

9. Nuklearmedizinische Verfahren

9.1. Positronen Emissions-Tomographie (PET) mit ¹⁸F-Fluordesoxyglucose (FDG-PET)

In der FDG-PET wird der regionale Glukosemetabolismus des Gehirns bildlich dargestellt und mit Normalwerten verglichen. Die FDG-PET ist die am häufigsten eingesetzte nuklearmedizinische Bildgebung zur Abklärung von Demenzen. Die empfohlenen Indikationen zur FDG-PET sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Empfohlene Indikationen zur Hirn PET mit ¹⁸F-FDG bei kognitiven Defiziten	
Bei Symptomen eines MCI mit klinischem Verdacht auf eine beginnende neurodegenerative Demenz	<i>Zur Früherkennung und Differentialdiagnose einer neurodegenerativen Demenz</i>
Bei klinisch evidenter, ätiologisch unklarer Demenz	<i>Zur Differenzierung der Demenzformen mit Hilfe von spezifischen metabolischen PET-Mustern</i>
Bei unklaren kognitiven Defiziten, auch wenn eine nicht-neurodegenerative Ursache in Frage kommt (zum Beispiel Demenzsyndrom der Depression)	<i>Zum Ausschluss oder Nachweis einer Neurodegeneration durch einen normalen bzw. pathologischen FDG-PET Scan</i>

Tabelle 1

Eine häufige klinische Anwendung der FDG-PET am Gehirn betrifft die Frühdiagnose der Alzheimer-Demenz (AD), welche die häufigste Demenzform darstellt. Für diese Indikation weist die FDG-PET eine hohe diagnostische Sicherheit unter den nicht invasiven Verfahren auf, denn durch die Einführung einer voxelbasierten, statistischen Analyse konnte eine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit erreicht werden (Herholz, Salmon et al. 2002). Zwischenzeitlich ist eine entsprechende Auswertungssoftware von verschiedenen Herstellern kommerziell erhältlich, und eine voxelbasierte statistische Auswertung des PET Scan ist als zwingender Bestandteil der aktuellen PET Diagnostik bei Demenzen anzusehen.

Die FDG-PET weist eine hohe Sensitivität für den Nachweis sowohl funktionell als auch organisch (neurodegenerativ) bedingter Veränderungen der kortikalen Informationsverarbeitung auf und eignet sich im Bereich der Abklärung kognitiver Defizite sehr gut zur Frühdiagnostik, z. B. wenn bereits kognitive Beeinträchtigungen objektivierbar sind, aber die formalen Demenzkriterien nicht vollständig erfüllt werden. In einer Metaanalyse wurde eine sehr hohe durchschnittliche Sensitivität und Spezifität für die Erfassung einer AD errechnet (Patwardhan, McCrory et al. 2004). Die Prognose, ob eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) in eine AD konvertieren wird, lässt sich mittels FDG-PET mit einer sehr hohen Genauigkeit bestimmen (Drzezga, Lautenschlager et al. 2003; Pagani, De Carli et al. 2014). Die topische Zuordnung funktionsgestörter Areale erlaubt zudem in vielen Fällen zusätzlich, klinische Überlappungen von möglichen Symptomen einer frühen Neurodegeneration von denen eines funktionellen, demenzähnlichen Zustandes („Pseudodemenz“ - ein umstrittener Begriff) (Mayberg 2003) und kognitiven Beeinträchtigungen anderer Genese (z.B. limbische Enzephalitis) zu differenzieren. Das topische Muster stoffwechselverminderter Areale in der FDG-PET

korreliert zudem signifikant mit dem klinischen Phänotyp der AD (z.B. prädominant mnestiche, semantische oder visuospatiale Störung) (Laforce, Tosun et al. 2014).

Neben der AD bestehen auch für eine Reihe weiterer, weniger häufigerer, neurodegenerativer Demenzen typische metabolische Muster, welche durch die FDG-PET differenziert werden können. Dies betrifft insbesondere die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) und verschiedene Formen der frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD) (Mosconi, Tsui et al. 2008), aber auch seltener vorkommende, verschiedene Varianten der primär progressiven Aphasie (PPA), nämlich die semantische, nicht-flüssige und logopenische Variante, sowie die posteriore kortikale Atrophie (PCA).

Zusammenfassend ist die FDG-PET zur Diagnostik von neurodegenerativen Demenzen als molekulare Bildgebung erster Wahl zu empfehlen. Sie wird heutzutage als kombinierte PET/CT zusammen mit einer Computertomographie (CT) in low-dose Technik durchgeführt, wobei die CT der anatomischen Orientierung und der Abschwächungskorrektur der PET dient. Eine vorangehende andere morphologische Bildgebung (Kontrastmittel-CT, Magnetresonanztomographie MRT) ist in der Regel nicht erforderlich und kann unabhängig von der FDG-PET erfolgen. Als neueste Technologie ist auch die kombinierte PET/MRI technisch verfügbar, bei welcher eine diagnostische MRT zeitgleich mit der FDG-PET erbracht werden kann.

Im Falle von vaskulären und anderen nichtdegenerativen Demenzen ist die FDG-PET als alleinige bildgebende Methode nicht geeignet, bei entsprechendem Verdacht ist das Verfahren immer in Kombination mit der MRT anzuwenden.

Bedingungen zur Kostenübernahme einer FDG-PET

Gemäss Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) werden die Kosten einer FDG-PET erstattet, falls:

1. der Auftrag für die PET durch einen Facharzt für Geriatrie, Psychiatrie oder Neurologie ergeht,
2. der Patient höchstens 80 Jahre alt ist,
3. der Beginn der Demenz nicht länger als 5 Jahre zurückliegt,
4. der Wert beim Mini Mental-State Examination (MMSE) nicht unter 10 Punkten liegt, und
5. vorgängig noch keine PET oder SPECT durchgeführt wurde.

Standards zur Durchführung der FDG-PET

- Durchführung in PET-Zentren, welche die administrativen Richtlinien vom 20. Juni 2008 der Schweizerischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (SGNM) erfüllen (KLV, Anhang 1, Ziffer 9.2).
- Räumliche Normalisierung des PET Scan auf einen standardisierten Hirnatlas und voxelbasierte, statistische Analyse des regionalen Glukosemetabolismus im Vergleich mit einem Normalkollektiv.
- Integration der statistischen Analyse in die Bilddokumentation und den Befundtext des PET-Befundes.

Die alternativ mögliche, ältere Technik der Hirn-SPECT (single photon computed tomography, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) mit einem Perfusionstracer wie zum Beispiel ^{99m}Tc-Exametazim (Ceretec®) sollte bei dieser Fragestellung wegen verschiedener Nachteile nicht mehr zur Anwendung kommen, insbesondere wegen der geringeren Ortsauflösung der SPECT im Vergleich mit der PET und der nur bedingt möglichen, häufig nicht standardisierten Quantifizierung der Resultate.

9.2 SPECT zur Bestimmung der Dopamintransporterdichte im Striatum mittels ¹²³I-loflupane (DaTSCAN®)

Bei der Hirn-SPECT mit ¹²³I-loflupane (DaTSCAN®) handelt es sich um eine nuklearmedizinische Untersuchung, um die Intaktheit der dopaminergen Nervenendigungen im Striatum festzustellen. Typischerweise findet sich hier bei Parkinsonsyndromen mit einem Dopaminmangel ein pathologischer Befund. Die Kosten für eine Hirn SPECT mit DaTSCAN® werden gemäss Spezialitätenliste mit einer Limitatio des BAG in ausgewählten Fällen zur Differenzierung zwischen essentiellen Tremor und Parkinson-Syndromen erstattet.

Es gibt eine zunehmende Evidenz, dass mittels ¹²³I-loflupane SPECT zuverlässig zwischen einer Demenz vom Lewy-Body-Typ (DLB) (mit pathologischen Dopamin-Transporter-SPECT Befund) und Demenzen ohne Lewy-Körperchen (insbesondere die AD, mit normalem Dopamin-Transporter-SPECT Befund) unterschieden werden kann (Papathanasiou, Boutsiadis et al. 2012). Gleiches gilt für die hinsichtlich der Bestimmung der zerebralen Dopamin-Verfügbarkeit äquivalente, respektive überlegene PET mit ¹⁸F-Fluorodopa (¹⁸F-DOPA-PET) (Klein, Eggers et al. 2010).

Es wäre somit empfehlenswert, die Limitatio für die FDG-PET "keine vorangegangene SPECT-Untersuchung" zu präzisieren in "keine vorangegangene, zerebrale Perfusions-SPECT oder Perfusions-PET-Untersuchung", um die Hirn SPECT mit DaTSCAN® (alternativ ¹⁸F-DOPA-PET) in ausgewählten Fällen bei Demenzen einsetzen zu können, insbesondere falls mittels klinischer Kriterien und der FDG-PET nicht mit genügender Sicherheit zwischen einer AD und einer DLB unterschieden werden kann.

9.3 Amyloid-PET

Die Amyloid-PET kann nachweisen, ob die Beta-Amyloid-Plaque-Pathologie im Gehirn vorliegt oder nicht. Dies geschieht mithilfe verschiedener Tracer, die an diese Plaques binden. Aktuell sind in der Schweiz Amyvid™ (Florbetapir) und Vizamy™ (Flutemetamol) zugelassen, es besteht aber keine Leistungspflicht durch die Krankenkassen. Neuraceq™ (Florbetaben) ist ein weiterer ¹⁸F-Tracer, der von den Behörden der USA (FDA) und Europas (EMA) bereits zugelassen wurde, während der sehr sensitiv und spezifisch bindende Tracer (Fluselenamyl) noch im Forschungsstadium ist.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist diese Untersuchung vorwiegend wissenschaftlichen Fragestellungen insbes. zur Erforschung von Krankheitsprozessen und als Einschlussuntersuchung für Medikamentenstudien vorbehalten. Im Falle der Verfügbarkeit neuer Arzneimittel zeichnet sich zukünftig ein erweitertes, klinisches Einsatzgebiet ab.

Die Indikation für ein Amyloid-PET ist durch einen mit der Methode vertrauten Experten in der Abklärung von Demenzerkrankungen zu stellen.

Die aktuellen Empfehlungen stützen sich auf die Empfehlungen der Task Force Amyloid Imaging „Appropriate Use Criteria“ for Amyloid-Imaging (Johnson, Minoshima et al. 2013). Sie weichen aber in einigen Punkten auch von diesen ab und beziehen sich explizit auf den klinischen Einsatz im Rahmen der Patientenversorgung und nicht auf den Einsatz im Bereich der Forschung.

Grundvoraussetzungen für den klinischen Einsatz

Die folgenden Grundvoraussetzungen für einen angemessenen klinischen Einsatz sollten erfüllt sein:

- a) Die Amyloid-PET-Untersuchung wird durch einen mit diesem Diagnostikum erfahrenen klinischen Demenzexperten veranlasst.

- b) Es besteht eine vom Patienten oder dessen Angehörigen wahrgenommene kognitive Einbusse, die durch eine Untersuchung objektiviert worden ist.
- c) Eine Alzheimer-Krankheit kommt als Ursache der Beschwerden in Frage und es besteht im Hinblick darauf diagnostische Unsicherheit. Dies auch nachdem bereits eine umfassende Abklärung durch einen Demenzexperten erfolgt ist.
- d) Das Wissen über das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Amyloid im Gehirn trägt voraussichtlich zu einer Erhöhung der diagnostischen Sicherheit bei und hat eine therapeutische Konsequenz.
- e) Ein Nutzen des Patienten durch die Untersuchung ist zu erwarten.
Dieses Kriterium ist erfüllt, wenn Frage eins mit Ja und Frage zwei mit Nein beantwortet werden kann: 1. Profitiert der Patient von der Untersuchung?
2. Sind andere Vorgehensweisen wie z.B. Verlaufsuntersuchungen angemessener?
- f) Vor der Anordnung eines Amyloid-PET muss eine angemessene Beratung des Patienten und dessen Angehörigen betreffend der Aussagekraft der Methode sowie der sich aus dem Befund allenfalls ergebenden Konsequenzen stattfinden.

Situationen zum angemessenen Einsatz

Sind die Grundbedingungen a-f nachweislich erfüllt, kann der Einsatz auch ausserhalb der beschriebenen Situation sinnvoll sein. Umgekehrt gilt, dass wenn die Grundvoraussetzungen nicht erfüllt sind, der Einsatz auch in den nachfolgend beschriebenen Situationen nicht angemessen ist. Angemessen ist der Einsatz in den folgenden Situationen:

1. Patienten mit anhaltender oder fortschreitender leichter kognitiver Störung.
Die geringe Spezifität im Hinblick auf die Vorhersage Alzheimer Demenz im Stadium der leichten kognitiven Störung ist zu berücksichtigen.
2. Patienten, die die Kriterien für eine mögliche Alzheimer Krankheit erfüllen, die jedoch einen atypischen klinischen Verlauf zeigen oder bei denen der Verdacht auf eine Alzheimer-Pathologie gemischt mit einer anderen Pathologie vermutet wird
3. Patienten mit fortschreitender Demenz mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr.
4. Atypische Alzheimer-Präsentationen gemäss IWG-2 Kriterien (Dubois, Feldman et al. 2014).

Situationen zum unangemessenen Einsatz

Als unangemessen wird das Amyloid-Imaging in den folgenden Situationen betrachtet:

1. Patienten mit einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz, typischem klinischen Bild und typischem Erkrankungsalter
2. Zur Bestimmung des Demenzschweregrades
3. Aufgrund einer auffälligen Familienanamnese oder eines vorhandenen Apolipoprotein E epsilon 4-Allels
4. Patienten, die kognitive Beschwerden haben, welche sich aber in der Untersuchung nicht objektivieren liessen.
5. Als Ersatz für eine Genotypisierung in Trägern einer autosomal-dominanten Alzheimer-Mutation
6. In asymptomatischen Personen
7. Nichtmedizinischer Einsatz (z.B.: im Rahmen von Lebensversicherungen, Einstellungen, Fahreignung)

Dokumentation und Zusammenarbeit mit dem Nuklearmediziner

Die Zuweisung zur nuklearmedizinischen Untersuchung soll Informationen zu folgenden Punkten umfassen:

- Gewicht und Grösse
- Alter des Patienten und Beginn der kognitiven Problematik
- Klinisches neurokognitives Syndrom
- Befunde vorausgehender zerebraler Bildgebung
- Relevante Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung
- Verdachtsdiagnose und mögliche Differentialdiagnosen

- Medizinische Angaben, die für die Patientensicherheit im Rahmen der Untersuchung relevant sein können.

Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(8):1104-13.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13(6):614-29. (**Erratum in:** *Lancet Neurol* 2014;13(8):757)

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17(1):302-16.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med* 2013;54(3):476-90.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Carrillo MC, Hartley DM, Hedrick S, Pappas V, Thies WH; Alzheimer's Association; Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Amyloid Imaging Taskforce. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2013;9(1):e-1-16.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM; Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Alzheimers Dement* 2013;9(4):e106-9.

Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P, Karlawish JH, Rowe CC, Hedrick S, Pappas V, Carrillo MC, Hartley DM. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *J Nucl Med* 2013;54(7):1011-3.

Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, Baudrexel S, Diederich NJ, Heiss WD, Hilker R. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74(11):885-92.

Laforce R Jr, Tosun D, Ghosh P, Lehmann M, Madison CM, Weiner MW, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *Neuroimage Clin* 2014;4:508-16.

Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(4):805-15.

Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, Reiman EM, Holthoff V, Kalbe E, Sorbi S, Diehl-Schmid J, Pernecky R, Clerici F, Caselli R, Beuthien-Baumann B, Kurz A, Minoshima S, de Leon MJ. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49(3):390-8.

Pagani M, De Carli F, Morbelli S, Öberg J, Chincarini A, Frisoni GB, Galluzzi S, Pernecky R, Drzezga A, van Berckel BN, Ossenkoppele R, Didic M, Guedj E, Brugnolo A, Picco A, Arnaldi D, Ferrara M, Buschiazzo A, Sambuceti G, Nobili F. Volume of interest-based [18F]fluorodeoxyglucose PET discriminates MCI converting to Alzheimer's disease from healthy controls. A European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) study. *Neuroimage Clin* 2014;7:34-42.

Papathanasiou ND1, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. Diagnostic accuracy of ¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(3):225-9.

Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis. *Radiology* 2004;231(1):73-80.

Autoren

Dan Georgescu (Co-Leitung), Egemen Savaskan (Co-Leitung), Matthias Brühlmeier, Anton Gietl, Freimut Jüngling, Paul Unschuld.