

Positronen-Emissions-Tomographie in der Demenzdiagnostik

Anton Franz Gietl

Universität Zürich, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Abteilung für Psychiatrische Forschung und Klinik für Alterspsychiatrie, Zürich, Schweiz

Summary

Positron emission tomography (PET) in diagnosing dementia

The use of positron emission tomography (PET) for diagnosing dementia especially relies upon the PET tracer fluorodeoxyglucose (FDG-PET) and various tracers for detecting the presence of beta-amyloid deposits (amyloid-PET). Reduced cerebral glucose metabolism caused by nerve damages is assessed using FDG-PET. Different neurodegenerative disorders can be distinguished through the varying damage patterns they exhibit.

If the amyloid-PET fails to detect the presence of plaques, the Alzheimer's diagnosis is highly unlikely. Patients displaying normal cognitive behaviour may, however, frequently exhibit abnormal amyloid-PET results with increasing age.

FDG-PET and amyloid-PET are incorporated as relevant biomarkers into the diagnostic criteria for neurodegenerative diseases. These tools thus help to increase diagnostic reliability and to detect early stages. Researchers deem this necessary, as neurodegenerative diseases may remain asymptomatic for decades and the initial appearance of symptoms is already preceded by considerable loss of synapses and neurons. Drug treatment is presently thought to be effective particularly during early stages. Amyloid-PET is well-suited for the early diagnosis of asymptomatic Alzheimer's pathologies and its results serve as a selection criterion in clinical trials.

Key words: Alzheimer's disease; PET; amyloid; FDG; FTLD; dementia; biomarkers; MRI; liquor; DLB

Einleitung

Demenz ist ein Syndrom, das durch einen Verlust von kognitiven Fähigkeiten gekennzeichnet ist, welcher dazu führt, dass Betroffene Unterstützung im Alltag benötigen [1, 2]. Meist wird dieses Syndrom durch neurodegenerative Erkrankungen oder vaskulär bedingte Hirnschädigungen hervorgerufen. Mit Abstand am häufigsten ist hier bei den über Fünf- und sechzigjährigen die Alzheimer-Demenz (AD). Zusammen mit den Mischformen mit vaskulärer Demenz macht sie über 70% der Fälle aus [3, 4]. An zweiter Stelle stehen die vaskulären Demenzen gefolgt von der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) [5]. Die Frontotemporalen Lobärdegenerationen (FTLD)

haben bei den Demenzen mit frühem Beginn, d.h. vor dem 65. Lebensjahr, eine grosse Bedeutung. Sie sind hier ähnlich häufig wie die AD [6, 7]. Bis anhin gibt es keine Behandlung, die den chronischen Verlauf der neurodegenerativen Erkrankungen stoppen kann. Daher wird der Ausschlussdiagnostik akut behandlungsbedürftiger Erkrankungen, wie beispielsweise eines Hirntumors, immer noch eine sehr grosse Bedeutung zugeschrieben. In ca. 10% der Demenzabklärungen lassen sich solche Fälle finden. In ca. 1% der Demenzabklärungen ergibt sich nach Behandlung tatsächlich eine deutliche Besserung [8]. Aufgrund der hohen Prävalenz der AD ist der positive Vorhersagewert der klinischen Diagnose AD für das tatsächliche Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie mit 70–80% hoch. Klinikopathologische Studien zeigen aber, dass umgekehrt, wenn eine andere Diagnose als die einer AD gestellt wird, post mortem doch häufig eine Alzheimer-Pathologie vorliegt [9]. Mit der Entwicklung von PET-Liganden, die Amyloid-Plaques im Gehirn nachweisen, lässt sich diese Alzheimer-Pathologie nun auch ante mortem sichtbar machen und so die diagnostische Sicherheit erhöhen [10].

In den letzten Jahren verschiebt sich der Fokus der Demenzdiagnostik hin zur Frühdiagnostik. Grund dafür ist einerseits der Wunsch mancher Patienten oder deren Angehörigen nach einer frühzeitigen Einordnung ihrer Beschwerden. Andererseits besteht in der Therapieentwicklung die Hoffnung, dass durch eine frühzeitige Diagnosestellung eine sogenannte krankheitsmodifizierende Therapie ermöglicht wird, die das Fortschreiten der Krankheit entscheidend verzögert oder sogar stoppt [11]. Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) und Amyloid-PET erhöhen die diagnostische Genauigkeit in Frühstadien und könnten so einer wirksamen Therapie den Weg bereiten.

Im folgenden Übersichtsartikel werden einführend die Klinik und das Krankheitsverständnis neurodegenerativer Erkrankungen dargestellt. Anschliessend wird die Bedeutung des PET für die Demenzdiagnostik, die Frühdiagnostik neurodegenerativer

Erkrankungen sowie für die Perspektive einer krankheitsmodifizierenden Therapie betrachtet.

Klinische Bilder der häufigsten Demenzursachen

Um die PET-Diagnostik sinnvoll zu interpretieren, sind Kenntnisse der wichtigsten klinischen Bilder erforderlich. Die typische AD zeigt einen schleichenden Beginn und einen chronisch progredienten Verlauf. Zu Beginn finden sich vor allem Gedächtnisstörungen. Seltene Verlaufsformen sind die frontale Variante mit im Vordergrund stehender exekutiver Dysfunktion, die mit Sprachstörungen verbundene logopenische Variante der progressiven Aphasien sowie die mit Störungen der visuellen Verarbeitung einhergehende posteriore Variante der AD [51].

Bei der vaskulären Demenz findet sich klinisch kein einheitliches Bild aufgrund der vielfältigen Schädigungsmuster.

Optische Halluzinationen, motorische Parkinsonsymptome und ein fluktuierendes Zustandsbild der kognitiven Leistungsfähigkeit sind die Kernsymptome der DLB. Charakteristisch sind zudem eine REM-Schlafstörung sowie eine schwere Unverträglichkeit von antidopaminergen Substanzen wie z.B. Neuroleptika. Unspezifischer, aber doch häufig vorkommend sind wiederkehrende Stürze, vegetative Störungen, depressive Symptomatik und Wahn oder Halluzinationen in anderen Sinnesmodalitäten [12].

Bei den FTLD werden die Verhaltensvariante und die Sprachvarianten unterschieden. Bei der Verhaltensvariante findet sich sozial unangemessenes, impulsives, unbedachtes oder rücksichtsloses Verhalten. Auch Apathie oder Trägheit, vermindertes Interesse an anderen Menschen, repetitive Verhaltensmuster und Veränderungen im Essverhalten treten auf. Kognitive Auffälligkeiten finden sich im Planen oder in der Fähigkeit zu abstrahieren [13]. Bei den progressiven Aphasien finden sich die nonfluente Form gekennzeichnet durch langsame Sprachproduktion mit kurzen einfachen Sätzen, die semantische Variante mit schwerer Beeinträchtigung des Benennens und des Sprachverständnisses sowie die logopenische Form, die durch Wortfindungsstörungen geprägt ist. Bei Letzterer findet sich häufig eine Alzheimer-Pathologie als Ursache [14].

Krankheitsverständnis der neurodegenerativen Erkrankungen

Zentrales Kennzeichen der neurodegenerativen Erkrankungen ist die Ablagerung unterschiedlicher

missgefalteter Eiweisstrukturen, die zu einer Schädigung von Nervenzellen und letztendlich zu einem Untergang von synaptischen Verbindungen und Neuronen führt. Typische Eiweisse sind β -Amyloid, Tau, «Transactive response DNA binding protein of 43 kD» (TDP-43), «Fused in Sarcoma» (FUS) oder α -Synuklein. Häufig finden sich in Gehirnen von Demenzerkrankten mehrere dieser Eiweissablagerungen nebeneinander [15–18].

Bei der Alzheimer-Krankheit wird einer Störung des Stoffwechsels des Amyloid- β -Peptids (Abeta-Peptid) die ursächliche Rolle zugeschrieben [19]. Es ist unklar, ob diese durch eine erhöhte Produktion, einen verminderten Abbau oder eine verschlechterte Clearance aus dem Gehirn zustande kommt. Durch Bildung von Oligomeren kommt es zu einer Schädigung von Synapsen und zu Veränderungen im Stoffwechsel von Nervenzellen. Es kommt zur Freisetzung von zelltoxischen Substanzen aus der Mikroglia. Fibrilläre Amyloid-Strukturen lagern sich in dichteren Plaques ab, die teilweise von geschädigten Nervenzellen umgeben sind (neuritische Plaques). Das Cytoskelett der Nervenzellen und die mitochondriale Funktion werden beeinträchtigt. Tau, das normalerweise am axonalen Transport beteiligt ist, lagert sich in hyperphosphorilierter Form im Soma der Nervenzelle als Tanglematerial ab. Es kann freigesetzt werden und so von Zelle zu Zelle gelangen. Vaskuläre Schädigungen können diese Veränderungen mitbegünstigen [20].

Zwischen den ersten pathologischen Veränderungen und den ersten klinischen Symptomen liegen möglicherweise Jahrzehnte [21]. Post-mortem-Querschnittuntersuchungen zeigen bereits bei Zwanzigjährigen Ablagerungen von Tangles in der transentorhinalen Region. Zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr finden sich zunehmend auch zerebrale Amyloidablagerungen [22]. Wenn erste kognitive Symptome auftreten, ist bereits ein grosser Anteil der synaptischen Verbindungen zu Grunde gegangen [23, 24], und es findet sich ein Untergang von Neuronen, zum Beispiel im Nucleus basalis Meynert [25]. Davor findet sich demnach eine lange Phase, in der die Erkrankung klinisch stumm verläuft. In dieser Phase wäre theoretisch eine Sekundärprävention möglich.

Mit Biomarkern gelingt es, diese pathophysiologischen Zusammenhänge zu messen und abzubilden. Die Evidenz aus Studien führte zu einem hypothetischen Biomarkermodell der Alzheimer-Krankheit, nach der zuerst Veränderungen von Tau und Amyloid- β unabhängig voneinander auftreten, später aber die Amyloid-Pathologie die Tau-Pathologie

akzeleriert. Diagnostisch nachweisbar ist zuerst eine Veränderung im Amyloid-Stoffwechsel (Amyloid-PET, erniedrigtes Abeta-Peptid im Liquor) und unmittelbar folgend eine Erhöhung von Tau oder phosphoryliertem Tau im Liquor. In Stadien, die näher am Auftreten kognitiver Störungen sind, finden sich zunehmend Anzeichen neuronaler Schädigung, zum Beispiel ein verminderter Glukosestoffwechsel im FDG-PET oder eine Atrophie im MRI [26].

Mit Hilfe des Amyloid-PET konnten in longitudinalen Studien die langen zeitlichen Latenzen zwischen pathologischen Veränderungen und klinischen Symptomen bestätigt werden [27]. Die Ante-mortem-Nachweisbarkeit der zerebralen Amyloidablagerungen ermöglicht es, auch deren Auswirkungen auf die Hirnfunktion bei kognitiv Gesunden zu untersuchen. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Amyloidablagerung mit einer veränderten neuronalen Aktivität einhergeht; sei es durch Induktion einer gestörten neuronalen Aktivität [28, 29] oder kompensatorisch [30, 31]. Erste Hinweise finden sich auch auf eine Veränderung der Gewebsintegrität [32].

FDG-PET in der Differential- und Frühdiagnose der häufigsten Demenzursachen

Der anerkannte Nutzen des FDG-PET in der Demenzdiagnostik führte dazu, dass seit 2014 in der Schweiz die Kosten für ein FDG-PET erstattet werden.

Voraussetzungen hierfür sind ein Einsatz zur Abklärung einer Demenz als weiterführende Untersuchung in unklaren Fällen nach Vorabklärungen durch Spezialärzte. Zudem sollte das Alter der Patienten 80 Jahre nicht überschreiten, der MMSE-Testwert sollte mindestens 10 Punkte betragen und die Dauer der Demenz bis zur Indikationsstellung zum PET unter 5 Jahren liegen. Auch sollte keine ähnliche Untersuchung mit PET oder SPECT vorausgegangen sein (Anhang 1 KLV Punkt 9.2).

Das FDG-PET kann den regionalen Zuckermetabolismus und somit indirekt neuronale Aktivität nachweisen. Je nach neurodegenerativer Erkrankung zeigt sich ein charakteristisches Bild reduzierter neuronaler Aktivität als Ausdruck eines Untergangs von Neuronen und Verlustes von Synapsen [33, 34].

Bei der typischen amnestischen Form der AD findet sich ein bilateraler temporaler und parietaler Hypometabolismus [35–37]. Das Ausmass der kognitiven Defizite, beispielsweise gemessen mit der CERAD-Testbatterie, korreliert mit dem Ausmass des Hypometabolismus in bestimmten Regionen [38]. Hochrelevant ist das FDG-PET in der Differentialdiagnose

von FTLD und AD [39]. Auch eine gute Abgrenzung von der DLB, die im Gegensatz zur AD okzipitalen Hypometabolismus zeigt, wurde beschrieben [40]. Aufgrund der ähnlichen Häufigkeiten der FTLD und der AD bei den Demenzkrankheiten vor Beginn des 65. Lebensjahres stellt sich diese differentialdiagnostische Fragestellung vor allem in dieser Altersgruppe [6, 7]. Zur Diagnostik ist zu beachten, dass die FTLD keine homogene pathologische Gruppe bilden, sondern durch Ablagerung verschiedener Eiweisse hervorgerufen werden. Es finden sich Ablagerungen verschiedener Proteine, z.B. Tau, TDP-43, FUS [15]. Ein weiterer möglicher Einsatzpunkt des FDG-PET ist die Frühdiagnostik im Stadium der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment [MCI]). Ein MCI äussert sich in einer vom Patienten oder einer anderen Person wahrgenommenen kognitiven Beeinträchtigung, die in einer Testung objektiviert wird, aber nicht dazu führt, dass der Patient in der Alltagsgestaltung auf Hilfe angewiesen ist [41]. Eine Metaanalyse zeigte, dass die tatsächliche Entwicklung einer Demenz aus einem MCI im Schnitt bei 30% liegt [42]. Mit Hilfe des FDG-PET lässt sich diese Vorhersage verbessern [43]. Verschiedene quantitative und qualitative Auswertungsmethoden kommen hier zur Anwendung. Eine hervorragende Übersichtsarbeit über die diversen Auswertungsmethoden berichtet eine Spezifität von 74% und eine Sensitivität von 76% über alle Methoden hinweg. Für die visuelle Auswertung wurde eine Sensitivität von 94% berichtet [44]. Eine Metaanalyse zum Thema kam zu vergleichbaren Ergebnissen [45].

Amyloid-PET in der Differential- und Frühdiagnose der häufigsten Demenzursachen

Erstmalig konnte mit Hilfe des PET-Tracers ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB) die Plaque-Pathologie der Alzheimer-Krankheit ante mortem am Menschen zuverlässig abgebildet werden [46]. Neben PiB, das aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit auf spezialisierte Zentren mit einem Zyklotron beschränkt blieb, wurden diverse ¹⁸F-Tracer entwickelt, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit breit in der Diagnostik eingesetzt werden können. Eine erste Substanz, ¹⁸F-Florbetapir (Amyvid™), ist in der Schweiz bereits zugelassen, wird derzeit aber nicht von der Krankenkasse bezahlt. Weitere Substanzen, beispielsweise ¹⁸F-lutemetamol (Vizamyl™, die ¹⁸F-Nachfolgeversion von PiB, sind bereits in den USA zugelassen.

Ein Problem der Amyloid-Tracer ist, dass sie zwar hochspezifisch für die Alzheimer-Pathologie sind,

aber die Alzheimer-Pathologie nicht immer mit klinischen Symptomen assoziiert ist.

Das Phänomen der Zunahme der Alzheimer-Pathologie mit dem Alter, auch bei klinisch unauffälligen Personen, ist lange von Post-mortem-Untersuchungen bekannt [47].

Dies wirkt sich negativ auf die Spezifität des Amyloid-PET in der Abgrenzung der AD von unauffälligen Personen aus. Über mehrere Studien hinweg zeigte sich im Schnitt bei 25–30% der Gesunden ein auffälliges PiB-PET. In der Gruppe der 60–70-Jährigen sind es ca. 10%, bei den 70–80-Jährigen ca. 25–30% und bei den über 80-Jährigen über 50% [48, 49]. Interessanterweise sind das Vorhandensein eines oder zweier Apolipoprotein-E-epsilon4-Allele (Risikoallel für AD) oder ein subjektives Gefühl einer zunehmenden Vergesslichkeit am besten geeignet, ein auffälliges Amyloid-PET bei Gesunden vorherzusagen [50].

Aufgrund der hohen Sensitivität, insbesondere des visuellen Ratings, eignet sich das Amyloid-PET sehr gut zur Ausschlussdiagnostik einer Alzheimer-Pathologie [48]. Zur Auswertung wird die visuelle Einschätzung durch einen auf die Befundung trainierten PET-Experten empfohlen.

Bei atypischen Bildern der Alzheimer-Krankheit eignet sich das Amyloid-PET zum Nachweis der Alzheimer-Pathologie, ebenso bei den Formen, bei denen die Alzheimer-Krankheit gemischt mit anderen Pathologien vorkommt [51]. So zeigt sich beispielsweise in der überwiegenden Zahl der DLB eine begleitende Alzheimer-Pathologie [18]. Daraus lässt sich auch gleich folgern, dass das Amyloid-PET für die Differenzierung einer AD von einer DLB nicht geeignet ist.

Zum differentialdiagnostischen Nutzen des Amyloid-PET in der Abgrenzung einer Demenz von psychiatrischen Erkrankungen, beispielsweise einer Depression, gibt es derzeit kaum Daten. Gegen einen Nutzen spricht hier möglicherweise die hohe Anzahl von Gesunden mit auffälligem Amyloid-PET. Erschwert wird dies noch dadurch, dass Depressionen das Demenzrisiko per se erhöhen und auch einer Demenzentwicklung zeitnah vorausgehen können [52].

Im Stadium der leichten kognitiven Störung kommt dem Amyloid-PET eine wichtige prognostische Bedeutung zu [45]. Patienten mit einem negativen Amyloid-PET entwickeln in den seltensten Fällen eine AD [48, 53].

Der Nachweis einer Alzheimer-Pathologie bei klinisch unauffälligen Personen stellt klar einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung kognitiver Störungen dar, wenn der Vergleich mit ebenfalls Gesunden ohne auffällige Alzheimer-Pathologie gezogen wird

[51, 53]. Zum Einsatz der Amyloidbildgebung wurde eine Task-Force gegründet, die beschreibt, wann der Einsatz dieser neuen Technologie nutzbringend ist. Die Grundvoraussetzungen für den nutzbringenden Einsatz sind: (a) eine Klage über kognitive Einschränkungen, die durch Testung objektiviert wurde; (b) Alzheimer als mögliche Ursache der kognitiven Einschränkungen, jedoch mit verbleibender diagnostischer Unsicherheit, auch nach umfassender Abklärung durch einen Demenzspezialisten; (c) die Erwartung, dass die durch die Diagnostik gewonnene Kenntnis über Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der Amyloidpathologie die diagnostische Sicherheit oder die Behandlung des Patienten beeinflusst.

Sinnvoll wäre ein Einsatz bei Patienten mit persistierender oder fortschreitender diagnostisch ungeklärter leichter kognitiver Störung; Patienten mit möglicher atypischer Präsentation einer AD; Patienten mit Verdacht auf eine gemischte Pathologie sowie Demenzen mit frühem Beginn.

Nicht empfohlen wird der Einsatz bei der typischen AD mit spätem Beginn, bei asymptomatischen Patienten oder solchen, bei denen die Beschwerden nicht objektivierbar waren. Hierzu zählen auch asymptomatische Patienten mit einem genetischen oder familiären Risiko. Zudem wird vom Einsatz in Zusammenhang mit Eignungsfragen oder versicherungsrechtlichen Fragen abgeraten.

Da bei den neurodegenerativen Erkrankungen die medikamentösen therapeutischen Optionen begrenzt sind, stellt sich immer die Frage nach dem Nutzen einer solchen diagnostischen Intervention. Sie kann je nach Resultat bewirken, dass eine Therapie mit Antidementiva eingesetzt oder eben verworfen wird. Sie kann das Vertrauen des Arztes und der Betroffenen in die Diagnose erhöhen. In den meisten Fällen besteht hier der Wunsch, früh Klarheit über die Diagnose einer AD zu haben. Die diagnostische Intervention kann zudem wegweisend für die Abklärung sein. Ein negativer Amyloid-PET-Scan sollte beispielsweise spezifische Abklärungsschritte im Hinblick auf Nicht-AD-Diagnosen nach sich ziehen [54, 55].

Die Bedeutung von strukturellem MRI und Liquorbiomarkern

Neben dem FDG- und Amyloid-PET sind das strukturelle MRI und die Liquorbiomarker am besten in der Demenzdiagnostik etabliert. MRI und Liquorpunktion werden traditionell zur Ausschlussdiagnostik eingesetzt. Im MRI dient ein typisches Atrophiebild

zur Differentialdiagnose. Bei der typischen amnestischen Form der AD zeigt sich eine mediotemporale Atrophie [56]. Mit Hilfe des Scheltens-Rating kann diese visuell quantifiziert werden [57]. Für die Abgrenzung von Patienten mit AD von Gesunden wurden über mehrere Studien hinweg eine Spezifität von 79% und eine Sensitivität von 70% beschrieben [44]. Für die Diagnose einer vaskulären Demenz ist der bildgebende (CT oder MRI) Nachweis einer Läsion obligat, die mit der beschriebenen kognitiven Symptomatik in einem plausiblen funktionellen und idealerweise zeitlichen Zusammenhang steht [58, 59]. Bei den FTLD werden je nach klinischem Bild typische Atrophiemuster im MR gefunden. Diese können in manchen Fällen auch Hinweise auf die zugrundeliegende Pathologie geben [60]. Bei der DLB stellt der MRI-Befund relativ gut erhaltener mediotemporaler Strukturen zusammen mit einer generalisierten Atrophie ein unterstützendes Merkmal dar [56].

Der typische Liquorbefund der Alzheimer-Krankheit zeigt unauffällige Routineparameter, ein erniedrigtes Abeta-Peptid (v.a. A β 42), ein erhöhtes Gesamt-Tau-Protein sowie ein erhöhtes phosphoriertes Tau-Protein. Das phosphorierte Tau (p-Tau) ist spezifischer für die AD, Gesamt-Tau ist allgemein stark bei Neuronenuntergang erhöht, z.B. bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder auch nach einem Schlaganfall [61].

A β 42-Peptid korreliert negativ mit dem Signal des Amyloid-PET und kann somit als ein indirekter Parameter zur Bestimmung der Amyloid-Pathologie gesehen werden [62]. Die Erhöhung des p-Tau ist mit der Krankheitsprogression assoziiert [63]. Hohe Werte zeigen hier eher eine rasche Progression an. Probleme der Liquorbiomarker sind die relative Invasivität der Methodik. Zudem bestehen eine hohe Anfälligkeit für präanalytische Störfaktoren und ein grosser Bedarf nach methodischer Standardisierung [64, 65].

Ein Nutzen der Liquormarker zur Frühdiagnostik, d.h. im Stadium der leichten kognitiven Störung, ist belegt. In einer Metaanalyse zeigte die kombinierte Messung von Tau/p-Tau und A β 42 eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 70% für die Vorhersage einer Progression in eine AD [66].

Amyloid- und FDG-PET in diagnostischen Empfehlungen

Mit dem Ziel einer exakteren Diagnostik und um Frühstadien, insbesondere der Alzheimer-Krankheit, abzubilden, wurden in den letzten Jahren verschiedene diagnostische Empfehlungen entwickelt,

die Befunde der beschriebenen etablierten Biomarker integrieren.

Kriterien zur Alzheimer-Krankheit

Bei der Alzheimer-Krankheit sind dies die diagnostischen Empfehlungen der internationalen Arbeitsgruppe (IWG) [51, 67, 68] und die der Alzheimer-Vereinigung/«National Institutes on Aging» der USA [2, 69, 70].

Die letzte Revision der IWG-Kriterien, die sich in erster Linie als Forschungskriterien definieren, legt grossen Wert auf die Unterscheidung zwischen diagnostischen Markern, die auch als pathophysiologische Biomarker (Amyloid-PET, p-Tau, A β 42) bezeichnet werden, und Progressionsmarkern, die auch als topographische Marker oder «Flussabwärts»-Marker bezeichnet werden (FDG-PET, MRI). Pathophysiologische Marker zeichnen sich demgemäss dadurch aus, dass sie die tatsächlich vorhandene Pathologie widerspiegeln. Sie sind auch im asymptomatischen Stadium der Erkrankung auffällig und nicht unbedingt streng mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Sie eignen sich besonders zur Entscheidung, ob ein Patient in eine Medikamentenstudie eingeschlossen wird, die auf die Beeinflussung der Pathologie abzielt.

Progressionsmarker sind weniger spezifisch für die zugrundeliegende Pathologie, korrelieren aber besser mit dem Schweregrad der Erkrankung. Sie haben eine wichtige prognostische Bedeutung im Bezug auf den klinischen Verlauf der Erkrankung. In den asymptomatischen Stadien können diese unauffällig sein. Operationalisiert werden in den Diagnosekriterien der IWG (IWG-2-Kriterien) die typische Alzheimer-Krankheit, die atypische Alzheimer-Krankheit, die Alzheimer-Krankheit gemischt mit DLB oder vaskulärer Hirnschädigung und die präklinischen Stadien der Alzheimer-Krankheit.

Stark zusammengefasst kann eine typische Alzheimer-Krankheit dann diagnostiziert werden, wenn ein typisches klinisches Bild mit schleichendem Verlauf und charakteristischen Gedächtnisstörungen vorliegt, und wenn sich entweder ein positiver Amyloid-PET-Befund, eine typische CSF-Biomarkerkombination (hohes p-Tau und erniedrigtes A β 42) oder eine autosomal-dominante Alzheimer-Mutation findet. Zudem sollte die Ausschlussdiagnostik keine Hinweise auf eine andere Krankheit ergeben. Eine Alltagsbeeinträchtigung im Sinne einer Demenz wird für die Alzheimer-Diagnose nicht gefordert.

Bei der atypischen Alzheimer-Krankheit findet sich ein charakteristisches Bild einer atypischen Präsentation. Bei der posterioren Variante werden noch die

biparietale Variante mit vorwiegender Beeinträchtigung der Visuokonstruktion und die okzipitotemporale Variante mit vorwiegender Störung der visuellen Wahrnehmung und Verarbeitung unterschieden. Ansonsten stimmen die Kriterien mit denen der typischen Alzheimer-Krankheit überein.

Das Amyloid-PET nimmt somit in diesen Kriterien eine Sonderstellung ein, da es als alleiniger diagnostischer Biomarker zusammen mit der Klinik eine Alzheimer-Diagnose festlegen kann. Bei der gemischten Form müssen ein typisches oder atypisches Alzheimer-Bild mit auffälligen diagnostischen Biomarkern gemeinsam mit starken Hinweisen auf eine vaskuläre Hirnschädigung oder auf eine DLB vorkommen.

Die Kriterien für die präklinische Form sind das Fehlen einer Symptomatik sowie entweder auffällige diagnostische pathophysiologische Biomarker («asymptomatische Personen mit erhöhtem Risiko») oder das Wissen um eine autosomal-dominante Mutation («präsymptomatische Personen») [52].

Die Kriterien der Alzheimer-Vereinigung/«National Institutes on Aging» der USA [2, 69, 70] folgen mehr der klassischen klinischen Einteilung zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit. Es wurden Kriterien zur Alzheimer-Demenz [2], eines MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit [69] und zur präklinischen Alzheimer-Krankheit publiziert [70]. Die Unterscheidung der Biomarker erfolgt in Amyloid-Marker (Amyloid-PET, A β 42 im Liquor) und Marker einer neuronalen Schädigung (Atrophie im MRI, Hypometabolismus im FDG-PET, p-Tau), die in den Kriterien gleichberechtigt behandelt werden.

Bei der Klassifizierung der AD steht die klinische Diagnose weiterhin im Fokus. Sind sowohl Amyloid- und Schädigungsmarker auffällig, wird dies als starke Evidenz für den pathophysiologischen Prozess und hohe Biomarkerwahrscheinlichkeit für eine AD gewertet. Sind Amyloid-Marker oder Schädigungsmarker auffällig und die anderen nicht getestet, wird dies als mittlere Biomarkerwahrscheinlichkeit gewertet. Widersprechen sich die Amyloid- und Schädigungsmarker, wird dies als nicht informativ bezeichnet. Sind sowohl Amyloid- als auch Schädigungsmarker unauffällig, spricht dies gegen eine AD [2]. Die Kriterien zur Diagnose eines MCI aufgrund von Alzheimer sind analog zu den Kriterien für die Alzheimer-Demenz gestaltet [69].

Die fehlenden Angaben zur Gewichtung der Marker erschweren die klinische Anwendbarkeit dieser Richtlinie. In der Realität bleibt es daher dem Arzt überlassen, seine Kenntnisse zu Sensitivität und Spezifität der einzelnen Biomarker in die diagnostische Entscheidung einfließen zu lassen.

Bei der präklinischen (asymptomatischen) Form werden, analog zur hypothetischen Biomarkersequenz der Alzheimer-Krankheit, verschiedene Stadien unterschieden. Im Stadium eins der asymptomatischen zerebralen Amyloidose sind lediglich die Amyloidmarker auffällig. Stadium zwei zeigt zusätzlich auffällige Schädigungsmarker und Stadium drei zudem subtile kognitive Auffälligkeiten. Dies können Schwierigkeiten mit sehr anspruchsvollen Tests oder eine individuelle Verschlechterung bei wiederholter neuropsychologischer Testung sein [70].

Demenz mit Lewy-Körperchen

FDG- oder Amyloid-PET spielen bei den diagnostischen Kriterien zur DLB eine untergeordnete Bedeutung. Im Vergleich zur AD findet sich bei der DLB im FDG-PET häufig ein zusätzlicher okzipitaler Hypometabolismus [40]. Die meisten Patienten mit DLB zeigen auch ein auffälliges Amyloid-PET [71, 72]. Als nuklearmedizinische Methode ist das Dopamintransporter-Imaging, zum Beispiel in Form des ¹²³I-FP-CIT-SPECT, in der Diagnostik der DLB etabliert [73]. Für diese Untersuchung alleine lag die Sensitivität bei 78% und die Spezifität bei 90%, validiert an der rein klinischen Diagnose einer wahrscheinlichen DLB [74]. In den Konsensuskriterien zur Diagnose der DLB wird eine Verminderung dieses Signals als stark hinweisgebendes Kriterium für eine DLB gesehen. Zusammen mit einem der Kernkriterien oder stark hinweisenden Kriterien (REM-Schlafstörung, Empfindlichkeit gegen antidopaminerge Substanzen) der Erkrankung reicht ein solcher Nachweis für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB aus [12].

Frontotemporale Lobärdegenerationen

Bei den neu definierten Kriterien zur Verhaltensvariante der FTLD kann aufgrund des typischen klinischen Bildes eine mögliche Verhaltensvariante diagnostiziert werden. Eine wahrscheinliche Verhaltensvariante benötigt neben einem dokumentierten klinischen Fortschreiten der Erkrankung zusätzlich den Nachweis einer frontalen und/oder anterioren temporalen Atrophie im MRI oder einen Hypometabolismus im FDG-PET in dieser Region [13]. Das FDG-PET scheint sensitiver. Patienten mit einer Verhaltensvariante der FTLD, die keine Auffälligkeiten in der strukturellen Bildgebung hatten, zeigten doch zu einem hohen Prozentsatz charakteristische Auffälligkeiten im FDG-PET [75]. Das Amyloid-PET findet in den Kriterien zur Verhaltensvariante als Ausschlusskriterium Erwähnung – als Biomarker, der stark auf eine Alzheimer-Krankheit hindeutet [13]. Hier sollte dann in Anlehnung an die IWG-2-Krite-

rien bei typischem Bild eher eine frontale Variante der Alzheimer-Krankheit diagnostiziert werden [51]. Bei der neuen Klassifikation der progressiven Aphasien werden ebenso vor allem das strukturelle MRI und das FDG-PET zur Diagnostik herangezogen. Sind diese auffällig, wird die klinische Diagnose als zusätzlich durch die Bildgebung unterstützte Diagnose bezeichnet. Bei der nonfluenten Aphasie finden sich die Auffälligkeiten vor allem linksseitig im Gyrus frontalis inferior, in der Insula und im prämotorischen und supplementärmotorischen Kortex. Bei der semantischen Variante ist bilateral, links meist stärker als rechts, der anteriore Temporallappen betroffen. Bei der logopenischen Variante sind die Hirnregionen im Bereich des linken temporoparietalen Übergangs betroffen [14]. Ein positives Amyloid-PET würde bei der logopenischen Aphasie auf die Sprachvariante der AD hindeuten [51].

Ein spezifischer Nachweis der Pathologie ist bei den FTLD bis anhin nicht möglich. Zum Nachweis von Tau, das bei einem Teil dieser Erkrankungen eine Rolle spielt, sind PET-Liganden in der fortgeschrittenen klinischen Entwicklung [76, 77].

Perspektive der Demenzprävention

Der Einsatz der PET-Diagnostik ist bereits jetzt aufgrund der Erhöhung der diagnostischen Sicherheit empfehlenswert. Mit der Entwicklung pathologiespezifischer krankheitsmodifizierender Medikamente würde die Bedeutung der PET-Diagnostik nochmals deutlich zunehmen.

In den letzten Jahren wurden vor allem Substanzen getestet, die darauf abzielen, die Produktion von β -Amyloid zu vermindern (γ - und β -Sekretase-Inhibitoren) oder dieses aus dem Gehirn zu entfernen (v.a. aktive und passive Immunisierung). Pathologische Studien zeigten, dass Alzheimer-Patienten nach aktiver Immunisierung deutliche Anhaltspunkte für eine Plaque-Clearance hatten. Retrospektiv liess sich jedoch kein günstiger klinischer Effekt ausmachen [79]. Wie bereits ausgeführt, akkumuliert die Alzheimer-Pathologie über Jahrzehnte. Es wurde daher postuliert, dass die Substanzen womöglich zu spät im Krankheitsprozess eingesetzt werden und ein Paradigmenwechsel hin zu einer Frühintervention gefordert wird [11]. Eine Studie zur passiven Immunisierung mit Solanezumab bei leichter bis mittelgradiger AD war betreffend die primären Studienendpunkte negativ. Es gab jedoch Hinweise auf günstige Effekte bei leichter AD [80]. Bis anhin nur auf Kongressen oder Pressekonferenzen publizierte Ergebnisse anderer Substanzen zur passiven Immunisierung deuten

ebenfalls in die Richtung einer möglichen Wirksamkeit bei leichter AD (www.Alzforum.org). Aktuell stellen daher Patienten mit leichter kognitiver Störung und auffälligem Amyloid-PET eine wichtige Zielgruppe klinischer Studien dar.

Ein Beispiel für eine laufende Studie zum Versuch einer Intervention im asymptomatischen Stadium ist das A4-Trial, bei dem über 1000 asymptomatische Patienten 3 Jahre mit 400 mg Solanezumab i.v. oder Placebo behandelt werden. Der Einschluss erfolgt auf der Basis eines auffälligen Amyloid-PET. Der Abschluss dieser Studie ist für 2020 geplant, so dass sich bereits dann möglicherweise zeigen wird, ob das Konzept der Frühintervention erfolgreich ist (ClinicalTrials.gov; Identifier: NCT02008357). Parallel werden Substanzen gesucht, die hinsichtlich Hirngängigkeit, Effektorfunktion und Verträglichkeit optimiert sind [81] und zugleich ähnliche Strategien gegen andere schädliche Eiweisse, wie z.B. Tau, entwickeln [82]. So erscheint die Vision einer Prävention der Alzheimer-Krankheit vom gegenwärtigen Standpunkt nicht unrealistisch.

Die Stärke der PET-Diagnostik in diesem Zusammenhang ist, dass derzeit nur sie die molekulare Ebene neurodegenerativer Erkrankungen sichtbar machen kann. Beim Vorhandensein entsprechender Tracer zum Nachweis beispielsweise von Tau, α -Synuklein oder TDP-43 könnte sie ein differentielles Bild der therapeutisch anzugehenden Hirnpathologie liefern.

Finanzierung/Interessenkonflikte

Der Autor hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV (text revision). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
- 2 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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;7:263–9.
- 3 Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega S, Medrano MJ, Roman GC. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci*. 2008;264:63–72.
- 4 De Deyn PP, Goeman J, Vervaeke A, Dourcy-Belle-Rose B, Van Dam D, Geerts E. Prevalence and incidence of dementia among 75–80-year-old community-dwelling elderly in different districts of Antwerp, Belgium: the Antwerp Cognition (ANCOG) Study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011;113:736–45.
- 5 Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med*. 2014;44:673–83.
- 6 Borroni B, Alberici A, Grassi M, et al. Prevalence and demographic features of early-onset neurodegenerative dementia in Brescia County, Italy. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25:341–4.
- 7 Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2007;22:48–56.
- 8 Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:2219–29.

- 9 Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:266–73.
- 10 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55:306–19.
- 11 Golde TE, Schneider LS, Koo EH. Anti- α -beta therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift. *Neuron.* 2011;69:203–13.
- 12 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65:1863–72.
- 13 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456–77.
- 14 Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* 2011;76:1006–14.
- 15 Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol.* 2011;122:137–53.
- 16 Jellinger KA. Neuropathological aspects of Alzheimer disease, Parkinson disease and frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis.* 2008;5:118–21.
- 17 Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:5–36.
- 18 Sonnen JA, Postupna N, Larson EB, et al. Pathologic correlates of dementia in individuals with Lewy body disease. *Brain Pathol.* 2010;20:654–9.
- 19 Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;256:184–5.
- 20 Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell.* 2012;148:1204–22.
- 21 Hock C. Biological markers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1998;19:149–51.
- 22 Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70:960–69.
- 23 Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Scheff MA, Mufson EJ. Synaptic loss in the inferior temporal gyrus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;24:547–57.
- 24 Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:167–79.
- 25 Mufson EJ, Ma SY, Cochran EJ, et al. Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 2000;427:19–30.
- 26 Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology.* 2013;12:207–16.
- 27 Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurology.* 2013;12:357–67.
- 28 Kellner V, Menkes-Caspi N, Beker S, Stern EA. Amyloid-beta alters ongoing neuronal activity and excitability in the frontal cortex. *Neurobiol Aging.* 2014;35:1982–91.
- 29 Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron.* 2009;63:178–88.
- 30 Elman JA, Oh H, Madison CM, et al. Neural compensation in older people with brain amyloid-beta deposition. *Nat Neurosci.* 2014;17(10):1316–8.
- 31 Mormino EC, Brandel MG, Madison CM, Marks S, Baker SL, Jagust WJ. α -beta Deposition in aging is associated with increases in brain activation during successful memory encoding. *Cereb Cortex.* 2012;22:1813–23.
- 32 Schreiner SJ, Liu X, Gietl AF, et al. Regional Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) at 7 Tesla correlates with amyloid beta in hippocampus and brainstem of cognitively normal elderly subjects. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:240.
- 33 Giovacchini G, Squitieri F, Esmailzadeh M, Milano A, Mansi L, Ciarmiello A. PET translates neurophysiology into images: A review to stimulate a network between neuroimaging and basic research. *J Cell Physiol.* 2011;226:948–61.
- 34 Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354:1155–63.
- 35 Friedland RP, Jagust WJ, Huesman RH, et al. Regional cerebral glucose transport and utilization in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1989;39:1427–34.
- 36 Kumar A, Schapiro MB, Grady C, et al. High-resolution PET studies in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.* 1991;4:35–46.
- 37 Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med.* 2012;53:59–71.
- 38 Teipel SJ, Willech F, Ishii K, et al. Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2006;27:681–90.
- 39 Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2007;130:2616–35.
- 40 Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 2001;50:358–65.
- 41 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Int Med.* 2004;256:240–6.
- 42 Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia—meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:252–65.
- 43 Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al. 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;30:1104–13.
- 44 Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology.* 2013;81:487–500.
- 45 Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract.* 2012;66:185–98.
- 46 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004;55:306–19.
- 47 Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology.* 2006;66:1837–44.
- 48 Klunk WE. Amyloid imaging as a biomarker for cerebral beta-amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiol Aging.* 2011;32 (Suppl 1):S20–36.
- 49 Rowe CC, Villemagne VL. Brain amyloid imaging. *J Nucl Med Technol.* 2013;41:11–8.
- 50 Mielke MM, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. *Neurology.* 2012;79:1570–7.
- 51 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614–29.
- 52 Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:323–31.
- 53 Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, et al. Longitudinal assessment of α -beta and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2011;69:181–92.
- 54 Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. 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;54:476–90.
- 55 Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. 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:e106–9.

- 56 Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:67–77.
- 57 Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114:7–12.
- 58 Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250–60.
- 59 Roman G, Pascual B. Contribution of neuroimaging to the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Arch Med Res*. 2012;43:671–6.
- 60 Whitwell JL, Josephs KA. Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration – predicting molecular pathology. *Nat Rev Neurol*. 2011;8:131–42.
- 61 Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:131–44.
- 62 Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry*. 2009;65:927–34.
- 63 Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66:638–45.
- 64 Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program. *Alzheimers Dement*. 2013;9:251–61.
- 65 Dumurgier J, Vercauteren O, Paquet C, et al. Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimers Dement*. 2013;9:406–13.
- 66 van Rossum IA, Vos S, Handels R, Visser PJ. Biomarkers as predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia: implications for trial design. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:881–91.
- 67 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118–27.
- 68 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734–46.
- 69 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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;7:270–9.
- 70 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.
- 71 Gomperts SN, Locascio JJ, Rentz D, et al. Amyloid is linked to cognitive decline in patients with Parkinson disease without dementia. *Neurology*. 2013;80:85–91.
- 72 Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, et al. Differential diagnosis in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via VMAT2 and amyloid imaging. *Neurodegener Dis*. 2012;10:161–5.
- 73 Varrone A, Hallidin C. Molecular imaging of the dopamine transporter. *J Nucl Med*. 2010;51:1331–4.
- 74 McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *The Lancet Neurol*. 2007;6:305–13.
- 75 Kerklaan BJ, Berckel BN, Herholz K, et al. The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014; 29(7):607–13.
- 76 Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79:1094–108.
- 77 Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis*. 2013;34:457–68.
- 78 Nicoll JA, Barton E, Boche D, et al. Abeta species removal after abeta42 immunization. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65:1040–8.
- 79 Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008;372:216–23.
- 80 Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2014;370:311–21.
- 81 Golde TE. Open questions for Alzheimer's disease immunotherapy. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6:3.
- 82 Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. *Neuropharmacology*. 2014;76 Pt A:27–50.

Korrespondenz:
Dr. med. Anton Franz Gietl
Universität Zürich
Psychiatrische Universitäts-
klinik Zürich
Abteilung für Psychiatrische
Forschung und Klinik
für Alterspsychiatrie
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
Schweiz
anton.gietl[at]bli.uzh.ch