

PET-Bildgebung bei Demenz

Eine Perspektive für die klinische Anwendung in der Schweiz

Die molekulare Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) hat sich zu einem wichtigen diagnostischen Instrument zur Abklärung von Patienten mit kognitiven Defiziten entwickelt. Wir unterscheiden zwei unterschiedliche Strategien der PET-Bildgebung: Die «konventionelle» PET mittels Fluor-Deoxy-Glukose (^{18}F -FDG) bildet den zerebralen Glukosemetabolismus ab, der einen Surrogatmarker für neuronale Degeneration darstellt. Hiermit ist bereits eine präzise Differenzialdiagnose der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenz und Lewy-Body-Demenz möglich. Neuere krankheitsspezifische PET-Tracer visualisieren direkt die pathologische Aggregation von Amyloid und Tau im Gehirn und erlauben damit eine In-vivo-Diagnose, die einer histopathologischen Diagnose sehr nahe kommt. Sowohl ^{18}F -FDG-PET als auch Amyloid-PET sind klinisch hervorragend validiert und seit 2020 Bestandteil des klinischen Leistungskatalogs (KLV) der Grundversorgung in der Schweiz.

Foto: zVg



Freimut D. Juengling

Foto: zVg



Valentina Garibotto

von Freimut D. Juengling^{1,2,3}, Valentina Garibotto^{4,5}

Einleitung

Die Prävalenz kognitiver Erkrankungen steigt weltweit parallel zum demografischen Wandel und stellt heute eine der grössten Herausforderungen der Gesundheitspolitik dar. Im Jahr 2020 lebten weltweit 50 Millionen Menschen mit Demenz. Bei einer Verdopplungszeit von 20 Jahren werden im Jahr 2050 152 Millionen Demenzkranke erwartet, mit dem stärksten Erkrankungsanstieg in Entwicklungsländern (1). Die ökonomischen Auswirkungen sind beträchtlich und betragen 2015 etwa 28 Milliarden US-Dollar, die sich auf Prävention, Behandlung, Pflege und Heilung verteilen (2). In der Schweiz leben rund 145 000 Menschen mit Demenz. Pro erkrankte Person sind eine bis drei Angehörige mitbetroffen. Die Gesamtkosten der Demenz betragen in der Schweiz jährlich rund 11,8 Milliarden Franken. 46,5 Prozent davon entfallen auf Heimkosten, 47 Prozent auf die unbezahlte informelle Pflege und Betreuung durch Angehörige. Die restlichen 6,5 Prozent der Kosten machen Spitex, Spitalbetreuung, ärztliches Personal sowie Medikamente und Diagnostik aus. Die Diagnostik verursacht nur 0,2 Prozent der Gesamtkosten (3). Um diese Herausforderungen bewältigen zu können,

benötigen wir ein besseres Verständnis davon, welche Krankheitsprozesse kognitiven Einschränkungen zugrunde liegen; insbesondere bedarf es einer möglichst frühen und möglichst genauen Diagnose, um eine auf den individuellen Patienten angepasste Behandlung und Pflege planen zu können. Hierzu zählen individuell abgestimmte Unterstützungen, aber auch die Einleitung medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungen, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Symptomatik zu verbessern. Eine Verbesserung der Diagnostik stellt zudem eine notwendige Voraussetzung dar, um den Erfolg von krankheitsmodifizierenden Behandlungsstrategien zu messen (4, 5). Die kürzlich erfolgte Zulassung des ersten Amyloid-Plaquereducierenden Medikaments durch die Food and Drug Administration (FDA) im Juni 2021 basiert ganz wesentlich auf Studien mit sorgfältig auf der Grundlage von molekularer Bildgebung diagnostizierten Teilnehmern.

Das klinische Bild von kognitiven Defiziten reicht allein nicht aus, um die zugrunde liegende Ursache zu identifizieren und mit ausreichender Sicherheit einen neurodegenerativen Prozess von anderen ätiologischen Ursachen, beispielsweise im Rahmen eines depressiven Geschehens, abzugrenzen. Die häufigsten Ursachen für Demenz oder kognitive Defizite sind die Alzheimer-Demenz, die allein zwei Drittel aller Fälle ausmacht, sowie die vaskuläre und die frontotemporale Demenz.

Die Rolle der Bildgebung als Biomarker bei kognitiven Störungen

Die initiale Diagnose einer kognitiven Störung stützt sich primär auf eine klinische und neuropsychologische

¹ Medizinische Fakultät, Universität Bern

² University of Alberta, Department of Oncology, Edmonton, Alberta, Canada

³ Neuroscience and Mental Health Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁴ Nuclear Medicine and Molecular Imaging Division, Diagnostic Department, University Hospitals of Geneva

⁵ NIMTLab, University of Geneva

Untersuchung, die Hinweise auf die zugrunde liegende Ätiologie im Sinne einer Verdachtsdiagnose gibt. Im weiteren Verlauf wird diese Verdachtsdiagnose dann mittels weiterführender Biomarker bestätigt oder verworfen. Neben Liquordiagnostik und Labor spielt die Bildgebung des ZNS eine zentrale Rolle für die Differenzialdiagnostik. Hierzu zählen die morphologische Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) sowie die funktionelle und molekulare Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und Single-Photonen-Emissions-Computertomografie (SPECT). Dank technischer Fortschritte ist es heute möglich, mit bildgebenden Mitteln in der grossen Mehrzahl der Fälle eine präzise ätiologische Einordnung zu erzielen (6). Das primäre Ziel der morphologischen Bildgebung besteht darin, eine behandelbare, nicht neurodegenerative Ursache kognitiver Defizite auszuschliessen, zum Beispiel ein subdurales Hämatom, einen Normaldruck-Hydrozephalus, einen Tumor, Metastasen oder eine subakute Ischämie. Die Bildgebung dient weiterhin dazu, die Differenzialdiagnosen einzuschränken. Das geschieht insbesondere durch den Nachweis oder den Ausschluss einer regionalen Atrophie, die Hinweise auf eine zugrunde liegende neurodegenerative Erkrankung geben kann, sowie durch den Nachweis und das Ausmass vaskulärer Läsionen. Als bildgebende Methode der ersten Wahl wird die MRT empfohlen, die eine höhere Sensitivität als die CT aufweist.

Molekulare Bildgebung mittels PET

Die funktionelle molekulare Bildgebung stellt eine wertvolle komplementäre Diagnostik dar, die insbesondere bei einer klinisch atypischen Präsentation, bei schnell fortschreitenden kognitiven Defiziten, bei jungen Patienten (< 65 Jahre) und in all jenen Fällen indiziert ist, bei denen die Kombination einer klinischen neuropsychologischen und morphologisch bildgebenden Untersuchung keine ätiologische Zuordnung mit ausreichender Sicherheit erlaubt (7).

Für die Abklärung der Demenz ist inzwischen eine ganze Reihe von Radioliganden für unterschiedliche Zielstrukturen klinisch geprüft worden (8).

In der Folge diskutieren wir die am häufigsten verwendeten PET-Radiopharmaka, die entweder bereits fest etabliert sind oder kürzlich klinisch eingeführt wurden. Diese Radiopharmaka lassen sich grob in zwei Kategorien einteilen: Radiotracer, die neurodegenerative Prozesse markieren, und Tracer, die Ansammlungen pathologischer Ablagerungen quantitativ sichtbar machen.

PET-Marker der Neurodegeneration

Surrogatmarker der Neurodegeneration messen entweder einen funktionellen Parameter für eine Hirnregion oder für einen metabolischen Pfad, der typischerweise durch den jeweiligen neurodegenerativen Prozess beeinträchtigt wird und mehr oder weniger stark mit der Symptomatik korreliert. Marker der Neurodegeneration sind per definitionem unspezifisch, da sie nicht zwischen den unterschiedlichen Ätiologien differenzieren, sondern nur die gemeinsame Endstrecke quantifizieren. Sie können dennoch massgeblich zur Differenzialdiagnose beitragen, da die unterschiedlichen Ätiologien in der Regel ein recht spezifisches, den zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen entsprechendes

Verteilungsmuster aufweisen, mit dem unterschiedliche Hirnareale und Hirnsysteme beteiligt sind.

Der häufigste PET-Marker der Neurodegeneration ist die ¹⁸F-Fluor-Deoxy-Glukose (¹⁸F-FDG).

Dieses Molekül besteht aus einer Modifikation des Glukosemoleküls, bei dem eine Hydroxylgruppe durch ¹⁸F ersetzt wurde. Diese Modifikation führt neben der radioaktiven Markierung dazu, dass das Molekül ¹⁸F-FDG zwar analog der Glukose aktiv durch den Glukosetransporter in die Zellen aufgenommen wird, aber nach dem darauffolgenden Phosphorylierungsschritt kein Substrat mehr für den weiteren Metabolismus ist und somit in der Zelle akkumuliert (metabolic trapping). Damit werden alle zum Zeitpunkt der Injektion des Radiopharmakons metabolisch aktiven Zellen markiert, womit der regionale zerebrale Glukosemetabolismus sichtbar gemacht und quantifiziert werden kann. Durch das Metabolic Trapping wird somit der metabolische Status zum Zeitpunkt der Injektion und während der kurzen Phase der Aufnahme von FDG in die Zellen quasi «eingefroren». Die Bildgebung kann dann mit einem Zeitversatz von Minuten bis zu einer Stunde erfolgen. Das bedeutet aber auch, dass der Zeitraum der Injektion (und der Uptake-Phase) unter standardisierten reizarmen Umständen erfolgen muss, um nicht fälschlicherweise Stoffwechselzustände abzubilden, die einer Aktivierungsstudie entsprechen, wie zum Beispiel einer visuellen oder akustischen Aktivierung, die den «normalen» Stoffwechsel gegenüber dem aktivierten Kortex als geringer erscheinen lässt und somit zu einer Fehleinschätzung führen könnte.

Die ¹⁸F-FDG-PET-Untersuchung erfolgt heutzutage üblicherweise als Hybriduntersuchung in einem kombinierten PET/CT- oder PET/MRI-Scanner.

Da der physiologische Stoffwechsel des ZNS weitgehend glukoseabhängig ist, stellt ein Mapping des Glukosemetabolismus im Wesentlichen die neuronale und synaptische Aktivität dar. Das erlaubt unter standardisierten Bedingungen eine topografische Zuordnung von hyper- oder hypofunktionellen Arealen, die einem Verlust oder einer Schädigung der synaptischen Aktivität entspricht. Da der Glukosehypometabolismus für die unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen eine unterschiedliche regionale Topografie aufweist, ist mittels ¹⁸F-FDG-PET eine Differenzialdiagnose der neurodegenerativen Erkrankungen möglich und inzwischen klinisch gut validiert (9, 10).

Bei der Alzheimer-Demenz findet sich ein typisches topografisches Muster metabolischer Veränderungen mit einer Betonung des posterioren Kortex unter Beteiligung des temporo-parietalen Neokortex und des posterioren Gyrus cinguli, wohingegen der primäre visuelle Kortex, das Cerebellum und die Basalganglien gespart bleiben. Dieses Befundmuster weist eine Sensitivität von 80 Prozent und eine Spezifität von 90 Prozent für Alzheimer-Demenz im demenziellen Stadium auf (9).

Die auf mehr als 20-jähriger klinischer Anwendung basierende Evidenzlage hat dazu beigetragen, dass die ¹⁸F-FDG-PET in die diagnostischen Kriterien für die folgenden degenerativen Erkrankungen aufgenommen worden ist:

- Alzheimer-Demenz und deren Prodrromi, die als «mild cognitive impairment» (MCI) bezeichnet werden (11, 12)

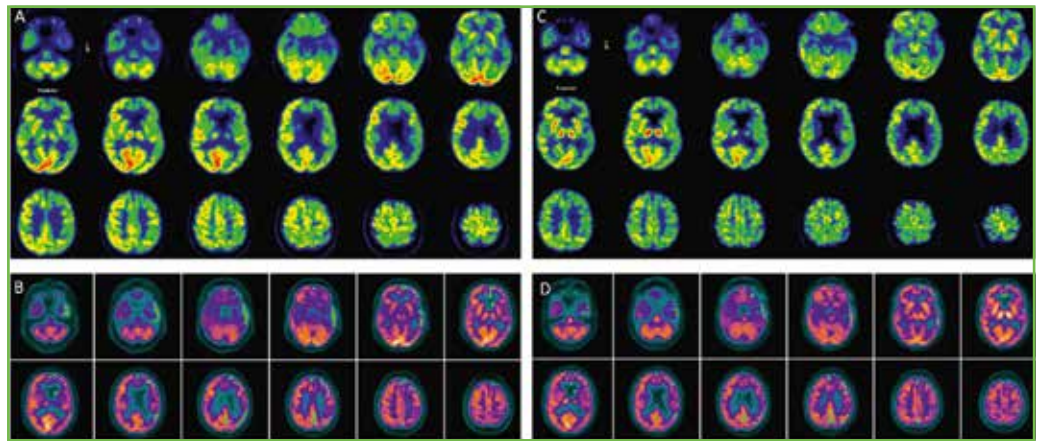


Abbildung 1: Patient mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung und kognitiven Defiziten mit Sprachstörung. Die ¹⁸F-FDG-PET/CT zeigt einen signifikanten, links betonten, temporo-parietalen Hypometabolismus und eine Beteiligung des links frontalen Kortex (A). Der voxel-basierte Vergleich zu einem Normkollektiv (B) kartiert die Hirnregionen (grüne Farbskala), deren Metabolismus mehr als 1,5 Standardabweichungen unter der Norm liegt (BRASS™, Hermes Medical Solutions). Die Frühphase der ¹⁸F-Flutemetamol-PET zeigt eine zur ¹⁸F-FDG-PET konkordante Perfusionsminderung (C) und eine Abweichung zum Normkollektiv (D). Die Ergebnisse der Amyloid-PET und der Tau-PET des gleichen Patienten werden in Abbildung 2 und Abbildung 3 gezeigt. (Bilder: © V. Garibotto)

- frontotemporale Demenz (FTD) (13)
- kortikobasale Degeneration (CBD) (14)
- progressive supranukleare Parese (PSP) (15)
- Multi-System-Atrophie (MSA) (16)

Zusätzlich zur visuellen Beurteilung der ¹⁸F-FDG-PET, die zum Ziel hat, das individuelle Befundmuster eines Hypometabolismus krankheitstypischen Verteilungsmustern zuzuordnen, sollte leitliniengerecht unterstützend eine statistische Beurteilung erfolgen. Bei den hierfür validierten Verfahren wird eine voxel-basierte statistische Kartierung von Hirnarealen erstellt, die signifikant von einer regionalen Normalverteilung eines alterskorrelierten Vergleichskollektivs abweichen (Abbildung 1A, 1B). Die Verbesserung der Sensitivität und der Spezifität einer semiquantitativen Analyse im Vergleich zur rein visuellen Beurteilung wurde durch zahlreiche Studien belegt und besteht unabhängig von den unterschiedlichen kommerziellen und nicht kommerziellen Softwarelösungen (17, 18).

Die Analyse des Glukosestoffwechsels stellt nicht nur einen validierten diagnostischen Marker für neurodegenerative Prozesse dar, sondern erlaubt darüber hinaus die Untersuchung verschiedener pathophysiologischer Prozesse, beispielsweise darüber, welche spezifischen neuronalen Netzwerke spezifischen Symptomen zugrunde liegen (19). Auch die Phänomene der neuronalen Plastizität lassen sich hiermit untersuchen, das heißt die Fähigkeit des Gehirns, auf Neurodegeneration durch die Aktivierung alternativer funktioneller Pfade zu reagieren (20).

PET-Marker pathologischer Ablagerungen

Während der letzten 2 Jahrzehnte hat eine neue Kategorie von PET-Radiopharmaka die Diagnose der Alzheimer-Demenz und anderer neurodegenerativer Erkrankungen revolutioniert, indem spezifische Tracer entwickelt wurden, die die Ablagerung von Amyloid und Tau demarkieren. Da der Goldstandard der Diagnose einer Alzheimer-Demenz auf dem immunhistochemischen Post-mortem-Nachweis von Amyloid und

Tau im Gehirn basiert, eröffnet die Verfügbarkeit von PET-Tracern für diese Zielstrukturen einen nicht-invasiven Nachweis in vivo und ermöglicht damit erstmalig durch die Visualisierung der Amyloid- und Tau-Verteilung eine der Histopathologie ebenbürtige Diagnose zu Lebzeiten.

Auch weitere neurodegenerative Erkrankungen sind durch spezifische pathologische Ablagerungen gekennzeichnet, insbesondere durch die Aggregationen von Alpha-Synuclein bei der Parkinson-Erkrankung und der Lewy-Body-Demenz, aber auch durch Ablagerungen von TDP-43 und Tau, die bei der frontotemporalen Demenz auftreten. Hierfür spezifische PET-Tracer befinden sich noch in einer frühen Entwicklungsphase und sind derzeit nur unter klinischen Studienbedingungen verfügbar.

Amyloid-PET

Über einen Zeitraum von fast 20 Jahren wurde eine Reihe von Tracern entwickelt und verbessert, die eine hohe Sensitivität und Spezifität für extrazelluläre β -Amyloid-Plaques aufweisen. Die Einführung der Pittsburgh-Compound B (PiB) wurde zum wichtigen Meilenstein (21), aber durch die kurze radioaktive Halbwertszeit der verwendeten ¹¹C-Markierung (Halbwertszeit 20 Minuten) war ihre Anwendung auf Zentren mit eigenem Zyklotron und Radiochemie beschränkt. Erst die Entwicklung von Tracern mit ¹⁸F-Markierung (Halbwertszeit 2 Stunden) ermöglichte die kommerzielle Anwendung und einen breiten Zugang zur Technologie. Inzwischen wurden drei Tracer klinisch zugelassen, die in den USA und in Europa kommerziell vertrieben werden: ¹⁸F-Florbetapir, ¹⁸F-Flutemetamol und ¹⁸F-Florbetaben. Alle drei Tracer wurden hinsichtlich ihrer Vorhersagegenauigkeit für β -Amyloid-Plaques validiert (22).

Bei der Anwendung von Amyloid-PET findet sich im negativen Fall eine reine Fixierung des Tracers in der weissen Substanz. Umgekehrt ist eine vermehrte kortikale Aufnahme beweisend für das Vorliegen kortikaler Amyloid-Plaques (Abbildung 2). Für jeden der drei kommer-

ziellen Tracer wurden spezifische Interpretationsrichtlinien entwickelt, deren Verbindlichkeit Teil der klinischen Zulassung ist.

Ein negativer Befund in der Amyloid-PET schliesst das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz aus, wohingegen ein positiver Befund bereits beim Vorliegen von minimalen, kognitiven Defiziten (minimal cognitive impairment, MCI) prodromale Stadien der Alzheimer-Demenz identifizieren kann, insbesondere wenn weitere neurodegenerative Marker wie eine temporomesiale Atrophie oder ein posterior betonter Hypometabolismus zusätzlich vorliegen.

Neben der visuellen Bildinterpretation werden regelhaft semiquantitative Indizes erhoben, meist in Form eines Quotienten aus kortikalem Uptake und der Aufnahme in einer Referenzregion wie dem Cerebellum, der supratentoriellen weissen Substanz oder der Pons. Um diese Indizes zu standardisieren und eine Vergleichbarkeit zwischen den unterschiedlichen Tracern und Aufnahmetechniken zu ermöglichen, wurde eine Vergleichsskala, das sogenannte Centiloid entwickelt, das sich als Standardmass für Amyloid-PET durchzusetzen scheint (23).

Der überwiegende Teil der wissenschaftlichen Publikationen zu Amyloid-PET basiert auf einer binären Klassifikation (positiv/negativ). Neuere Forschungsergebnisse legen jedoch nahe, dass eine differenzierte Interpretation es zusätzlich ermöglicht, sehr frühe Phasen der Amyloid-Ablagerung nachzuweisen, was möglicherweise für eine neue, molekular belegte Stadieneinteilung und Prognose relevant sein könnte. Das muss jedoch durch prospektive Studien weiter gesichert werden (24).

Um den diagnostischen Nutzen der Amyloid-PET zu optimieren, wurde eine multiphasische Aufnahmetechnik entwickelt, bei der zusätzlich zu den für den Amyloid-Nachweis notwendigen Spätbildern unmittelbar nach der Injektion des Radiotracer Frühbilder für 5 bis 10 Minuten angefertigt werden, die im Wesentlichen die Perfusionphase repräsentieren. Da die regionale Perfusion und der Glukosemetabolismus im Gehirn durch die metabolische Kopplung korrelieren, können solche Frühbilder ein Surrogat für ^{18}F -FDG-Aufnahmen darstellen. Damit kann eine multiphasische Bildakquisition der Amyloid-Tracer sowohl den Amyloid-Status als auch ^{18}F -FDG-analoge Informationen zur neuronalen Degeneration liefern (25). Ein Beispiel einer solchen Frühphase mittels ^{18}F -Flutemetamol (über einen Zeitraum von 10 Minuten p. i. aufgenommen) findet sich in *Abbildung 1C und 1D* im direkten Vergleich zur entsprechenden ^{18}F -FDG-PET-Aufnahme des gleichen Patienten.

Obwohl der Wert der Amyloid-PET in der wissenschaftlichen Literatur ausgiebig belegt ist, wird diese Untersuchung in den meisten Ländern durch die Krankenkassen nicht vergütet (7). Eine wichtige Ausnahme stellt die Schweiz dar, da die Amyloid-PET 2020 in die Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) aufgenommen wurde und von den Krankenkassen unter bestimmten Voraussetzungen zur Abklärung kognitiver Defizite erstattet wird (35). Ein Hauptgrund dafür ist, dass neben der diagnostischen Sicherheit und der klinischen Validität erst wenige Studien die Auswirkung auf das Patientenmanagement und die Patientenversorgung untersucht haben.

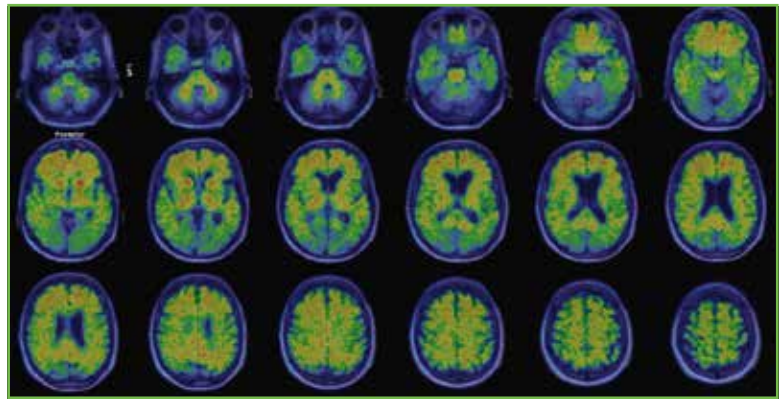


Abbildung 2: Patient mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung und kognitiven Defiziten mit Sprachstörung (gleicher Patient wie in *Abbildung 1*). Die ^{18}F -Flutemetamol-PET zeigt das typische Bild einer vermehrten (also über die Aufnahme in der weissen Substanz hinausgehenden) kortikalen Amyloid-Ablagerung im frontalen Kortex, im posterioren Cingulum und im temporolateralen Kortex unter relativer Aussparung des okzipitalen Kortex. Die PET wurde der T2-FLAIR-MR-Aufnahme des Patienten überlagert. (Bild: © V. Garibotto)

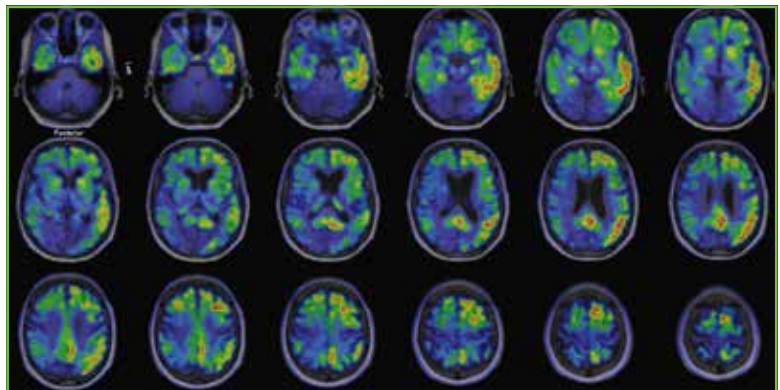


Abbildung 3: Patient mit wahrscheinlicher Alzheimer-Erkrankung und kognitiven Defiziten mit Sprachstörung (gleicher Patient wie in *Abbildung 1* und *Abbildung 2*). Die ^{18}F -Flortaucipir-PET zeigt eine erhöhte, links betonte, kortikale Ablagerung von Tau im temporoparietalen und frontalen Kortex (hier der T1-3D-MRI des Patienten überlagert). Die Regionen mit vermehrter Tau-Ablagerung korrelieren gut mit den in der ^{18}F -FDG-PET auffällig hypometabolen Arealen (*Abbildung 1*), gehen jedoch deutlich über diese hinaus. (Bild: © V. Garibotto)

Aktuelle Studien fokussieren deshalb auf eine prospektive Untersuchung der Auswirkung der Amyloid-PET auf das Patientenmanagement. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch den Einbezug der Amyloid-PET die Medikation und der Behandlungsplan bei über 60 Prozent der Patienten mit MCI und Demenz verändert werden (26, 27).

Tau-PET

Neben der extrazellulären Ansammlung von Amyloid-Plaques stellt die pathologische Ansammlung von intrazellulären hyperphosphorylierten Tau-Proteinen den zweiten molekularen Marker der Alzheimer-Demenz dar. Folgerichtig wurde, als neueste Entwicklung von pathophysiologischen Radiotracer, eine Klasse von Radiopharmaka entwickelt, die selektiv an die bei Alzheimer-Demenz typischen Tau-Isoformen, die neurofibrillären Tangles, binden. Tau-PET erlaubt es, die für die Alzheimer-Demenz typische fortschreitende Ansammlung von Tau in unterschiedlichen Hirnregionen zu visualisieren (*Abbildung 3*) und damit bereits in vivo die

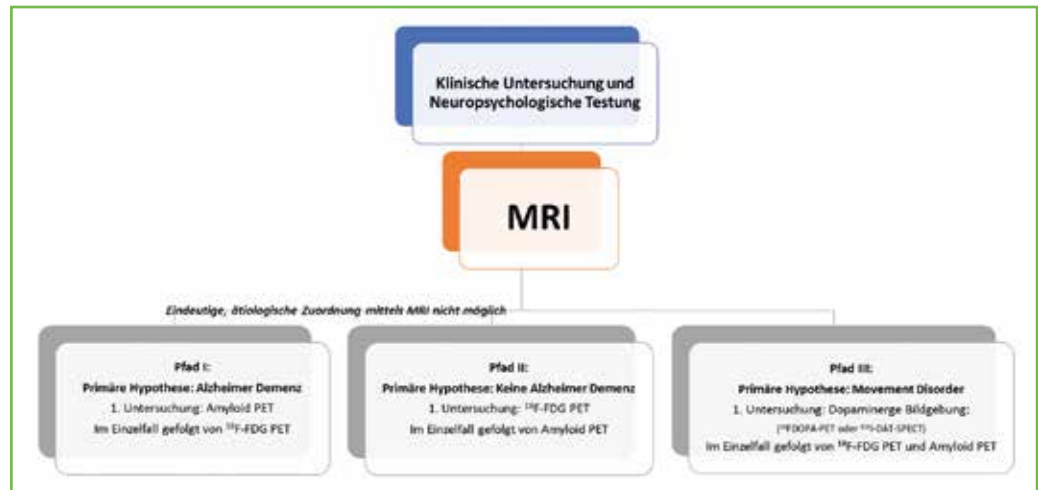


Abbildung 4: Diagnostischer PET-Algorithmus: Vereinfachte Darstellung des beschriebenen diagnostischen Algorithmus zum Einsatz der PET-Diagnostik in der Differenzialdiagnose kognitiver Störungen (mod. nach [6]).

topografischen Muster der neuropathologischen Braak-Stadien zu bestimmen.

Als einer der Tracer aus der ersten Generation von Tau-spezifischen Radiopharmaka wurde im Jahr 2020 ¹⁸F-Flortaucipir durch die FDA zur klinischen Anwendung beim Menschen zugelassen.

Die für die Tau-PET verwendeten Tracer werden laufend verbessert und haben ein grosses Potenzial zur Verbesserung der Stadieneinteilung und zum Monitoring der Alzheimer-Demenz. Da die in einem fortgeschrittenen Stadium auftretende Ablagerung von Tau praktisch immer mit dem Vorliegen von Amyloid-Plaques einhergeht, kann auch mittels Tau-PET allein eine Alzheimer-Demenz von einer nicht Alzheimer-Demenz differenziert werden (28).

Neben dem ¹⁸F-Flortaucipir ist eine Anzahl weiterer Tau-Tracer der ersten und zweiten Generation Gegenstand laufender oder abgeschlossener klinischer Studien. Jeder Tracer weist ein unterschiedliches Profil sowohl hinsichtlich der Affinität zu Alzheimer-typischen Tau-Aggregationen als auch hinsichtlich einer unterschiedlich relevanten, unspezifischen Bindung (off-target-binding) auf (8, 29).

Tau-Tracer sind bereits im Rahmen klinischer Studien in der Schweiz verfügbar, aber bislang noch nicht für den klinischen Gebrauch ausserhalb von Studien zugelassen.

PET-Bildgebung im Rahmen diagnostischer Algorithmen

Wie oben dargestellt, kann zur Differenzialdiagnose kognitiver Defizite eine Reihe von PET-Tracern zur Anwendung kommen, die differenzielle und teilweise komplementäre Informationen liefern. Es ist deshalb unumgänglich, anhand von diagnostischen Algorithmen sicherzustellen, dass in der klinischen Praxis nur Untersuchungen erfolgen, die notwendig sind, um eine sichere Diagnose zu erzielen, und die das Patientenmanagement positiv beeinflussen können.

Empfehlungen der Evidenzklasse I bis III sind hierfür leider noch nicht verfügbar. Breit angelegte prospektive Studien, die sich überwiegend mit der Amyloid-Bildgebung befassen, werden wesentliche Daten liefern, um

diese Fragen zu klären; sie konnten teilweise bereits erste Ergebnisse liefern (27). Die Mehrzahl der bislang durchgeführten Studien fokussierte jedoch auf die diagnostische Wertigkeit der PET als Einzeluntersuchung. Nur wenige Studien haben den Gesamtnutzen der inkrementellen diagnostischen Verfahren im Verlauf der klinischen Abklärung untersucht (30–33).

Auf dieser Datenlage basierende, aktualisierte, diagnostische Algorithmen entsprechen der Evidenzklasse IV (Konsensus von Expertenmeinungen) und folgen dem Prinzip der Stufendiagnostik. Als Erstuntersuchung nach erfolgter klinischer und neuropsychologischer Einschätzung soll eine morphologische Bildgebung, möglichst mittels MRT, erfolgen. In Abhängigkeit vom klinischen und neuropsychologischen Profil und damit von der ätiologischen Hypothese wird dann eine von mehreren möglichen PET- oder SPECT-Folgeuntersuchungen als Zweitlinientest vorgeschlagen (6, 34) (Abbildung 4). Dabei entscheidet der Grad der diagnostischen Sicherheit auf Basis der Erstlinienuntersuchung über die Notwendigkeit einer Zweitlinienuntersuchung. Dieser Algorithmus umfasst auch die dopaminerge molekulare Bildgebung, ein wichtiges Instrument zur Beurteilung der Integrität des nigrostriatalen Systems, das typischerweise bei Lewy-Body-Erkrankungen betroffen ist. Eine detaillierte Beschreibung der verschiedenen dopaminergen Bildgebungswerkzeuge findet sich hier (40).

PET-Bildgebung bei kognitiven Defiziten: Verfügbarkeit und Vergütungssituation in der Schweiz

Die PET-Bildgebung mittels ¹⁸F-FDG-PET und Amyloid-PET ist seit 2020 Bestandteil der Krankenpflege-Leistungsverordnung und wird unter bestimmten Voraussetzungen zur Abklärung von kognitiven Defiziten durch die Krankenkassen vergütet (35). ¹⁸F-FDG-PET und Amyloid-PET können in diesem Zusammenhang in folgenden Situationen angewendet werden:

- «als weiterführende Untersuchung in unklaren Fällen, nach inkonklusiver Liquordiagnostik oder wenn eine Lumbalpunktion nicht möglich oder kontraindiziert ist,

- nach interdisziplinärer Vorabklärung und nach Verordnung durch Fachärzte und Fachärztinnen für Allgemeine Innere Medizin mit Schwerpunkt Geriatrie, Psychiatrie und Psychotherapie oder Neurologie,
- bis zum vollendeten 80. Altersjahr, bei einem Mini-Mental-Status-Test (MMST) von mindestens 10 Punkten und einer Dauer der Demenz von maximal 5 Jahren, keiner vorausgegangenen Untersuchung mit PET oder SPECT».

Die Anwendung von Amyloid-PET kann somit grundsätzlich im Rahmen der allgemeinen Krankenversorgung angeboten werden. Diagnostische Algorithmen, die in Einzelfällen eine Abfolge von FDG-PET und Amyloid-PET empfehlen, können jedoch in der Schweiz durch die Limitatio des letzten Satzes dieser Verordnung nicht routinemässig angewendet werden. Vor dem Hintergrund, dass die Kosten für Diagnostik nur 0,2 Prozent der Gesamtkosten der Demenz ausmachen und der durch eine gezielte PET-Untersuchung erreichte diagnostische Zugewinn jedoch in bis zu 60 Prozent der Fälle zu einer Änderung der Medikation und des Behandlungsplans führt (u. a. durch Absetzen einer nicht indizierten Medikation), wäre eine Anpassung dieser Limitatio durch das Bundesamt für Gesundheit auch unter Kostenaspekten gerechtfertigt.

Trends und Zukunftsperspektiven der PET-Bildgebung bei Demenz

Drei Haupttrends werden die Rolle der molekularen PET-Bildgebung bei kognitiven Defiziten in der nahen Zukunft bestimmen: die Entwicklung von neuen Tracern, die Einführung neuer Bluttests auf pathologische Biomarker und die Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Medikamenten.

Entwicklung spezifischer PET-Tracer

Eine wesentliche Grundlage der Weiterentwicklung der molekularen Bildgebung sind die Verfügbarkeit und die Validierung neuer molekularer Marker, die es ermöglichen, das Spektrum der darstellbaren Zielstrukturen zu erweitern und die Sensitivität und die Spezifität der Methode zu verbessern.

Im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen liegt derzeit die Priorität in der Validierung neuer Tracer für die Abbildung von a) pathologischen Ablagerungen wie Alpha-Synuclein, TDP-43 oder Tau-Isoformen-Alzheimer-unabhängiger Tauopathien sowie b) von pathophysiologischen Prozessen, die im Rahmen der zerebralen Antwort auf Stressoren wie Neuroinflammation oder synaptischer Verlust ablaufen.

Bluttests auf pathologische Biomarker

Eine der zentralen Entwicklungen der letzten Jahre war die Einführung hoch sensitiver Assays, die es zuverlässig ermöglichen, pathologische Marker neurodegenerativer Erkrankungen im Blutplasma nachzuweisen (36). Diese eröffnen ganz neue Perspektiven wie zum Beispiel die Möglichkeit eines breit angelegten, populationsbasierten Screenings mit einem nicht invasiven und kostengünstigen Test, aber auch die Entwicklung von diagnostischen Algorithmen, bei denen im Sinn einer integralen Diagnostik die molekulare Bildgebung in Abhängigkeit von den Ergebnissen eines diagnostischen Screenings von Blutparametern empfohlen wird (37).

Krankheitsmodifizierende Medikamente für neurodegenerative Erkrankungen

Im Rahmen der Forschung und der Entwicklung pharmakologischer und nicht pharmakologischer Ansätze zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen wird derzeit eine grosse Anzahl von Substanzklassen und Behandlungsstrategien aktiv erforscht, insbesondere zur Behandlung der Alzheimer-Demenz als häufigste neurodegenerative Erkrankung (38).

Erste ermutigende, aber kontrovers diskutierte klinische Ergebnisse wurden für die Behandlung mit zwei Amyloid-spezifischen Antikörpern publiziert. Dabei konnte als zumindest biologischer Effekt eine Reduktion der zerebralen Amyloid-Ablagerungen mittels Amyloid-PET nachgewiesen werden (5, 39).

Molekulare Bildgebungsmarker haben sich als wichtige Surrogatmarker herausgestellt, die zwischenzeitlich zum festen Bestandteil klinischer Studien geworden sind. Es ist zu erwarten, dass die Einführung neuer krankheitsmodifizierender Substanzen tief greifende Auswirkungen auf die diagnostischen Abläufe der demenziellen Erkrankungen haben wird.

Das wird gut durch die Tatsache veranschaulicht, dass die FDA am 7. Juni 2021 Aducanumab, einen monoklonalen Anti-Amyloid-Antikörper, auf der Grundlage seiner mittels PET gemessenen Clearance-Kapazität zugelassen hat. Die spezifische Rolle der PET-Bildgebung für die Auswahl geeigneter Patienten und die Überwachung der Behandlungswirksamkeit in der klinischen Praxis ist noch nicht definiert, aber es wird eindeutig ein verstärkter Einsatz der molekularen Bildgebung in dieser Indikation erwartet.

Schlussfolgerungen

Die Diagnose kognitiver Störungen stellt eine wichtige Herausforderung der medizinischen Praxis dar, die sowohl für das Patientenmanagement als auch für die Einführung und die Entwicklung neuer Behandlungsansätze zentral ist. Die PET-Bildgebung ist bereits heute ein wichtiger Pfeiler im ätiologisch orientierten, diagnostischen Prozess, der eine anatomo-pathologische Diagnose in vivo erlaubt und für den eine zunehmend wichtige Rolle zu erwarten ist. ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Valentina Garibotto

Médecin Adjointe Agrégée

Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire

Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et Université de

Genève

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

1205 Genève 14

E-Mail: valentina.garibotto@hcuge.ch

Interessenlage: Die Autoren deklarieren keinen Interessenkonflikt.

Danksagungen:

V. Garibotto war Empfängerin von Drittmitteln durch den Schweizerischen Nationalfonds (SNF-Projekte 320030_169876, 320030_185028 und IZSEZ0_188355) und durch die Velux-Stiftung (Projekt 1123).

Referenzen:

- International AsD: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>. Letzter Abruf: 30.6.21.
- Prince M et al.: World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Letzter Abruf: 30.6.21.
- Schweiz A.: Demenzkosten in der Schweiz 2019. https://www.alzheimer-schweiz.ch/fileadmin/dam/Alzheimer_Schweiz/Dokumente/Ueber_Demenz/Zahlen-Fakten/DemenzkostenCH_2019DE_korr.pdf. Letzter Abruf: 30.6.21
- Mintun MA et al.: Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691-1704.
- Kuller LH et al.: ENGAGE and EMERGE: Truth and consequences? *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):692-695.
- Chetelat G et al.: Amyloid-PET and (18)F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):951-962.
- Frisoni GB et al.: Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):661-676.
- Villemagne VL et al.: Molecular Imaging Approaches in Dementia. *Radiology.* 2021;298(3):517-530.
- Garibotto V et al.: Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging.* 2017;52:183-195.
- Nobili F et al.: European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol.* 2018;25(10):1201-1217.
- Albert MS et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279.
- McKhann GM 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-269.
- Rascovsky K et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(Pt 9):2456-2477.
- Armstrong MJ et al.: Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503.
- Höglinger GU et al.: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-864.
- Gilman S et al.: Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-676.
- Morbelli S et al.: A Cochrane review on brain [(1)(8)F]FDG PET in dementia: limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(10):1487-1491.
- Garibotto V 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.* 2021;17(13):1186-1194.
- Morbelli S et al.: Metabolic patterns across core features in dementia with lewy bodies. *Ann Neurol.* 2019;85(5):715-725.
- Bauckneht M et al.: Associations among education, age, and the dementia with Lewy bodies (DLB) metabolic pattern: a european-DLB consortium project. *Alzheimers Dement.* 2021;10.1002/alz.12294.
- Clunk WE et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-319.
- Chiotis K et al.: Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging.* 2017;52:214-227.
- Clunk WE et al.: The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement.* 2015;11(1):1-15.e11-14.
- Collij LE et al.: Visual assessment of [(18)F]flutemetamol PET images can detect early amyloid pathology and grade its extent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(7):2169-2182.
- Daerr S et al.: Evaluation of early-phase [(18)F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin.* 2016;14:77-86.
- Rabinovici GD et al.: Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. *JAMA.* 2019;321(13):1286-1294.
- Frisoni GB et al.: AMYPAD Diagnostic and patient management study: rationale and design. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):388-399.
- Fleisher AS et al.: Positron emission tomography imaging with [18F] flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer Disease neuropathologic changes. *JAMA Neurol.* 2020;77(7):829-839.
- Lemoine L et al.: Tau positron emission tomography imaging in tauopathies: The added hurdle of off-target binding. *Alzheimers Dement.* 2018;10:232-236.
- Altomare D et al.: Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(2):2200-2211.
- Ramusino MC et al.: Incremental value of amyloid-PET versus CSF in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(2):270-280.
- Massa F et al.: Reciprocal Incremental Value of 18F-FDG-PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Mild Cognitive Impairment Patients Suspected for Alzheimer's Disease and Inconclusive First Biomarker. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(4):1193-1207.
- Perini G et al.: Clinical impact of (18)F-FDG-PET among memory clinic patients with uncertain diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(2):612-622.
- Boccardi M et al.: Italian consensus recommendations for a biomarker-based aetiological diagnosis in mild cognitive impairment patients. *Eur J Neurol.* 2020;27(3):475-483.
- Juengling FD et al.: Appropriate use criteria for dementia amyloid imaging in Switzerland – mini-review and statement on behalf of the Swiss Society of Nuclear Medicine and the Swiss Memory Clinics. *Nuklearmedizin.* 2021;60(1):7-9.
- Simren J et al.: The diagnostic and prognostic capabilities of plasma biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2021 Jan 25. doi:10.1002/alz.12283.
- Garibotto V et al.: Molecular imaging and fluid biomarkers of Alzheimer's disease neuropathology: an opportunity for integrated diagnostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(7):2067-2069.
- Cummings J et al.: Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y).* 2020;6(1):e12050.
- Mintun MA et al.: Donanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(18):1691-1704.
- Morbelli S et al.: EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jul;47(8):1885-1912.