

COMMUNICATION

Imagerie métabolique et moléculaire : l'exemple des maladies neurodégénératives

MOTS-CLES : TEP. BIOMARQUEURS. AMYLOIDE. TAU. MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES. MÉDECINE PERSONNALISÉE. DIAGNOSTIC PRÉCOCE

Functional and Molecular imaging: Neurodegenerative disorders as an example

KEY-WORDS: PETSCAN BIOMARKERS. AMYLOID. TAU. NEURODÉGÉNÉRATIVE DISORDERS. PERSONALIZED MEDICINE. EARLY DIAGNOSIS

Audrey GABELLE ^{1,2,3}

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Les avancées issues des biomarqueurs diagnostiques dans le champ des maladies neurodégénératives ont révolutionné la compréhension de l'histoire naturelle de ces affections chroniques, dont la charge lésionnelle évolue de manière insidieuse et progressive jusqu'à l'apparition des signes cliniques 15 à 20 ans plus tard. Non seulement, le diagnostic clinique s'appuie sur des données physiopathologiques in vivo mais également sur des cartographies lésionnelles permettant d'accéder au pronostic potentiel de déclin cognitif. Ces biomarqueurs se développent conjointement avec des médicaments ciblant les lésions cérébrales et pourront servir, une fois leur validation effective, d'outil de sélection des sujets à risque de déclin pour proposer des stratégies innovantes de prévention et de médecine personnalisée.

1. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Unité de Neurologie comportementale, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier.
2. Université de Montpellier, i-site MUSE.
3. Inserm U1061, Hôpital La Colombière, CHU de Montpellier.

Tirés-à-part : Docteur Audrey GABELLE. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Unité de Neurologie comportementale, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5. Tel : +33-467337363 ; Fax : +33-467336036 ; e-mail : a-gabelle@chu-montpellier.fr

Article reçu le 26 mars 2018, accepté le 15 octobre 2018

Utilisés avec mesure et toujours en fonction de la question clinique, ces outils sont un gain de performance pour le diagnostic et le pronostic afin d'offrir aux patients et à leur famille une prise en soins de qualité. Une réflexion sur leur coût et leur accessibilité sur l'ensemble du territoire national doit être menée pour garantir l'équité d'accès aux soins et aux protocoles de recherche innovants aux patients qui le souhaitent.

SUMMARY

Advances from diagnostic biomarkers of neurodegenerative disorders changed in-depth the understanding of the natural history of these chronic diseases, in which the brain lesions progress insidiously until the occurrence of clinical symptoms from 15 to 20 years later. Clinical diagnosis is based on in vivo pathophysiological features and brain lesions mapping related to the potential prognosis of cognitive decline. These biomarkers have been developed in accordance with the anti-amyloid and anti-tau targeted-drugs. After their effective validation, these biomarkers could be used as tool of selection of subjects at-risk to develop AD or neurodegenerative disorders in order to propose innovative preventive and personalized strategies. Used with precision and in relation with the clinical question, these tools were very relevant for diagnosis and prognosis aiming to offer the best care practise to patients and their caregivers. Their cost and accessibility need to be discussed with the objective to guarantee the equity of access to healthcare and to innovative research protocols for patients avid to benefit from such researches.

INTRODUCTION

Depuis une quinzaine d'année, nous assistons à un changement conceptuel, presque culturel dans le domaine du diagnostic des maladies neurodégénératives (MND) et en particulier de la maladie d'Alzheimer (MA). Initialement, le diagnostic des MND était basé sur un diagnostic clinique d'élimination des autres troubles cognitifs ou moteurs potentiellement curables, avec pour valeur de certitude diagnostique, les données neuro-pathologiques obtenues en post-mortem. Depuis l'avènement des biomarqueurs qui reflètent les marqueurs physiopathologiques de la maladie, du vivant du patient, le diagnostic est désormais un diagnostic clinicobiologique, bien plus utile pour le patient et sa famille en errance diagnostique, et beaucoup plus pertinent pour le clinicien pour adapter la prise en charge. De manière synergique, la possibilité de mesurer ou de visualiser les lésions caractéristiques de ces MND, a aussi permis de conceptualiser ces maladies comme un *continuum* physiopathologique [1], issu d'une progression lente et insidieuse des lésions qui au-delà d'un seuil critique d'accumulation finissaient par induire, a priori, des symptômes cliniques. Cette notion de charge lésionnelle chronique avant l'apparition des signes cliniques était déjà bien décrite dans la maladie de Parkinson (MP) en lien avec la perte neuronale dans la substance noire. Ce *continuum* lésionnel a créé la notion de maladie biologique, maladie lésionnelle avant les signes cliniques et généré une fenêtre temporelle d'intervention possible. Comme dans toute maladie chronique, il semble désormais possible de proposer des actions de prévention pour éviter la

cascade d'évènements biologiques ou fonctionnels générant le déclin cognitif chez les sujets à risque de développer la pathologie.

Réservés initialement aux protocoles de recherche, l'utilisation des biomarqueurs s'est progressivement diffusée à la pratique clinique de routine dans les centres mémoire, en fonction des plateaux techniques disponibles et des expertises locales, pour répondre de façon adaptée au patient face à ses symptômes, ses plaintes et ses inquiétudes. Ainsi, les biomarqueurs diagnostiques utilisés en cas de suspicion de MA clinique, intègrent des données neuropsychologiques, biologiques, d'imagerie morphologique, fonctionnelle et moléculaire en lien avec les lésions pathognomoniques de l'affection représentées par les plaques séniles correspondant aux dépôts de peptides amyloïdes ($A\beta$), et les dégénérescences neurofibrillaires en lien avec la protéine Tau et ses modifications de phosphorylation (PhosphoTau, pTau).

La suspicion clinique est confortée par l'atteinte hippocampique de mémoire épisodique, une atrophie hippocampique visible à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), un hypométabolisme temporo-pariétal mesuré en Tomographie par Emission de Positons PET-18F-déoxyglucose (FDG), un profil caractéristique des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) (des concentrations d' $A\beta_{42}$ basses et Tau, P-Tau élevées [2]) et une positivité des TEP moléculaire avec les marqueurs amyloïde et Tau. Chaque biomarqueur apporte des informations complémentaires sur le processus physiopathologique sous-jacent et la topographie lésionnelle. Ces biomarqueurs sont intégrés dans les critères diagnostiques du NIA-AA et de l'*International Working Group* [3, 4]. En recherche, l'ensemble de ces biomarqueurs peut être utilisé pour valider un diagnostic ou inclure un patient dans un protocole thérapeutique mais en pratique clinique, seuls quelques biomarqueurs sont analysés. La séquence d'examen complémentaire suivante est réalisée en systématique : tests neuropsychologiques et IRM hors contre-indication spécifique. En complément de cette première ligne d'investigation, la TEP-FDG et les biomarqueurs du LCS sont proposés au patient. Dans ce contexte de changement des pratiques concernant le diagnostic des MND, les avantages, limites et perspectives des biomarqueurs d'imagerie TEP de topographie lésionnelle et de signature moléculaire sont détaillés.

LES MARQUEURS D'IMAGERIE FONCTIONNELLE POUR LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Plusieurs paramètres peuvent être étudiés en TEP : le débit sanguin cérébral, le métabolisme, la synthèse protéique et les récepteurs. Dans le cadre des MND, les marqueurs métaboliques principalement étudiés sont le glucose pour le 18F-déoxyglucose pour les troubles cognitifs et la dopamine 6-18F-fluoro-L-dopa pour les troubles moteurs. Plusieurs avantages techniques inhérents à ces TEP aux traceurs fluorés les rendent faciles d'utilisation : l'accessibilité des machines sur le territoire, la production des traceurs, le faible coût, la relative bonne résolution

spatiale des images, l'expertise développée en médecine nucléaire dans l'analyse des images et du rendu des résultats pour les cliniciens. Si le développement des marqueurs moléculaires tend à occuper l'espace scientifique dans le domaine des MND, les imageries métaboliques restent en pratique des outils diagnostiques pertinents. Selon les recommandations de l'Agence National de d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), la TEP 18F-FDG peut être demandée en cas de troubles cognitifs atypiques ou de diagnostics différentiels par exemple entre une MA et une dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). L'existence d'un hypométabolisme asymétrique des lobes pariétaux associée à un hypométabolisme gyrus cingulaire postérieur, du précuneus et du temporal postérieur est très évocateur d'une MA [5], avec en cours d'évolution une extension de l'atteinte en frontal. En lien avec une bonne résolution topographique, l'hypométabolisme des régions antérieures fronto-temporales sera observé dans les DLFT, une atteinte pariétale très asymétrique sera évocatrice d'une dégénérescence cortico-basale (DCB) et l'hypométabolisme frontal et occipital potentiellement en lien avec une maladie à corps de Lewy (MCL).

Un hypométabolisme temporo-pariéto-occipital est observé chez les patients atteints de MP avec hallucinations. Les patients avec un début précoce de la MA (<65 ans) présentent un hypométabolisme plus sévère des cortex pariétal bilatéral et cingulaire postérieur et du précuneus en comparaison des patients débutant la maladie clinique après 65 ans.

La signature métabolique caractéristique permet de favoriser le diagnostic clinique même à un stade débutant de MA où l'hypométabolisme se focalise au niveau du gyrus cingulaire postérieur [6] [7]. Récemment, il a été mis en évidence une pertinence plus élevée du TEP-FDG comparé au 123I-iodo-amphétamine Tomographie à Emission mono-phonotonique (TEMP) pour dissocier les troubles neurocognitifs mineurs en lien avec la MA, de ceux secondaire à une MCL [8].

La TEP-18F-FDG peut prédire la conversion entre les troubles neurocognitifs mineurs et le stade de démence MA sur une période de 1 à 3 ans avec une sensibilité de 88,8 % et une spécificité de 84,9 % [9], mais également la progression vers le stade de troubles neurocognitifs mineurs chez les participants cognitivement normaux [10] [11]. Les performances de prédiction s'étendent aux sujets à risque de MA car porteur d'un allèle APOE4 [12] et chez les sujets avec histoire familiale de MA [13]. Dans les formes génétiques autosomiques dominantes, le profil d'hypométabolisme cérébral est observé environ 10 ans avant la date présumée de début des symptômes [14]. Chez les sujets amyloïdes positifs mais cognitivement normaux, une augmentation du métabolisme est objectivé au niveau du cortex pré-frontal latéral, du gyrus temporal supérieur et du thalamus médian [15] en lien avec les mécanismes de compensation [16] ou une réponse d'hyperactivité des neurones adjacents aux dépôts amyloïdes [17].

Ainsi, les pertinences du TEP-18F-FDG pour le diagnostic positif, le diagnostic différentiel et le diagnostic précoce sont tout à fait satisfaisantes pour une utilisation

en pratique clinique de routine en tenant compte des effets possibles de certains facteurs sur le métabolisme cérébral comme l'âge, la réserve cognitive, la dépression, certains médicaments et la nutrition. Si une relation entre la sévérité de l'atteinte cognitive et le degré d'anomalies métaboliques est observée [18], il n'y a pas d'indication à répéter la TEP-18F-FDG pour évaluer le profil de progression de la maladie chez les patients à un stade de maladie clinique. Un nouvel examen à 6-12 mois peut être effectué dans les cas douteux ou précoces afin d'apporter des arguments d'imagerie sur la progression du déclin cognitif. L'aspect pronostique du déclin est sous-évalué et peu utilisé en pratique et il pourrait être utile de définir son intérêt dès les stades très précoces ou chez les sujets à risque de développer la maladie. De plus, la nature métabolique et topographique de ces imageries ouvre des champs d'investigation pour mieux comprendre les capacités de réserve cognitive de certains patients, l'hétérogénéité clinique et les différents endophénotypes de la MA (formes atypiques de MA, déclin rapide, atrophie focale postérieure, aphasia primaire progressive, DCB) [19].

Concernant la thérapeutique, il n'est pas recommandé, en l'absence de résultats dans la littérature sur les changements de métabolisme avec les traitements anticholinestérasique et/ou mémantine, de répéter la TEP-FDG pour déterminer la réponse thérapeutique [5]. Les essais anti-amyloïde en cours et les futurs essais anti-Tau, n'utilisent pas la TEP-18F-FDG comme critère d'inclusion et peu l'utilisent comme objectifs secondaires. Toutefois, elle pourrait être intéressante pour l'évaluation des dispositifs médicaux à visée fonctionnelle ou dans le champ de la prévention du déclin cognitif.

LES MARQUEURS D'IMAGERIE MOLÉCULAIRE POUR LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les avancées dans le domaine de la chimie ont permis depuis 2004 l'avènement des marqueurs amyloïdes, le 11C-PIB historiquement développé à Université de Pittsburg puis les traceurs fluorés flutemetamol, florbetapir et florbetaben. Dans un second temps, les traceurs Tau ont été générés. Trois familles de radiotraceurs ont montré des résultats prometteurs en terme, de spécificité, les dérivés d'aryquinoline (18F-THK5317, 18F-THK5351, 18F-THK-5117), les dérivés pyrido-indole (18F-T808 et d'AV-1451 (T807 ou flortaucipir)) et les dérivés phényl/pyridinyl-butadiénul-benzothiazole (PBB3) ¹. Grâce à ces outils, il devient possible de visualiser les lésions amyloïdes et Tau en lien avec la MA mais également avec les

¹ [¹⁸F]AV-1451: (7-(6-fluoropyridin-3-yl)-5H-pyrido[4,3-b]indole; [¹⁸F]THK5117: 2-(4-methylaminophenyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy)propoxy]quinoline; [¹⁸F]THK5317: (S)-2-(4-methylaminophenyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy)propoxy]quinoline; [¹⁸F]THK5351: (S)-2-(4-methylaminopyridyl)-6-[(3-[¹⁸F]-fluoro-2-hydroxy)propoxy]quinoline; [¹⁸F]T808: 2-(4-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)piperidin-1-yl)benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine; [¹¹C]PBB3: (5-((1E,3E)-4-(6-[¹¹C]methylamino)pyridin-3-yl)buta-1,3-dien-1-yl)benzo[d]thiazol-6-ol; [¹⁸F]MK-6240: 6-([¹⁸F]-fluoro)-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)isoquinolin-5-amine.

Tauopathies (DLFT, paralysie supranucléaire progressive, DCB), d'un point de vue binaire (présence/absence) mais également d'établir une cartographie lésionnelle.

Les traceurs amyloïdes se lient avec une forte affinité aux fibrilles agrégées de peptides β -amyloïdes qui constituent la plaque. Pour l'ensemble des traceurs, il existe une bonne corrélation en termes d'affinité pour le peptide A β 42, la fixation cérébrale des trois traceurs et le 11C-PIB utilisé comme *gold standard*. La sensibilité et la spécificité de ces traceurs pour détecter les plaques neuritiques sur les études *in vitro* sur tissu et en comparant les données de PET-amyloïde *in vivo* avec les coupes de cerveaux obtenus en *post-mortem* sont au-delà de 85 % [20]. Si certaines données semblent suggérer une supériorité de certains traceurs sur d'autres, aucune étude n'a été publiée avec pour objectif de comparer la pertinence diagnostique quel que, soit le stade de la MA entre les trois traceurs fluorés. Par exemple, plusieurs études de phase I et II ont démontré de bonnes performances pour le 18F-Florbetapir qui est le traceur le plus utilisé pour discriminer les patients MA des contrôles sains appariés en âge. Le profil typique de la MA est caractérisé par des dépôts au niveau frontal, cingulaire, précunéus, striatum, pariétal et temporal latérale avec une préservation des cortex occipitaux, sensorimoteurs et temporal mésial. Une charge amyloïde en 18F-florbetapir est associée à des capacités mnésiques plus faibles chez les individus âgés sains [21] et on estime que 50 % des sujets avec troubles cognitifs mineurs sont amyloïdes positifs [22] avec une augmentation du risque de déclin cognitif au cours du suivi à 18 et 36 mois [23, 24]. La sensibilité est estimée à 92 % et 100 % de spécificité pour détecter de l'amyloïde en intracérébral sans rétention chez les individus jeunes sains [25-27]. De même, la charge amyloïde au 18F-Florbetaben-PET est plus importante chez les sujets âgés que les contrôles ou les DLFT [28], avec des confirmations de ces résultats sur les études de phase I et II [29]. Ces traceurs amyloïdes sont également pertinents pour éliminer des diagnostics différentiels ou les présentations atypiques de MA [30, 31]. Ainsi, dans la MCL, des dépôts amyloïdes peuvent être visibles dans les régions occipitales comme cela peut également se voir dans les angiopathies amyloïdes [32]. Il n'y a en général pas de marquage amyloïde dans le DLFT. De plus, en longitudinal, la captation, par exemple, du 18F-florbetaben chez les patients présentant un trouble neurocognitif mineur est un excellent prédicteur de progression vers la MA [33, 34]. Un examen PET-amyloïde positif est objectivé chez 25 % à 35 % des sujets âgés cognitivement normaux [35], ce qui est en cohérence avec les données *post-mortem*. De plus, la prévalence de la captation du traceur 11C-PIB augmente chaque décennie selon le même taux que la prévalence des plaques chez les sujets non déments. Grâce à ces outils, il est possible de déterminer la présence des lésions amyloïdes bien avant la plainte cognitive et de détecter des sujets dits à risque de développer la pathologie, sans qu'on ne puisse à l'heure actuelle, définir dans quel délai pour un individu donné. Selon l'hypothèse amyloïde, la détection des individus asymptomatiques à risque de développer la MA clinique pourrait permettre de mettre en place des interventions visant à réduire ou éliminer la toxicité de l'amyloïde avant qu'elle n'induisse la cascade d'évènements irréversibles de pertes synaptiques et neuronales.

Si les études de Reisa Sperling à Harvard, ou celle du projet ABIDE d'Amsterdam sur le rendu des résultats du PET-amyloïde chez des sujets asymptomatiques n'objectivent pas d'impact sur l'anxiété, la dépression ou le risque suicidaire, il semble majeur d'engager une réflexion éthique et sociétale sur ces avancées. D'un point de vue clinique, il est important de noter qu'un PET-amyloïde négatif indique l'absence de plaques ou la présence de plaques éparses non en faveur d'un diagnostic de MA. A l'inverse, un PET-amyloïde positif ne définit pas une MA mais uniquement la présence de plaques amyloïdes intracérébrales.

Au vu des données de la littérature, une utilisation clinique appropriée de ces traceurs pourrait être lors d'une évaluation clinique, neuropsychologique réalisées par un praticien expérimenté chez un individu présentant des troubles cognitifs inexpliqués, progressifs, persistants, ou une présentation ou une évolution atypique de troubles neurocognitifs majeurs ou une forme jeune avec un début ≤ 65 ans. Il semble non pertinent de pratiquer cette investigation pour évaluer la sévérité des troubles cognitifs majeurs ou pour tester des individus asymptomatiques à risque (une histoire familiale de MA ou porteur d'un allèle APOE4).

En France et contrairement à de nombreux pays européens, les TEP-amyloïdes ne sont pas disponibles pour une utilisation en pratique clinique. Leur utilisation est réservée à quelques protocoles de recherche académique et aux essais thérapeutiques et en particulier comme critère d'inclusion pour les essais anti-amyloïdes. Si les trois traceurs flutemetamol, florbetapir et florbetaben ont obtenu une AMM européenne [36], le flutemetamol et le florbetapir ont reçu un avis négatif de la Haute Autorité de Santé quant à leur mise sur le marché et leur remboursement. Le dossier du florbetaben est en cours d'évaluation avec un positionnement focalisé sur les patients ayant des contre-indications à la réalisation de biomarqueurs du LCS ou pour lesquels un profil intermédiaire ou non contributif a été obtenu avec ces marqueurs biologiques. Dans ce contexte, les centres mémoires du réseau national de la fédération des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont évalué l'intérêt du florbetapen dans la stratégie diagnostique des cas complexes, son impact dans la confiance du diagnostic final et les changements de prise en soins du patient. Avec le résultat du PET-amyloïde, le diagnostic final change dans 66.8 % des cas par rapport à l'hypothèse formulée initialement, en particulier quand le PET-amyloïde est négatif. La confiance envers le diagnostic passe de 52,3 % initialement à 81,5 % avec le résultat de cet examen, et un changement dans la prise en soins a été effectuée dans 80 % des cas (ajout ou suppression de traitements symptomatiques, autres investigations diagnostiques, demande d'avis d'autres spécialistes) [37].

Ainsi, une utilisation mesurée et encadrée de ces traceurs pourrait permettre une meilleure équité européenne d'accès au diagnostic performant pour les patients. Des recommandations sur l'utilisation du PET-amyloïde sont établies par la Fédération nationale des Centres Mémoires incluant les CMRR et les Consultations mémoire de proximité de l'ensemble du territoire française ainsi que la Société Française de Médecine Nucléaire [38].

L'autre cible moléculaire d'intérêt dans le domaine des MND concerne l'imagerie de la phosphorylation de la protéine Tau [39], ou PET-Tau. En France, les traceurs Tau (*) ne sont pas disponibles en pratique clinique de routine et leur utilisation est réservée non seulement à la recherche, mais à des centres physiquement proches du site de production. En 2016, le nombre de publications dans le domaine du PET-Tau a fortement augmenté en lien avec l'intérêt de ces traceurs pour mettre en évidence les lésions de neurodégénérescence fortement corrélées au schéma de progression des lésions décrites par Braak et Braak, aux données neuropsychologiques et avec une valeur pronostique potentielle sur le déclin cognitif chez des patients à des stades précoces de la MA (pour revue [40]). L'engouement a aussi touché la capacité de ces traceurs à dissocier la MA des autres tauopathies en lien avec des différences entre les formes 3R et 4R de la protéine Tau. En relation avec des fixations aspécifiques dans certaines régions comme les plexus choroïdes ou les ganglions de la base et certaines données récentes sur des performances moins évidentes dans le cadre de troubles neurocognitifs mineurs, il ne semble pas souhaitable de recourir à ces traceurs à ce stade ou pour la détection de sujets à risque [41]. Si les premières études sont encourageantes et ouvrent à la piste thérapeutique anti-Tau, de nombreuses recherches sont encore à réaliser afin de mieux définir le rôle de la Tau dans les MND.

CONCLUSION

Grâce au développement de l'imagerie fonctionnelle et moléculaire, les avancées dans le domaine du diagnostic des MND sont majeures avec des impacts scientifiques (*continuum* physiopathologique, maladie chronique), médicaux (changements des pratiques cliniques en vie réelle) et sociétaux (notion de sujets à risque de développer ces pathologies, fenêtre temporelle de prévention). Utilisés de façon mesurée et adaptée à la question clinique, les biomarqueurs TEP permettent d'éviter l'errance diagnostique et de proposer une prise en soins de qualité. En association avec l'expertise clinique, la complémentarité de ces outils doit rester une force pour le diagnostic, le pronostic et l'évaluation des stratégies innovantes en médecine personnalisée.

RÉFÉRENCES

- [1] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2016;12:292-323. Epub 2016/03/26.
- [2] Dumurgier J, Vercurysse O, Paquet C, Bombois S, Chaulet C, Laplanche JL, et al. Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9:406-13. Epub 2012/11/13.

- [3] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7:263-9. Epub 2011/04/26.
- [4] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014;13:614-29. Epub 2014/05/23.
- [5] Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2014;34:684-701. Epub 2014/05/14.
- [6] Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33:575-83. Epub 2006/02/14.
- [7] Patterson JC, Lilien DL, Takalkar A, Kelley RE, Minagar A. Potential value of quantitative analysis of cerebral PET in early cognitive decline. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2008;23:586-92. Epub 2008/11/13.
- [8] Chiba Y, Iseki E, Fujishiro H, Ota K, Kasanuki K, Suzuki M, et al. Early differential diagnosis between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: Comparison between (18)F-FDG PET and (123)I-IMP SPECT. *Psychiatry research*. 2016;249:105-12. Epub 2016/02/10.
- [9] Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30:404-10. Epub 2008/11/13.
- [10] Mosconi L, Tsui WH, Pupi A, De Santi S, Drzezga A, Minoshima S, et al. (18)F-FDG PET database of longitudinally confirmed healthy elderly individuals improves detection of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2007;48:1129-34. Epub 2007/06/19.
- [11] Mosconi L, Tsui WH, Rusinek H, De Santi S, Li Y, Wang GJ, et al. Quantitation, regional vulnerability, and kinetic modeling of brain glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34:1467-79. Epub 2007/04/05.
- [12] Langbaum JB, Chen K, Caselli RJ, Lee W, Reschke C, Bandy D, et al. Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Archives of neurology*. 2010;67:462-8. Epub 2010/04/14.
- [13] Murray J, Tsui WH, Li Y, McHugh P, Williams S, Cummings M, et al. FDG and Amyloid PET in Cognitively Normal Individuals at Risk for Late-Onset Alzheimer's Disease. *Advances in molecular imaging*. 2014;4:15-26. Epub 2014/12/23.
- [14] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367:795-804. Epub 2012/07/13.
- [15] Roy K, Pepin LC, Philiossaint M, Lorius N, Becker JA, Locascio JJ, et al. Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;42:291-300. Epub 2014/06/06.
- [16] Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of disease*. 2014;72 Pt A:117-22. Epub 2014/05/16.

- [17] Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, Abramowski D, Wiederhold KH, Haass C, et al. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science*. 2008;321:1686-9. Epub 2008/09/20.
- [18] Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *Jama*. 2001;286:2120-7. Epub 2001/11/22.
- [19] Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, Weigand SD, Tosakulwong N, Senjem ML, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012;11:868-77. Epub 2012/09/07.
- [20] Villemagne VL, Dore V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nature reviews Neurology*. 2018. Epub 2018/02/17.
- [21] Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, et al. Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals. *Neurobiology of aging*. 2013 ; 34:822-31. Epub 2012/08/11.
- [22] Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, Thiyyagura P, Ayutyanont N, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2011 ; 68:1404-11. Epub 2011/07/13.
- [23] Doraiswamy PM, Sperling RA, Johnson K, Reiman EM, Wong TZ, Sabbagh MN, et al. Florbetapir F 18 amyloid PET and 36-month cognitive decline: a prospective multicenter study. *Molecular psychiatry*. 2014;19:1044-51. Epub 2014/03/13.
- [24] Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, Johnson KA, Reiman EM, Davis MD, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*. 2012;79:1636-44. Epub 2012/07/13.
- [25] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *Jama*. 2011;305:275-83. Epub 2011/01/20.
- [26] Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2012 ; 11:669-78. Epub 2012/07/04.
- [27] Camus V, Payoux P, Barre L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39:621-31. Epub 2012/01/19.
- [28] Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *The Lancet Neurology*. 2008;7:129-35. Epub 2008/01/15.
- [29] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al. Cerebral amyloid-beta PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *The Lancet Neurology*. 2011;10:424-35. Epub 2011/04/13.
- [30] Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Archives of neurology*. 2007;64:1140-4. Epub 2007/08/19.
- [31] Wolk DA, Price JC, Madeira C, Saxton JA, Snitz BE, Lopez OL, et al. Amyloid imaging in dementias with atypical presentation. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2012;8:389-98. Epub 2012/01/31.

- [32] Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, Moran EK, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Annals of neurology*. 2007 ; 62:229-34. Epub 2007/08/09.
- [33] Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2015;11:964-74. Epub 2015/04/01.
- [34] Ong K, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, Lamb F, Chetelat G, Raniga P, et al. (18)F-florbetaben Abeta imaging in mild cognitive impairment. *Alzheimer's research & therapy*. 2013;5:4. Epub 2013/01/18.
- [35] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:446-52. Epub 2006/08/09.
- [36] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.
- [37] Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of (18)F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2017. Epub 2017/11/07.
- [38] Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:725-34. Epub 2016/11/17.
- [39] Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol*. 2018. Epub 2018/02/16.
- [40] Saint-Aubert L, Lemoine L, Chiotis K, Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Nordberg A. Tau PET imaging: present and future directions. *Molecular neurodegeneration*. 2017;12:19. Epub 2017/02/22.
- [41] Mattsson N, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, Scholl M, Insel PS, et al. Comparing (18)F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 2018 ; 90:e388-e95. Epub 2018/01/13.

