



CLASES DE MEDICINA NUCLEAR CURSO 2019-2020

Emilia Rodeño Ortiz de Zárate

Servicio de Medicina Nuclear - Hospital Universitario de Cruces.
Profesor Asociado de la Universidad del País Vasco.
Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco.

Marzo 2020



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Emilia Rodeño Ortiz de Zárate
Profesora Asociada de medicina Nuclear de la UPV.
Servicio Medicina Nuclear. 2019
Hospital Universitario Cruces .Baracaldo. Vizcaya

DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

RECUERDA MIS OLVIDOS,

OLVIDA QUE NO RECUERDO,

ABRÁZAME Y SONRÍO,

PORQUE SONRÍO PORQUE TE QUIERO



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Los cambios en la histopatología del cerebro, en la estructura y función cerebral preceden a los signos y síntomas de la enfermedad de Alzheimer muchos años.
- La neurodegeneración en la EA se estima que comienza 20-30 años antes de que las manifestaciones clínicas de la enfermedad se hagan evidentes.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

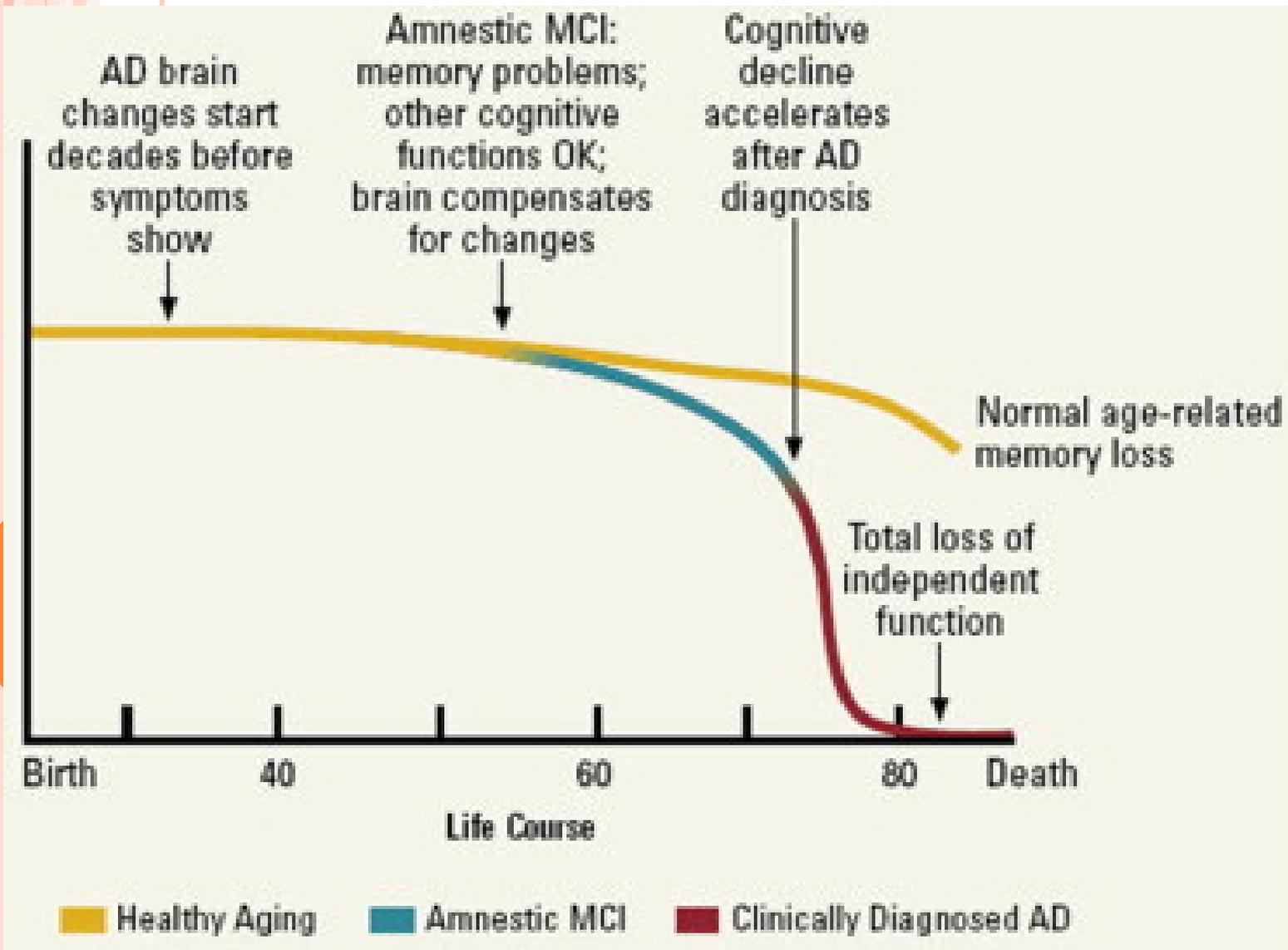
- Biomarcadores que sean sensibles a los sutiles cambios cerebrales que ocurren antes del comienzo de los síntomas .
- Hay una transición abrupta en el declinar cognitivo entre el estadio preclínico y el estadio precoz de la EA.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- El declinar cognitivo gradual en el estadio preclínico alcanza un punto de inflexión que da inicio a la pérdida de las habilidades cognitivas, que es el distintivo de la EA clínica.
- Esta relativamente rápida pérdida de habilidades cognitivas es lo que constituye la alerta para los familiares y, ya en este punto, la enfermedad se precipita.





ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Patología.

Depósito de Oligómeros de beta amloide extracelular.

Ovillos Neurofibrilares: proteína tau hiperfosforilada, intracelular

Lesiones vasculares

Inflamación de la microglía

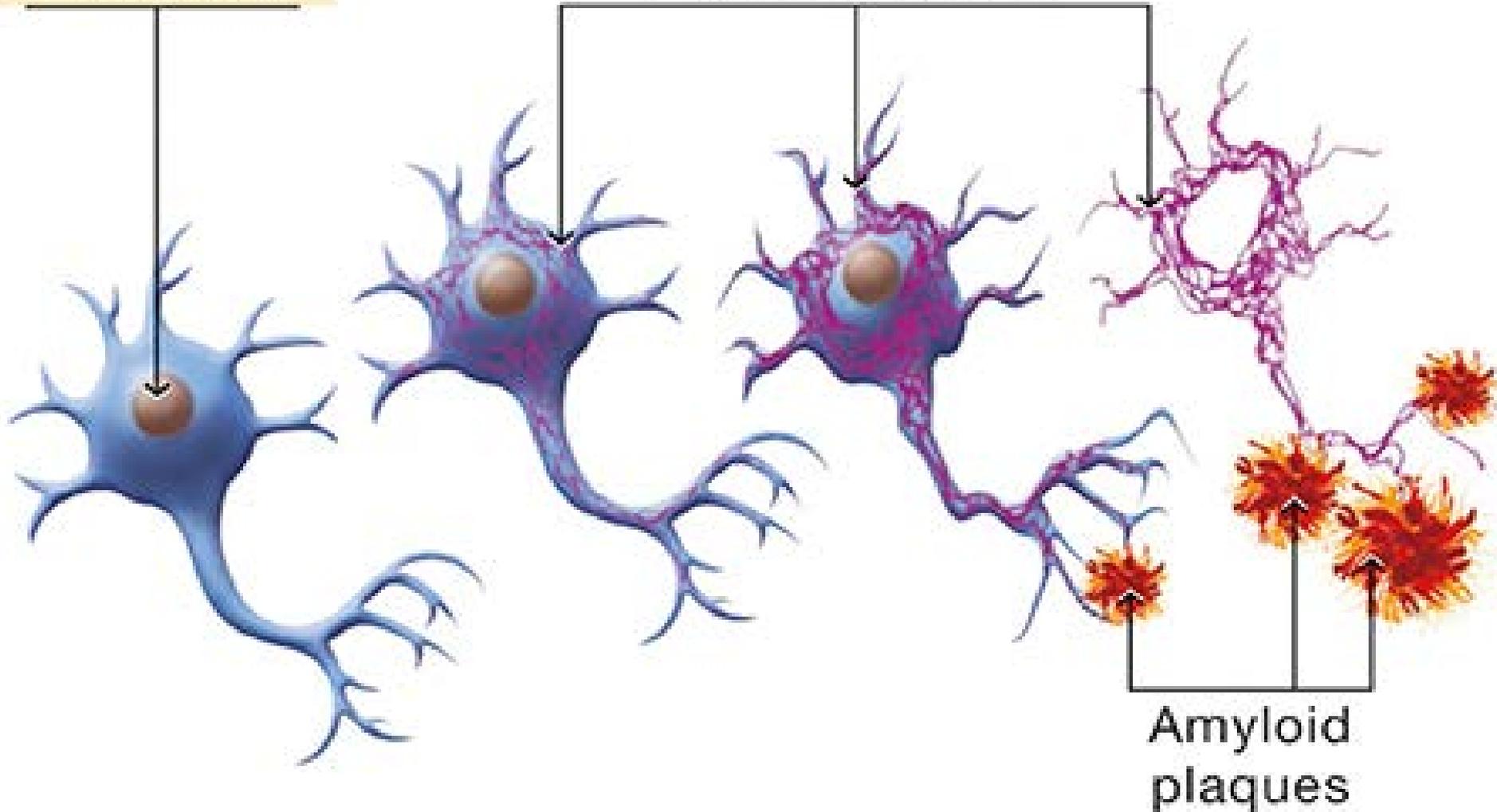
Alteración en Oxidación

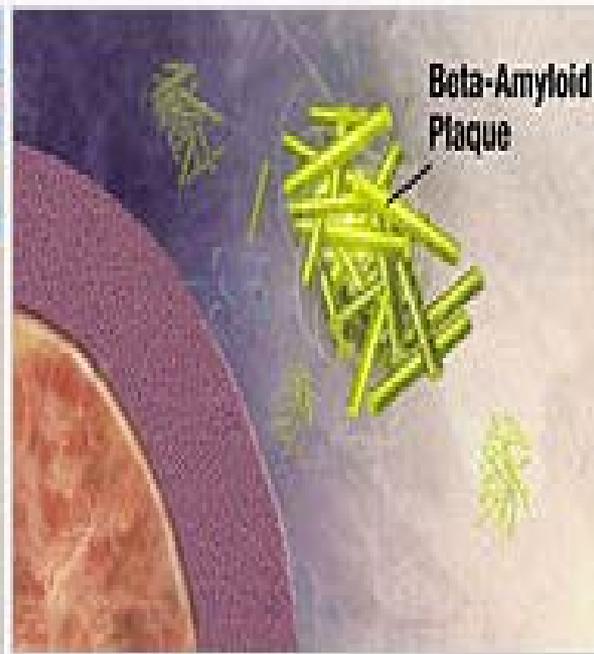
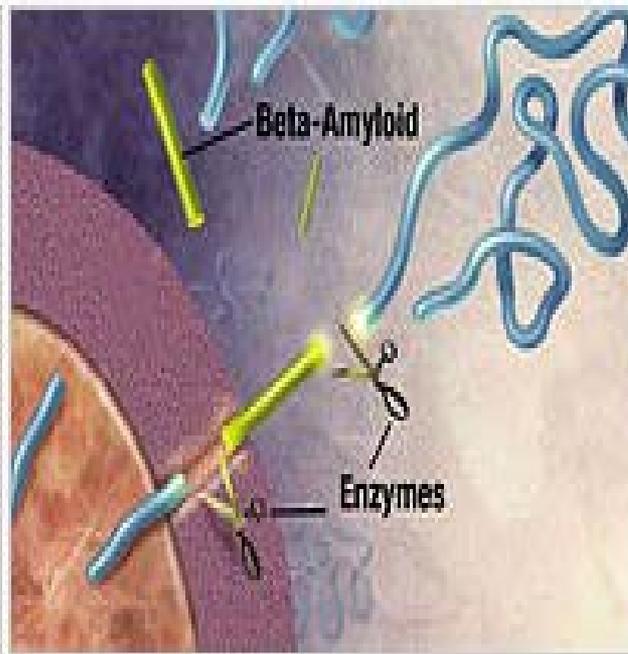
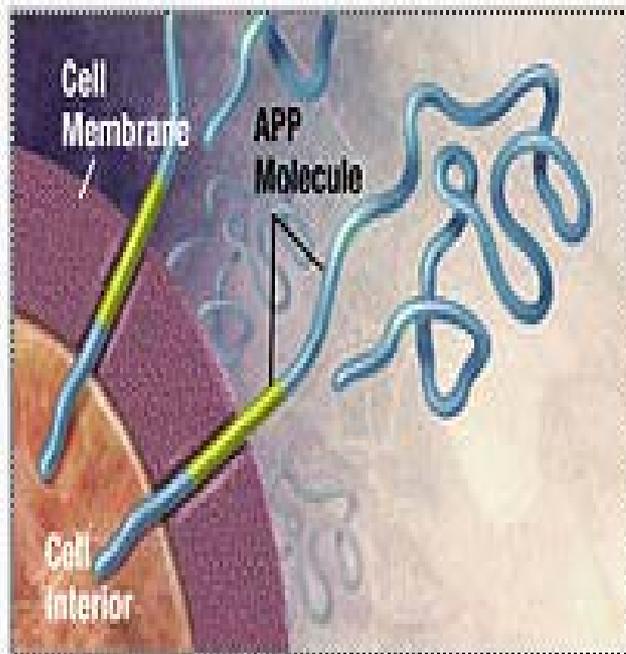




APP gene
mutation

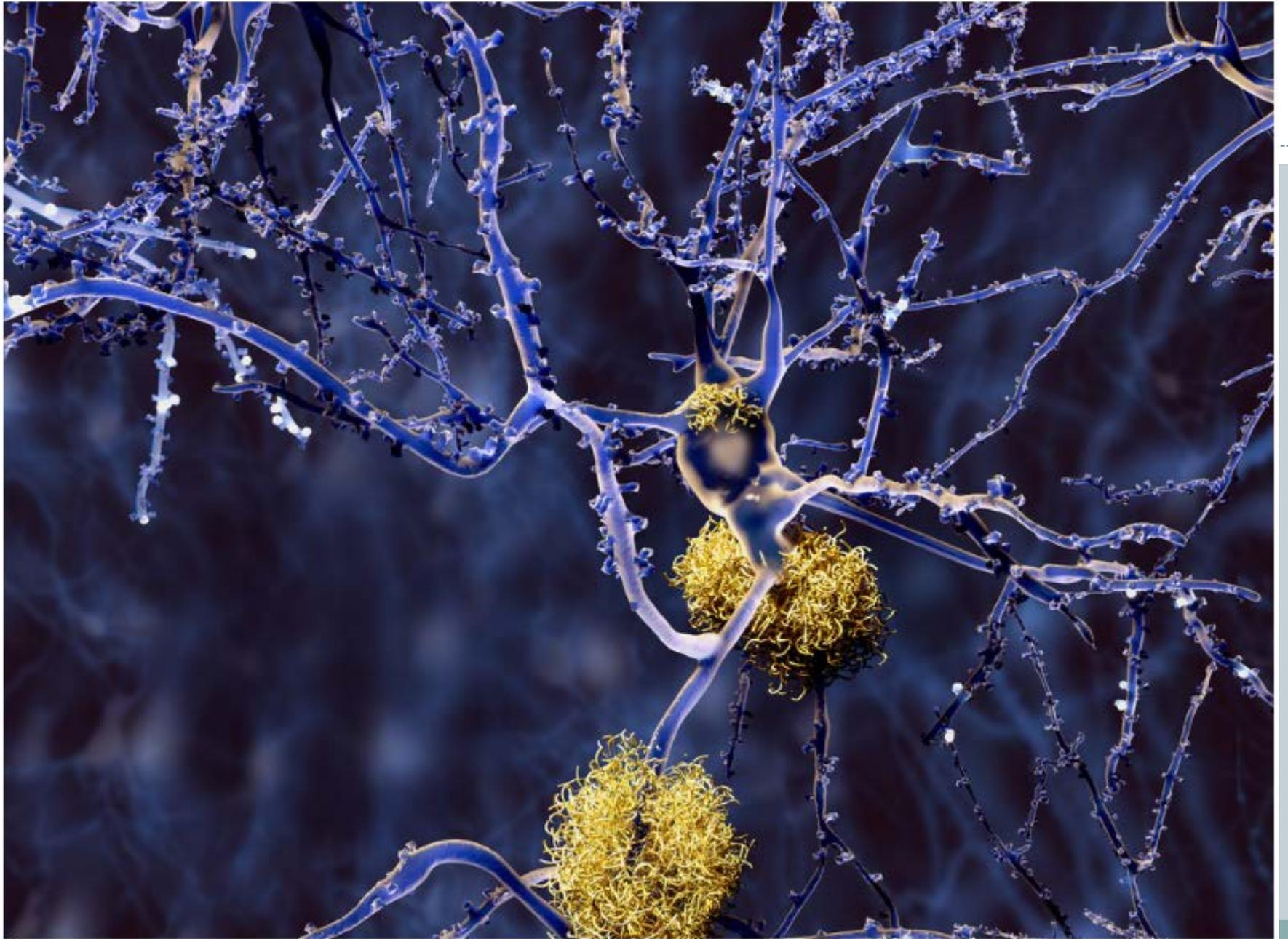
Neurofibrillary tangles
(Tau aggregates)





Enzymes act on the APP (amyloid precursor protein) and cut it into fragments. The beta-amyloid fragment is crucial in the formation of senile plaques in AD.





Alzheimer's Disease

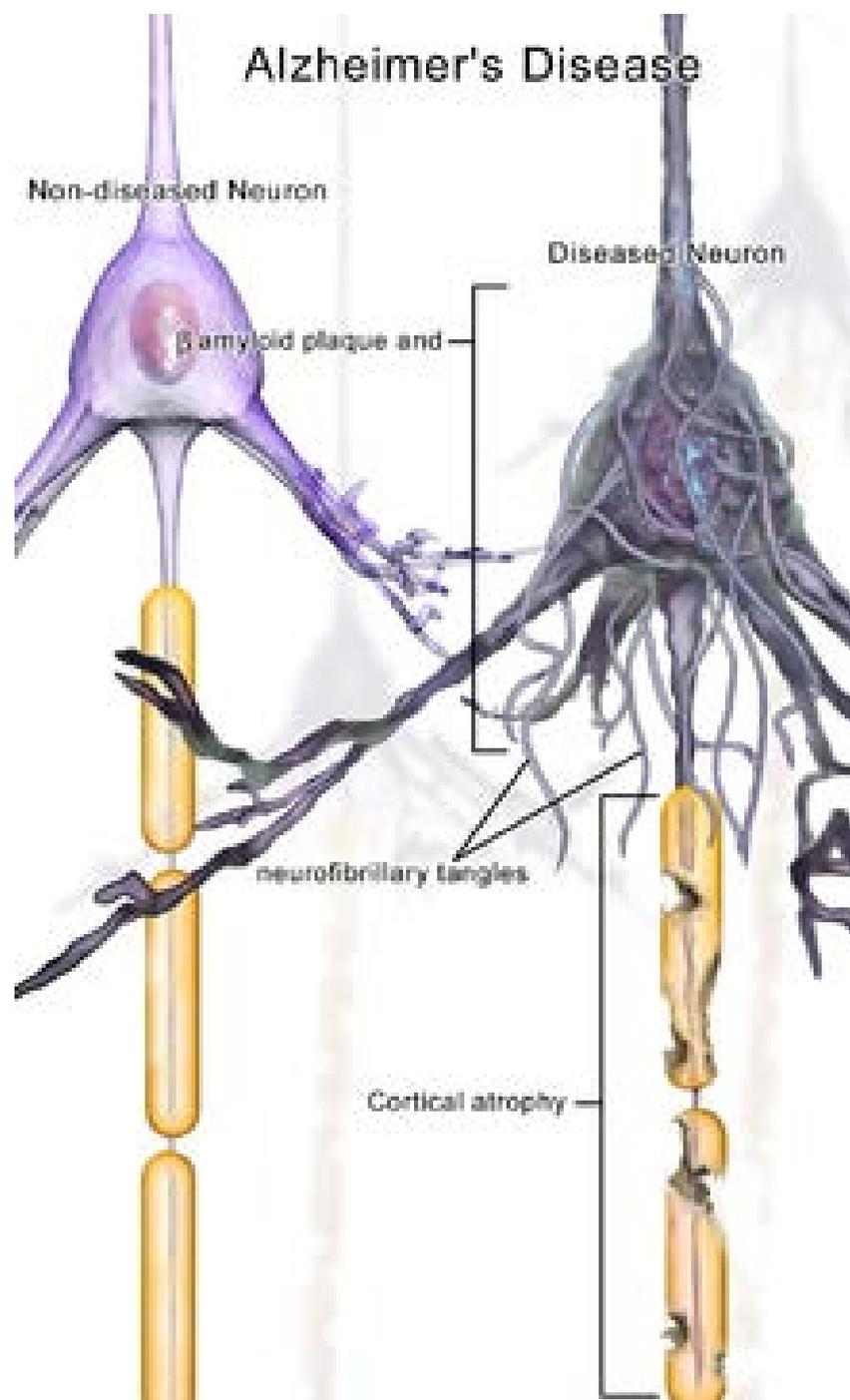
Non-diseased Neuron

Diseased Neuron

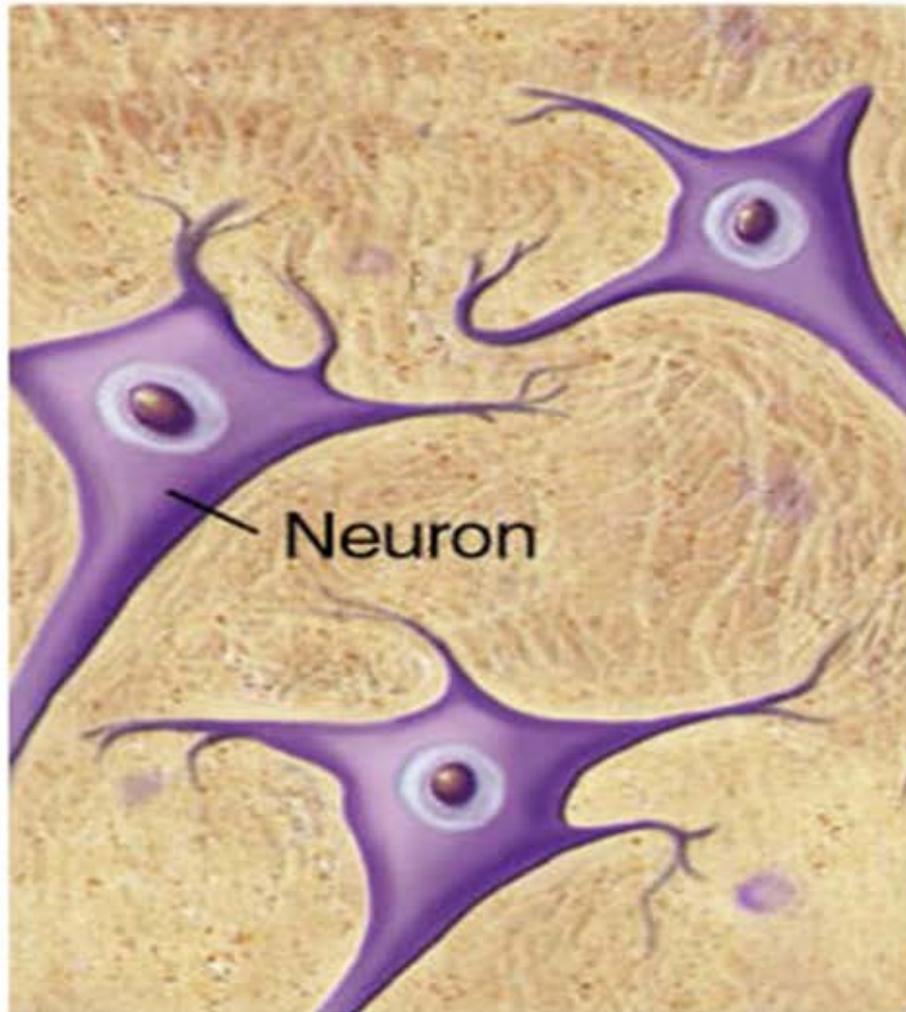
β amyloid plaque and

neurofibrillary tangles

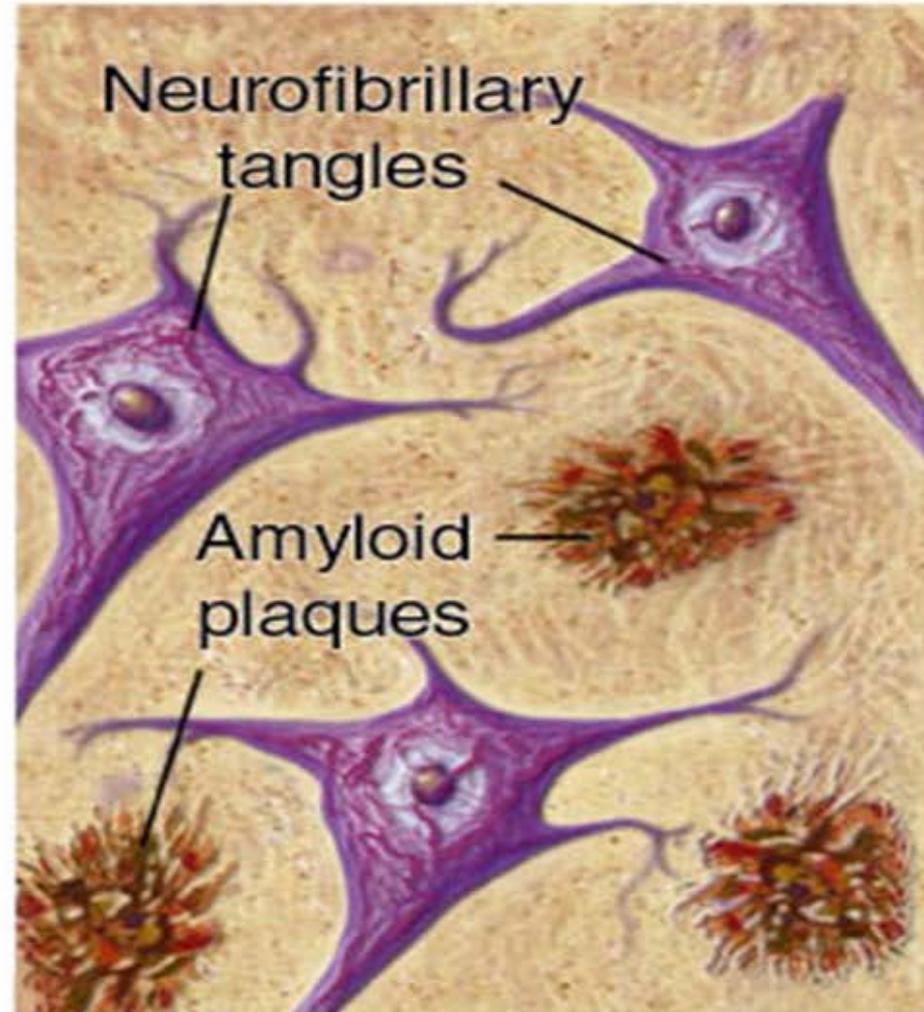
Cortical atrophy

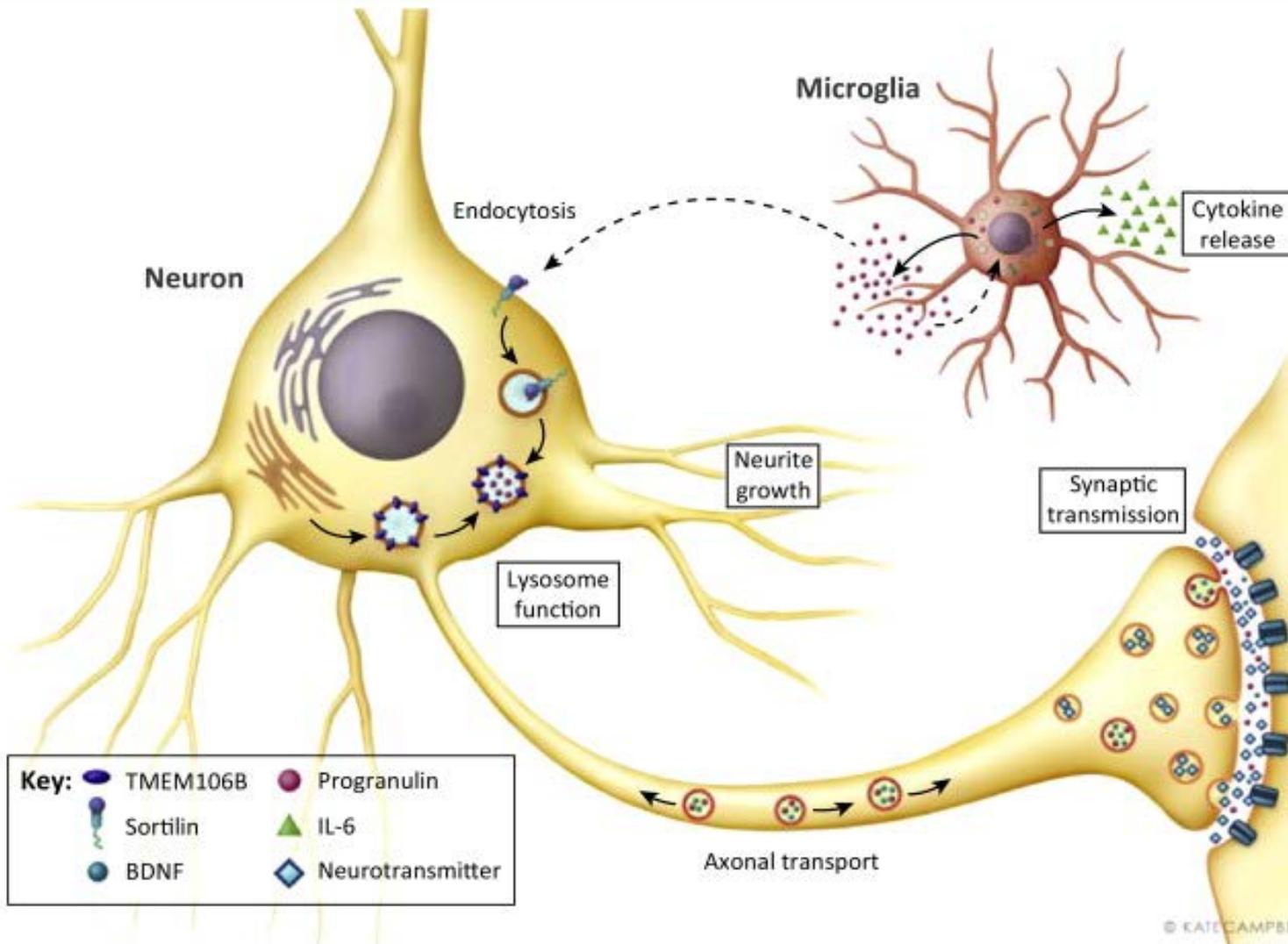


Normal



Alzheimer's





© KATE CAMPBELL, CA

TRENDS in Neurosciences

PET scans can stage Alzheimer's disease in living people

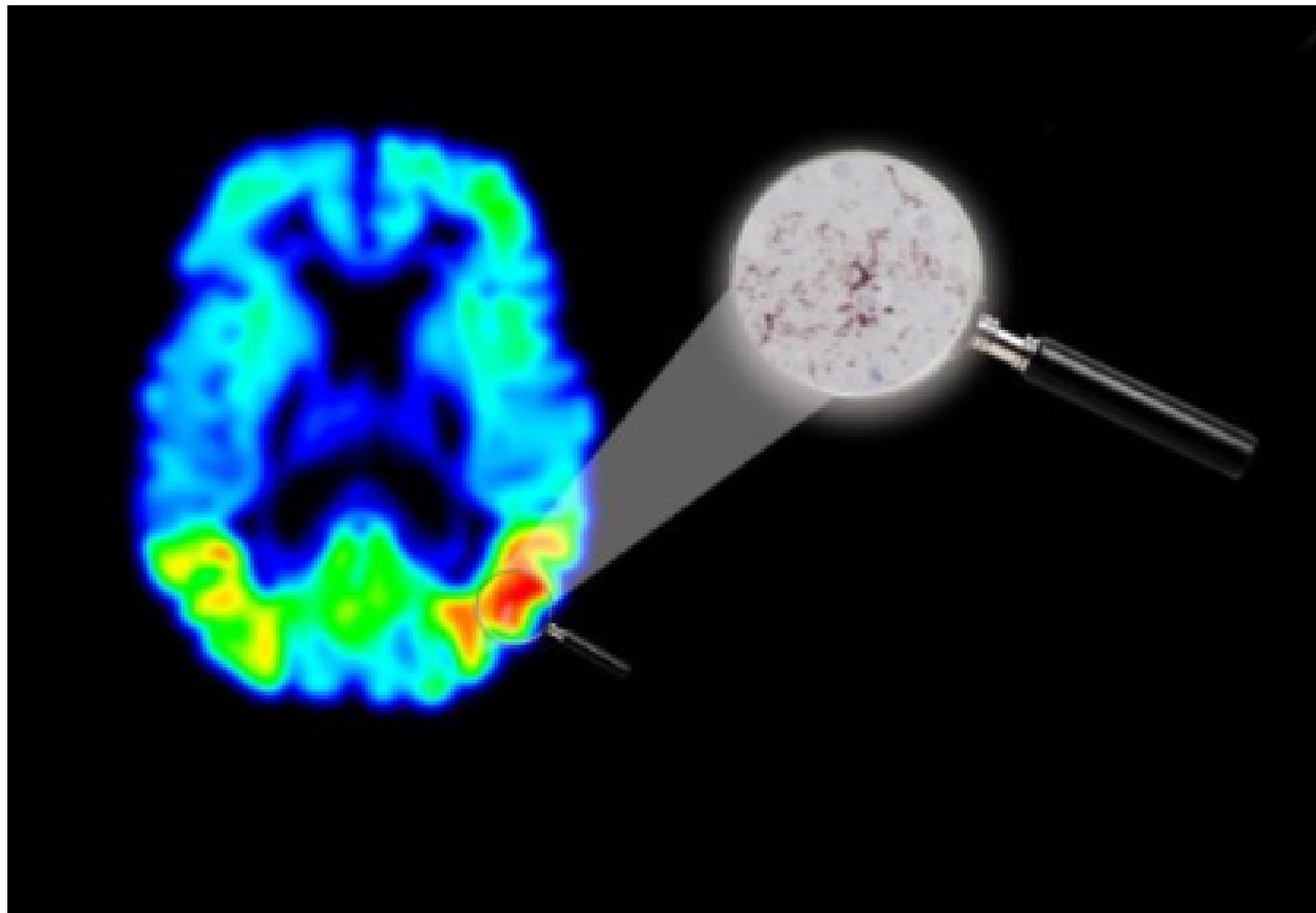
By Jessica Hall on March 8, 2016 at 11:00 am | [3 Comments](#)

236
shares



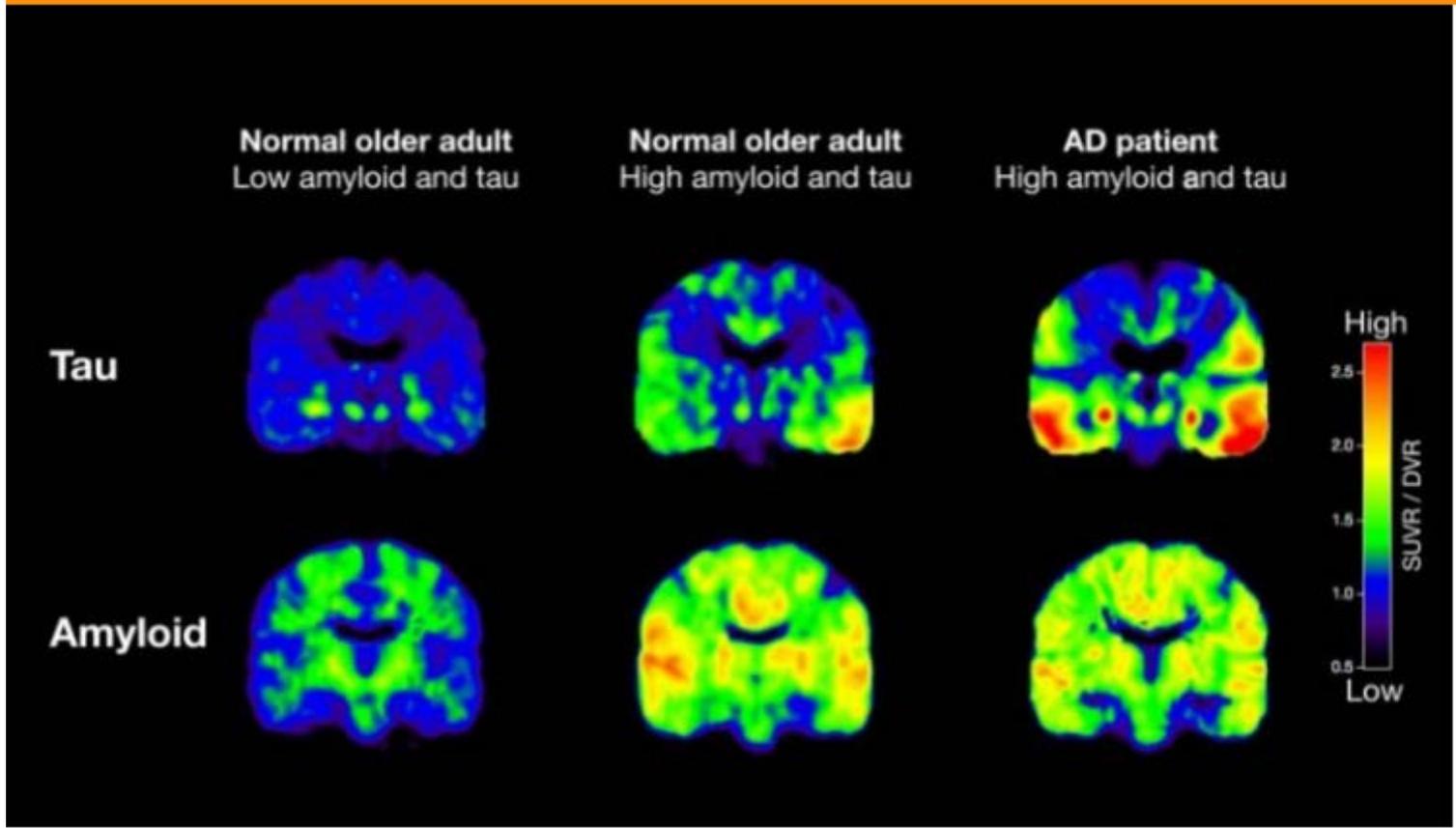
Alzheimer's is a disease of protein aggregation. Amyloid-beta ($A\beta$) protein fibrils are terrible little fragments of protein that tangle up in Gordian knots, like earbud cords stuffed hastily in your pocket, and they build up and form creeping, spreading structures





The brain of an Alzheimer's patient in a tau PET image. Red indicates the areas with the highest concentration of the tau protein. In the magnifying glass, a microscope enlargement showing the dark red streaks and islands of tau.



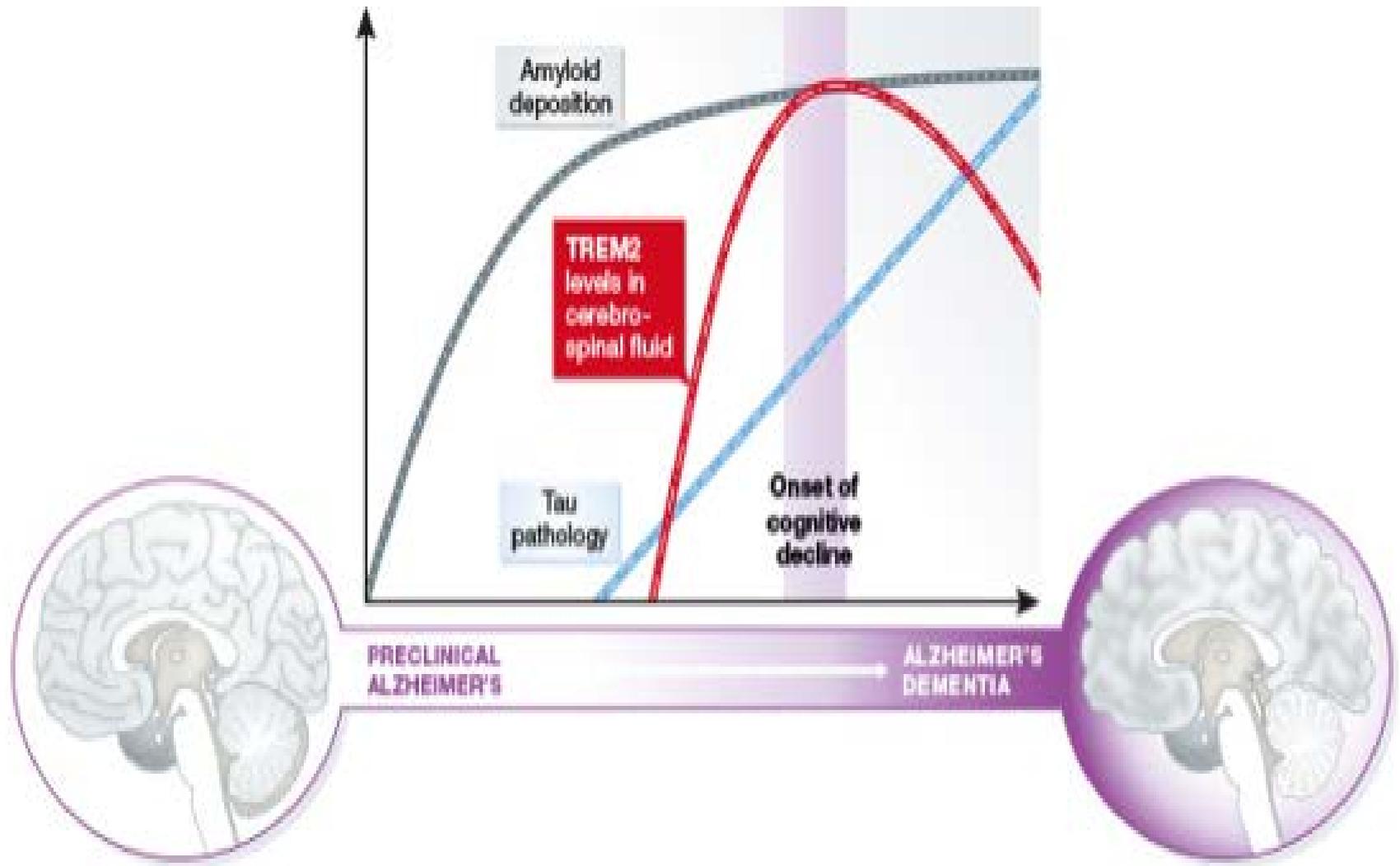


-
- I. Microglia are activated during Alzheimer's disease progression and may mediate an initially protective inflammatory response, a notion that is also supported by epidemiological studies linking mutations in the TREM2 gene to increased risk of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases.

Conducting a cross-sectional study of a large cohort of patients with different levels of cognitive impairment and different disease stages, the researchers found that the amounts of a TREM2 fragment in the cerebrospinal fluid were highest during early stages characterized by mild cognitive impairment symptoms. Its levels declined again in late-stage patients with full dementia, closely mirroring the pattern of microglia activity during the course of the disease. Together, these findings indicate that microglia-mediated brain inflammation may demarcate the transition from preclinical Alzheimer's disease to full dementia.

"We now have the first marker for the capacity of brain immune cells to remove toxic materials," says Haass, "and its increase long before full Alzheimer's dementia shows that there is early neuronal injury that does not yet affect memory, but already triggers a microglia response." And Ewers adds, "If this response is indeed protective, then therapeutically modulating the activity of microglia could be beneficial in late-stage Alzheimer's patients as well as other brain disorders





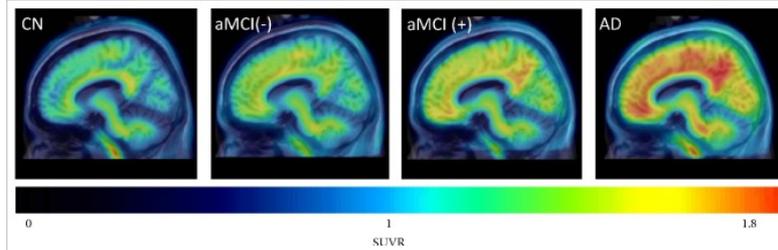
International Journal of Alzheimer's Disease

PMC full text: [Int J Alzheimers Dis. 2015; 2015: 575078](#)
Published online 2015 Oct 22. doi: [10.1155/2015/575078](#)
[Copyright/License](#) [Request permission to reuse](#)

<< Prev Figure 7 Next >>

Figure 7

Click on image to zoom



Representative sagittal PET images comparing the standard uptake value ratios (SUVRs) of [^{18}F]florbetapir between cognitively normal (CN), amnesic mild cognitive impairment negative for cerebral A β , aMCI(-), amnesic mild cognitive impairment positive for cerebral A β , aMCI(+), and Alzheimer's disease (AD) patients. Note that higher [^{18}F]florbetapir accumulation was especially prominent in parietal, temporal, and occipital gyri. This study also concluded that there was a significant difference between scores on the Mini Mental State Examination for neurocognitive testing and [^{18}F]florbetapir SUVRs amid CN, aMCI(-), aMCI(+), and AD subjects ([56], [reprinted with permission](#)).

Images in this article

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zo

Inflammation

Inflammation is another key Alzheimer's brain abnormality. Both beta-amyloid plaques and tau tangles cause an immune response in the brain.

Microglia are cells that act as the first form of immune defense in the brain. While microglia help clear beta-amyloid in the brain, they may become overactive in the presence of beta-amyloid and produce compounds that damage nearby cells.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Según la hipótesis de la cascada de beta amiloide, las placas de abeta y la carga de ovillos neurofibrilares incrementan durante la FASE PRECLÍNICA, tanto por sobreproducción como por defecto de eliminación, ésto causa

PÉRDIDA DE SINAPSIS y

MUERTE NEURONAL

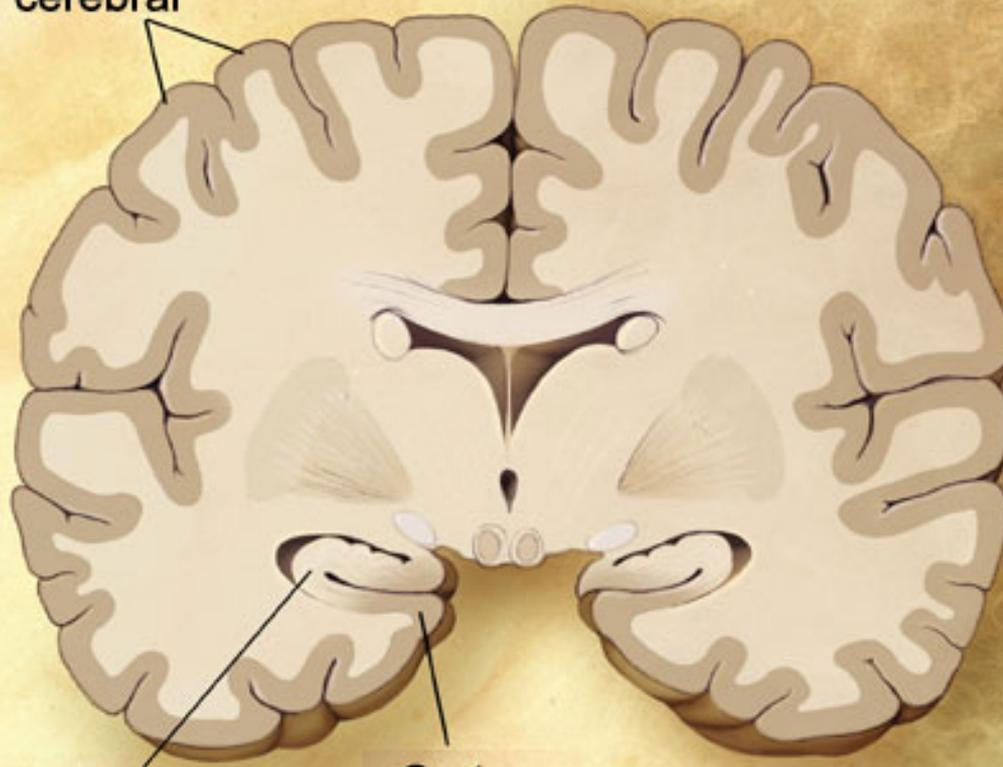


ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- PET-Detector de placa de beta amiloide fibrilar
- RM evidencia indirecta de la neurodegeneración en la EA: pérdida estructural-atrofia.
- PET-FDG medida indirecta de los efectos de la neurodegeneración en AD.



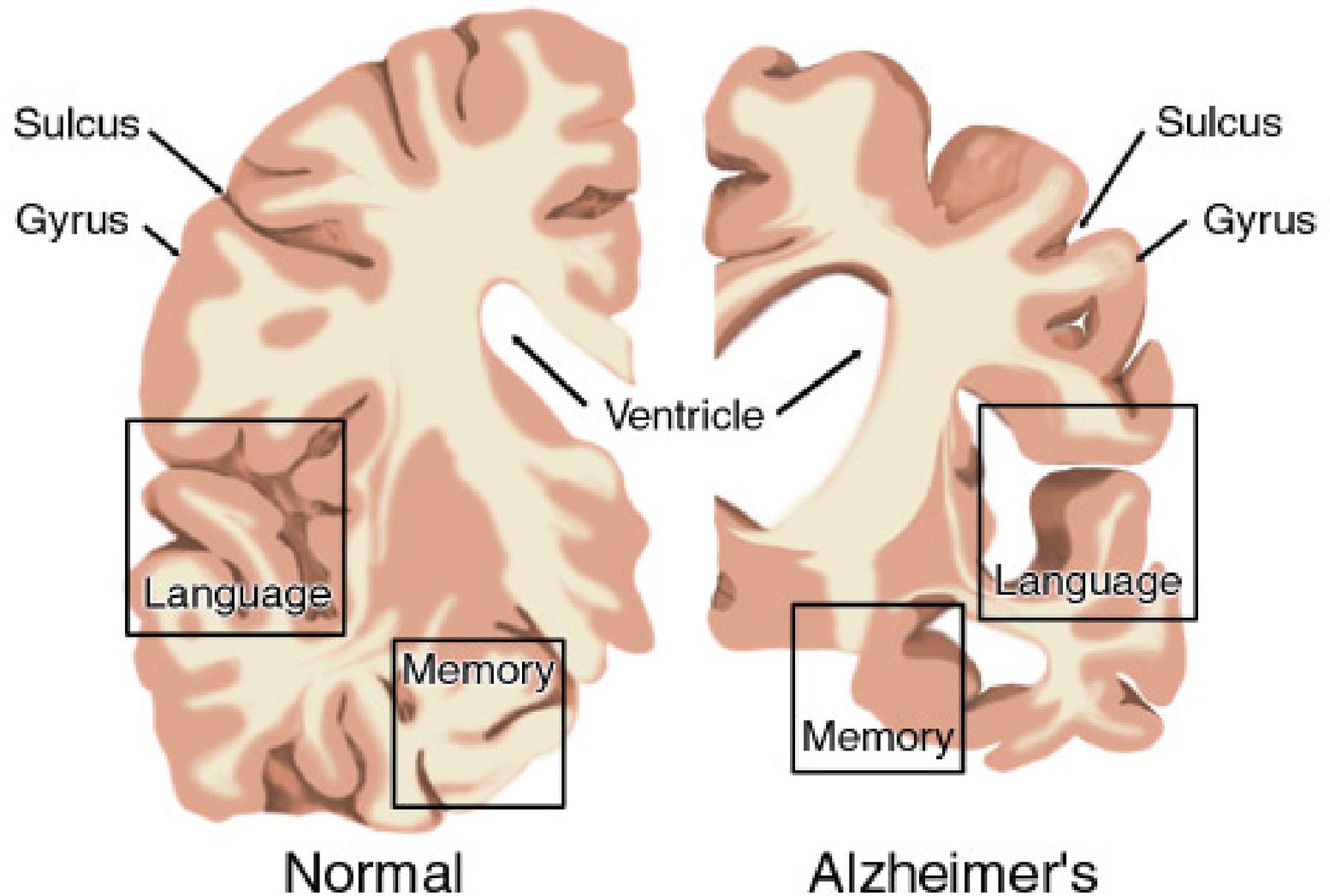
Corteza cerebral



Hipocampo

Corteza entorinal

Brain Cross-Sections



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las nuevas guías Redefinición de la EA, con:

- inicio asintomático de duración desconocida,
- un periodo sintomático que no compromete la autonomía del paciente
- una fase final de deterioro cognitivo severo de demencia.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La EA ya no se identifica, como hasta ahora, con la etapa de demencia, sino que la demencia es el final del proceso.

Entre estas 3 fases hay un solapamiento y puede ser difícil de identificar el momento exacto de transición de una a otra.

El término DETERIORO COGNITIVO LEVE (DCL) debido a EA ha sido propuesto para describir esa segunda fase prodrómica o de predemencia; y es en la fase de DCL y en la preclínica donde podríamos buscar nuevas opciones terapéuticas.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- La identificación de biomarcadores es el nuevo contexto donde se mueve el estudio de estas enfermedades.
- la neuroimagen es considerada uno de ellos.
- La NEUROIMAGEN MOLECULAR estudia «in vivo» los mecanismos implicados en los procesos neurodegenerativos.



BIOMARCADORES

- 1. Biomarcadores de la acumulación de β -amiloide:
 - Imagen PET positiva de incremento de la carga amiloide cerebral
 - Descenso de los niveles de A β 42 en el cefalorraquídeo (LCR).



BIOMARCADORES

- 2. Biomarcadores de degeneración o daño neuronal:

- Hipometabolismo de FDG en PET.
- Incremento de proteína tau y tau fosforilada en el LCR y
- la atrofia cerebral en RNM del hipocampo, corteza entorrinal, córtex temporal lateral y/o parietal medial y basal.



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- PET-Detector de placa de beta amiloide fibrilar
- RM evidencia indirecta de la neurodegeneración en la EA: pérdida estructural-atrofia.
- PET-FDG medida indirecta de los efectos de la neurodegeneración en AD.



BIOMARCADORES

La neuroimagen PET amiloide

permite la detección precoz de las fases presintomáticas de la EA, además de constituir un criterio para excluir otras causas diferentes de la EA en el contexto clínico de un DCL o una demencia.

La neuroimagen PET 18F-FDG

detecta «in vivo» las alteraciones en el metabolismo y los cambios patológicos que subyacen en el comienzo de la fase de DCL y de demencia.

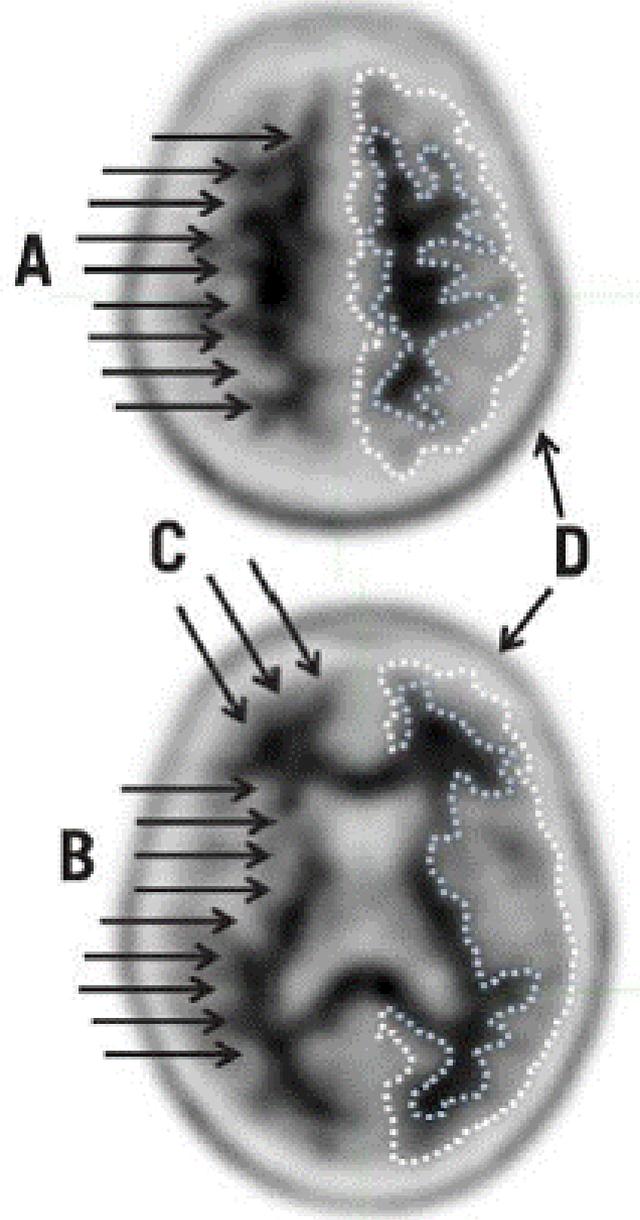


La neuroimagen PET amiloide

- compuesto Pittsburgh B (PIB),. Es un ligando que se une a los agregados de BETA AMILOIDE
- La identificación neuropatológica de placas amiloides, se ha descrito como una característica de la Enf Alzheimer.



Negative



PET- BETA AMILOIDE

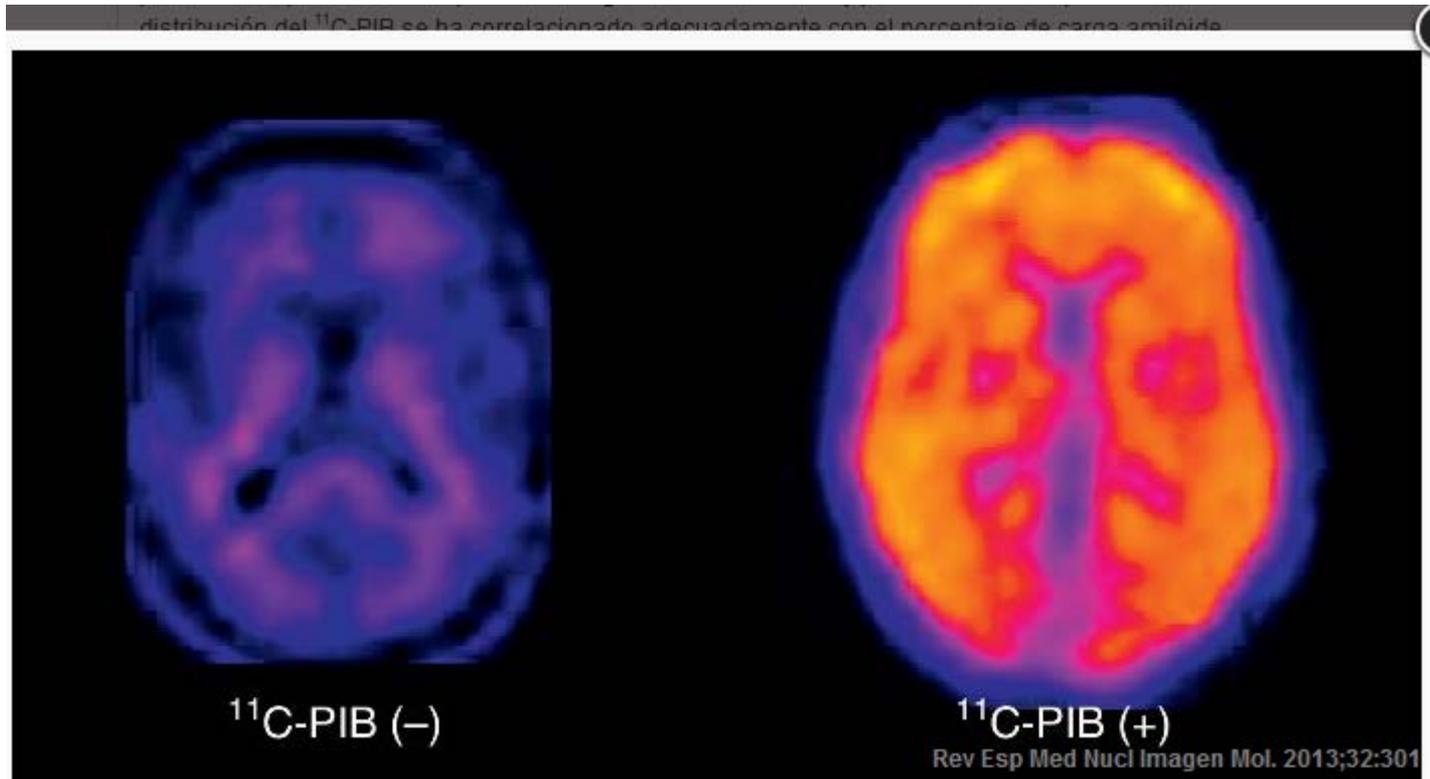
En los pacientes con EA la retención cortical de radiofármaco se correlaciona con la distribución anatomopatológica cerebral de las placas densas de β -amiloide.

La unión regional es mayor en el córtex frontal, girus cingulado, precuneus, estriado, córtex parietal y córtex temporal lateral.

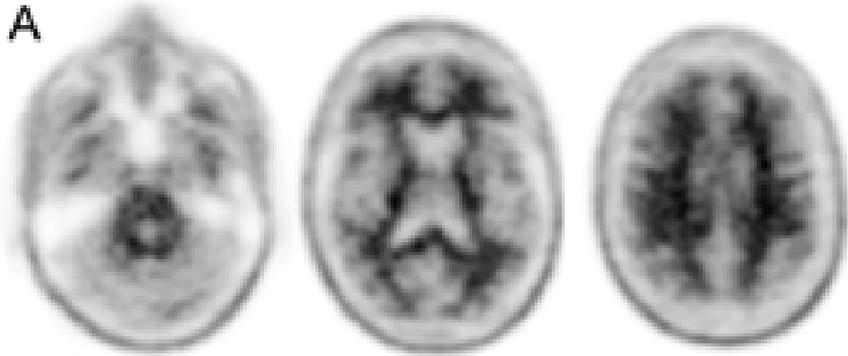
Por el contrario, la unión es menor en el córtex occipital, sensoriomotor y en el córtex temporal mesial



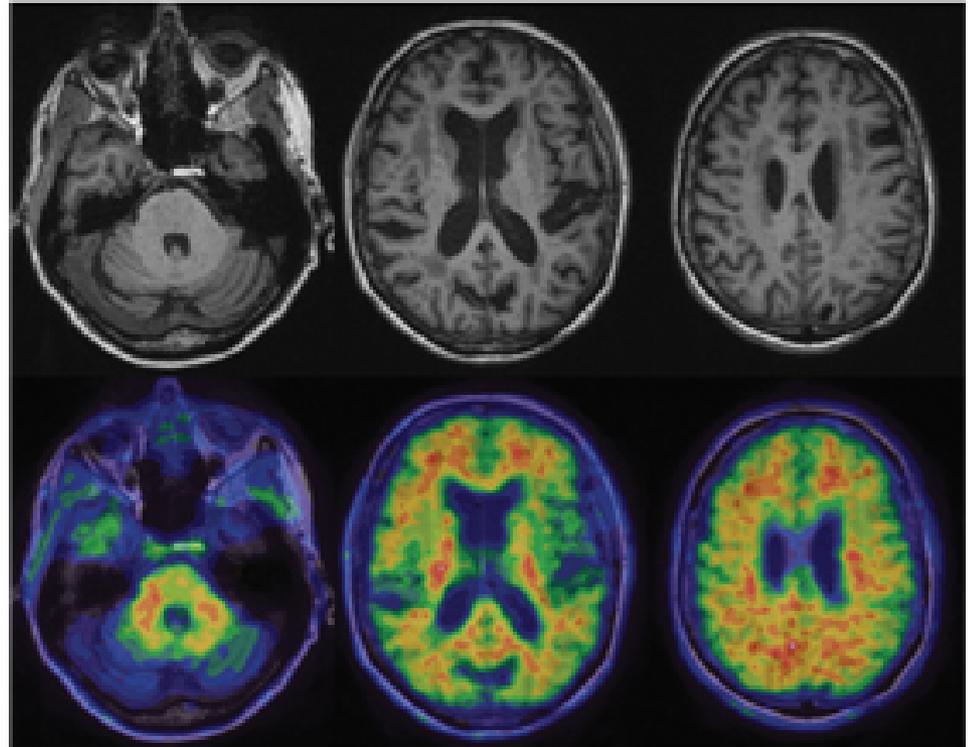
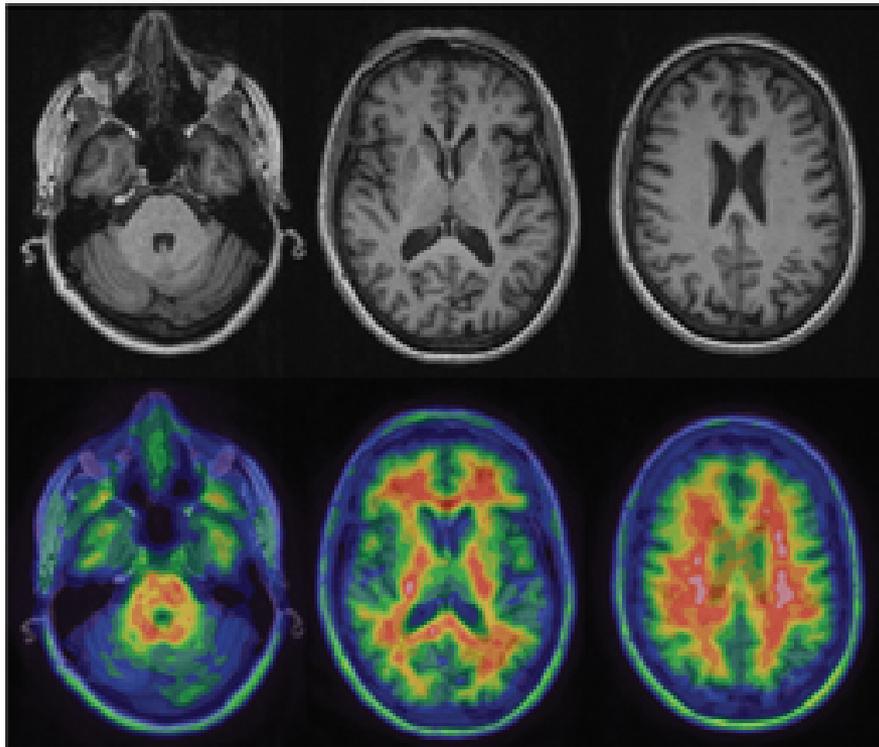
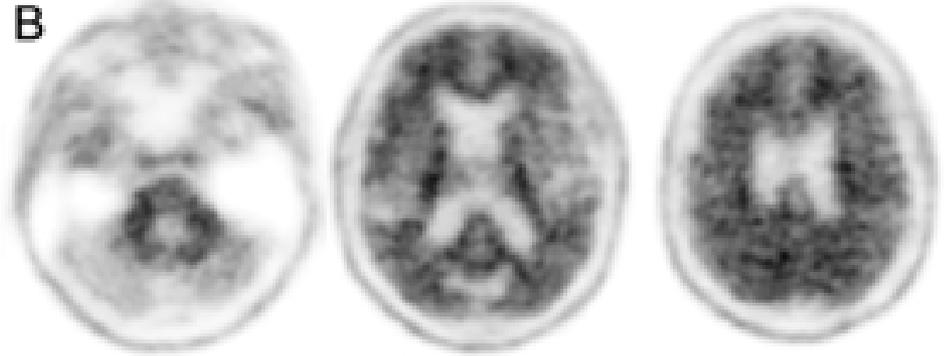
PET- BETA AMILOIDE



PET detección placa beta amiloide sin alteración



PET detección placa beta amiloide patológico



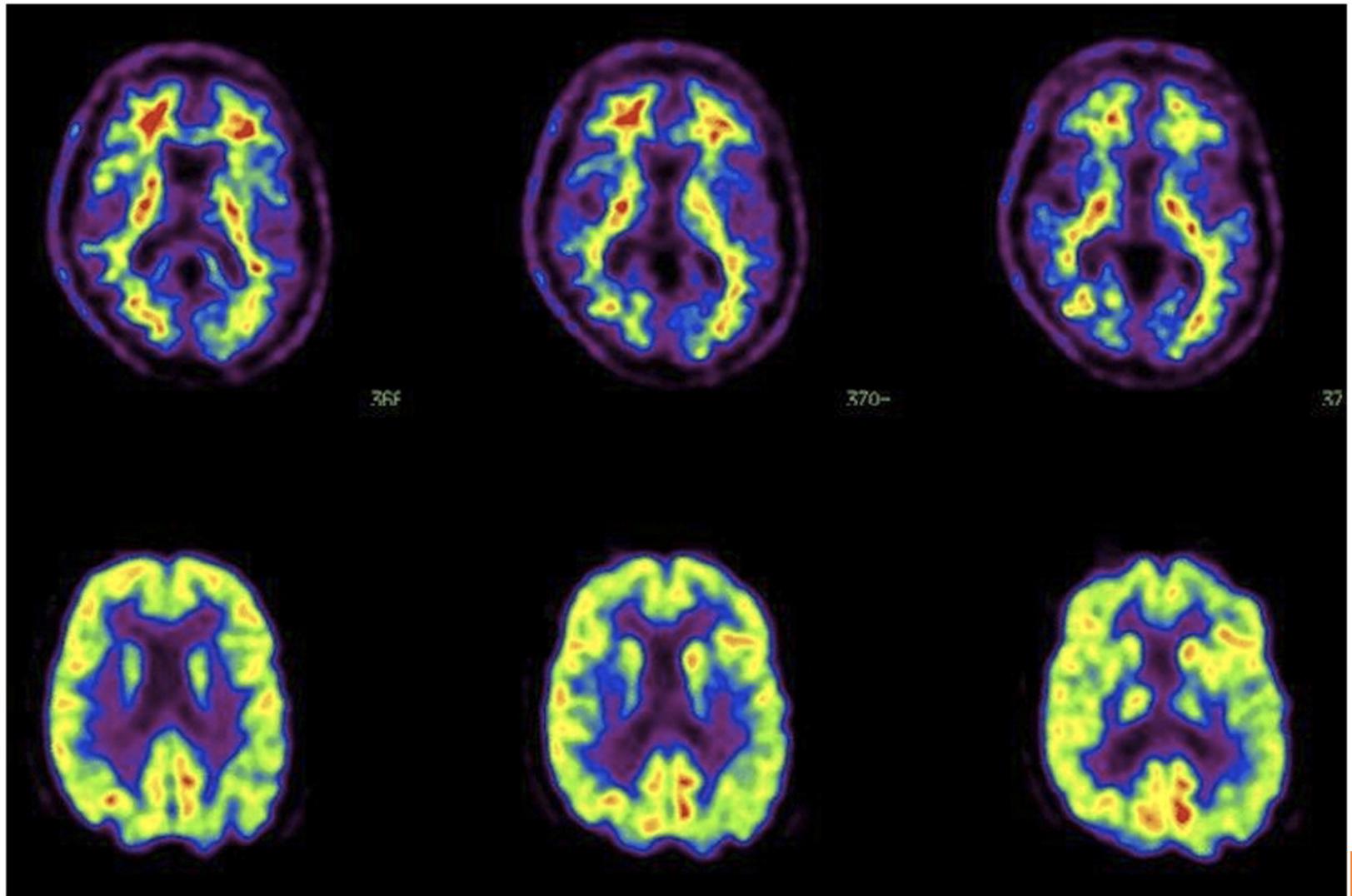
PET AMILOIDE Y PET-FDG

El depósito de amiloide en PET se correlaciona con reducción del metabolismo en el PET-FDG.

La reducción del metabolismo de FDG se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

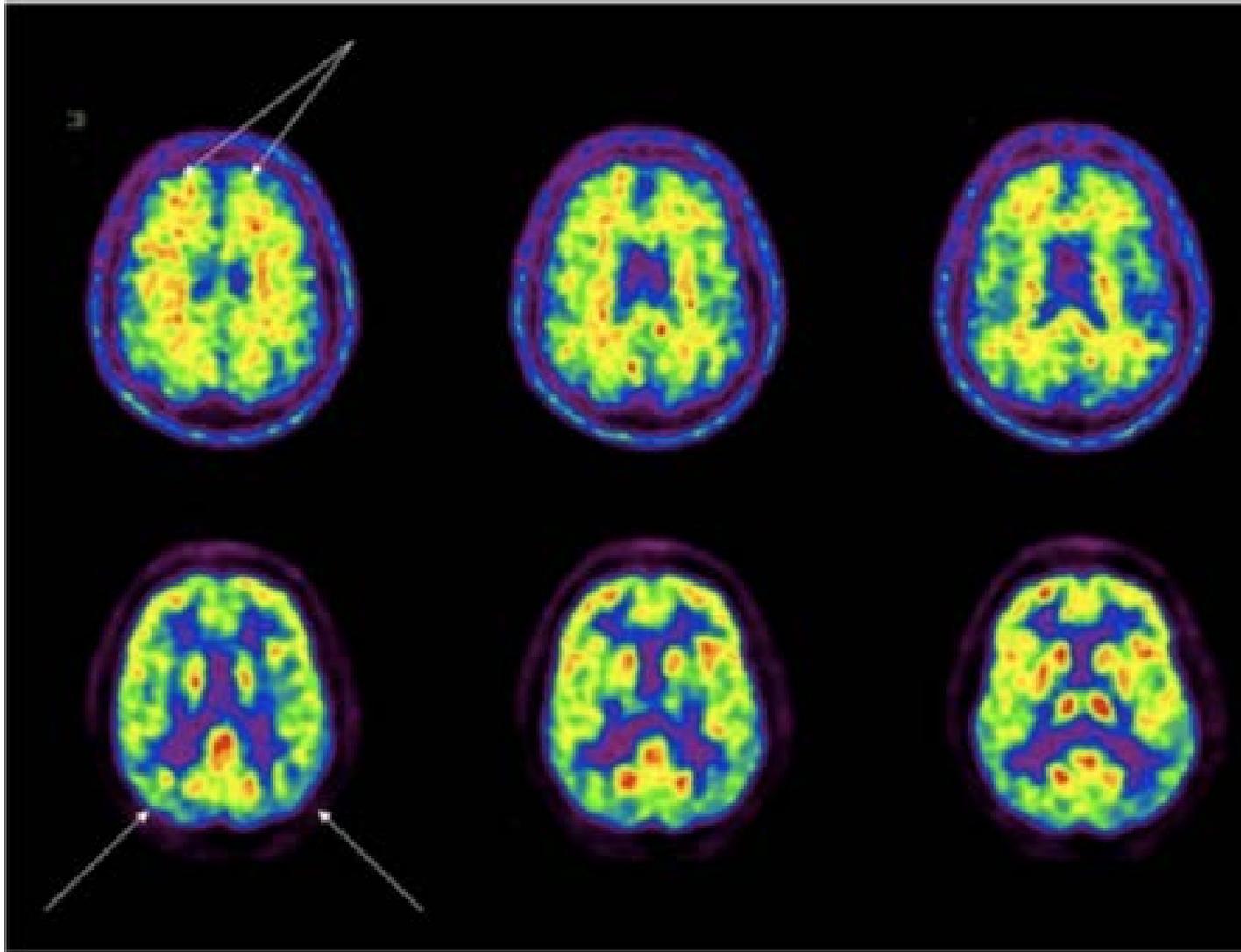


PLACA BETA AMILOIDE (-)



18 F-DGF (-)

BETA AMILOIDE(+)



FDG (+) REDUCCIÓN DEL METABOLISMO TEMPOROPARIETAL.

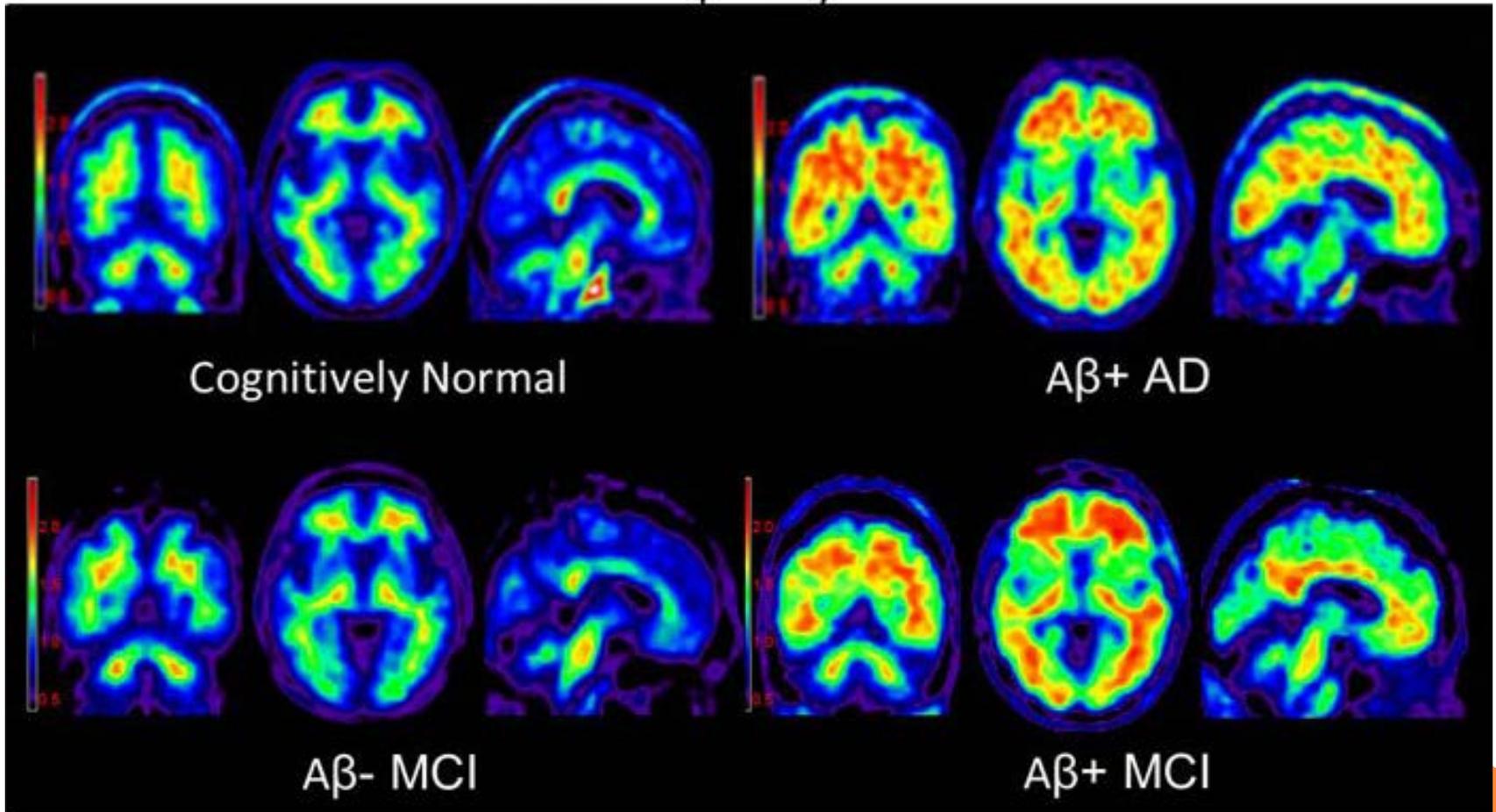


PET AMILOIDE

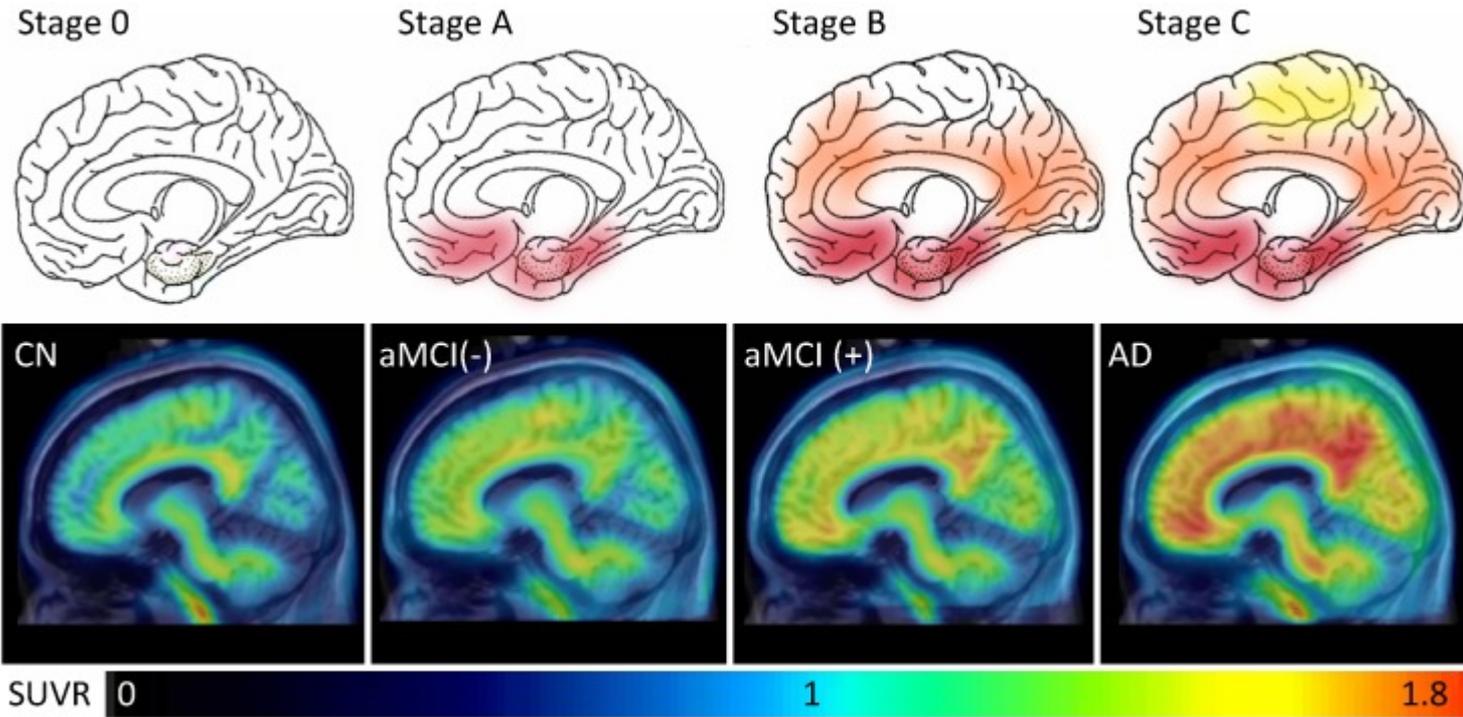
- En los pacientes con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) se observa retención cortical cerebral de amiloide.
- Dentro de este grupo, los DCL con predominio amnésico presentan con más frecuencia retención de amiloide que los no amnésicos.
- La no captación tiene un elevado valor predictivo negativo. Un estudio negativo es altamente indicativo de exclusión de Alzheimer.



PET AMILOIDE



PET AMILOIDE

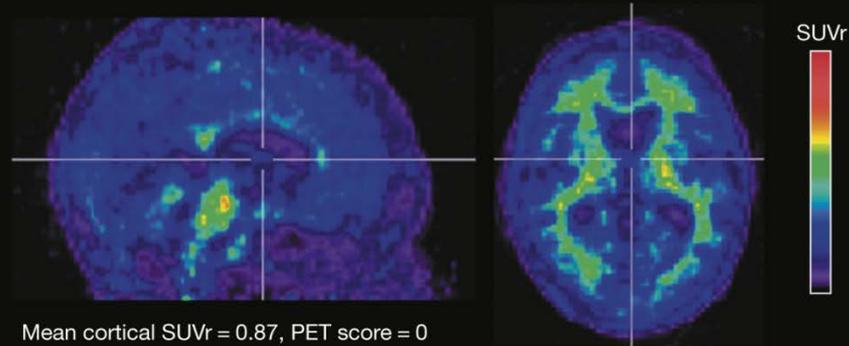


PET AMILOIDE

Florbetapir PET scans

β -Amyloid antibody 4G8 immunohistochemistry

A Participant age at death, 82 y

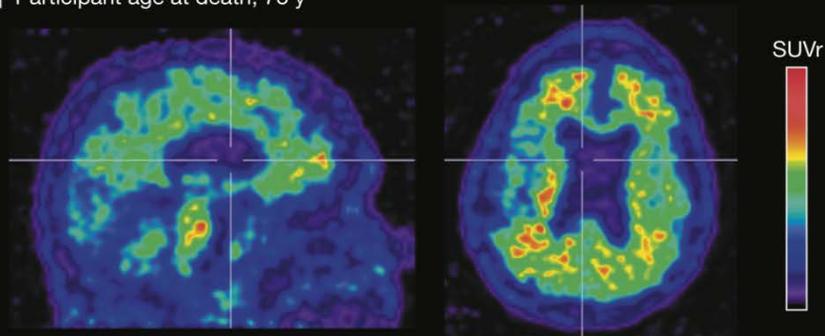


Mean cortical SUVr = 0.87, PET score = 0

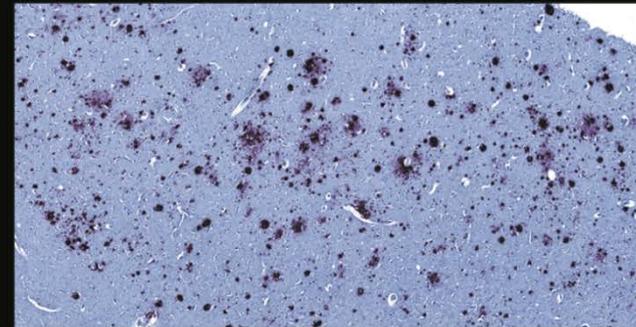


β -Amyloid burden = 0.15%
Low likelihood of Alzheimer disease

B Participant age at death, 78 y

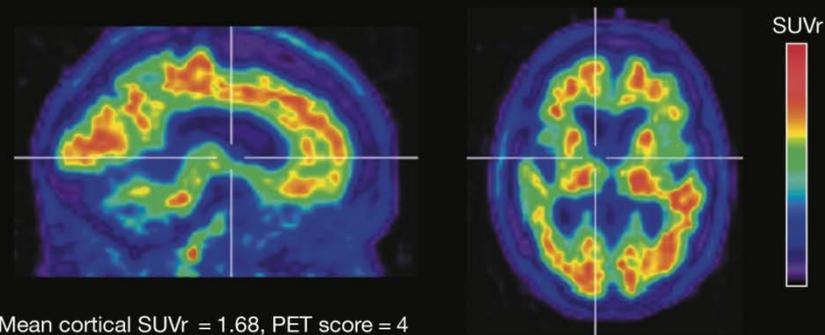


Mean cortical SUVr = 1.17, PET score = 2

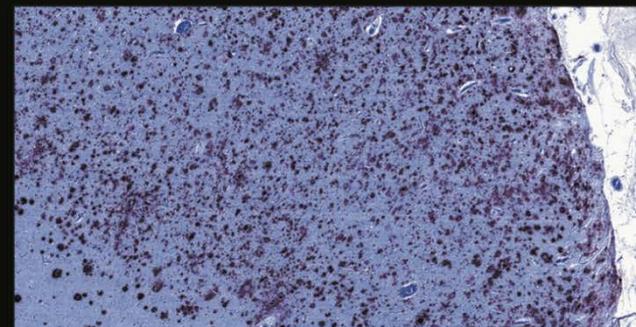


β -Amyloid burden = 1.63%
High likelihood of Alzheimer disease

C Participant age at death, 79 y

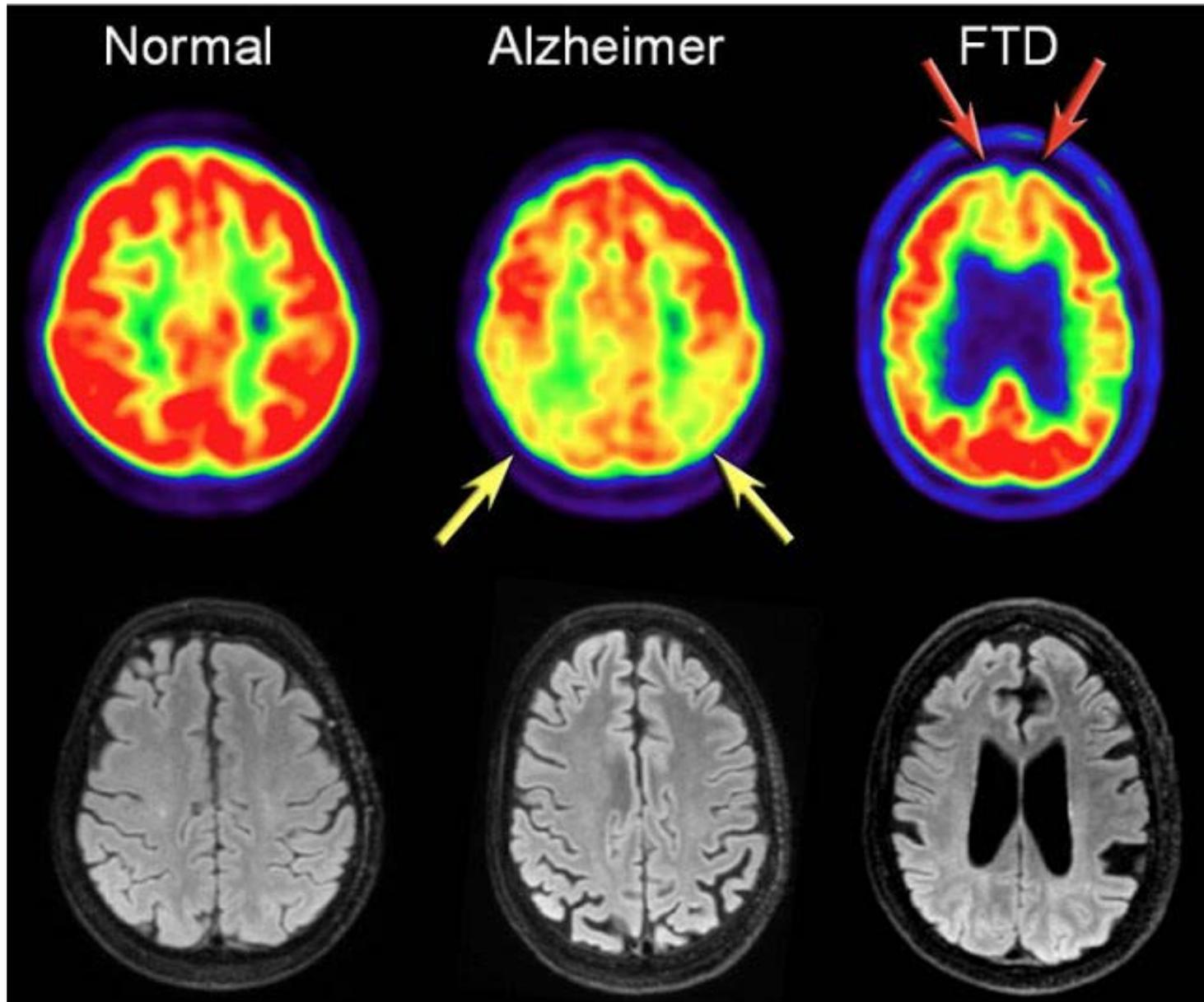


Mean cortical SUVr = 1.68, PET score = 4



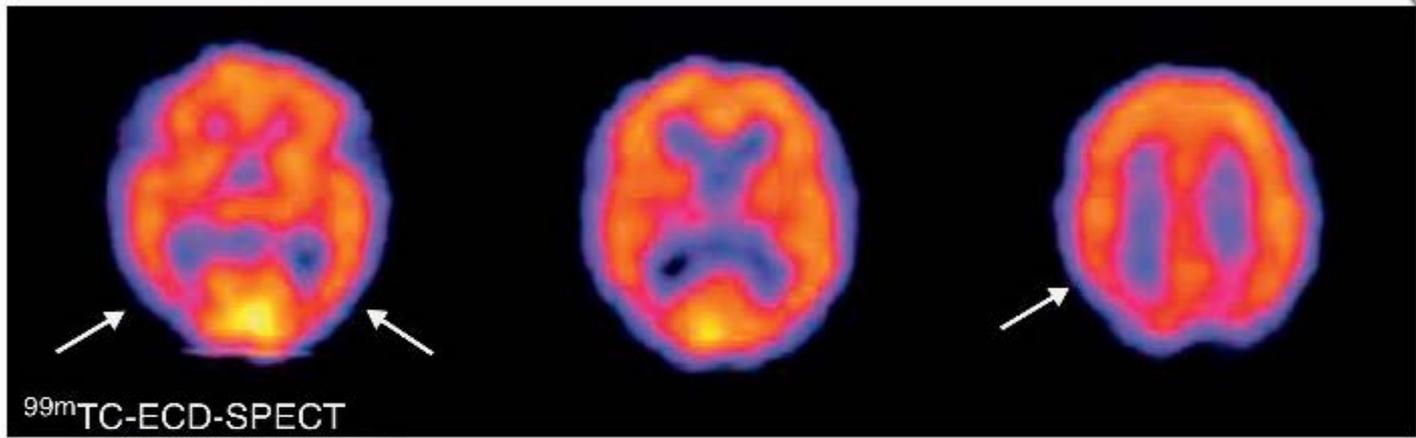
β -Amyloid burden = 7.92%
High likelihood of Alzheimer disease

PET-FDG



ENF ALZHEIMER Y PET-FDG

SPECT
HMPAO
-Tc99m



PET FDG

