

# Pozitronová emisní tomografie s podáním $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy v diferenciální diagnostice neurodegenerativních chorob s kognitivním deficitem a role amyloid beta specifických radiofarmak k průkazu Alzheimerovy nemoci

*Positron emission tomography with the application of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in the differential diagnostics of neurodegenerative diseases with the cognitive impairment and role of amyloid beta specific radiopharmaceutical in Alzheimer disease confirmation*

Jiří Ferda, Eva Ferdová

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

## Hlavní stanovisko práce

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET zobrazení u nemocných s neurodegenerativními onemocněními je nejvhodnější metodou k rozpoznání jednotlivých typů neurodegenerací nebo jejich projevů v případech smíšeného postižení, doplňující zobrazení s pomocí amyloid specifických látek pak slouží k potvrzení přítomnosti amyloidu beta v kortikální šedé hmotě u nemocných Alzheimerovou chorobou.

## Major statement

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET imaging in patients with neurodegenerative diseases is the optimal method to distinguish several types of the neurodegenerations including coexisting pathologies, additional amyloid-beta imaging serves to confirm the amyloid beta presence within gray cortical matter in Alzheimer disease.

## SOUHRN

Ferda J, Ferdová E. Pozitronová emisní tomografie s podáním  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózy v diferenciální diagnostice neurodegenerativních chorob s kognitivním deficitem a role amyloid beta specifických radiofarmak k průkazu Alzheimerovy nemoci

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET zobrazení u nemocných s neurodegenerativními onemocněními je nejvhodnější metodou k rozpoznání jednotlivých typů neurodegenerací. Jednotlivé typy onemoc-

## SUMMARY

Ferda J, Ferdová E. Positron emission tomography with the application of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in the differential diagnostics of neurodegenerative diseases with the cognitive impairment and role of amyloid beta specific radiopharmaceutical in Alzheimer disease confirmation

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET imaging in patients with neurodegenerative diseases is the optimal method to distinguish several types of the neurodegenerations including coexisting pathologies. In-

Přijato: 15. 6. 2024

### Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.  
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN  
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň  
e-mail: ferda@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

nění nebo jejich skupiny vykazují specifické vzorce distribuce hypometabolismu – lze tak odlišit zejména frontotemporální degeneraci od demence s Lewyho tělísky a od Alzheimerovy nemoci, a dále onemocnění charakterizovaná poruchami vyjadřování ze skupiny primární progresivní afázie nebo onemocnění s poruchami pohybu typu kortikobazální degenerace. Doplnující zobrazení s pomocí amyloid specifických látek pak slouží k potvrzení přítomnosti amyloidu beta v kortikální šedé hmotě u nemocných Alzheimerovou chorobou.

**Klíčová slova:** neurodegenerativní onemocnění, Alzheimerova nemoc, frontotemporální degenerace,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, amyloid beta PET.

dividual types of diseases or groups of diseases exhibit specific patterns of hypometabolism distribution – in particular, frontotemporal degeneration can be distinguished from dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease, as well as diseases characterized by speech disorders from the group of primary progressive aphasia or diseases with movement disorders such as corticobasal degeneration. Additional amyloid-beta imaging serves to confirm the amyloid beta presence within gray cortical matter in Alzheimer disease.

**Key words:** neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, frontotemporal degeneration,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, amyloid beta PET.

## ÚVOD

V diferenciální diagnostice neurodegenerativních onemocnění s poruchou kognitivních funkcí je nejvýznamnějším diferenciálně diagnostickým problémem odlišení Alzheimerovy nemoci a (Alzheimer disease – AD), frontotemporální degenerace (FTD) a demence s Lewyho tělísky (dementia with Lewy bodies – DLB). Dalšími onemocněními, která je nutné uvést, jsou ta, která se vyznačují především poruchou řečových funkcí – z oblasti primární progresivní afázie, dále poruchy s dominancí pohybových poruch, kortikobazální degenerace, čistě motorické degenerace vzácnějších typů, jako je Millsův syndrom. Kromě onemocnění vlastními neurodegenerativními chorobami je nutné také vždy zvážit diagnózy alternativní, jakými jsou normotenzní hydrocefalus, autoimunitní encefalitidy, prionová onemocnění a zejména vaskulární typ demence. Klinický průběh, komplikace a klinická léčba těchto stavů se liší, ale některé symptomy se vzájemně mohou překrývat, a současně tak imitovat choroby mezi sebou vzájemně. Stanovení přesné a specifické diagnózy je významné pro stanovení možností léčby a také pro plánování možností péče v rodině. Ze zobrazovacích metod je možné některé specifické morfologické projevy odlišit pomocí magnetické rezonance (MR), avšak často morfologické projevy svým začátkem zaostávají za klinickými symptomy. Pro stanovení účinné léčby je důležité, že inhibitory cholinesterázy a memantin jsou účinné u AD, ale ne u FTD. Imunoterapie cílená na amyloid má potenciál být modifikující

onemocnění pouze u AD. Nežádoucí účinky neuroleptik jsou pozorovány častěji u DLB a Parkinsonovy chorobou s demencí. Klinická diferenciální diagnostika hlavních kategorií neurodegenerativních onemocnění, AD, FTD a DLB, je tedy klíčová z hlediska výběru vhodné léčby pacienta, a to včetně medikamentózní. Jednotlivé druhy neurodegenerativních poruch postihují specifické oblasti mozku, ve kterých je selektivní vulnabilita, zatímco jiné oblasti jsou relativně ušetřeny. U neurodegenerativních onemocnění je možné využít v diferenciální diagnostice  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukózu ( $^{18}\text{F}$ -FDG) při zobrazení pozitronovou emisní tomografií (PET), protože prostorové vzorce snížené oproti relativně zachovalé úrovni glykolýzy zobrazené pomocí  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET jsou poměrně specifické. Jednotlivé odlišnosti pak jsou klíčovým vodítkem ke stanovení specifického neurodegenerativního onemocnění. Kromě  $^{18}\text{F}$ -FDG jsou v České republice k zobrazení neurodegenerativních onemocnění také dvě skupiny specifických radiofarmak:

1. skupina amyloid beta specifických radiofarmak  $^{18}\text{F}$ -florbetaben
2.  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol, která se váže na depozita amyloidu se specifickým obrazem v šedé mozkové hmotě a dále pak  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxyfenylalanin k posouzení dopaminergního systému osy substantia nigra – neostriatum

U jednotlivých typů onemocnění je pak možné s uvážením klinického obrazu a podezření na jednotlivé typy neurodegenerací použít správné radiofarmakum.

## **<sup>18</sup>F-FDG-PET A ENERGETICKÝ METABOLISMUS MOZKU**

Glukóza je hlavním zdrojem energie pro mozek savců. U dospělých lidí představuje mozek přibližně 2 % celkové tělesné hmotnosti, přesto využívá přibližně 20–25 % glukózy denně (1). Regionální změny v neuronální aktivitě v důsledku neurodegenerace se projevují typicky snížením regionální spotřeby glukózy v mozku (2). Glukóza je transportována z plazmy do mozku prostřednictvím glukózových transportérů (GLUT), primárně GLUT1, exprimovaných v hematoencefalické bariéře astrocyty a GLUT3 exprimovaných v neuronech. Glukóza je poté fosforylována hexokinázou na glukóza-6-fosfát v buňkách a metabolizována glykolytickou cestou za vzniku adenosintrifosfátu (3). Glukóza je transportována z kapilár do astrocytů a metabolizována na laktát, který následně slouží jako zdroj energie pro neurony. <sup>18</sup>F-FDG se akumuluje v mozkové tkáni úměrně ke glykolytické aktivitě, respektive úrovni aktivity transportérů glukózy. Na rozdíl od glukózy-6-fosfátu však deoxyglukóza-6-fosfát nelze použít jako substrát pro další glykolýzu a následně se hromadí v buňkách, protože aktivita reverzního enzymu glukóza-6-fosfatázy v mozku je velmi nízká, podobně jako je tomu ve většině nádorových buněk (1).

Úroveň glykolýzy je tedy v relaci akumulace <sup>18</sup>F-FDG v mozku a představuje je obecnou úroveň neuronální aktivity. Ačkoliv spotřeba energie v neuronech probíhá u různých signálních a neurotransmiterových procesech, zdá se, že synaptická aktivita a tvorba akčních potenciálů tvoří větší část spotřeby energie (4). Excitační synapse, zejména glutamatergní, převládají mezi kortikálními synapsami telencefala, a proto jejich aktivity odpovídají úrovni akumulace <sup>18</sup>F-FDG-PET (8).

Akumulace <sup>18</sup>F-FDG-PET představuje nejen relaci k lokální neuronální/synaptickou aktivitě, ale může také odrážet vzdálené účinky na lokální neuronální aktivitu prostřednictvím deaktivace projekčních neuronů bez lokálního poškození vlastních neuronů. Jedním z klasických příkladů takových jevů je zkřížená mozečková diaschíza známá u pacientů s cévní mozkovou příhodou. Tyto vzdálené účinky (diaschíza) jsou přítomny také u neurodegenerací, jako

je Alzheimerova choroba (5, 6), fronto-temporální degenerace, kortikobazální degenerace a sémantické a logopenické varianty primární progresivní afázie (PPA). U AD lze pozorovat snížené vychytávání <sup>18</sup>F-FDG-PET v důsledku diaschízy v mozečkové hemisféře kontralaterálně k převládajícímu kortikálnímu postižení, stejně jako v ipsilaterálním thalamu a bazálních gangliích. Podobně snížené vychytávání <sup>18</sup>F-FDG-PET v nucleus caudatus je často pozorováno u FTD. Při interpretaci <sup>18</sup>F-FDG-PET nálezů je zásadní porozumět základní anatomii drah bílé hmoty a projekcí, aby bylo možné správně odvodit vztahy primární a vzdálené patologie.

## **<sup>18</sup>F-FDG-PET – TECHNIKA VYŠETŘENÍ**

Vyšetření mozkové tkáně pomocí <sup>18</sup>F-FDG-PET vyžaduje optimální přípravu pacienty. Je nutné provést aplikaci radiofarmaka v klidné místnosti a vyvarovat se jakéhokoliv vlivu na možnou aktivaci jednotlivých funkčních center. Samozřejmostí je nižší aplikovaná aktivita, dostatečná je aplikovaná aktivita 2 MBq/kg hmotnosti. Akumulační doba může být zkrácena na 30 minut a je nutné, aby pacient v klidu, tichu a temnu odpočíval vleže. Optimální je provedení vyšetření <sup>18</sup>F-FDG-PET z indikace neurodegenerace jako první v daný den provozu pracoviště. Akvizice dat je vhodná v minimální délce 20 minut snímání v jediné poloze. Pro zobrazení kortikální i subkortikální šedé hmoty je ideální zobrazení s vysokým rozlišením, optimálně s použitím point-spread-function (PSF), která dovoluje zvýšit rozlišení u tenkých bodových i lineárních struktur. Na našem pracovišti používáme v rutinní praxi protokol zobrazení PET/MR s použitím akvizice dat 20 minut s rekonstrukcí pomocí PSF, korekce atenuace je prováděna pomocí modelu tkání zhotoveného na základě Dixonovy T1 vážené sekvence VIBE (volume interpolated breathhold examination). Protokol MR zahrnuje vždy T1 vážené obrazy MPRAGE, T2 vážené obrazy TSE, 3D sekvencí SPACE s potlačení signálu likvoru a dále difuzní zobrazení a susceptibilně vážené zobrazení. Morfologické zobrazení MR dovoluje hodnocení šedé i bílé hmoty, případných dalších patologií a zejména stanovení medial temporal atrophy

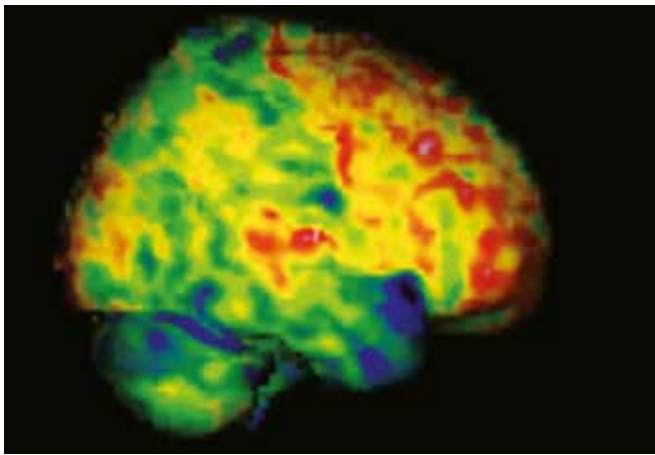
(Scheltens), posterior atrophy (Koedam) a hodnocení fibromyelinických změn podle Fazekasze, dále je možné využít umělou inteligenci asistovanou morfometrii.

## **INTERPRETACE <sup>18</sup>F-FDG-PET ZOBRAZENÍ POMOCÍ TECHNIK STATISTICKÉHO MAPOVÁNÍ**

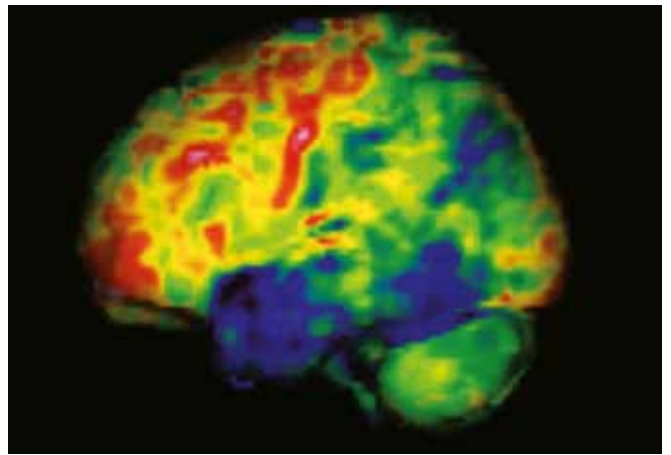
Jedním z významných pokroků v interpretaci <sup>18</sup>F-FDG-PET u neurodegenerací je široké použití statistického mapování pro interpretaci a analýzu obrazu. Kombinace <sup>18</sup>F-FDG-PET s magnetickou rezonancí v podobě PET/MR umožňuje prostorovou korelaci metabolického a morfologického obrazu. Akumulace <sup>18</sup>F-FDG může být v prostředí vlastního mozku mezi individuálními variabilní; metabolické změny spojené s neurodegenerací mohou být jemné a difuzní, je obtížné posoudit rozsah a závažnost metabolických změn vizuálním hodnocením rovinných obrazů. K překonání těchto problémů byl vyvinut přístup kvantitativního statistického mapování pro interpretaci skenů (7, 8). Při statistickém mapování jsou původní rekonstruované obrazy přeskupeny ve stereotaktickém souřadnicovém systému a individuální anatomické rozdíly mezi subjekty jsou minimalizovány anatomickou standardizací. Anatomicky standardizovaná sada snímků od jednotlivého subjektu je porovnána s normální databází složenou z podobně zpracovaných sad snímků od více věkových podobných kognitivně normálních subjektů a rozdíly mezi jednotlivými skeny ve srovnání s normální databází jsou vizualizovány jako mapa Z-skóre. Aby se dále snížily zbytkové anatomické rozdíly mezi subjekty a minimalizovaly se účinky kortikální atrofie na toto srovnání, lze jako metodu extrakce/redukce dat použít algoritmus 3-dimenzionální stereotaktické povrchové projekce (3D-SSP) (9). Mapy Z-skóre z ukazují vzorec akumulace <sup>18</sup>F-FDG ve standardizovaném formátu, který lze použít pro interpretaci skenů ve spojení s původními rekonstruovanými snímky. Tento přístup nejen zlepšuje celkovou diagnostickou přesnost, ale také nabízí kvantitativní informace o hladině významnosti zjištěných abnormalit, pomáhá standardizovat interpretaci.



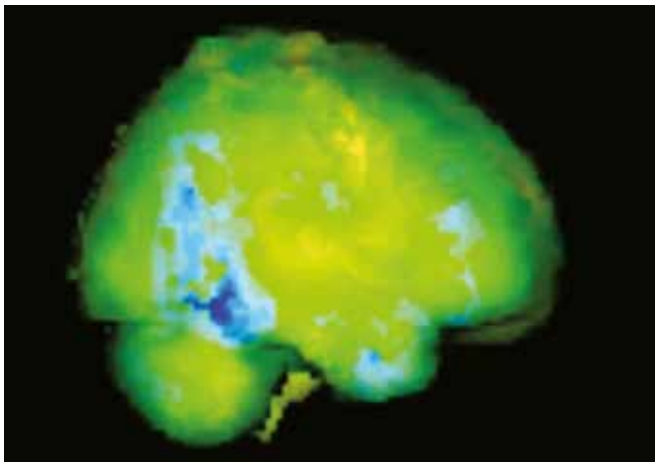
1a



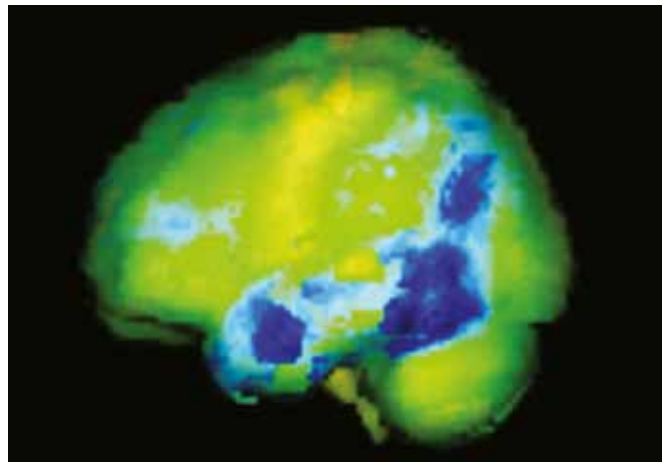
1b



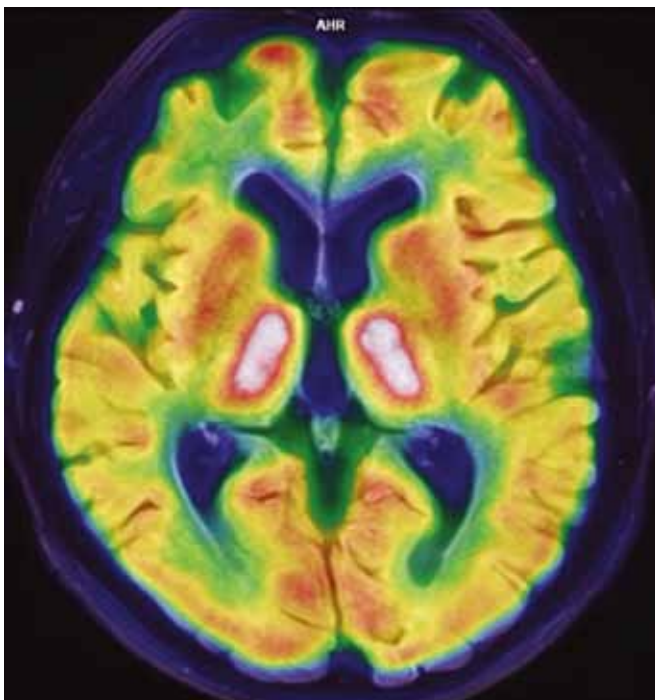
1c



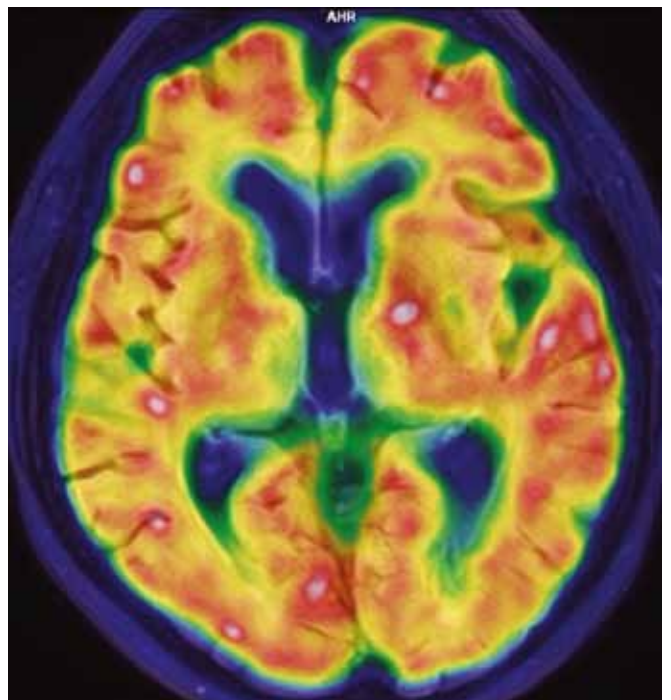
1d



1e



1f



1 Alzheimerova nemoc, žena 68 let, kognitivní deficit, MMSE 23 – povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany; (e) časná fáze distribuce amyloid specifického radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -florbetabenu – snížení angulárně, pozdní fáze distribuce s pozitivním nálezem amyloidu v kortikální i centrální šedé hmotě

Alzheimer's disease, woman 68 years old, cognitive deficit, MMSE 23 – surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side; (e) early phase of distribution of amyloid-specific radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -florbetaben – angular decrease, late phase of distribution with positive amyloid finding in cortical and central gray matter

Tento přístup umožňuje srovnání mezi jednotlivými hodnotičmi i jednotlivými pracovišti a dovoluje sjednotit interpretaci nálezů lékaři s různou úrovní zkušeností. Statistické mapování je závislé na dodržování akvizice dat a získání optimální kvality obrazu standardizovanými zobrazovacími protokoly a rekonstrukcími obrazu. Podle metaanalýzy byla pozitivní prediktivní hodnota  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET analyzovaného pomocí 3D-SSP ekvivalentní výsledkům s použitím amyloid beta specifického radiofarmaka. Avšak, když však byla  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET interpretována vizuálně, diagnostický pozitivní prediktivní hodnota prudce klesla.

## ALTERNATIVY K $^{18}\text{F}$ -FDG-PET V ZOBRAZENÍ NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Regionální energetický metabolismus a průtok krve mozkem jsou úzce spojeny prakticky ve všech fyziologických nebo neakutních patologických stavech a toto spojení může být obecně zachováno při stárnutí i neurodegeneraci. Tento princip slouží jako fyziologický základ pro použití hodnocení průtoku krve mozkem měřeného perfuzním SPECT (nebo PET s použitím perfuzních radiofarmak – například  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ), dále pomocí perfuzních metod magnetické rezonance pomocí arterial spin labeling (ASL). Mohou posloužit jako alternativy k  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET pro hodnocení neuronální aktivity nepřímou cestou. Perfuzní SPECT však trpí mnoha technickými potížemi, jako je opravdu špatné prostorové rozlišení a senzitivita, nepřesnost v korekci atenuace a problémy se standardizací kvality obrazu a kvantifikace. Alternativou se stává častěji MR s použitím arterial spin labeling (ASL). Perfuzně ekvivalentní informace lze také získat z časné fáze dynamického PET zobrazování amyloidu s použitím florbetabenu i flutemetamolu. Studiemi bylo prokázáno, že dynamické nebo dvoufázové zobrazování amyloid beta specifickými látkami pomocí PET může poskytnout oba typy informací – perfuzní analýzu i amyloid beta specifický nález. Distribuce radiofarmaka v časné fázi v mozku během prvních minut po injekci odráží především regionální průtok krve mozkem, který úzce

koreluje s informacemi o metabolismu glukózy u neurodegenerativních onemocnění. Použití PET s amyloid beta specifickými látkami dovoluje zpřesnit diferenciální diagnostiku mezi neurodegenerativními onemocněními, zejména pro frontotemporální demenci (FTD), která se obvykle neprojevuje patologií fibrilárního amyloidu beta, a tedy akumulace amyloid beta specifické látky v šedé hmotě není přítomna. U některých pacientů s FTD však mohou být kromě patologických charakteristických znaků FTD přítomna i fibrilární ložiska amyloidu beta s akumulací amyloid beta specifické látky. Podíl případů s oběma patologiemi se zvyšuje s věkem, proto je třeba další diferenciálně diagnostický marker a tím může být právě buď časné zobrazení v „perfuzní“ fázi distribuce nebo již výše diskutované použití  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET.

## NÁLEZY $^{18}\text{F}$ -FDG-PET U NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ

### Alzheimerova nemoc

U AD jsou obvykle postiženy parieto-temporální asociační kůry, stejně mediálně uložené struktury – zadní cingulární cortex a precuneus. Metabolická aktivita v primární senzomotorické a primární zrakové kůře, stejně jako v bazálních gangliích, thalamu, pontu a mozečku je však relativně zachována (15). Oblasti s relativně zachovanou aktivitou, jako je Varolův most, lze použít jako referenční oblast pro normalizaci v kvantitativní analýze obrazu. Při progresi onemocnění se hypometabolismus objevuje i ve frontální asociační kůře. U malé části pacientů s AD, kteří vykazují významné behaviorální symptomy (behaviorální varianta AD – bvAD), však lze postižení čelního laloku diferencovat již v časném stadiu onemocnění, a je pak obtížné jej odlišit od behaviorální varianty FTD (bvFTD) použitím pouhého  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET (7–11) (obr. 1 a 2).

### Klinické podtypy Alzheimerovy nemoci

Pacienti s podezřením na AD mohou vykazovat atypické klinické příznaky a tomu může odpovídat také vzorec hypometabolismu. Nedávné studie

biomarkery molekulárního zobrazování přispěly k odlišení subtypů AD, které nejsou tak vzácné, jak se dříve předpokládalo. Podtypy AD jsou doprovázeny charakteristickými vzorci hypometabolismu na  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, které odpovídají často symptomatologii.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET obraz v pozdějších stádiích onemocnění může směřovat ke společnému vzoru topografie hypometabolismu. Byly popsány podtypy AD se zrakovými symptomy (zadní kortikální atrofie), frontální exekutivní nebo behaviorální variantou (bvAD) a jazykově dominantní variantou (logopenická varianta PPA). Klinicky je zadní kortikální atrofie zpočátku charakterizována dominantními vizuálně-konstruktivními deficity a na  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET je pak přítomen zřetelný bilaterální okcipitoparietální hypometabolismus. U části pacientů s AD s behaviorálním podtypem (bvAD) dominují symptomy chování v počátečním klinickém obrazu a hypometabolické postižení frontálních laloků je již výrazné od časného stadia onemocnění. U malé části pacientů s klinicky diagnostikovanou logopenickou formou afázie (lvPPA) a často klinicky zařazených jako FTD byla potvrzena přítomnost amyloidu beta specifickými radiofarmaky.

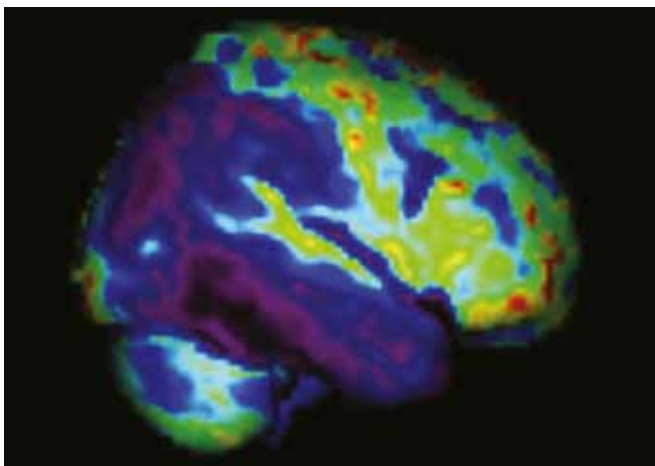
### Frontotemporální laterální degenerace

FTD nazývána také klasická Pickova choroba neboli behaviorální varianta FTD (bvFTD) charakteristicky postihuje frontální asociační kůru a přední část spánkového laloku. Oblasti snížené glykolýzy se postupem času objevují i v nucleus caudatus a thalamu. Frontální postižení u bvFTD bývá jasně demarkováno a v obraze MR je popisováno jako „lobární atrofie“. Velice častým jevem je, že je přítomné asymetrické postižení hemisfér (12–14).

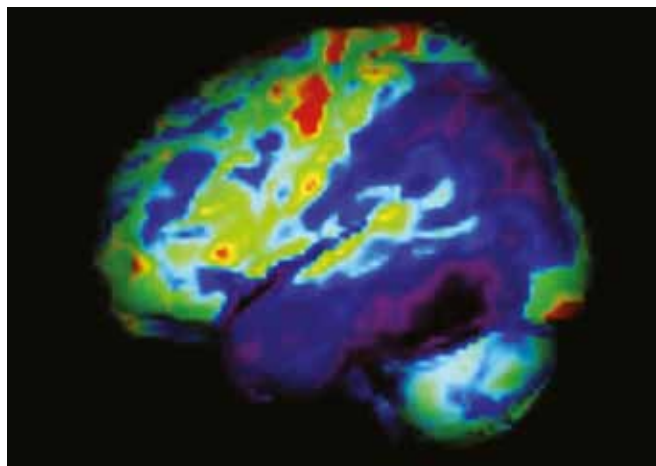
### Klinické podtypy frontotemporální lobární degenerace

V posledních několika desetiletích došlo k postupně k odlišení různých klinických projevů a neuropatologií frontotemporální degenerace, stejně jako k lepšímu pochopení klinicko-patologických symptomů a nálezů při zobrazeních. Frontotemporální laterální degenerace (FTLD) zastřešující termín používaný pro několik různých neurodegenerativních poruch je charakterizována

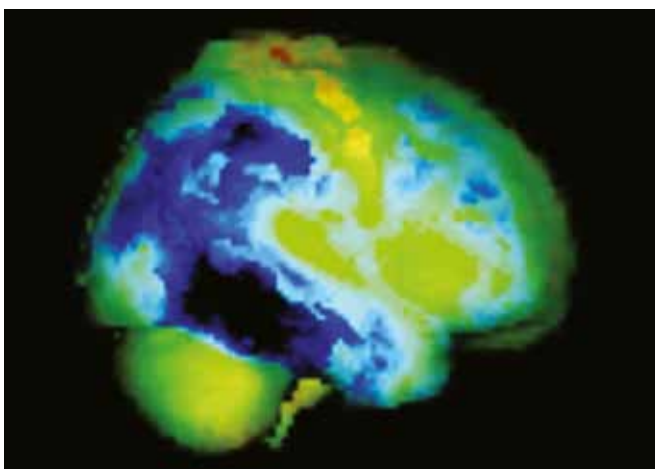
2a



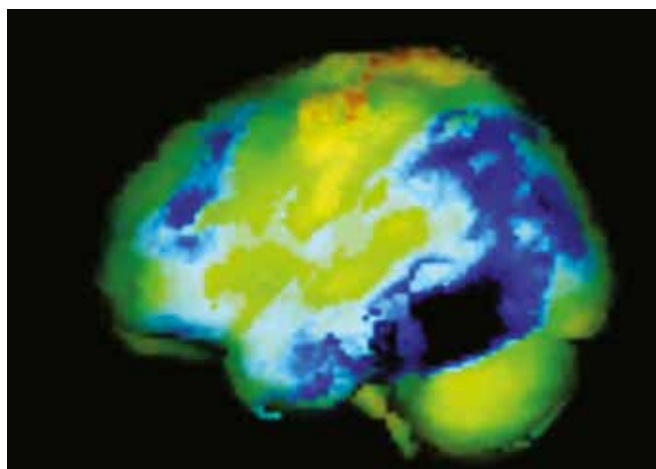
2b



2c



2d



- 2 **Alzheimerova nemoc, muž 71 let, kognitivní deficit, MMSE 18** – povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany

**Alzheimer's disease, 71 years old, cognitive deficit, MMSE 18** – surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side

neurodegenerací postihující převážně čelní a spánkové laloky. FTLD a FTD se někdy používají *in promiscue*. Představují heterogenitu klinických obrazů a základní patologie, které nejsou v přímém vztahu, což vytváří komplexní klinicko-patologický vztah. Obecně FTLD/FTD zahrnuje klinické projevy behaviorální varianty bvFTD, často označované jednoduše jako FTD nebo Pickova choroba s převážně poruchami chování (obr. 3), primární progresivní

afázií (PPA) a onemocnění s dominující poruchou hybnosti, jako jsou progresivní supranukleární obrna (PSP) a kortikobazální degenerace (CBD). PPA je dále klasifikována na základě klinických příznaků poruchy tvorby řeči a sémantickou variantu PPA (svPPA), nazývanou také sémantická demence (SD), non-fluentní variantu PPA (nfvPPA) a logopenická varianta (lvPPA). Základní patologické změny podtypů PPA jsou heterogenní. Klasifikace podtypů PPA

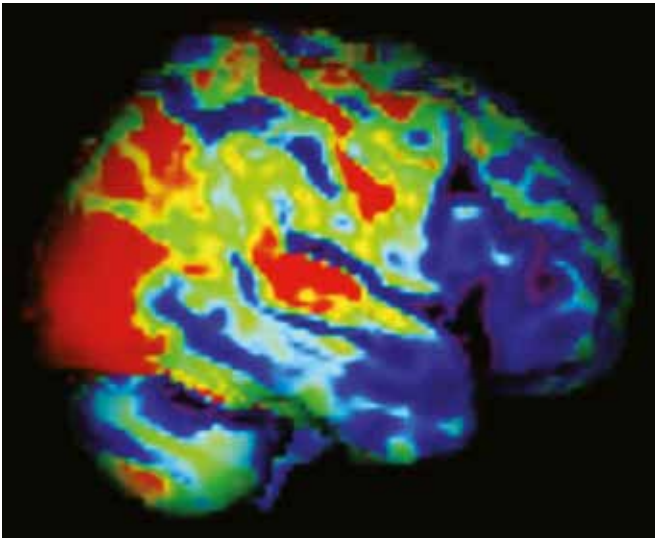
také poskytuje informace cenné pro volbu terapie, ačkoliv pro PPA zatím není k dispozici žádná kauzální léčba modifikující vlastní vývoj patologického procesu. Přesná diagnóza podtypů PPA usnadňuje vhodnou léčbu pacienta včetně logopedie a plánování péče, protože každý podtyp má jiný časový průběh progresu onemocnění a klinických komplikací. Vzorce hypometabolismu dovoluje diferencovat FTLD/FTD na podtypy s relevantní klinickou interpretací.

- 3 **Pickova nemoc – behaviorální varianta frontotemporální laterální degenerace, žena 69 let, kognitivní deficit, MMSE 22** – povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany; (e) časná fáze distribuce amyloid specifického radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -florbetabenu – snížení frontálně; (f) pozdní fáze distribuce s negativním nálezem amyloidu v kortikální i centrální šedé hmotě

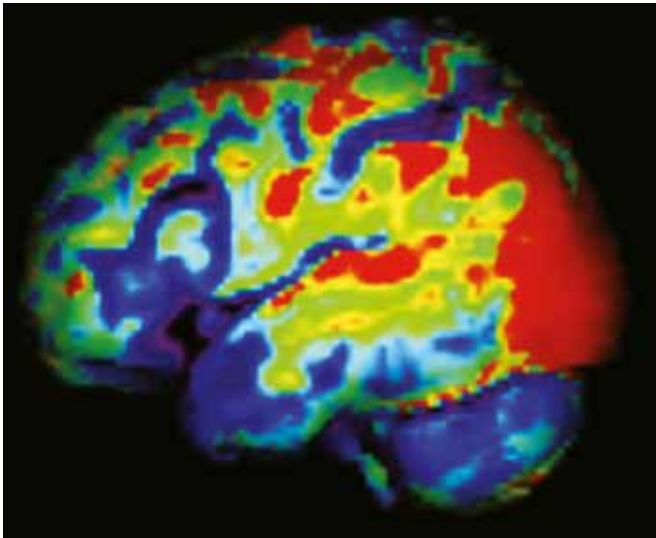
**Pick's disease – behavioral variant of frontotemporal lateral degeneration, female 69 years, cognitive deficit, MMSE 22** – surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side; (e) early phase of distribution of amyloid-specific radiopharmaceutical  $^{18}\text{F}$ -florbetaben – reduction frontally; (f) late phase of distribution with negative finding of amyloid in cortical and central gray matter



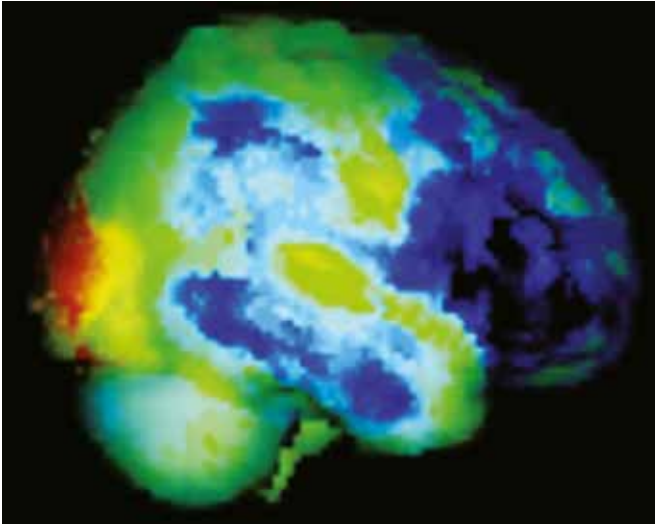
3a



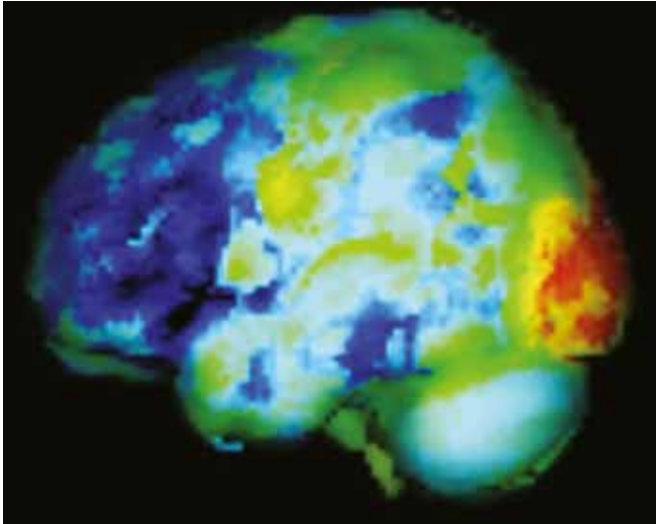
3b



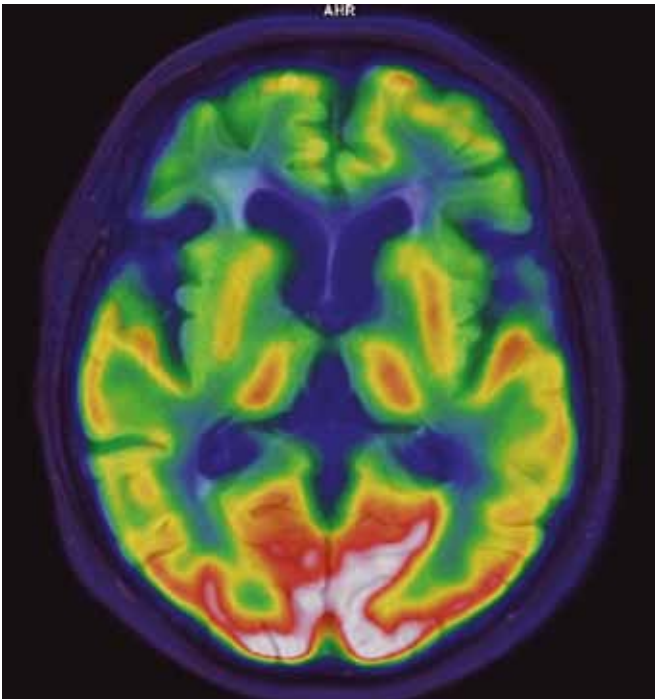
3c



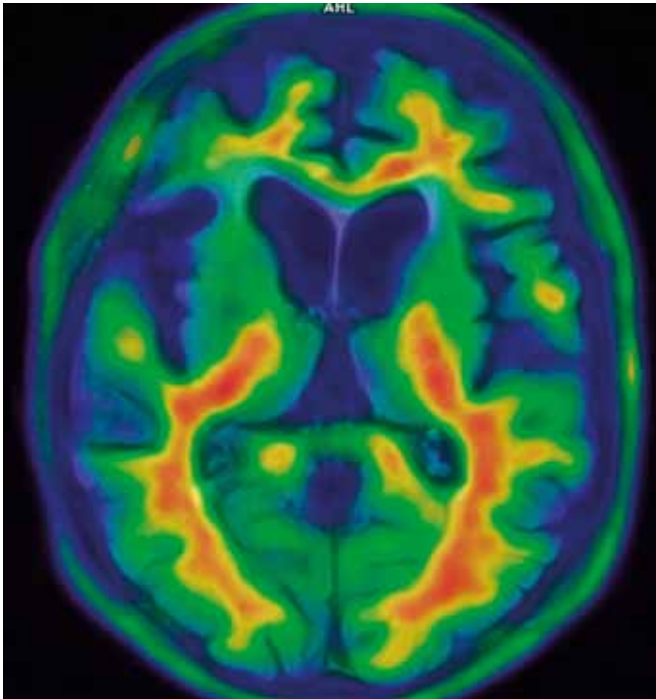
3d



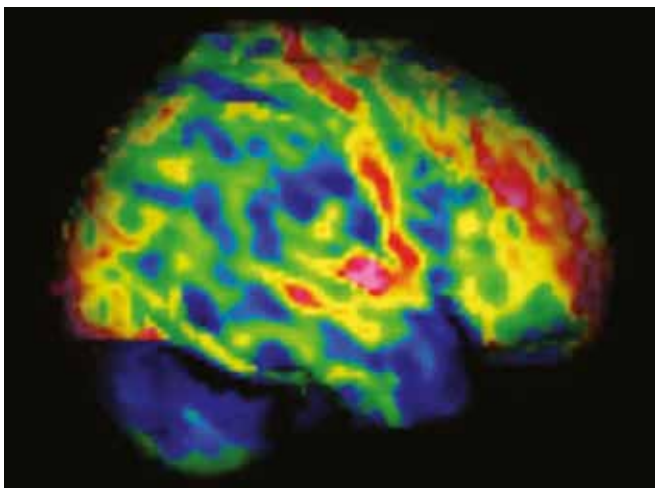
3e



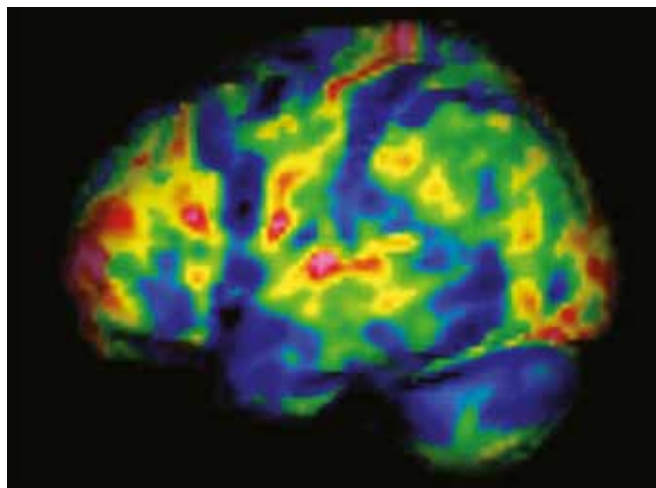
3f



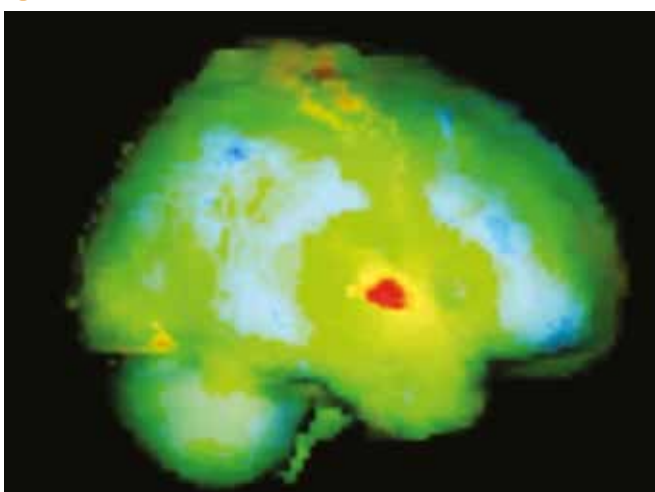
4a



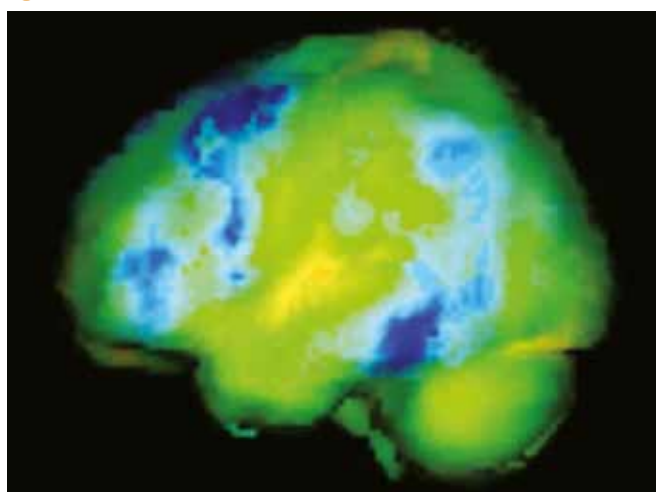
4b



4c



4d



**4 Primární progresivní afázie – non-fluentní afázie, žena 69 let, kognitivní deficit, MMSE 19.** Dominantní levostranné postižení v oblastech tvorby řeči včetně Brocova a Wernickeho centra a dále prefrontálního kortexu. Povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany

**Primary progressive aphasia – nonfluent aphasia, female 69 years old, cognitive deficit, MMSE 19.** Dominant left-sided involvement in areas of speech formation, including Broca's and Wernicke's centers and the prefrontal cortex. Surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side

Proto je  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET vyšetření první linie pro práci pacientů s podezřením na demenci jiného typu než AD.

### Podtypy primární progresivní afázie

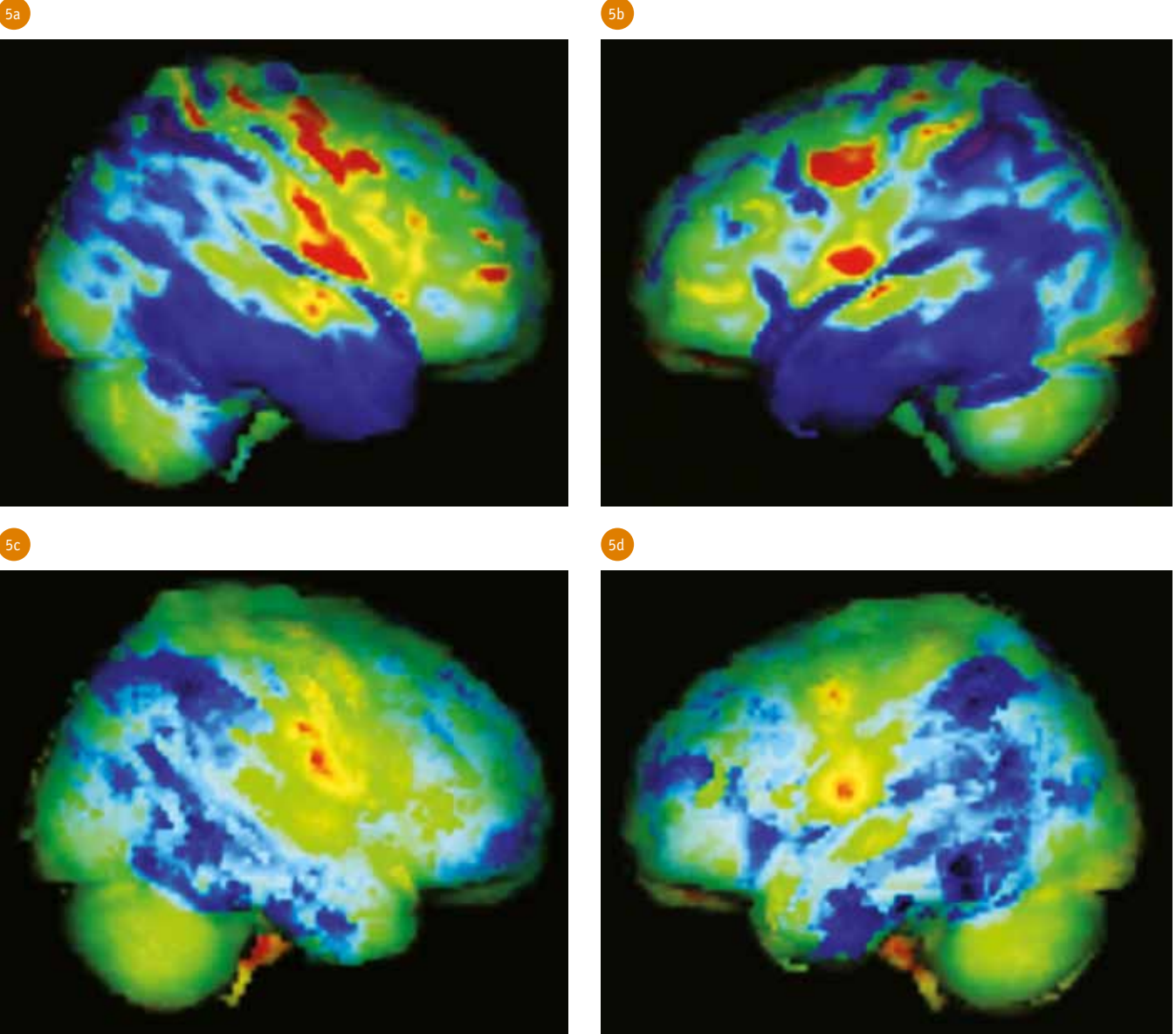
Pacienti se svPPA neboli SD mají ztrátu sémantické paměti ve verbální i neverbální doméně.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET nálezy jsou poměrně charakteristické, postihují spánkový lalok oboustranně, v polární oblasti, ale často je levý spánkový lalok výrazněji hypometabolický než pravý (svPPA). Hypometabolismus v předním temporálním laloku se liší od vzorce hypometabolismu temporálního laloku přítomného u AD, při kterém je často postižena střední až zadní laterální temporální kůra. Pokud lze tento

vzorec sníženého vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET pozorovat v pravém předním temporálním laloku (takzvaná pravostanná SD), potom se často projevuje jiný jazykový/behaviorální profil než levostranná SD a diferenciální diagnostika proti bvFTD je pak často nemožná (12, 13).

Pacienti s nvPPA mají potíže s mluvením, apraxii řeči, agramatismus a zhoršené porozumění složitým větám, stejně jako potíže s polykáním a další motorické příznaky, které jsou však někdy patrné u jiných typů FTD.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET je hypometabolismus levé laterální zadní frontální a horní mediální frontální kůry a v insule (obr. 4), tím se liší od svPPA. Pacienti s lvPPA nebo logopenickou progresivní afázií

mají obvykle problémy pojmenováním a opakováním vět a nejsou schopni si udržet v paměti komplexní verbální informace. Ve srovnání s jinými typy PPA mají také tendenci vykazovat více kognitivních a behaviorálních symptomů (13), což pravděpodobně odpovídá základní patologii AD (15), ale u lvPPA byly identifikovány příčiny poruchy (14, 16, 17). Snížené vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET je typicky pozorováno v zadní temporální kůře a dolním parietálním lobulu, kdy levá hemisféra je často postižena závažněji než pravá (lvPPA) (obr. 5). Tyto nálezy jsou do jisté míry podobné nálezům AD (15), která ostatně může být základní patologií.





**5** Deficit akumulace temporálně, parietálně a frontálně s dominancí vlevo, postižení nejvíce v oblasti kolem Wernickeho centra. Povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany

**Deficit of accumulation temporal, parietal and and frontal with dominance on the left, affected mostly in the area around Wernicke's center.** Surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side

### Demence s Lewyho tělísky

DLB vykazuje nálezy hypometabolických oblastí na  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zobrazení podobné těm, které se vyskytují u AD, ale specifickým je hypometabolismus v primární zrkové kůře v mediálním okcipitálním laloku, kde bývá aktivita u AD obvykle dobře zachována (12). Metabolická aktivita v zadní cingulární kůře se zdá být méně ovlivněna u DLB než AD – cingular island sign (13). V diferenciální diagnostice a potvrzení DLB má okcipitální hypometabolismus a cingular island sign na  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET významné postavení (obr. 6).

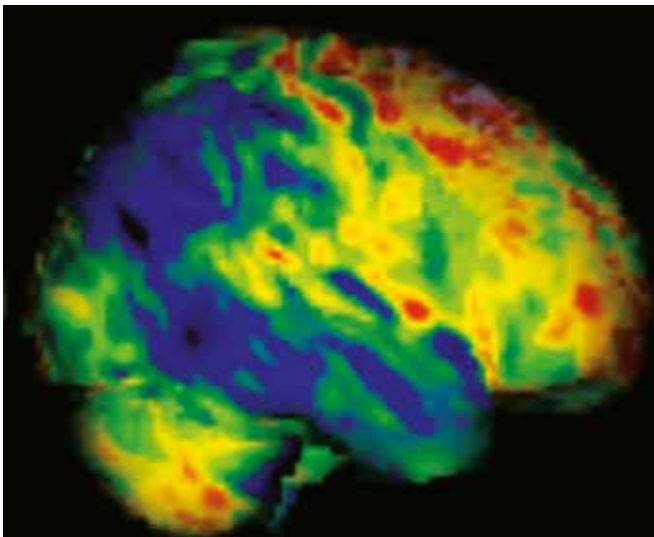
$^{18}\text{F}$ -FDG-PET má zásadní význam pro krátkodobou predikci hrozící demence u pacientů, kteří trpí mírnou kognitivní poruchou (MCI). Zejména prokázání hypometabolismu v zadní cingulární kůře mají vysokou prediktivní hodnotu (16), je významnou přidanou hodnotou  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET oproti PET zobrazení s amyloid beta specifickými radiofarmaky, pacienti s amyloidem pozitivním MCI bez hypometabolických abnormalit si udrželi klinickou stabilitu v průběhu několika dalších let (45).  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET představuje rovněž vhodný nástroj pro staging a sledování onemocnění, resp. rozsahu hypometabolismu, díky jeho

úzkému spojení se symptomy pacienta, výkonností neuronálního systému a klinickou závažností (16).

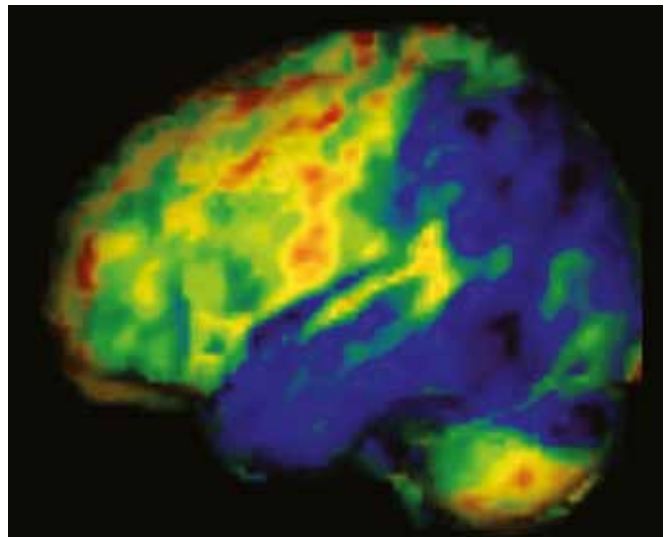
### Atypické parkinsonské poruchy pohybu

Atypický parkinsonský syndrom způsobený neurodegenerací, včetně progresivní supranukleární obrny (PSP) a kortikobazální degenerace (CBD), se může projevit variabilními motorickými a kognitivními poruchami. PSP a CBD ovlivňují čelní a spánkové laloky a jsou často považovány za FTD varianty (18). Oba stavy jsou poznamenány tauopatií.

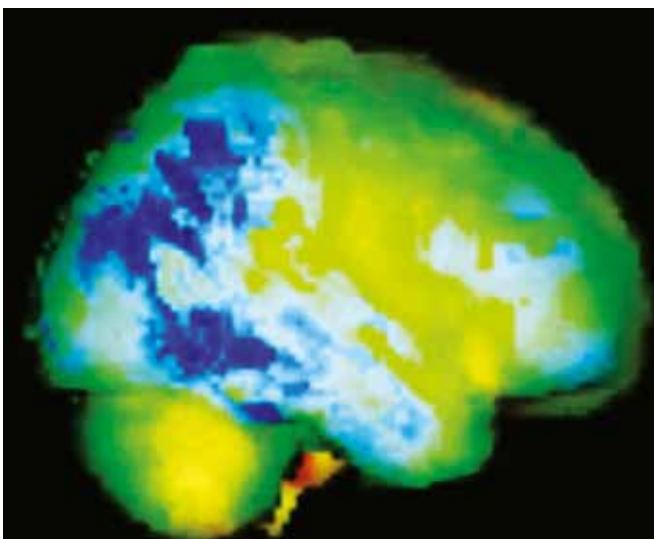
6a



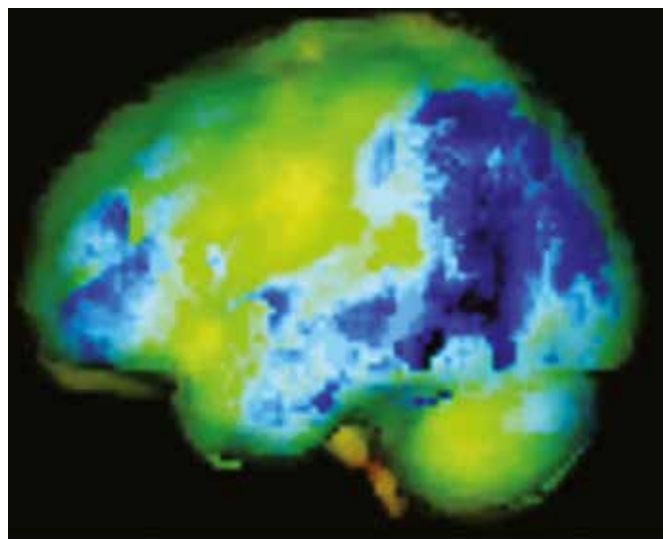
6b



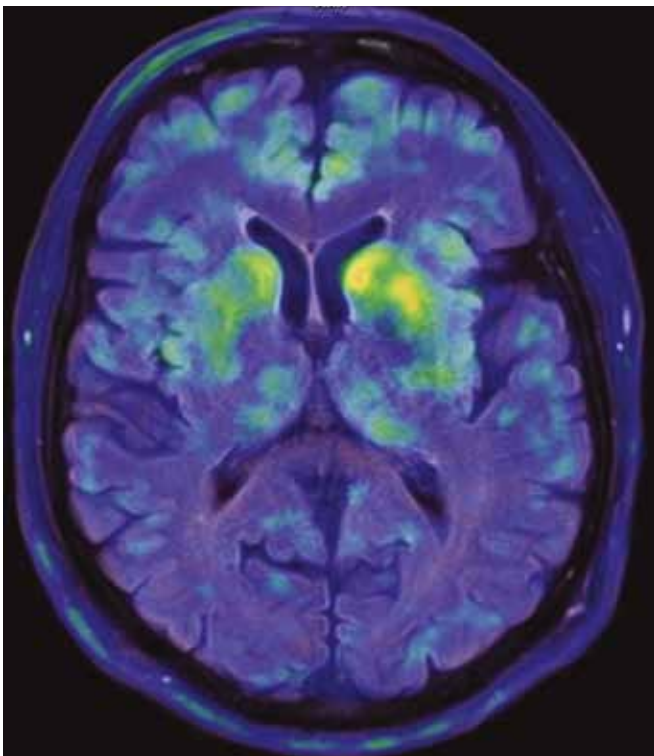
6c



6d



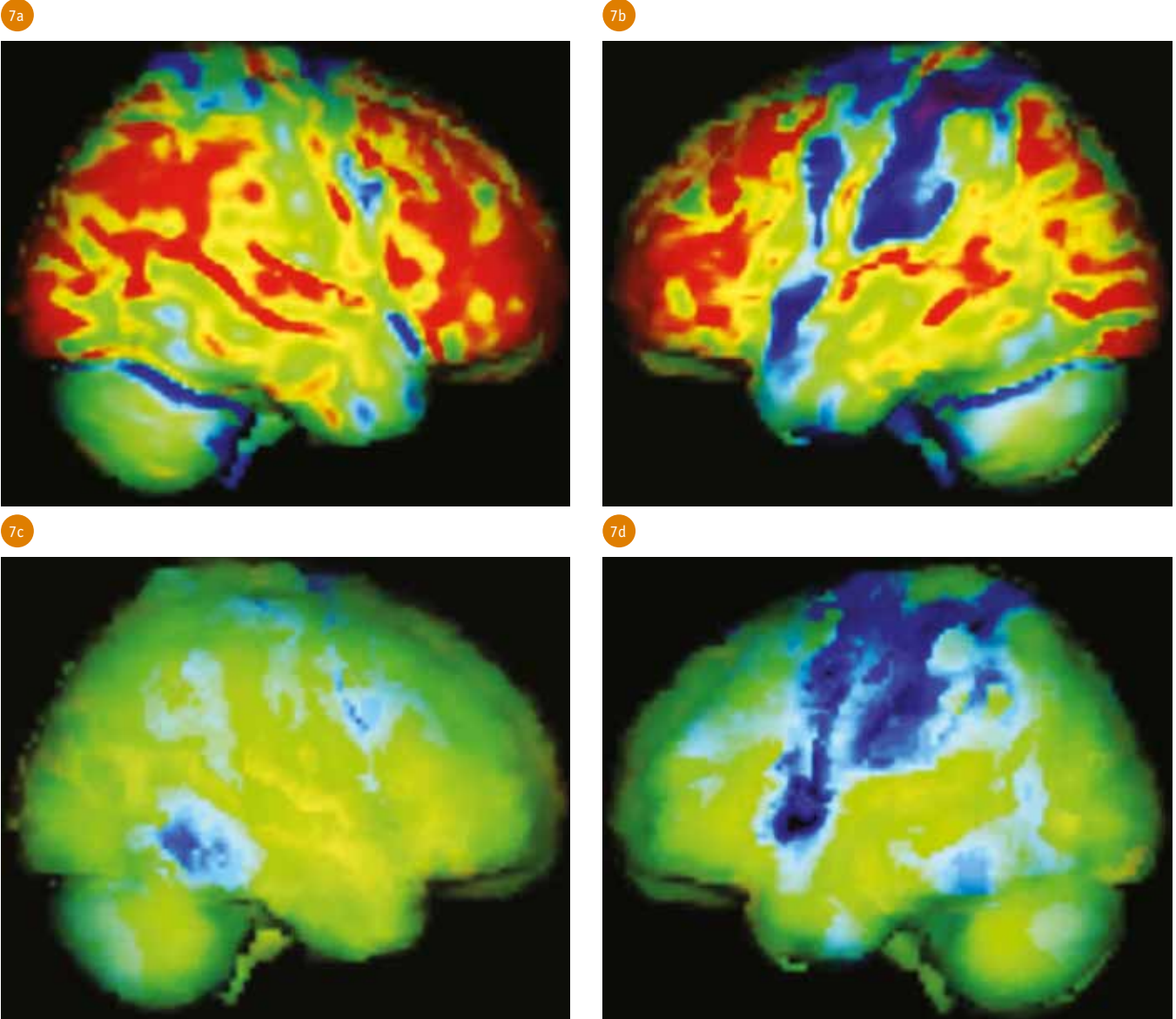
6e



**6** Demence s Léwyho tělísky, muž 73 let, vizuální halucinace, rigidity, třes, kognitivní deficit, MMSE 18. Typický temporooccipitální deficit. Povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany; (e) deficit akumulace  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxyfenylalaninu v bazálních gangliích, více vpravo

**Dementia with Léwy bodies, male 73 years old, visual hallucinations, rigidity, tremor, cognitive deficit, MMSE 18.** Typical temporo-occipital deficit. Surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side; (e) deficiency of accumulation of  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxyphenylalanine in the basal ganglia, more on the right





**7 Kortikobazální degenerace, žena 63 let, mírný kognitivní deficit, MMSE 24, „alien limb sign“.** Typický frontoparietální deficit vlevo. Povrchové zobrazení akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v kortexu: (a) pohled z pravé strany; (b) pohled z levé strany. Porovnání s normalizovanou databází: (c) pohled z pravé strany; (d) pohled z levé strany

**Corticobasal degeneration, female 63 years old, mild cognitive deficit, MMSE 24, „alien limb sign“.** Typical frontoparietal deficit on the left. Surface imaging of  $^{18}\text{F}$ -FDG accumulation in the cortex: (a) view from the right side; (b) view from the left side. Comparison with normalized database: (c) view from the right side; (d) view from the left side

PSP a CBD vykazují snížené vychytávání  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxyalaninu ve striatu, na rozdíl od AD a většiny FTD zde, ačkoliv zobrazení dopaminergního systému nemohou rozlišit PSP a CBD, vzorce sníženého vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG dovolí odlišení obou těchto syndromů. Sama diagnóza PSP ve srovnání s jinými kognitivními poruchami může být náročná.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET vykazuje snížené kortikální akumulace v mediální frontální a přední cingulární kůře, stejně jako v nc. caudatus a thalamus. Kromě toho je zřetelné fokálně snížené vychytávání pozorováno ve mezencefalu předtím, než dochází k atrofii tegmenta patrného jako tzv. příznak kolibříka na MR. CBD

je charakterizováno rigiditou, apraxií, nekontrolovatelným pohybem končetin (syndrom cizí končetiny) a kognitivní poruchou. Recentně se pro klinickou klasifikaci této jednotky používá termín kortikobazální syndrom, protože je vysoce pravděpodobné, že základem tohoto symptom-komplexu mohou být různé neuropatologické stavy včetně AD. U CBD  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zobrazuje sníženou akumulaci ve frontoparietálních oblastech bez ušetření senzomotorické kůry, bazálních ganglií a thalamu, obraz je často nápadně asymetrický, což je v souladu se obrazem klinických příznaků (obr. 7).

### Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy – LATE

Nedávná identifikace proteinopatie 43 kDa (TDP-43) vedla k vyčlenění nové kategorie neurodegenerace vyskytující se v pozdním věku LATE. Anatomickým projevem LATE může být hluboká atrofie v hipokampu, která pravděpodobně tvoří významnou část případů dříve klasifikovaných jako hipokampální skleróza (HS). Fosforylovaný TDP-43 byl původně identifikován u FTLD a amyotrofické laterální sklerózy a následně u pacientů s AD a HS, zejména u starších pacientů ve věku nad 80 let. Tato pozorování vedla k uznání proteinopatie



TDP-43, která je často spojena s HS a kognitivní poruchou jako samostatné jednotky onemocnění, a to i přes významné překrývání s jinými neurodegenerativními poruchami, jako jsou AD a FTL. LATE postihuje především osoby starší 80 let a projevuje se kognitivní poruchou, která napodobuje amnestickou demenci podobnou AD. Neuropatologické změny LATE se vyskytují u více než pětiny případů v pitevní sérii a celkový dopad LATE na veřejné zdraví je považován za řádově stejný jako AD. LATE je často spojena s hipokampální atrofií, jak je zřejmé na vyšetřeních MR. U starších pacientů s klinickými projevy demence byl zmenšený objem hipokampu silněji spojen s TDP-43/HS než s AD. Jsou popisovány nálezy  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET u pitvy potvrzené LATE a nálezy jsou také extrapolovány z pozorování u pacientů s HS a amyloid-negativní, tau-negativní demencí, tedy u těch, kde je podezření na patofyziologii bez Alzheimerovy choroby. Tato vyšetření prokázala významný hypometabolismus v mediálním temporálním laloku včetně hipokampu, zatímco u AD hipokampu je vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET méně ovlivněno. Hypometabolismus u LATE je v mediálním temporálním laloku a horní mediální frontální a orbitální frontální kůře a doprovází ho snížené vychytávání v mediálních a laterálních temporálních lalocích a také v prefrontálním kortexu (19, 20). Poměr dolního temporálního metabolismu nad mediálním temporálním metabolismem byl signifikantně vyšší u pacientů s HS. V současné době však není známo, jak specifická jsou tato zjištění pro LATE. Pokud má pacient s amnestickou chorobou nález  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, který není typický pro AD, FTD nebo DLB, může být LATE diferenciálně diagnostickou variantou, zejména u starších pacientů. Hipokampální atrofie detekovaná magnetickou rezonancí svědčí tedy nejen pro AD, ale i LATE. V současné době neexistuje žádný specifický zobrazovací biomarker nebo ligand TDP-43 a patologie TDP-43/ pozdních neuropatologických změn, je-li negativní amyloidní PET a negativní tau PET. Alternativně tedy může  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET poskytnout podpůrný příznak pro LATE tím, že prokáže abnormality mediálního temporálního laloku.

## Smíšená demence a překrývající se nálezy

Již dlouho je známo, že u pacientů s demencí mohou často koexistovat dvě anebo i více patologických procesů, např. AD a vaskulární demence (VaD). Tyto dvě nejčastější příčiny demence často koexistují a označují se jako „smíšená demence“ a její prevalence může být v populaci poměrně vysoká. S rozvojem nových patologických markerů je smíšená demence s koexistujícími mnohočetnými neurodegenerativními poruchami u starších pacientů diagnostikována stále častěji. Pitevní studie ukazují, že se u starších pacientů s kognitivní poruchou vyskytuje 94 % pacientů s jednou nebo více patologickými, 78 % se dvěma nebo více, 58 % se třemi nebo více patologickými a 35 % se čtyřmi nebo více patologickými (20). Přítomnost hlavních patologických markerů, jako je amyloid, tau,  $\alpha$ -synuklein a TDP-43, se u těchto pacientů s demencí překrývá a koexistuje. Pokud  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET nález nevykazuje typické vzorce známých neurodegenerativních poruch nebo pokud jsou výsledky multimodálního zobrazování nesouhlasné, zejména jsou-li dále patrné i morfologické změny na MR, měla by být klinicky zvážena smíšená demence s mnohočetnými patologickými. I v případech s charakteristickými vzory  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET je důležité si uvědomit, že topografie neuronální dysfunkce nemusí nutně znamenat specifické jediné neurodegenerativní onemocnění, ale jejich překryv.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET má však potenciál potvrdit klinicky shodnou převládající příčinu demence, a to i v přítomnosti koexistujících neuropatologických procesů.

## ZÁVĚR

$^{18}\text{F}$ -FDG-PET se používá pro výzkum demence a klinickou diagnostiku téměř 50 let. Ačkoliv podrobné buněčné mechanismy metabolismu glukózy ve vztahu k neuronální aktivitě a vzniku neurodegenerací jsou stále předmětem výzkumu,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET může s vysokou senzitivitou zobrazit odlišné vzorce neuronální a synaptické dysfunkce spojené s neurodegenerací. Typické obrazy dovolují v některých případech včasnou diagnózu a predikci dalšího vývoje kognitivního deficitu. Diferenciální vzorce

změněné akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG poskytují důležitá diferenciální diagnostická kritéria, zejména pokud je interpretace obrazů podporována technologiemi statistického mapování, nyní dostupnými v rutinní klinické diagnostice při hodnocení PET obrazů. Rozpoznání tří hlavních neurodegenerativních poruch – AD, FTD a DLB – pomocí  $^{18}\text{F}$ -FDG je základním standardem při volbě správné léčebné strategie. Kromě toho lze diferencovat i podtypy FTD/FTLD. Byly také identifikovány nové kategorie neurodegenerativních onemocnění, jako jsou LATE, PART, AGD a FUS, které je recentně třeba začlenit do diferenciální diagnostiky. Pokud  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET neprokazuje typické rysy známých neurodegenerativních poruch nebo typické rysy s atypickými sekundárními nálezy, je třeba při klinické interpretaci  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zvážit smíšenou demenci se souběhem nebo překrýváním patologií nebo nově rozpoznanou formu demence, jako je například LATE.

Včasná diagnostika AD, FTD a DLB by měla být doplněna detekcí specifických patologií pomocí dalších metod PET, jako jsou amyloid PET, v blízké budoucnosti zřejmě i tau PET a PET dopaminergního systému pomocí  $^{18}\text{F}$ -fluorodihydroxalaninu (FDOPA). Přístup k biomarkerům amyloidu a tau PET je však zčásti klinicky omezený, zčásti je jejich široké uplatnění dáno chybějící registrací (tau PET), částečně vysokou cenou a omezenou časovou a prostorovou dostupností registrovaných radiofarmak se specifickou vazbou na amyloid beta. V současné době se  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET používá především k diferenciální diagnostice demence a predikci dalšího kognitivního poklesu u pacientů s MCI. Je relativně levný, je široce dostupný a dokáže rozlišit více neurodegenerativních poruch v jediném testu, kdy jsou nálezy interpretovány zkušeným specialistou v PET zobrazování a neuroradiologii a zejména, pokud je toto hodnocení prováděno pomocí ověřené technologie statistického mapování. Úskalím je však stále to, že jednoznačné a jednoduché rozlišení AD versus FTD pomocí  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET není někdy dostatečné ani možné, vzhledem k výše uvedeným překryvům symptomů klinických i zobrazovacích, zejména u starších pacientů. Stává se méně relevantním vměstnat nálezy  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET do jediné kategorie neurodegenerace. Významné je

potom doplnění amyloid specifického zobrazení PET k průkazu přítomnosti amyloidu beta v šedé hmotě. Nálezy akumulace <sup>18</sup>F-FDG a morfologické obrazy MR, zejména vaskulárních změn, dále pak u komunikujícího hydrocefalu apod., které zobrazují příčinu hlavních klinických příznaků pacienta a identifikují možné souběhy patologických nálezů, jsou důležité pro indikaci vyšetření amyloid specifickými látkami, neboť nález s podáním <sup>18</sup>F-FDG může objasnit příčinu potíží jinou, než je AD. Současně u nemocných ve vyšším věku, kdy je již vazba amyloid

specifického radiofarmaka v mozkové šedé hmotě již přítomna i u nemocných, kteří AD netrpí, může správná interpretace <sup>18</sup>F-FDG pomoci stanovit nejpravděpodobnější diagnózu. Jelikož je v současné době zaváděna imunoterapie cílená na amyloid při léčbě AD, je nutné chápat roli amyloid specifického vyšetření jako roli tera- nostickou s predikcí účinku terapie a její indikací by měla být orientová- na právě na nemocné, kteří splňují klinická kritéria možné imunoterapie AD. Jakmile se taková léčba stane široce dostupnou, může se hodnocení

akumulace u pacientů s amyloid-po- zitivním PET stát kritickým, protože monoterapie antiamyloidem má v ta- kových situacích pravděpodobně ome- zenou účinnost. Jedním ze způsobů, jak tento problém řešit, je racionalizované použití zobrazovacích a la- boratorních biomarkerů, pokud jsou k dispozici. <sup>18</sup>F-FDG-PET pak může být levnějším a přímějším způsobem jak rozpoznat příčiny typických a atypic- kých klinických projevů a identifikovat souběžné neurodegenerativní poruchy a tím pomoci při používání terapeutik specifických pro dané onemocnění. ●

## LITERATURA

1. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, et al. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1977; 64: 190–191.
2. Vannucci SJ, Maher F, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain: delivery of glucose to neurons and glia. *Glia* 1997; 21: 2–21.
3. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 1133–1145.
4. Sokoloff L. Function-related changes in energy metabolism in the nervous system: localization and mechanisms. *Keio J Med.* 1993; 42: 95–103.
5. Franceschi AM, Clifton MA, Naser-Tavakolian K, et al. FDG PET/MRI for Visual Detection of Crossed Cerebellar Diaschisis in Patients With Dementia. *AJR* 2021; 216: 165–171.
6. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med.* 2001; 42: 548–557.
7. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, Tran DD, Kuhl DE. Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 1996; 198: 837–843.
8. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1997; 42: 85–94.
9. Garibotto V, Trombetta S, Antelmi L, et al. A comparison of two statistical mapping tools for automated brain FDG-PET analysis in predicting conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res.* 2020; 17: 1186–1194.
10. Kuschinsky W. Coupling of blood flow and metabolism in the brain. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1990; 1: 191–201.
11. Ceccarini J, Bourgeois S, Van Weehaeghe D, et al. Direct prospective comparison of 18F-FDG PET and arterial spin labelling MR using simultaneous PET/MR in patients referred for diagnosis of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47: 2142–2154.
12. Asghar M, Hinz R, Herholz K, Carter SF. Dual-phase [18F]florbetapir in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46: 304–311.
13. Ossenkoppele R, Singleton EH, Groot C, et al. Research criteria for the behavioral variant of Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022; 79: 48–60.
14. Grimmer T, Diehl J, Drzezga A, Förstl H, Kurz A. Region-specific decline of cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia: a prospective 18F-FDG-PET study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 18: 32–36.
15. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 951–962.
16. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. A beta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2008; 64: 388–401.
17. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
18. Pardini M, Huey ED, Spina S, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 2019; 92: e1121–e1135.
19. Crystal HA, Dickson D, Davies P, Masur D, Grober E, Lipton RB. The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch Neurol.* 2000; 57: 713–719.
20. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019; 142: 1503–1527.