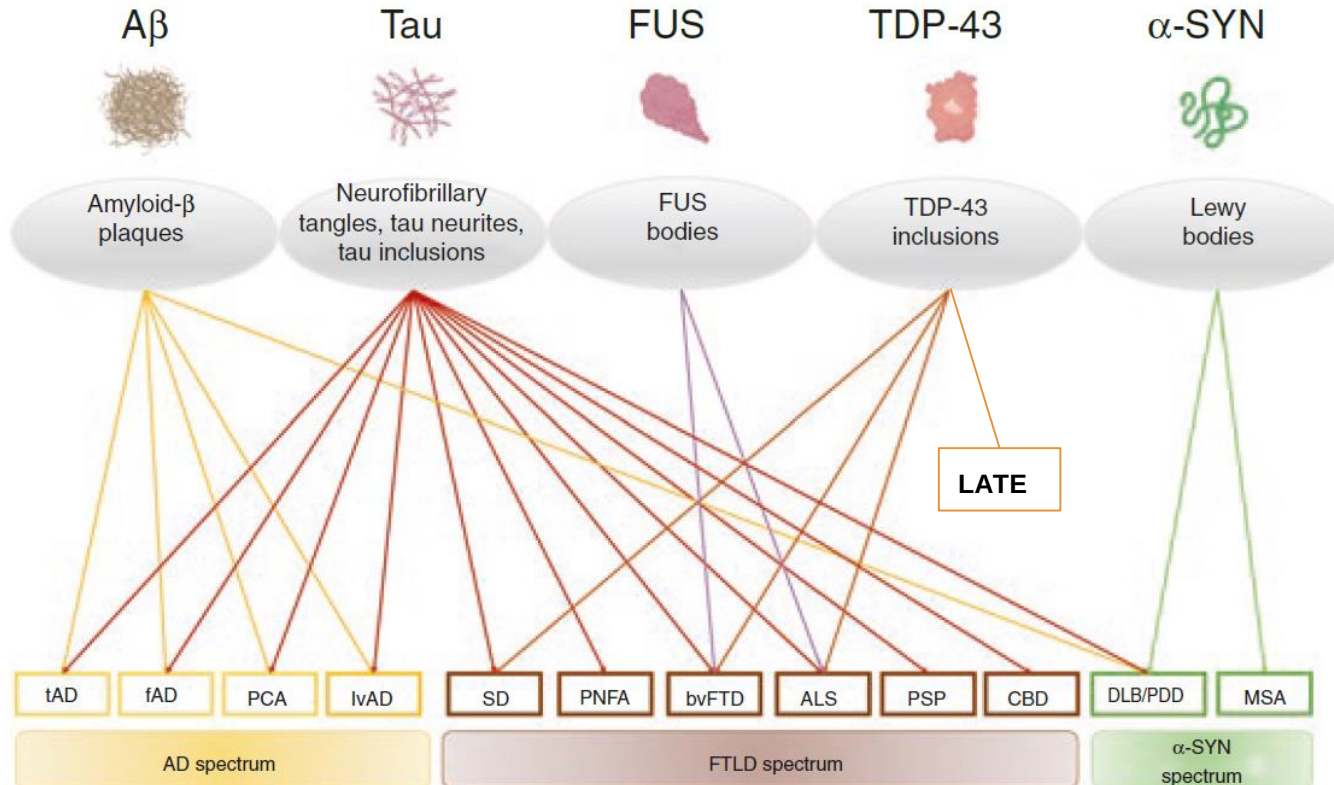
- **Alzheimer disease (>60%)**
- **Vascular dementia**
- **Lewy body disease**
- **Fronto-temporal dementia**
- Stroke
- HIV, CJD
- Toxic (alcohol)
- Chronic traumatic encephalopathy
- Nutritional deficiencies, normal pressure hydrocephalus (NPH).
- ...



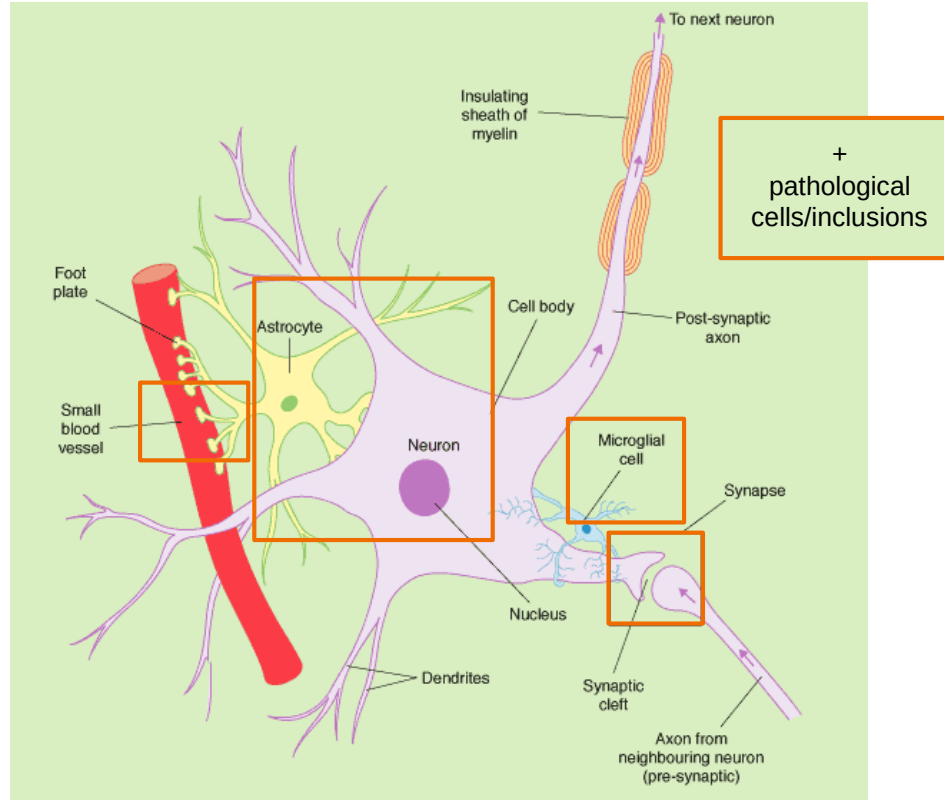
Mixed pathologies



Pathology - Disease - Spectrum



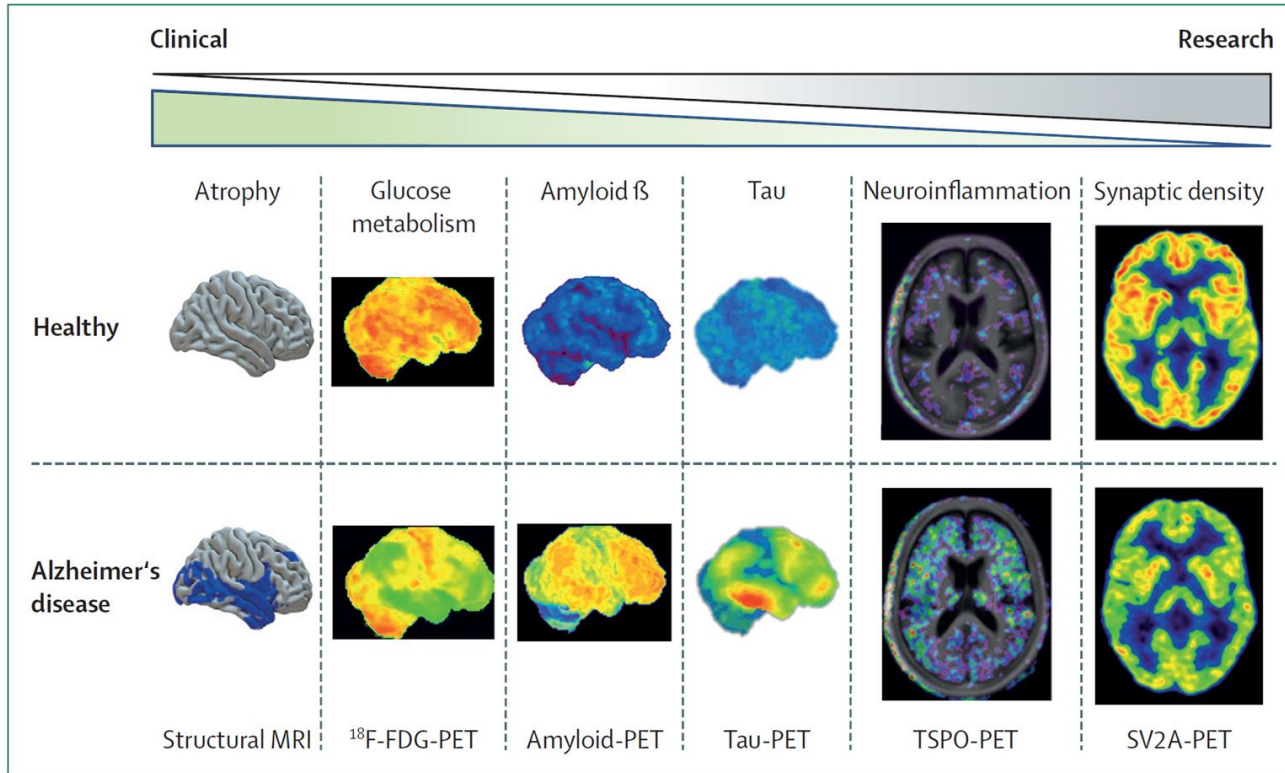
Molecular targets for radiopharmaceuticals



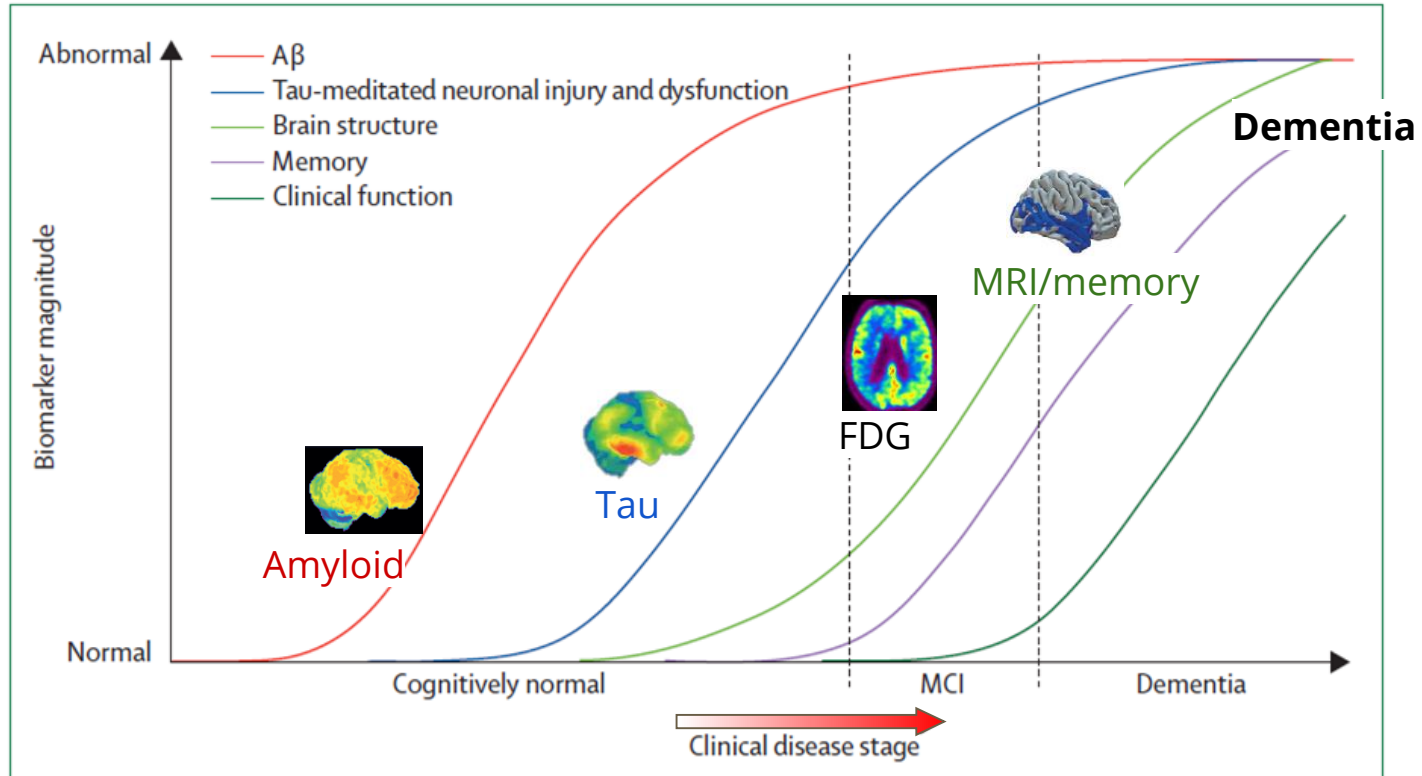
Molecular targets for radiopharmaceuticals

Targets	Tracers
Metabolic, functional activity, glucose use	[18F]FDG
Amyloid plaques	[11C]PiB, [18F]florbetaben, [18F]flutemetamol, [18F]florbetapir, [18F]AZD4694, ...
Tau-protein	[18F]flortaucipir, [11C]PBB3, [18F]MK-6240, [18F]-THK5351, ...
Neuroinflammation, microglial activation	Radioligands for TSPO : [11C]PK11195, [11C]vinpocetine, [18F]DPA-714, ...
Cholinergic system (various targets)	[11C]nicotine, [11C]NMPB, [11C]PMP, [11C]donepezil, ...
Monoamine neurotransmitter systems (dopaminergic, serotonergic systems)	[18F]FDOPA, [11C]DTBZ, [18F]setoperone, ...
Synaptic density	SV2A tracers : [11C]UCB-J, [18F]UCB-H
...	

PET in Alzheimer's disease

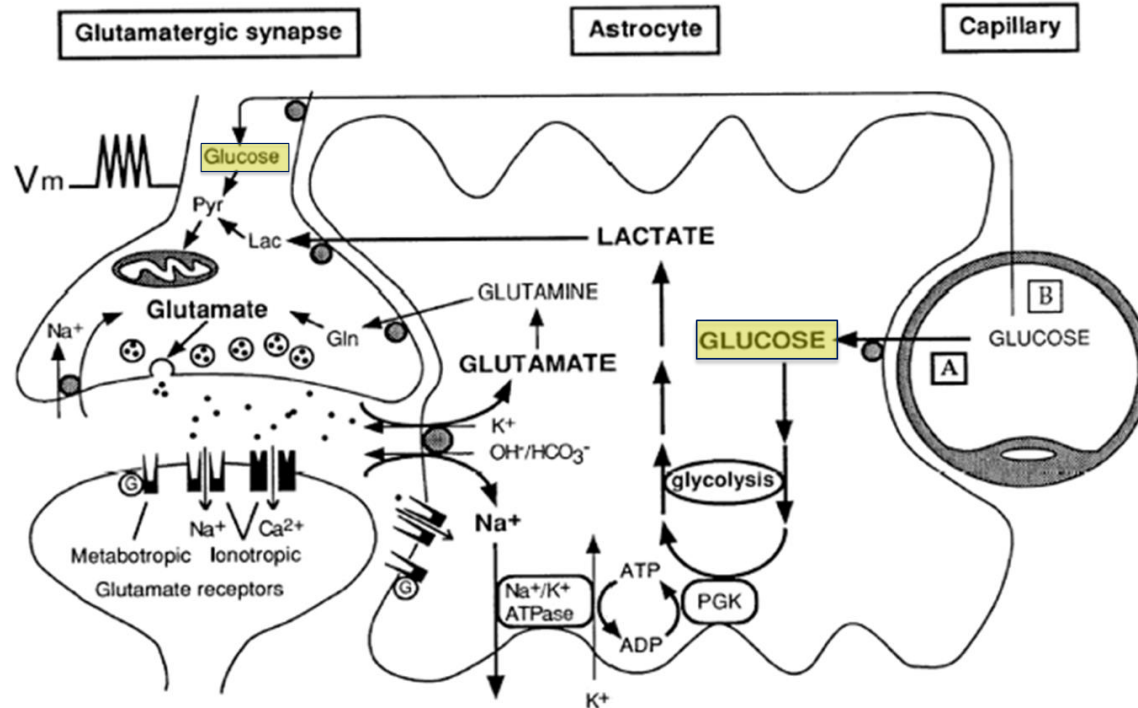


Alzheimer's pathological cascade



^{18}F -FDG PET

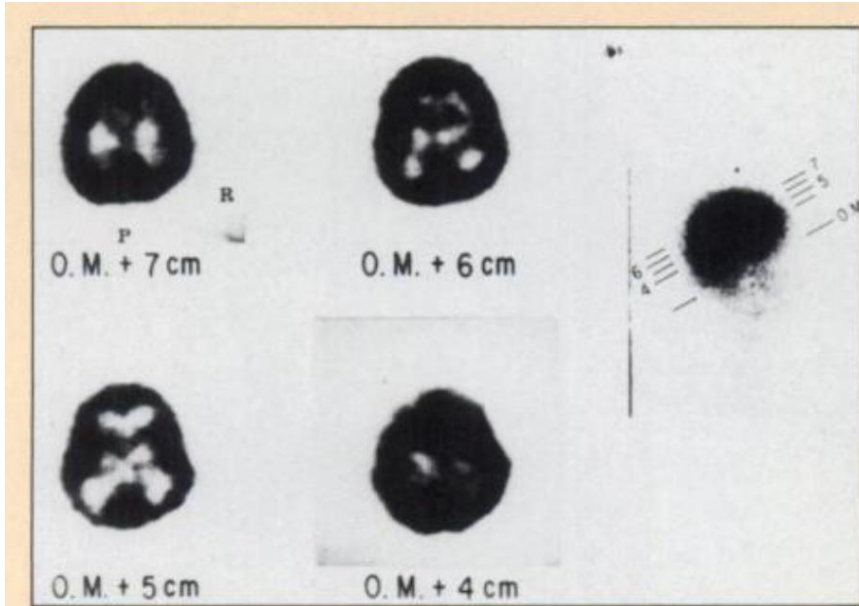
FDG brain uptake



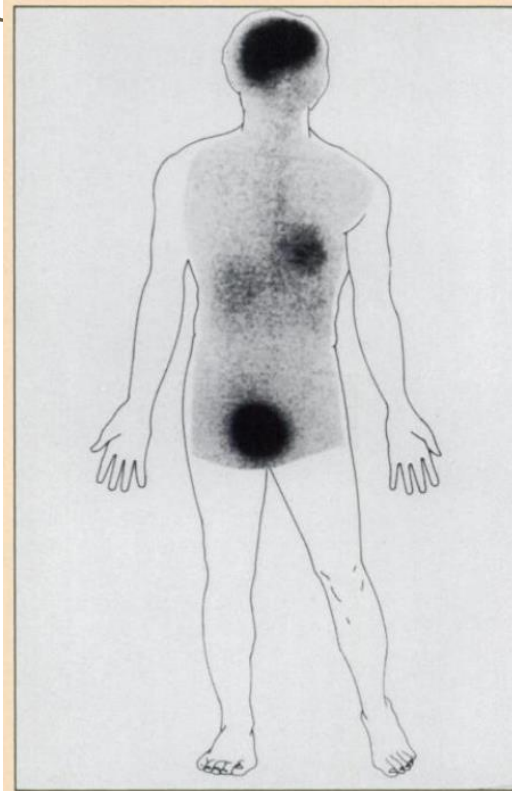
Glutamate Uptake into Astrocytes Stimulates Aerobic Glycolysis: A Mechanism Coupling Neuronal Activity to Glucose Utilization

L Pellerin and PJ Magistretti, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994 October 25; 91 (22): 10625–10629

First peer reviewed paper on the use of fluorine-18 in humans **1979**

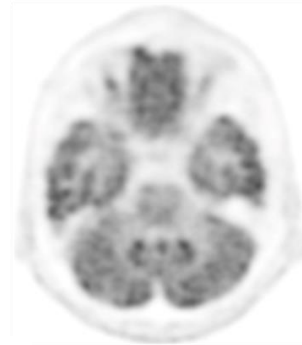
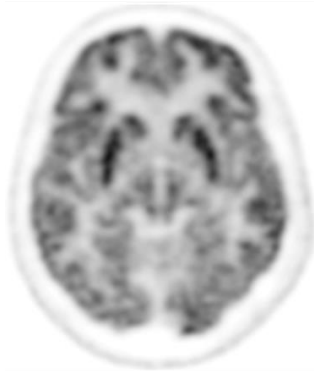
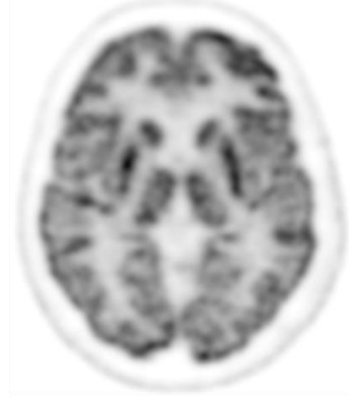
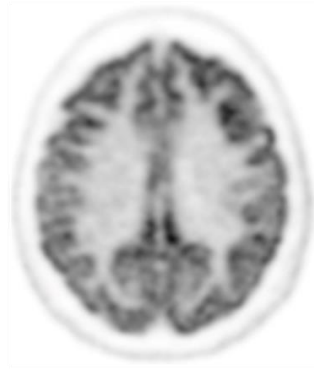


Cross-sectional images of the first ^{18}F FDG scans of the human brain. (Courtesy Brookhaven National Laboratory, the University of Pennsylvania, and the National Institutes of Health.)

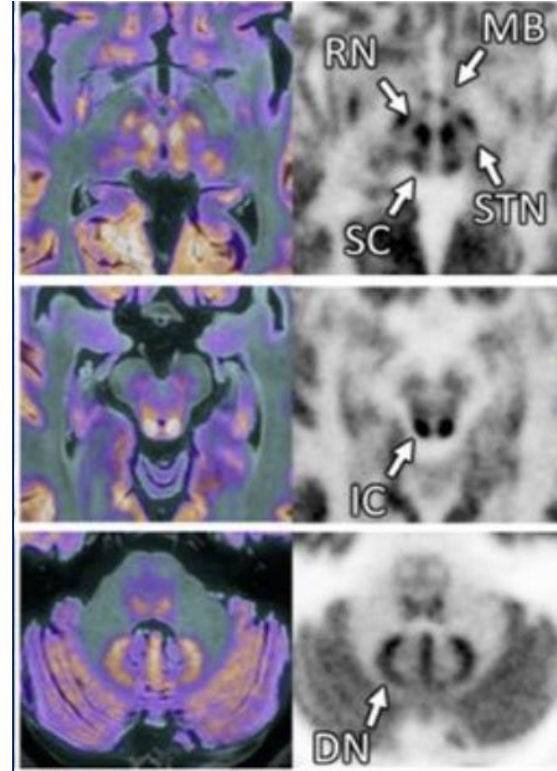
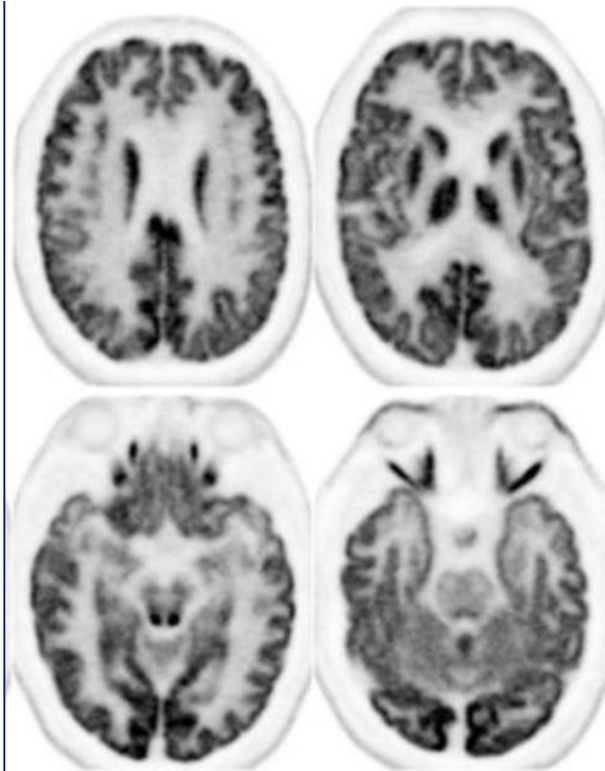


Whole-body scan showing the distribution of ^{18}F throughout the body. Obtained during first human ^{18}F FDG study. (Courtesy Brookhaven National Laboratory, the University of Pennsylvania, and the National Institutes of Health.)

Normal brain FDG uptake (at rest)



Exceptional PET Images from the First Human Scan on the NeuroEXPLORER, a next-generation ultra-high performance brain PET imager



Guidelines

Journal of Nuclear Medicine, published on October 17, 2024 as doi:10.2967/jnumed.124.268754
PROCEDURE STANDARD

SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Brain [^{18}F]FDG PET Imaging, Version 2.0

Javier Arbizu¹, Silvia Morbelli^{2,3}, Satoshi Minoshima⁴, Henryk Barthel⁵, Philip Kuo⁶, Donatienne Van Weehaeghe⁷,
Neil Horner⁸, Patrick M. Colletti⁹, and Eric Guedj¹⁰

¹Department of Nuclear Medicine, Clinica Universidad de Navarra, University of Navarra, Pamplona, Spain; ²Nuclear Medicine Unit, Citta'della Scienza e della Salute di Torino, Turin, Italy; ³Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy; ⁴Department of Radiology and Imaging Sciences, University of Utah, Salt Lake City, Utah; ⁵Department of Nuclear Medicine, Leipzig University Medical Centre, Leipzig, Germany; ⁶University of Arizona, Tucson, Arizona; ⁷Department of Radiology and Nuclear Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁸Atlantic Health System, Morristown, New Jersey, and Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ⁹Department of Radiology and Nuclear Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California; and ¹⁰APHM, CNRS, Centrale Marseille, Institut Fresnel, Timone Hospital, CERIMED, Nuclear Medicine Department, Aix Marseille University, Marseille, France

Common indications

- Mild cognitive impairment (MCI) and dementia
 - early diagnosis and differential diagnosis
 - prognostic value
- Movement disorders and Parkinsonian Syndrome
 - differential diagnosis between Parkinson disease and atypical parkinsonian syndromes (Parkinson Plus)
- Epilepsy
 - presurgical evaluation of focal pharmaco-resistant epilepsy in adults and children
- Encephalitis
 - includes autoimmune encephalitis, paraneoplastic limbic encephalitis, infectious and postinfectious encephalitis, differential diagnosis of inflammatory encephalopathies (e.g., neuro-lupus), ...
- (Neuro-oncology)
 - diagnosis of lymphoma or primary central nervous system lymphoma (PCNSL)
 - more limited impact than amino-acid PET, in patients with gliomas

Relative contraindications and limitations

- Pregnancy
- Breast feeding (interruption breast feeding for 24h recommended)
- Lack of cooperation , inability to tolerate, claustrophobia
- Uncontrollable hyperglycemia

Préparation et précautions

Avant arrivée dans le service :

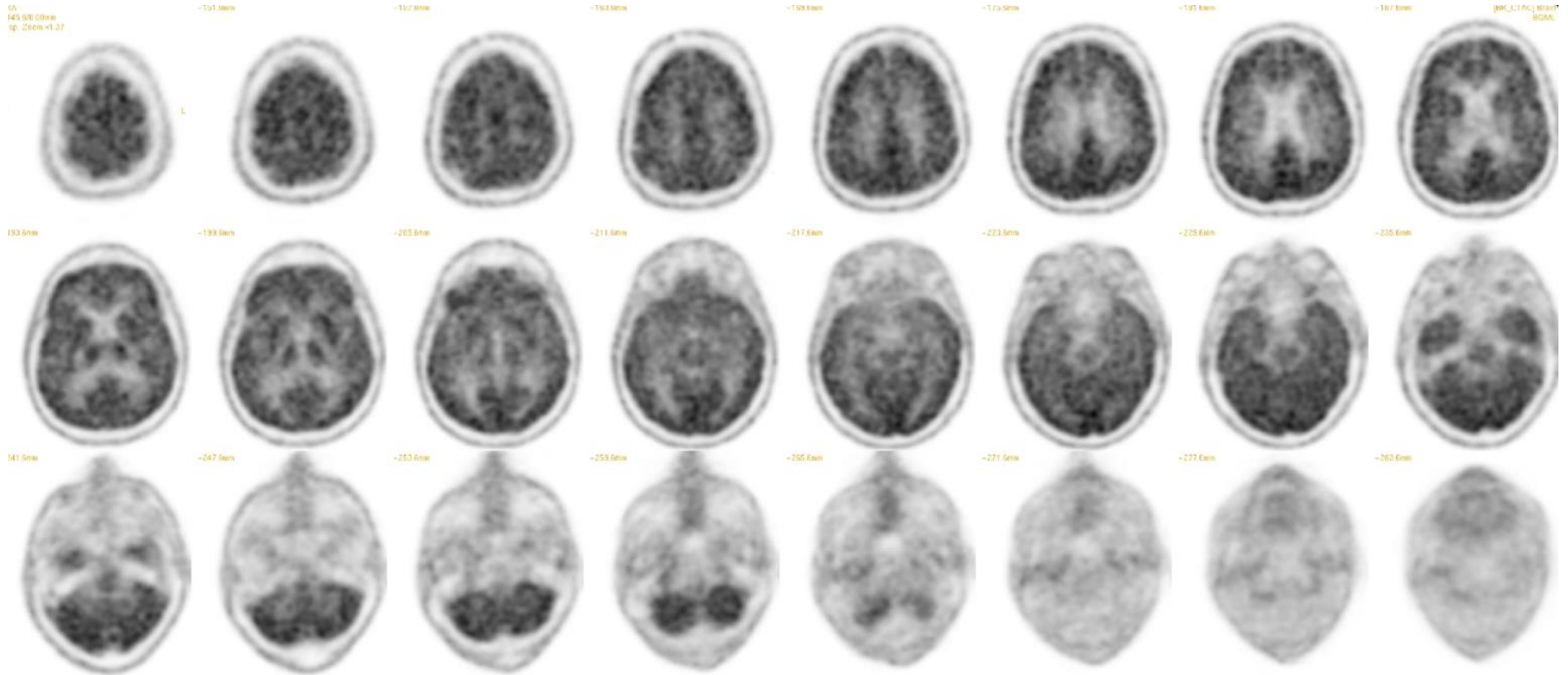
- à jeun pour 4 - 6 h
- éviter caféine, alcool ou drogue
- perfusion contenant glucose/dextrose et nutrition parentérale : arrêtées aussi pour 4 - 6 h

Préparation et précautions

Avant injection :

- mesure de la glycémie
 - L'hyperglycémie (> 110 mg/dL) réduit progressivement l'absorption cérébrale de FDG en raison de la concurrence/compétition accrue avec le glucose endogène
 - hyperglycémie peut diminuer le contraste entre matière blanche et matière grise
 - acceptable jusque 160 - 180 mg/dl

Hyperglycémie à 261 mg/dL au moment de l'injection

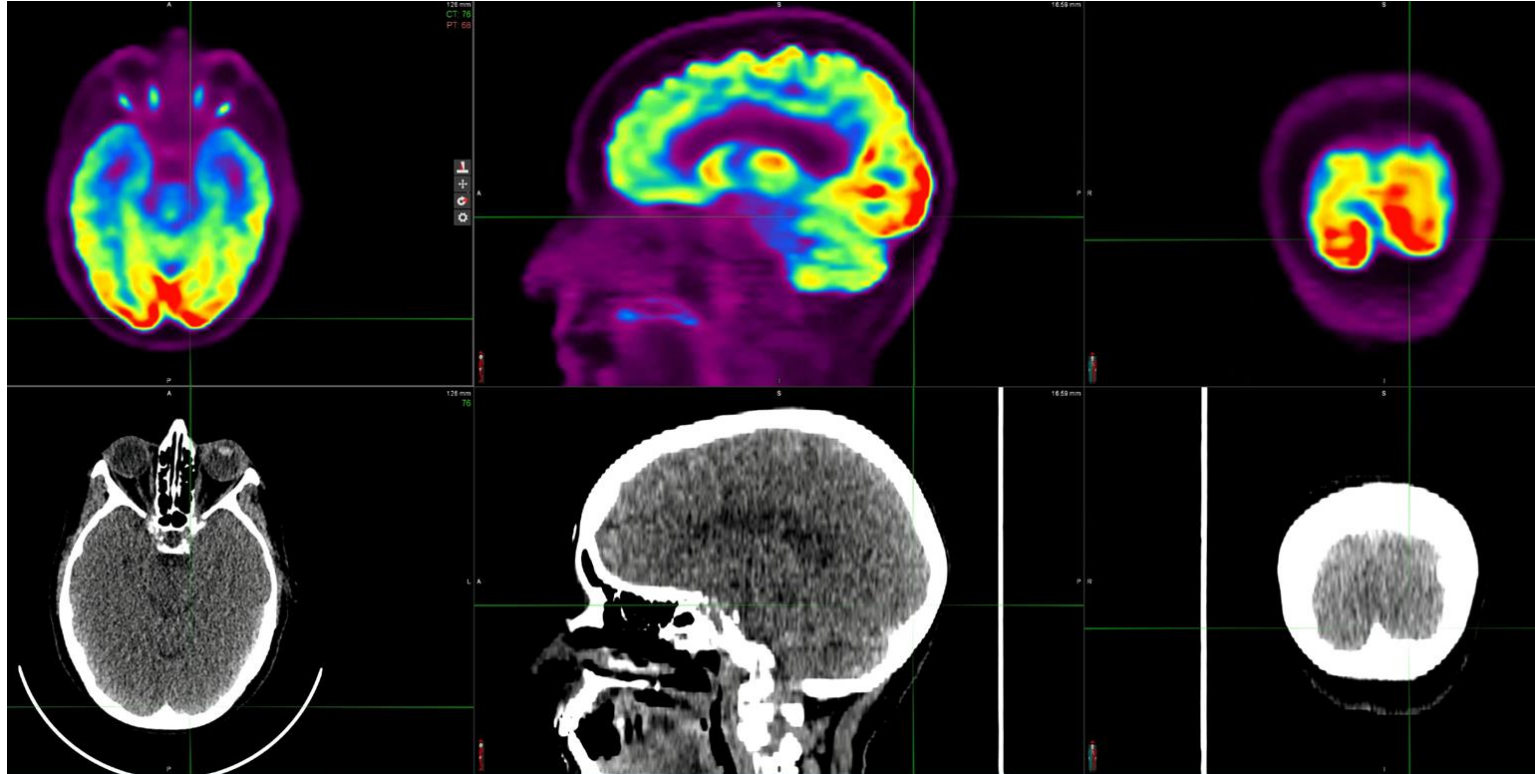


Préparation et précautions

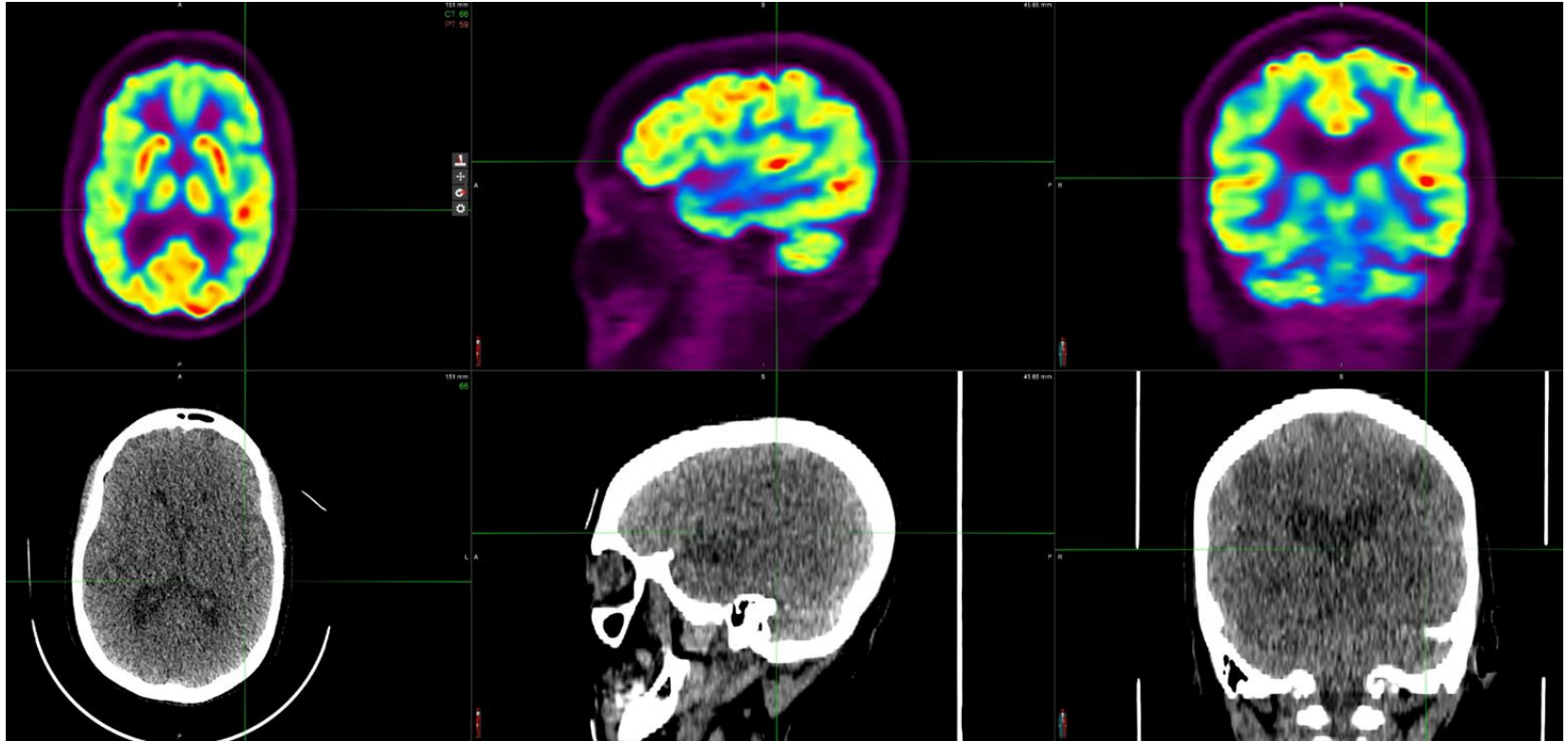
Avant injection et durant la phase d'uptake : **environnement "stable" !**

- Placer l'accès intraveineux au moins 10 min avant l'injection pour permettre l'accommodation
- Le patient doit être placé dans une **pièce calme et faiblement éclairée**. Il doit être assis ou allongé confortablement.
- Un bruit de fond mineur est acceptable et les patients doivent rester éveillés. Les yeux peuvent être ouverts (pièce faiblement éclairée) ou fermés, afin de diminuer la captation du cortex occipital.
- Demander au patient de se détendre, de ne pas parler ni lire et d'éviter les mouvements importants.
- Minimiser l'interaction avec le patient pendant au moins **30 minutes** après l'injection.

Mauvaise préparation - activation aires visuelles



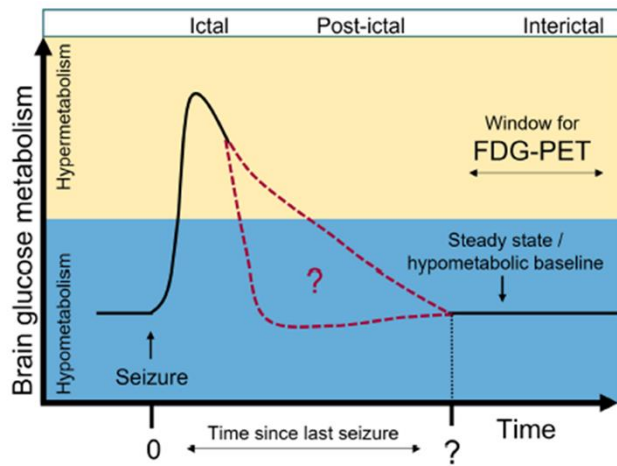
Mauvaise préparation - activation aire auditive primaire



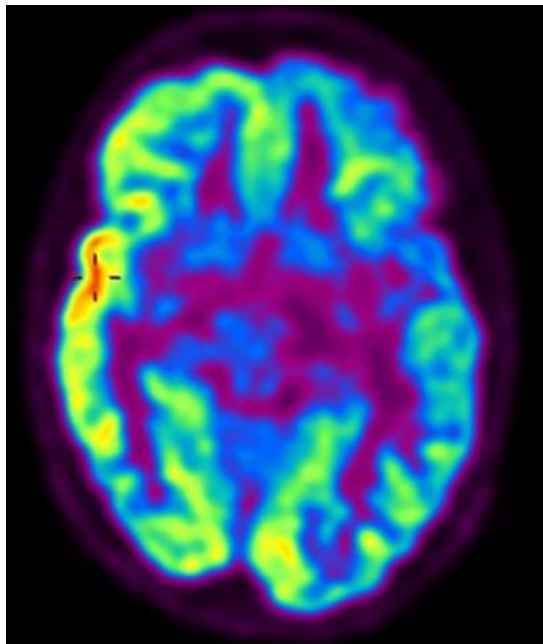
Préparation et précautions

Avant injection et durant la phase d'uptake : environnement "stable" !

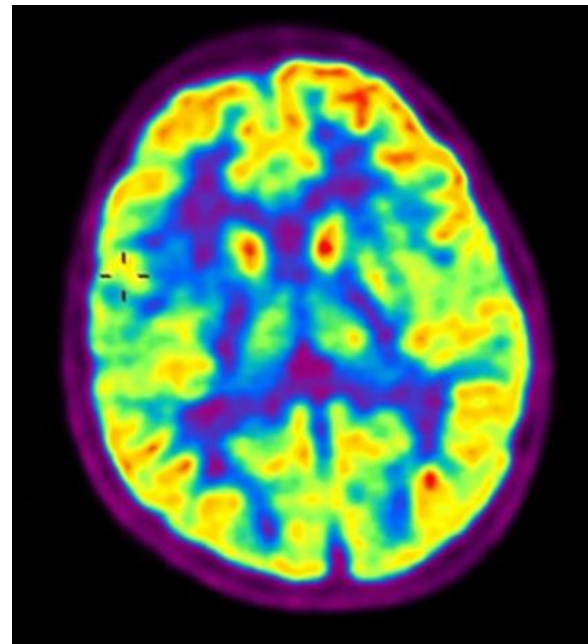
- si bilan d'**épilepsie** : surveillance étroite du patient ! Cette surveillance doit commencer avant l'injection, dès l'arrivée du patient au service, afin de s'assurer que le FDG n'est pas administré à un stade ictal/post-ictal !



De Laat and al. Optimal timing of interictal FDG-PET for epilepsy surgery: A systematic review on time since last seizure. *Epilepsia Open*. 2022 Sep;7(3):512-517.



FDG en phase ictale



en inter-ictal

Préparation et précautions

Sédation :

- parfois nécessaire, surtout pour patients avec capacité limitée à coopérer (enfants, troubles cognitifs ou du comportement, ...)
- administration du sédatif au moins **30 à 40 min** post- injection du FDG, de préférence seulement qq minutes avant l'acquisition (effets du sédatif sur le métabolisme du glucose et donc sur l'absorption du FDG)
- sous surveillance appropriée (saturomètre, pouls...)

Dose injectée

Dose pour les adultes :

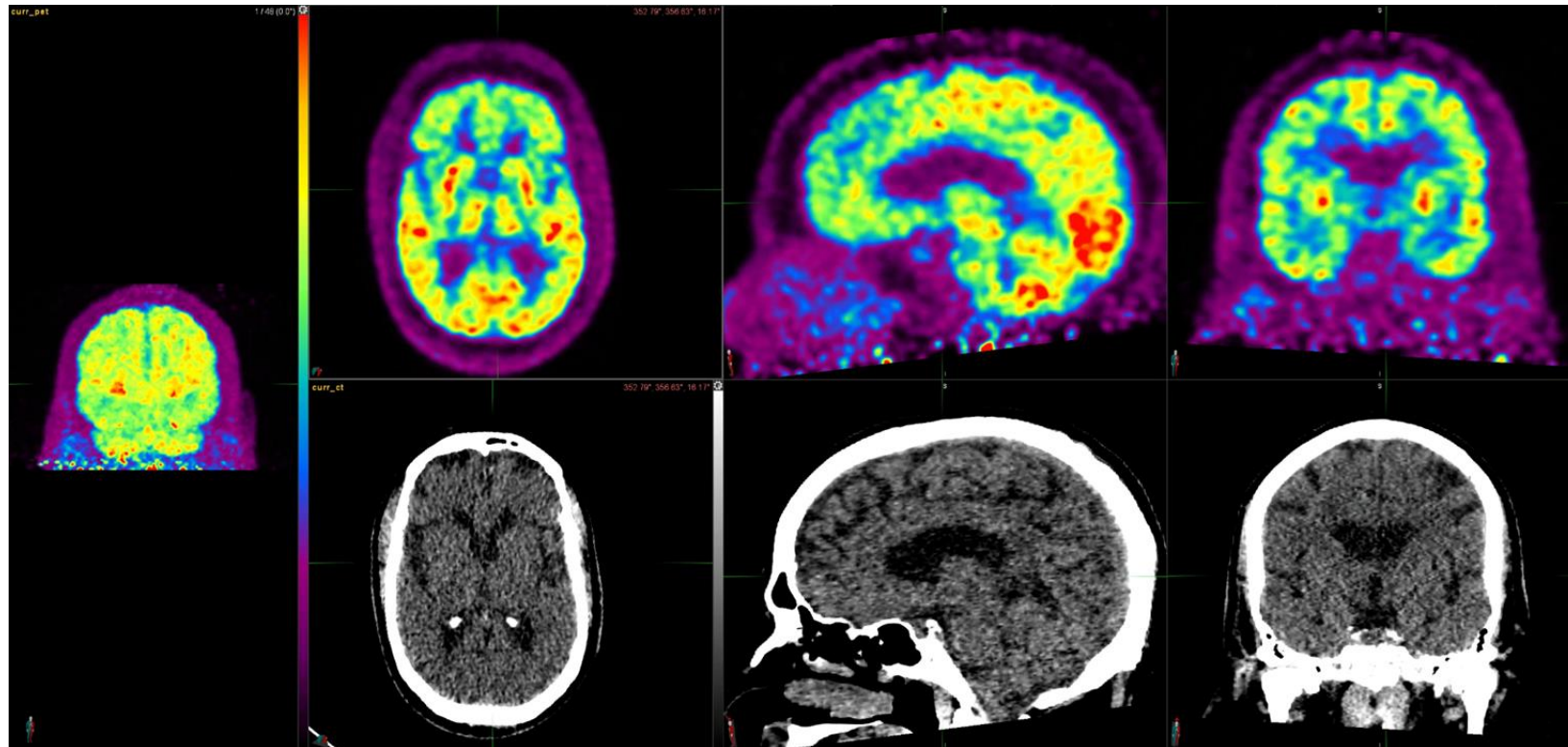
- guidelines : entre 125 - 740 MBq , typiquement **150 MBq** (mais dépendant aussi des caractéristiques de la caméra et du poids du patient)

Dose pour les enfants :

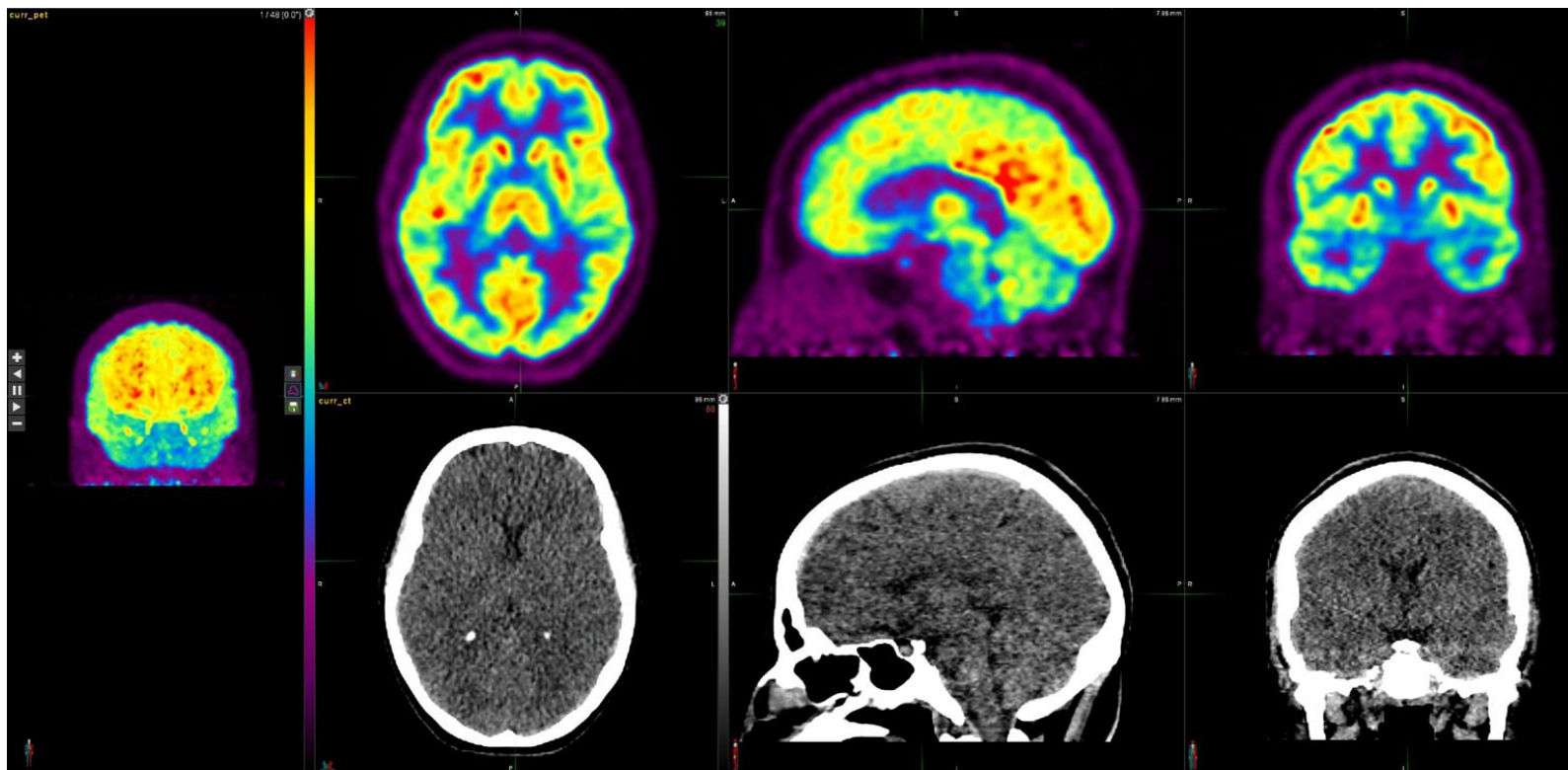
- dosage card : $A[\text{MBq}]_{\text{Administered}} = 14 \times \text{Multiple}$
 - multiple en fonction du poids : *Multiple of Baseline Activity*

Weight kg	Class B	Weight kg	Class B
3	1	32	7.29
4	1.14	34	7.72
6	1.71	36	8.00
8	2.14	38	8.43
10	2.71	40	8.86
12	3.14	42	9.14
14	3.57	44	9.57
16	4.00	46	10.00
18	4.43	48	10.29
20	4.86	50	10.71
22	5.29	52-54	11.29
24	5.71	56-58	12.00
26	6.14	60-62	12.71
28	6.43	64-66	13.43
30	6.86	68	14.00

114 MBq pour 110 kg



170 MBq pour 87 kg



Protocole / image acquisition

Instrumentation : PET/CT ou PET/MR ou plus récent dedicated brain PET



PET/CT



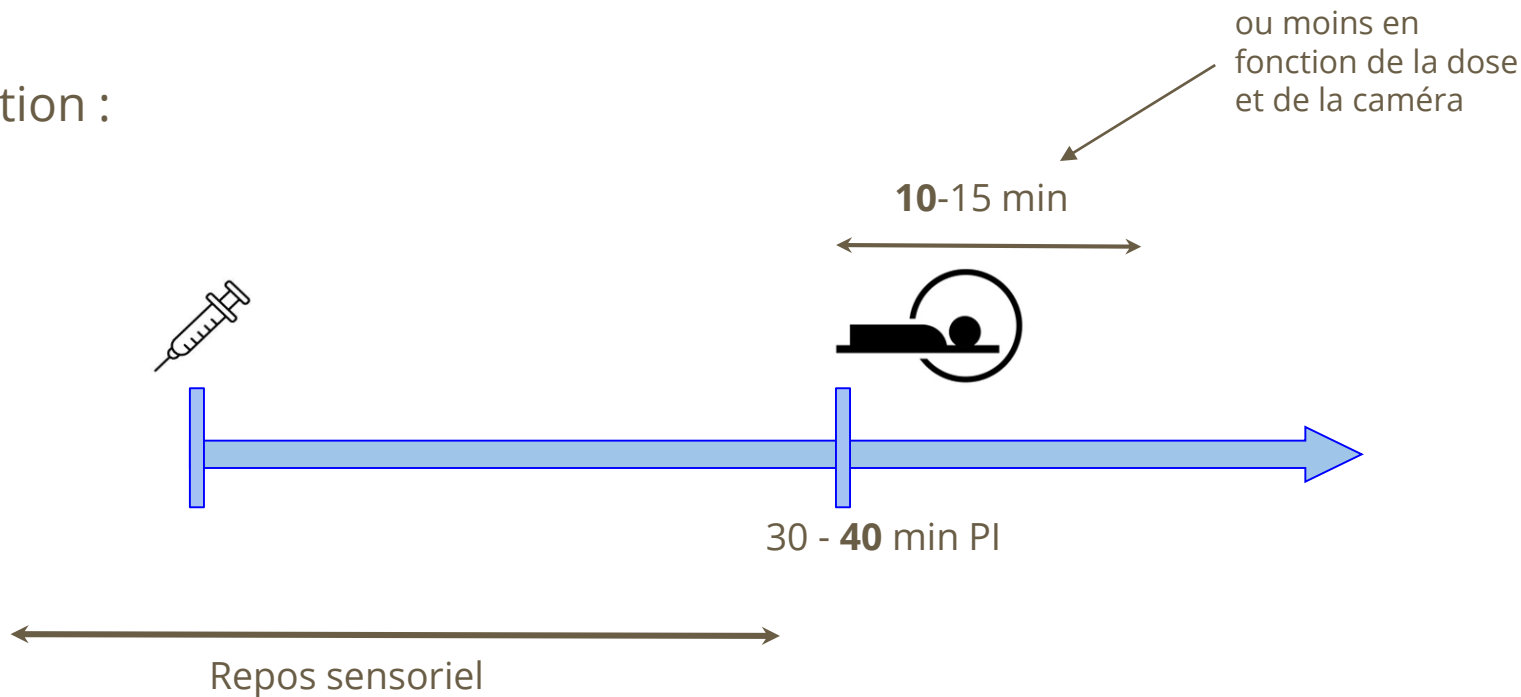
PET/MR



NeuroLF System

Protocole / image acquisition

Acquisition :



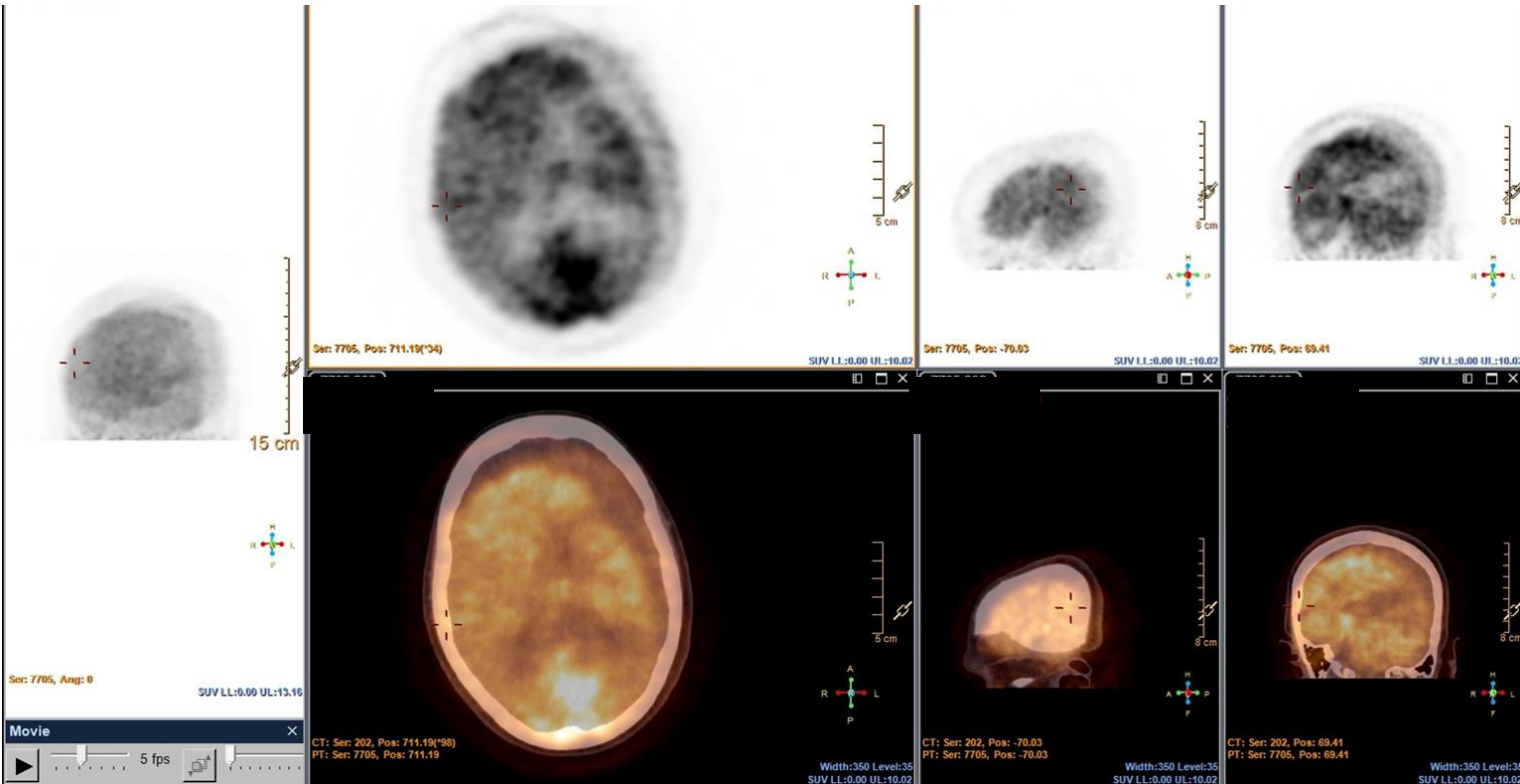
Protocole / image acquisition

Positionnement du patient :

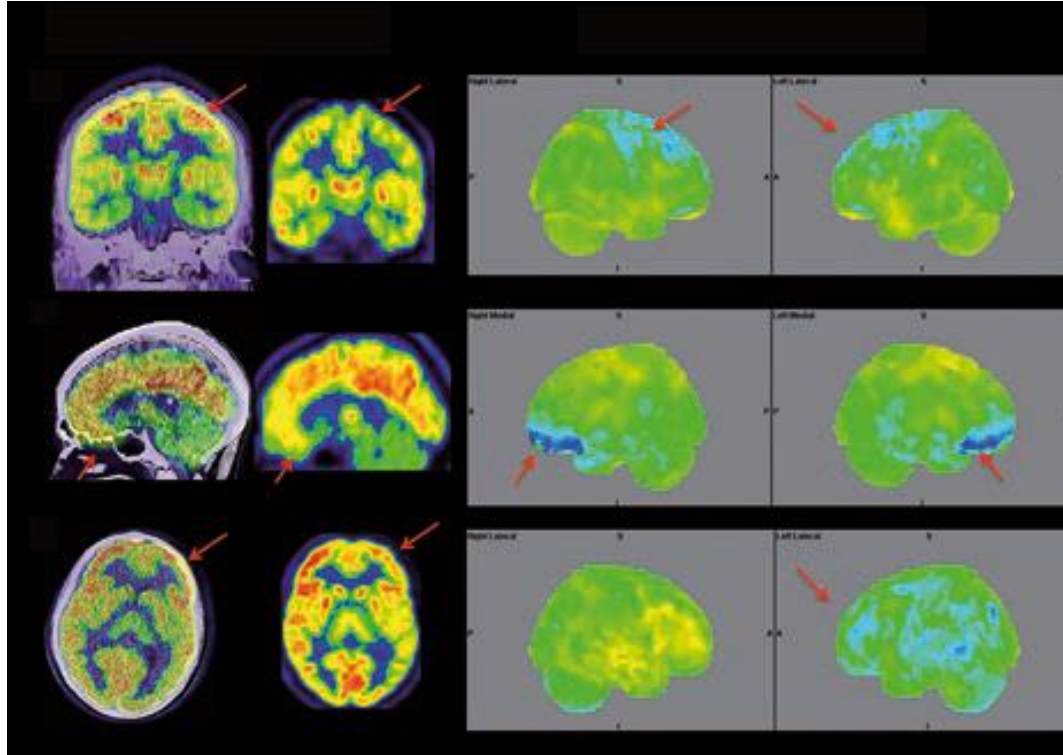
- assurer une fixation sécurée de la tête pour éviter tout mouvement (avec support de tête par exemple)
- bien communiquer avec le patient pour ne pas qu'il bouge, et prévenir le patient de la durée de l'examen

Protocole / image acquisition

Mouvements
lors de
l'acquisition
PET !!



Protocole / image acquisition

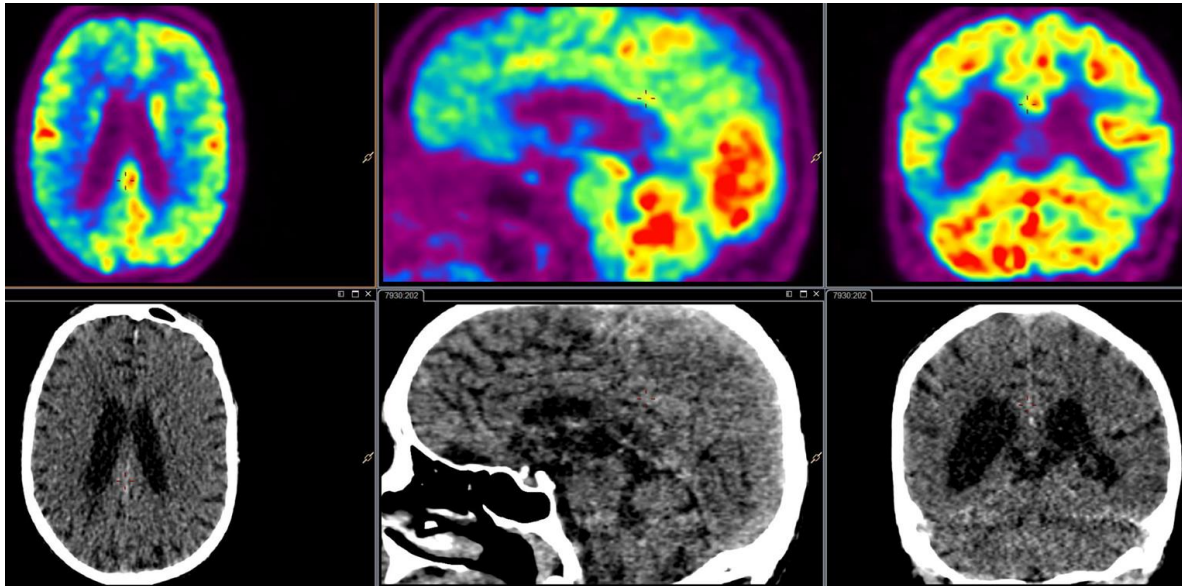


Exemples chez des sujets jeunes et en bonne santé qui ont bougé la tête entre le PET et le CT => mauvais alignement et mauvaise correction d'atténuation !

Analyse

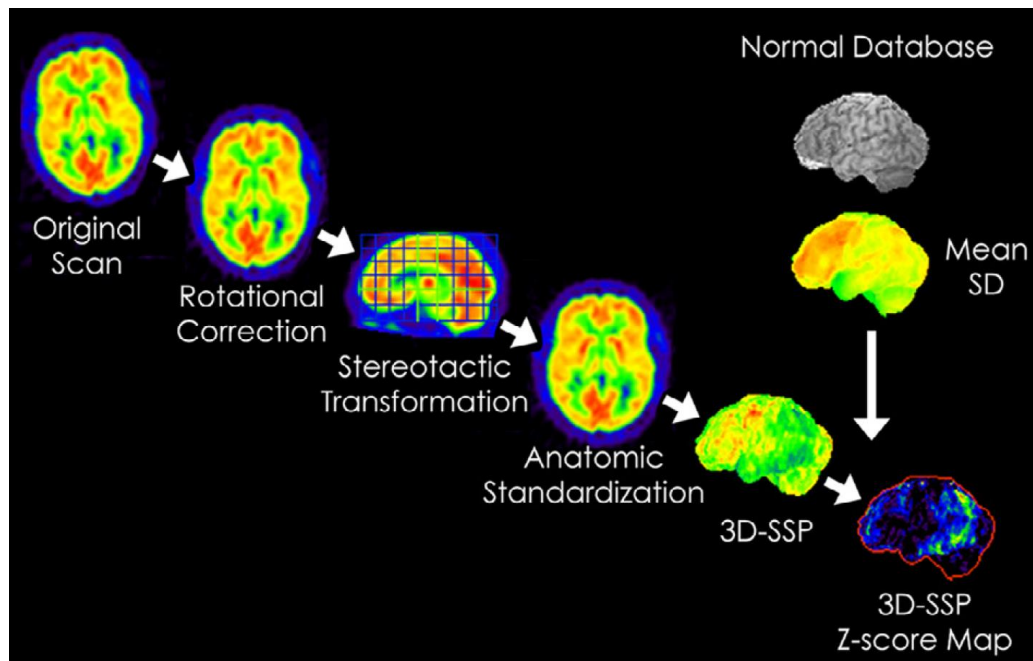
Analyse visuelle

- pattern d'hypométabolisme typique
- degré d'altération (discret ou sévère)



Analyse

complété par une analyse semi-quantitative ou voxel based

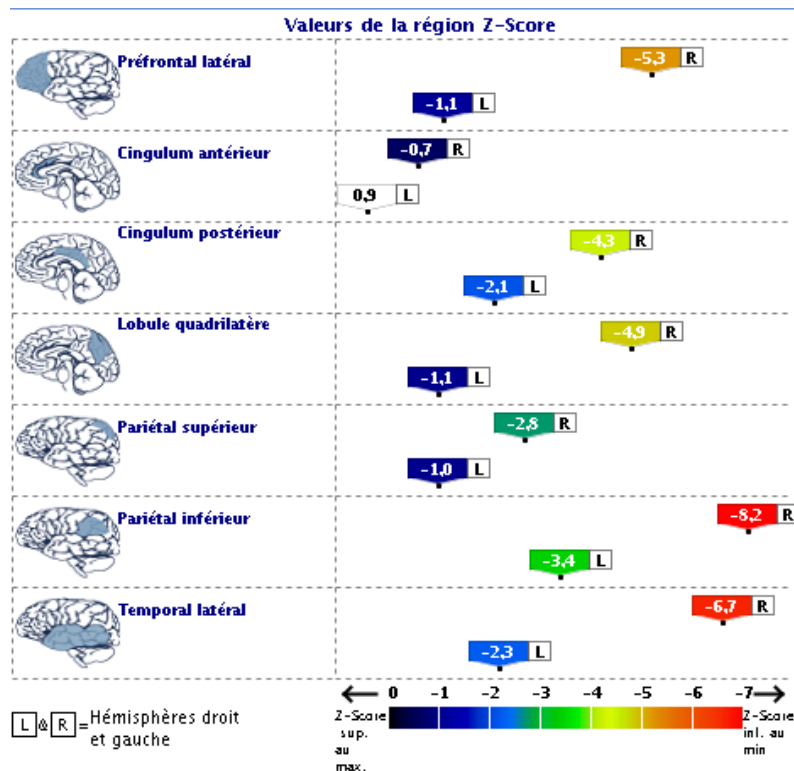


Multiples software :
CortexID, SPM, MIM,
PMOD, Neurostat, ...

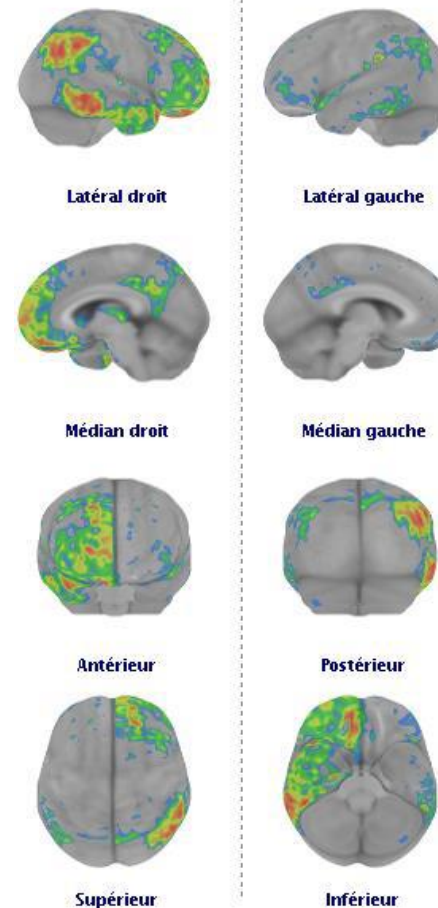
Three-dimensional
Stereotactic Surface
Projections (3D-SSP)

Analyse semi-quantitative - exemple

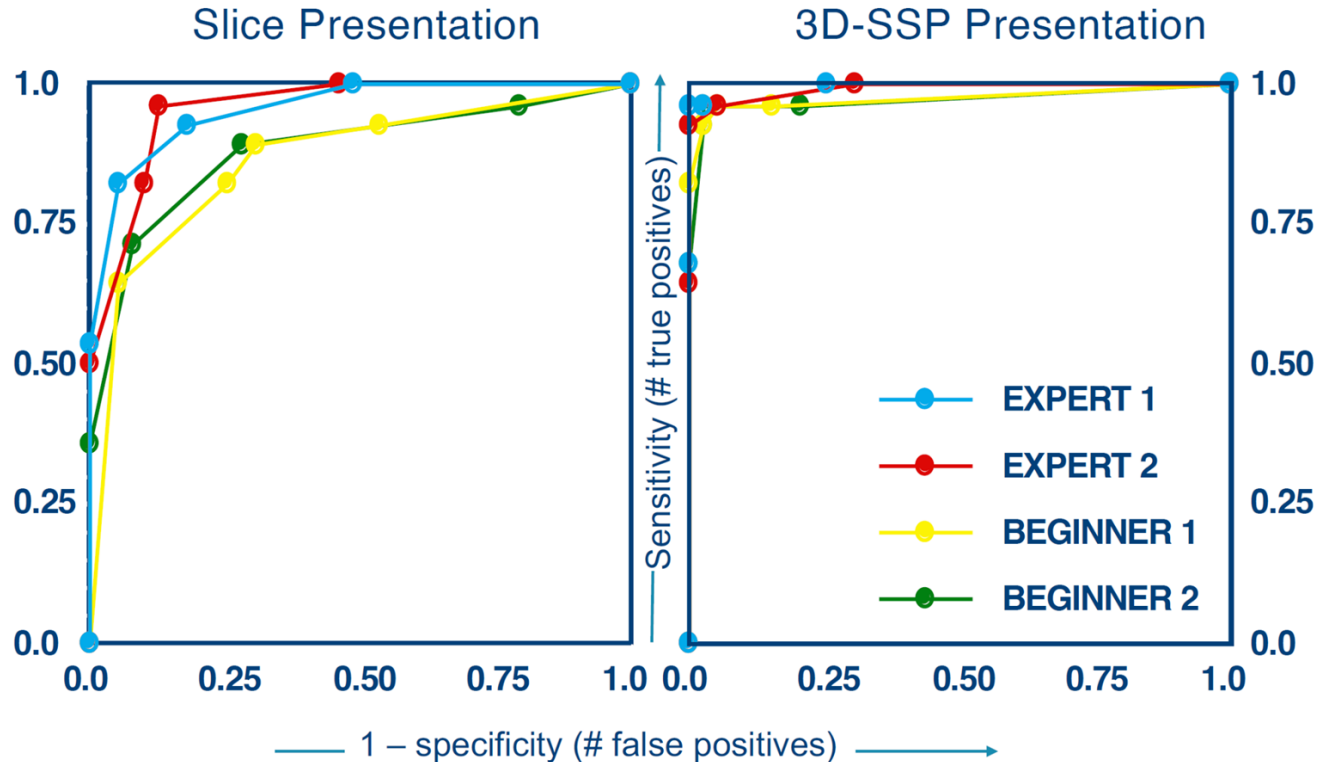
CortexID



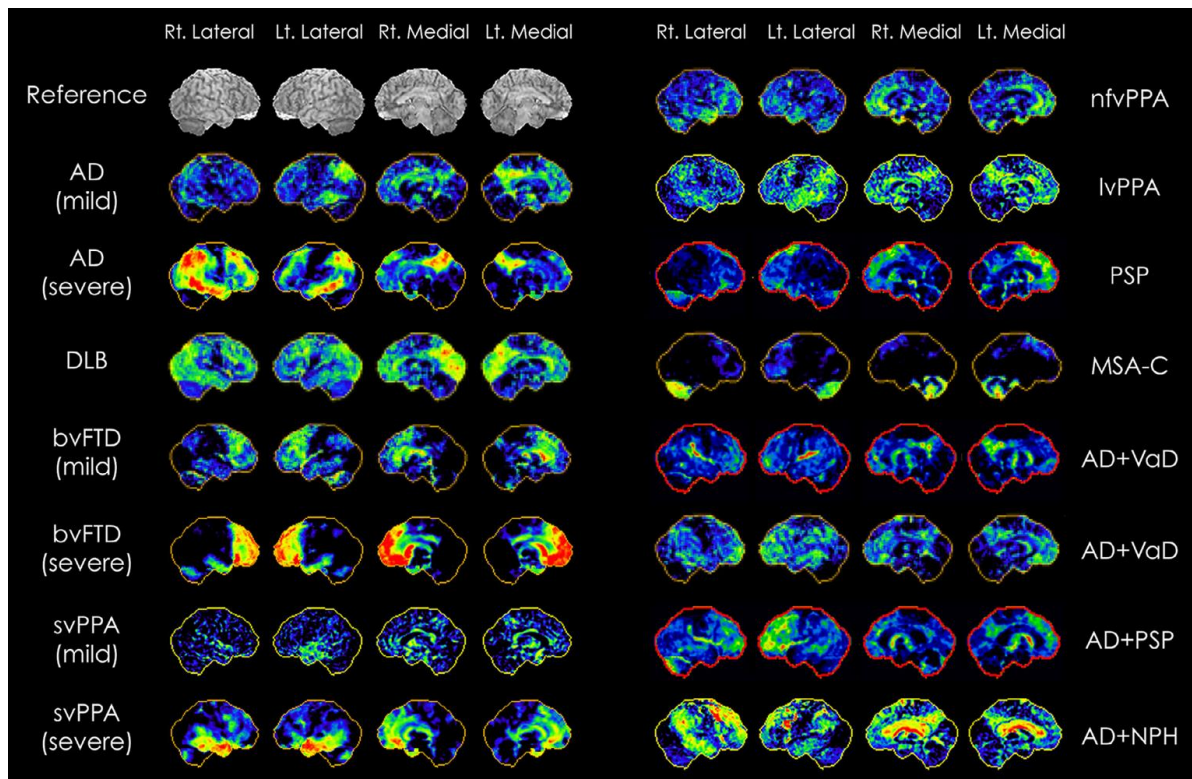
Images Z-Score



Analyse semi-quantitative



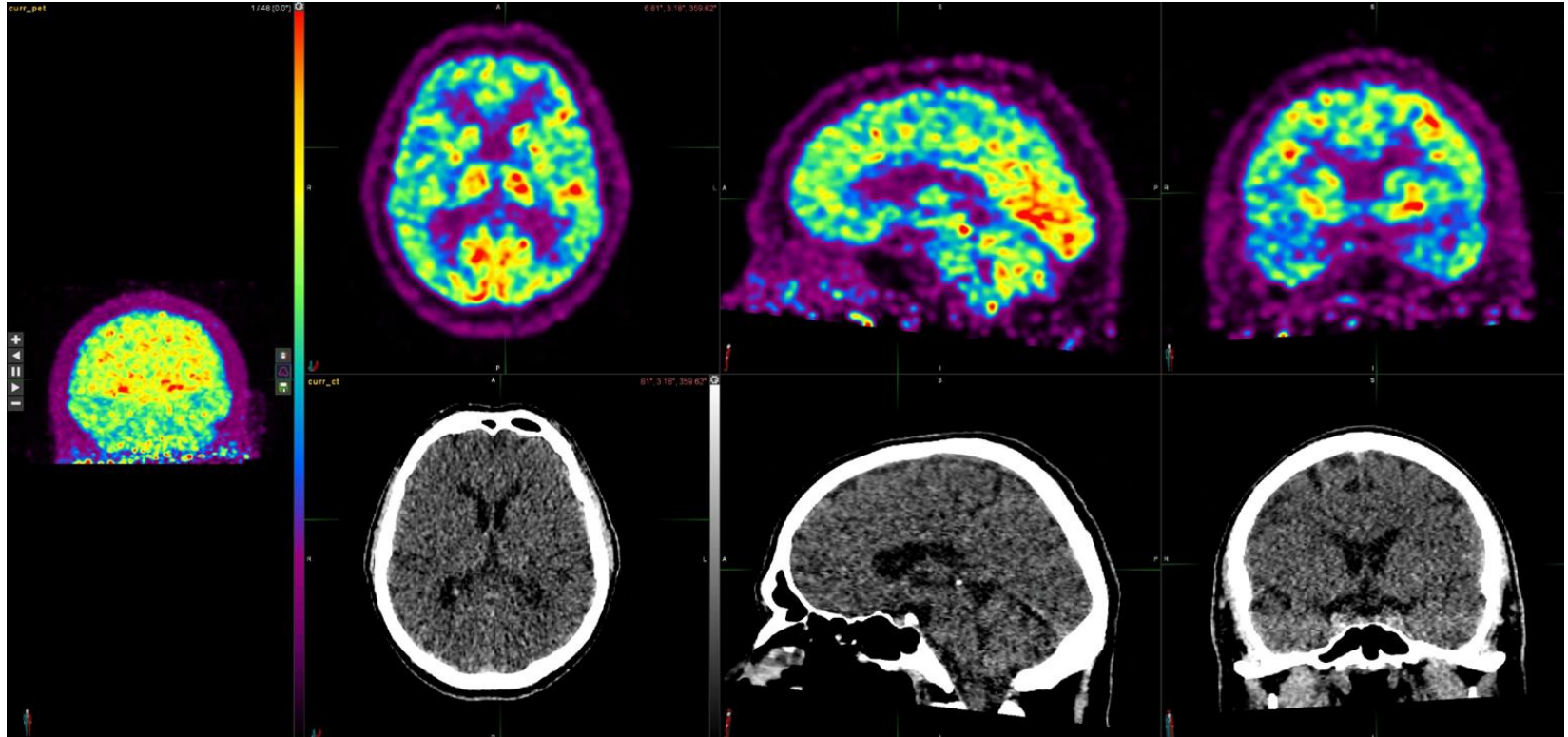
FDG metabolic patterns



Pitfalls

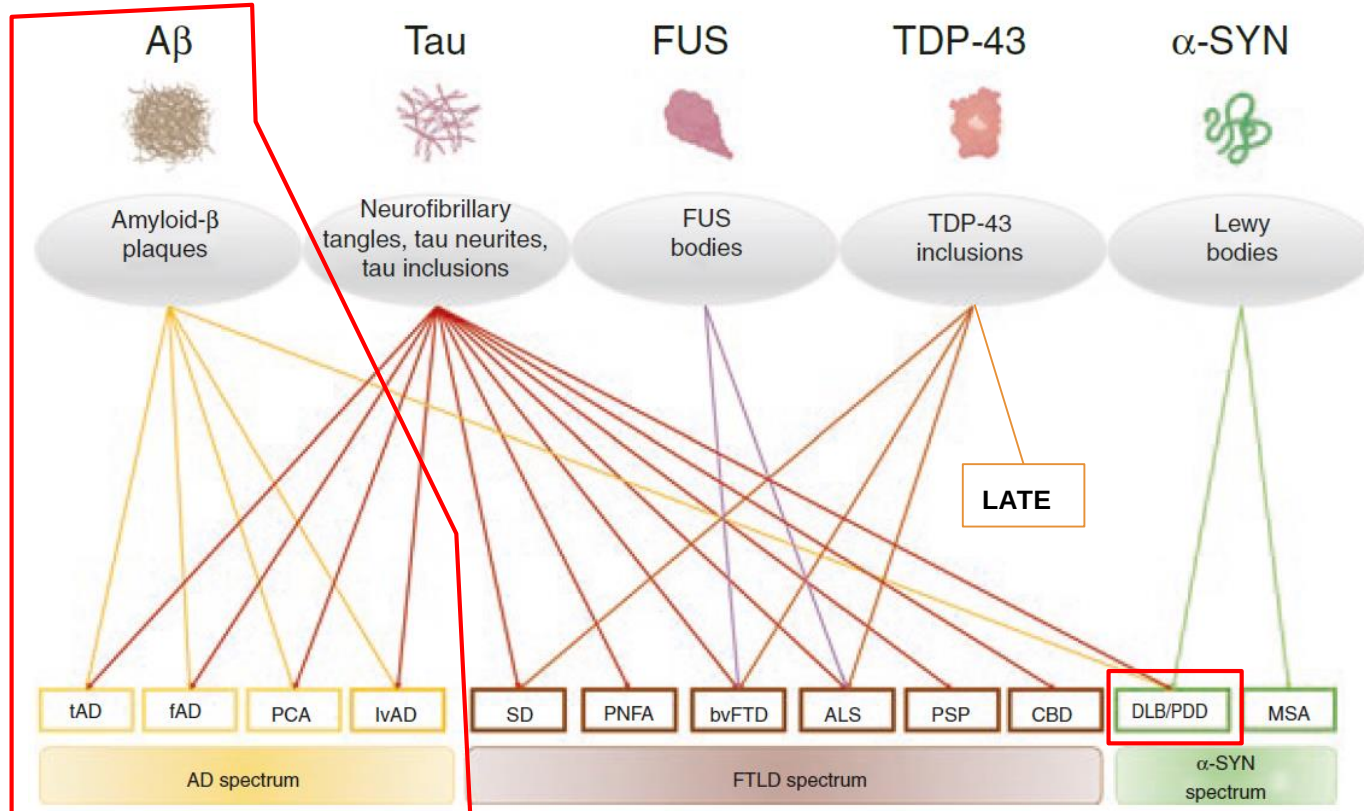
- injection paraveineuse
- mauvaises conditions avec manque de repos sensoriel
- hyperglycémie trop importante
- mouvements ou artéfacts de correction d'atténuation

Injection paraveineuse



PET amyloide

Pathology - Disease - Spectrum



Guidelines

SPECIAL CONTRIBUTIONS

SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Amyloid PET Imaging of the Brain 1.0

Satoshi Minoshima¹, Alexander E. Drzezga² (Cochairs), Henryk Barthel³, Nicolaas Bohnen⁴, Mehdi Djekidel⁵, David H. Lewis⁶, Chester A. Mathis⁷, Jonathan McConathy⁸, Agneta Nordberg⁹, Osama Sabri¹⁰, John P. Seibyl¹¹, Margaret K. Stokes¹², and Koen Van Laere¹³

¹University of Utah, Salt Lake City, Utah; ²University of Cologne, Cologne, Germany; ³University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; ⁴VA Medical Center, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ⁵Yale University, New Haven, Connecticut; ⁶Harborview Medical Center, Seattle, Washington; ⁷University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; ⁸Mallinckrodt, St. Louis, Missouri; ⁹Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁰University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany; ¹¹Institute for Neurodegenerative Disorders, New Haven, Connecticut; ¹²Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; and ¹³University Hospital Leuven, Leuven, Belgium

Received Feb. 22, 2016; accepted Feb. 22, 2016.

COPYRIGHT © 2016 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.

DOI: 10.2967/jnumed.116.174615

Indications

Table 1 Recommend indications of amyloid PET

Amyloid PET imaging is <u>appropriate</u> for
(1) Patients with mild cognitive impairment, in whom clinical uncertainty exists
(2) Patients with a dementia syndrome suggestive of AD, but with an atypical presentation or suspected mixed cause
(3) Patients with early-onset progressive cognitive decline (usually defined as 65 years or less in age)
(4) Patients meeting clinical core criteria for a probable diagnosis of AD when the information on amyloid status is required for management ^a
(5) Patients with a diagnosis of SCD meeting the core clinical criteria for SCD-plus ^a
Amyloid PET imaging is <u>inappropriate</u> for
(6) Determining dementia severity
(7) The study solely based on a positive family history of dementia or presence of APOE ε4
(8) Patients with a cognitive complaint that is unconfirmed by clinical examination
(9) Instead of genotyping for suspected autosomal mutation carriers
(10) Asymptomatic individuals
(11) Nonmedical usage (e.g., legal, insurance coverage, or employment screening)

PET Positron emission tomography, *AD* Alzheimer’s disease, *SCD* Subjective cognitive decline, *APOE* Apolipoprotein E

^aUpdated indications on appropriate use criteria (AUC) for Amyloid PET imaging posited by the Alzheimer's Association and the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging launched in 2013 (Donohue et al. 2017; Johnson et al. 2013a)

Préparation

- bien expliquer la procédure au patient pour sa coopération, parfois membre de la famille nécessaire pour réassurance
- parfois sédation nécessaire (cf FDG)
- pas à jeun et pas d'arrêt de traitement nécessaire
- vider la vessie avant passage sous caméra pour plus de confort

Différents traceurs

Table 2 Recommendations for performing amyloid PET with available radiopharmaceuticals

Compound	Recommended dosage (MBq)	Waiting period (min)	Scan period (min)
¹¹ C-PIB	500	50	20
Florbetapir (¹⁸ F-AV-45, Amyvid) ^a	370	30–50	10
Flutemetamol (¹⁸ F-GE067, VizamyI) ^a	185	60–120	10–20
Florbetaben (¹⁸ F-BAY94-9172, NeuraCeq) ^a	300	45–130	20
NAV4694 (¹⁸ F-AZD-4694)	200	40	30

^aThese three radiopharmaceuticals have been approved by U.S. and the European authorities

Protocole / image acquisition

Positionnement du patient :

- assurer une fixation sécurée de la tête pour éviter tout mouvement (avec support de tête par exemple)
- bien communiquer avec le patient pour ne pas qu'il bouge, et prévenir le patient de la durée de l'examen

Idem FDG

Analyse - Amyloid PET in AD (high NPV)

In vivo detection of amyloid plaques (AD, aAD)

SE = 96% SP = 100% (vs autopsy)

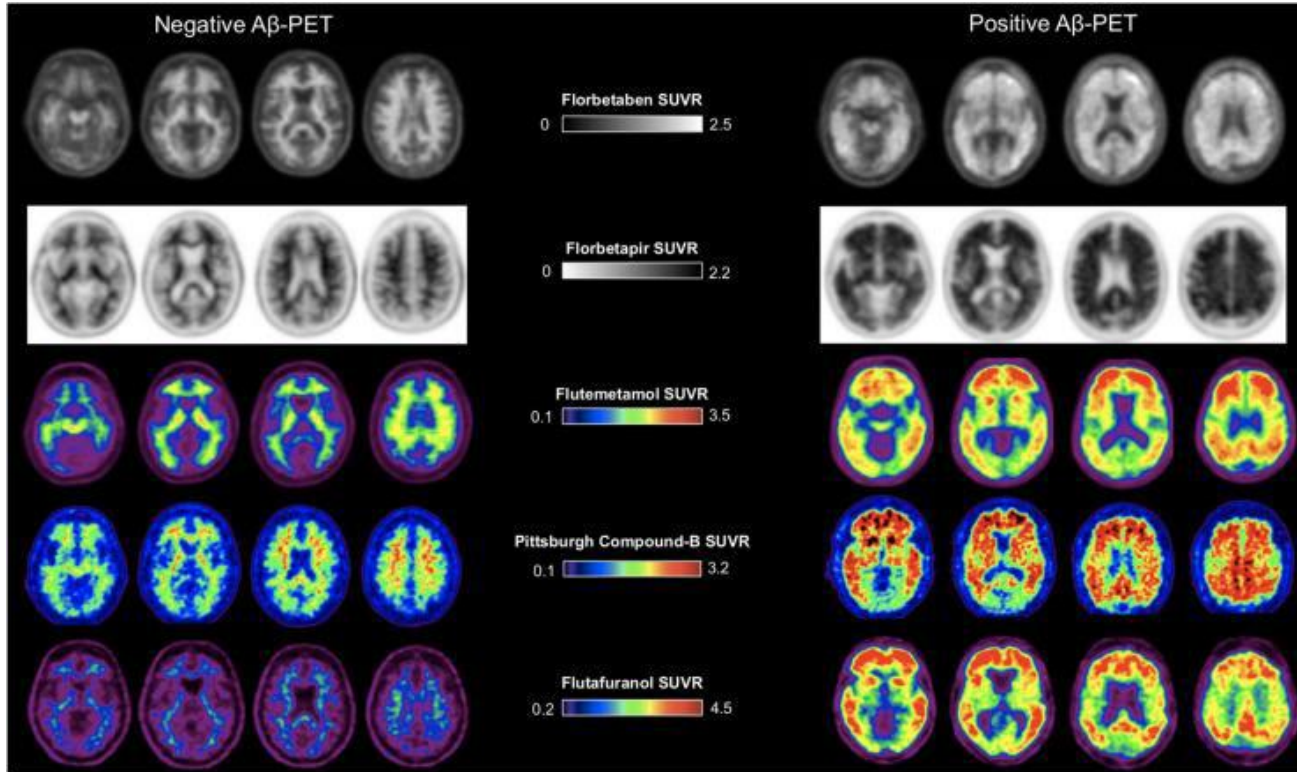
→ change in diagnosis (30%), increase confidence, change management (60%)

No DD between amyloid + disorders

10-44% of cognitively normal people 50-90 y are amyloid +

Not correlated to AD symptomatology

Amyloid PET tracers



Analyse

- visuelle en premier
- semi-quantitative
 - SUVr, score centiloide...

Conclusion

Conclusion

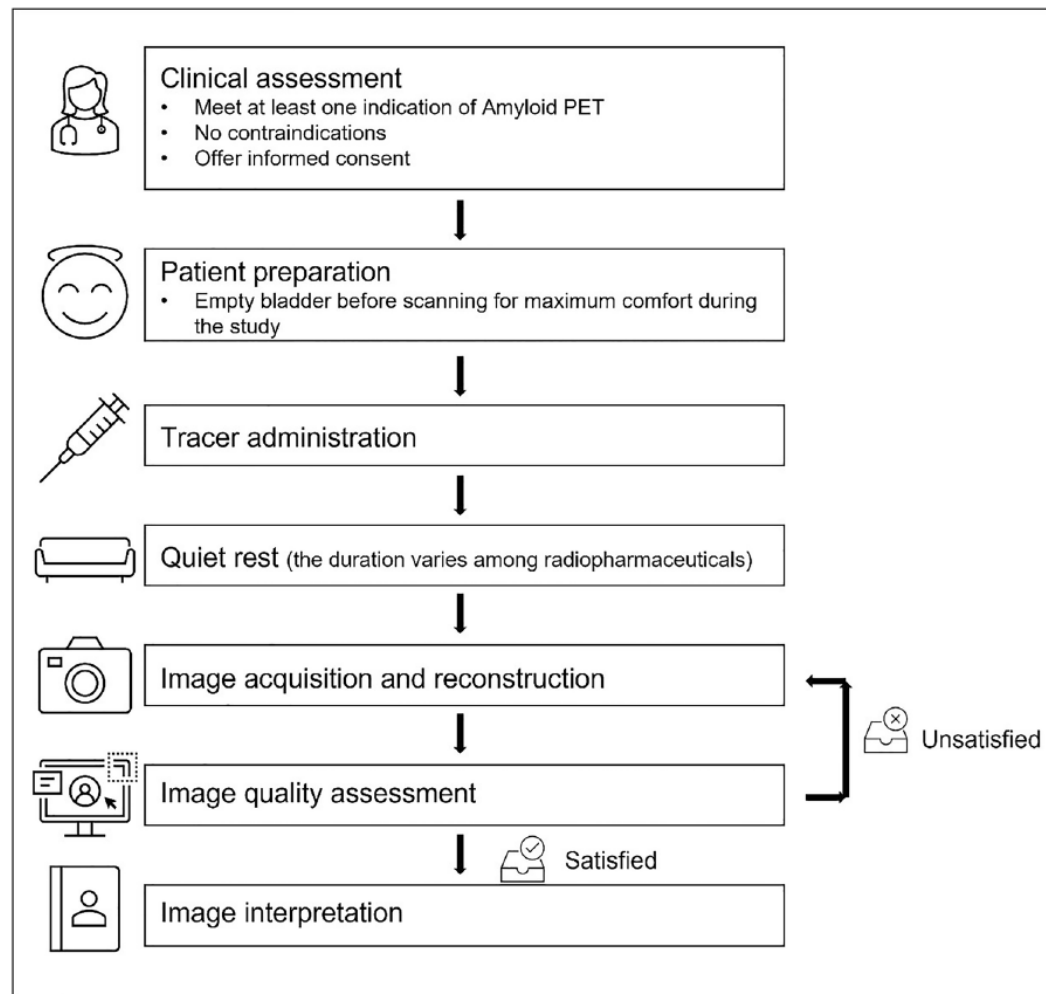
- Nombreux traceurs disponibles dans le DD des démences, mais principalement le FDG
- Attention à la préparation des patients et aux conditions d'acquisition

Merci pour votre attention



amelie.castiaux@hubruelles.be

Flowchart



Original Investigation

May 19, 2015

Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia A Meta-analysis

Willemijn J. Jansen, MSc¹; Rik Ossenkoppele, PhD^{2,3,4,5}; Dirk L. Knol, PhD⁶; [et al](#)

[» Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

JAMA. 2015;313(19):1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668

Prevalence at 50y (CN) : 10%

Prevalence at 90y (CN) : 44%

Association Between Elevated Brain Amyloid and Subsequent Cognitive Decline Among Cognitively Normal Persons

Michael C. Donohue, PhD; Reisa A. Sperling, MD, MMSc; Ronald Petersen, MD, PhD; Chung-Kai Sun, MS;
Michael W. Weiner, MD; Paul S. Aisen, MD; for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

2017

