

Alzheimer: dank Nuklearmedizin und molekularen bildgebenden Verfahren 2013 sein persönliches Risiko kennen?

Gilles Allenbach^{a, b}, Jean-François Démonet^c, John O. Prior^a

Kognitive Störungen und Gedächtnisausfälle, wie sie im Alter vorkommen, geben oft Anlass zu Beunruhigung und führen zum Arztbesuch. Es gibt nur wenige Möglichkeiten, eine neurodegenerative Erkrankung von Symptomen anderer Ursachen zu unterscheiden. Die Betreuung von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen stellt eine grosse soziale und ökonomische Herausforderung dar. Gemäss Angaben der Schweizerischen Alzheimervereinigung leiden in der Schweiz mehr als 100 000 Personen, d.h. 8% der über 65-Jährigen und 30% der über 90-Jährigen, an einer Demenz, mit geschätzten jährlichen direkten Kosten von 3,5 Milliarden CHF, die von der öffentlichen Hand und den Versicherten getragen werden. Aufgrund der demographischen Entwicklung werden sich diese Kosten bis 2050 verdreifachen.

Die Differentialdiagnose kognitiver Störungen im Frühstadium ist breit und schwierig, und die weitere Behandlung ist je nach Ursache unterschiedlich. Die Erfassung oder der Ausschluss einer Demenzerkrankung wie Alzheimer ist eine medizinische Herausforderung. Es ist davon auszugehen, dass die Behandlung umso wirksamer ist, je früher die Diagnose gestellt wird. Zwar kennt man die genauen pathophysiologischen Mechanismen bei M. Alzheimer nicht, aber klinische Follow-up- und Autopsiestudien zeigen, dass progressive fibrilläre, zu «Amyloid-Plaques» verklumpende Ablagerungen aus β -Amyloid-Peptid sowie eine Akkumulation von *Tau*-Proteinen in den Neuronen von zentraler Bedeutung sind. Seit 1990 sind molekulare bildgebende Methoden zum *In-vivo*-Nachweis pathologischer Ablagerungen Gegenstand der Forschung. Mit der auf spezifischen Radiotracer basierenden Positron-Emissions-Tomographie (PET) steht eine hochsensitive nuklearmedizinische Untersuchungsmethode zur Erfassung solcher Ablagerungen zur Verfügung. Die erste Untersuchung beim Menschen wurde 2002 mit dem *Pittsburgh Compound* durchgeführt, und seither wurden verschiedene weitere Tracer entwickelt und deren Validität, Nutzen sowie Grenzen bei der klinischen Anwendung in verschiedenen Studien geprüft.



Gilles Allenbach

Der erste klinisch verwendete Tracer

Im April 2012 erhielt der erste klinische Tracer für β -Amyloid-Plaques (¹⁸F-Florbetapir) von der amerikanischen Aufsichtsbehörde *Food and Drug Administration* die Marktzulassung für die USA, im Oktober 2012 folgte eine positive Empfehlung durch die Europäische Arzneimittelagentur für Europa. In den USA wird derzeit die

Kostenübernahme durch Medicare für Patienten geprüft, bei denen neu eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen von mehr als sechs Monaten Dauer diagnostiziert worden ist, zusammen mit klinischen Anzeichen von M. Alzheimer oder frontotemporaler Demenz. In der Schweiz sind diese Tracer durch Swissmedic nicht in die Spezialitätenliste aufgenommen worden und können klinisch nicht eingesetzt werden; die ersten Studien sollen 2013 beginnen. Mittelfristig dürften die Tracer wohl registriert werden, aber es ist nicht garantiert, dass sie von der obligatorischen Krankenversicherung übernommen werden. In Zukunft sollte die Indikation zur radiologischen Darstellung von β -Amyloid-Plaques durch ein Memory-Zentrum erfolgen.

Zwar lässt sich mittels PET-Tracern die Dichte an β -Amyloid-Plaques im Gehirn abschätzen, aber das genügt nicht für die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung, denn solche Ablagerungen kommen auch bei anderen Krankheiten vor. Sie wurden auch schon bei gesunden Personen ohne Gedächtnisstörungen gefunden. Mittels PET mit ¹⁸F-Florbetapir kann man dagegen eine Ausschlussdiagnose stellen: Ein Patient mit kognitiven Störungen, aber mit einem PET-Scan ohne pathologische Ablagerungen, hat ein geringes Risiko für eine Alzheimer-Krankheit (Abb. 1 )

Diese Untersuchung kann jedoch die bisher üblichen Untersuchungen zur Abklärung eines kognitiven Defizits wie MRI oder neuropsychologische Tests nicht ersetzen, sie ist vielmehr eine ergänzende Methode bei bestimmten Indikationen wie:

- 1 Vorzeitig auftretender Demenz (<65 Jahre, klinisches Bild und MRI oft untypisch, frontotemporale Demenz relativ häufig).
- 2 Leichter kognitiver Störung (MCI): 60% der Patienten haben einen beginnenden Alzheimer, 10–20% eine andere Demenz, 30% keine neurodegenerative Erkrankung.
- 3 Demenz mit atypischen oder fokalen Symptomen (wie primäre progressive Aphasie oder kortiko-basales Syndrom), wovon bis zu 40% auf eine Alzheimer-Erkrankung zurückzuführen sind.
- 4 Patienten, bei denen die Abklärung wegen zusätzlicher Erkrankungen (schwere Depression, zerebro-

^a Service de médecine nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^b Service de psychiatrie de liaison, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

^c Centre Leenaards de la mémoire, Département des Neurosciences cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

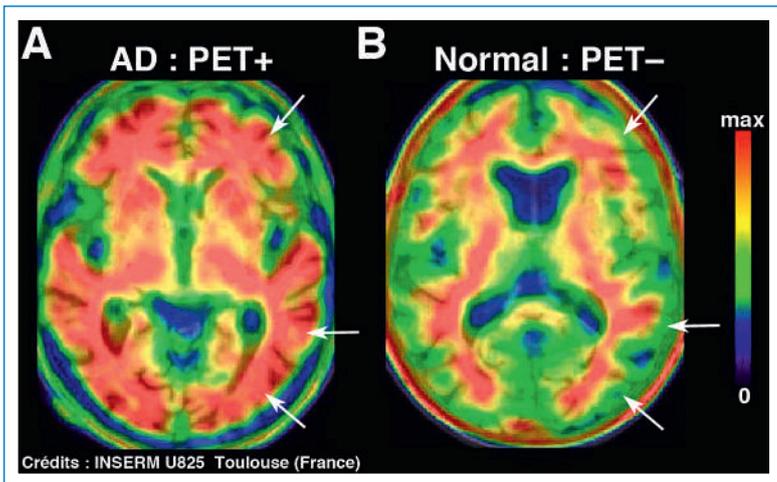


Abbildung 1

Beispiel eines Positronen-Emissions-Tomogramms (^{18}F -Florbetapir) des Gehirns:
(A) Patient mit M. Alzheimer mit hoher Dichte an β -Amyloid-Plaques im Kortex (Pfeile);
(B) gesunder Freiwilliger mit wenigen β -Amyloid-Plaques im zerebralen Kortex (Pfeile).

vaskuläre Erkrankung) oder Kommunikationsproblemen (Sprache, Kultur, körperliche Behinderung) erschwert ist.

Eine negative PET-Untersuchung schliesst Alzheimer nicht aus

Die einzige derzeit anerkannte Indikation für eine ^{18}F -Florbetapir-PET ist der Ausschluss eines M. Alzheimer. Offen bleibt die Frage nach dem positiven Vorhersagewert. In der ADNI-Studie (*Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative*) hatten unter den älteren Patienten ohne kognitive Störungen 30% ein positives PET, unter denen mit MCI dagegen bereits 50% und denjenigen mit einer Alzheimer-Erkrankung sogar 75%. Unter den betagten Personen ohne kognitive Störungen, aber bereits positivem PET weisen 4 Jahre später 70% eine leichte kognitive Störung oder eine Alzheimer-Erkrankung auf, gegenüber bloss 6% mit initial negativen PET. Allerdings schliesst ein negatives PET das spätere Auftreten von Symptomen nicht aus. Eine Studie in einer asymptomatischen Population hat gezeigt, dass die PET-Untersuchung eine bessere Vorhersage erlaubt als das Vorliegen des Apolipoprotein-E ϵ 4-Allels, eines für M. Alzheimer prädiktiven Genotyps. Die Gefahr einer Überinterpretation besteht, doch gibt es Experten, die meinen, dass die Akkumulation von Plaques nach 1–2 Dekaden stets zu kognitiven Störungen führt; diese Hypothese ist bisher aber nicht bestätigt.

Verschiedene PET-Tracer für β -Amyloid-Plaques könnten schon bald für die klinische Anwendung bereit sein,

wohingegen sich selektivere, auf dem Protein *Tau* basierende Tracer erst im Entwicklungsstadium befinden. Deren Nutzen für die Klinik bleibt noch nachzuweisen. Molekulare Bildgebungstechniken eröffnen neue Horizonte für Forschung und klinische Betreuung von Patienten mit M. Alzheimer, speziell für die weitere Beobachtung der Patienten unter Behandlung. Es ist durchaus vorstellbar, dass man früher oder später die Wirkung von medikamentösen Behandlungen viel früher beurteilen können, was zur Entwicklung neuer Behandlungen wie beispielsweise einer gegen β -Amyloid gerichteten Immuntherapie beisteuern könnte.

Was trägt nun das PET mit β -Amyloid-Tracern zur Voraussage des individuellen Risikos für eine Alzheimer-Erkrankung bei? – Wenn man weiss, dass man ein negatives PET hat, ist das beruhigend, das Risiko für eine Alzheimer-Erkrankung ist gering. Bei einem positiven PET sind die Konsequenzen im Einzelfall schwer abzuschätzen, was Folgen auf persönlicher, medizinischer und ethischer Ebene haben kann. Man kann sich gut vorstellen, dass eine solche Ungewissheit schwer zu verkraften ist. Das Wissen um dieses Risiko könnte die Betroffenen aber auch dazu ermutigen, ihre Lebensgewohnheiten zu ändern (Diät, körperliche Betätigung, kognitives Training, Pflege sozialer Aktivitäten etc.), denn ist die Krankheit erst einmal ausgebrochen, lässt sich ihr Verlauf kaum mehr beeinflussen. Eine wirksame Therapie gibt es nicht, und die erwähnten Änderungen in der Lebensführung haben dann – wenn überhaupt – nur mehr einen bescheidenen Effekt.

Jedenfalls wurde 2012 mit der neuen Verfügbarkeit von PET-Tracern für β -Amyloid in der Klinik eine Grenze überschritten. Grosse Longitudinalstudien in Populationen ohne Symptome, aber erhöhtem Risiko für M. Alzheimer können nun mit präventivem Ziel an die Hand genommen werden. Dank diesen Tracern sollte auch die Rolle, die den Plaques bei der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit zukommt, besser definiert werden können. Schliesslich könnten die Tracer eine Hilfe bei der Entwicklung neuer Therapien zur Verhütung oder Verzögerung der Krankheit sein. Es könnte zu einem Paradigmenwechsel in Richtung vermehrter Prävention neurodegenerativer Erkrankungen kommen, ähnlich wie bei kardiovaskulären oder Krebserkrankungen, potentiell mit grossem sozio-ökonomischem Nutzen.

Korrespondenz:

Prof. John O. Prior, PhD MD
 Service de médecine nucléaire
 CHUV
 Rue du Bugnon 46
 CH-1011 Lausanne
[john.prior\[at\]chuv.ch](mailto:john.prior[at]chuv.ch)