

Nuklearmedizinische Bildgebung bei zerebralen Erkrankungen

Nuclear medicine imaging in neurodegenerative dementias

Autoren

S. Gratz¹ U. Hahn¹ W. Kaiser¹ M. Jarnig² J. Schwarz³ H. Förstl⁴

Institut

¹ Praxis für Nuklearmedizin und Radiologie, Stuttgart Bad Cannstatt

² GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, München

³ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig

⁴ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München

Einleitung

Die nuklearmedizinische Bildgebung hat in den letzten Jahren zunehmend größere Bedeutung zur Ursachenklärung neurologischer und psychischer Erkrankungen erlangt. Das liegt zum einen an der steten Weiterentwicklung von Radiochemie und Gerätetechnologie, zum anderen an einem gewissen Paradigmenwechsel in der klinischen Neurologie und Psychiatrie. Der funktionellen Bildgebung wird nun ein höherer diagnostischer Stellenwert eingeräumt.

Für die nicht-invasive In-vivo-Erfassung und Quantifizierung verschiedener ZNS-Prozesse (Abkürzungen siehe Glossar) stehen mittlerweile viele verschiedene Radiopharmaka zur Verfügung, für die Messung von zerebralem Glukosemetabolismus und Blutfluss, bis zur Abbildung komplexer biochemischer Vorgänge wie der Neurotransmission. Als eine der wichtigsten klinisch etablierten Indikationen ist heute die Früh- und Differenzialdiagnostik von Demenz- und Basalganglienerkrankungen zu nennen.

kurzgefasst

Neurodegenerative Erkrankungen können mit nuklearmedizinischen Methoden identifiziert und quantifiziert werden.

Nuklearmedizinische Bildgebung bei Demenzerkrankungen

In Deutschland geht man derzeit von über einer Million dementer Patienten aus, mit steigender Tendenz [8, 1]. Im Hinblick auf die alternde Bevölkerung stellt die Demenz neben den schweren Belastungen für die Betroffenen und deren sozialen Umfeld auch ein erhebliches sozioökonomisches Problem dar.

Schwere kognitive Störungen können durch reversible (z.B. Elektrolytentgleisungen, Dehydratation) und irreversible Faktoren verursacht werden (z.B. neurodegenerative Erkrankungen). Den meisten neurodegenerativen Demenzen im Senium liegen Alzheimer-Veränderungen (Alzheimer-Demenz, AD) zugrunde, danach folgen Lewy-Körperchen-Veränderungen (M. Parkinson, MP; Demenz mit Lewy-Körperchen, DLB) und die vielfältigen Veränderungen der frontotemporalen Lobärdegenerationen („Pick-Krankheit“; [14]). Zumeist werden diese neurodegenerativen Erkrankungen im Senium von vaskulären Veränderungen überlagert.

Grundsätzlich stehen für die Gehirnfunktionsdiagnostik in der Nuklearmedizin Tracer zur Verfügung, die über einen Kopplungsmechanismus von neuronaler Aktivität an regionale Durchblutung und regionalen Glukosestoffwechsel einen Nachweis von Funktionseinbußen des Gehirns ermöglichen. In der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik sind hier die SPECT-Tracer ^{99m}Tc-HMPAO und ^{99m}Tc-ECD zu nennen, die eine Messung der regionalen Perfusion des Gehirns erlauben. Beide Tracer sind frei blut-hirnschranken-gängig und werden – abhängig von der Perfusion – in den Gehirnzellen von einer lipophilen in eine hydrophile Form umgewandelt und dabei retiniert. Eine Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen mit diesen Tracern ist möglich, da sich eine regionale Unterfunktion in einem Hypometabolismus und der damit gekoppelten Hypoperfusion widerspiegelt.

Die wichtigste nuklearmedizinische Methode zur Demenzdiagnostik stellt derzeit die ¹⁸F-FDG-Positronen-Emission-Tomographie(PET)-Untersuchung dar. Die ¹⁸F-FDG-PET Untersuchung ist der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Untersuchung auf Grund der höheren Sensitivität in der Frühdiagnostik

Neuronale Bildgebung

Schlüsselwörter

- ▶ SPECT
- ▶ PET
- ▶ DaTScan
- ▶ Alzheimer
- ▶ Parkinson
- ▶ Demenz mit Lewy-Körperchen

Key words

- ▶ SPECT
- ▶ PET
- ▶ DaTSCAN
- ▶ Alzheimer dementia
- ▶ Parkinson disease
- ▶ dementia with Lewy-bodies

eingereicht 7.1.2008

akzeptiert 10.4.2008

Bibliografie

DOI

Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 1–3 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Priv.-Doz. Dr. Dr. med. S. Gratz

Praxis für Nuklearmedizin
Seelbergstraße 11
70372 Stuttgart
Tel. 0711/5538-241
Fax 0711/5538-246
eMail Nuklearmedizin-Gratz@gmx.net

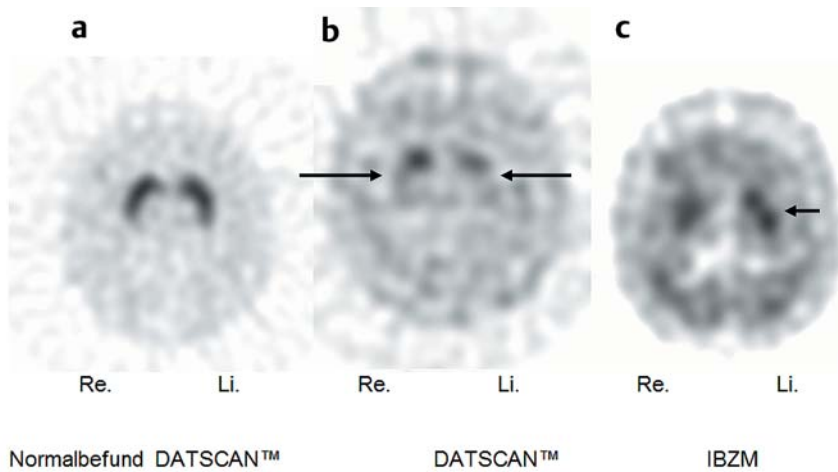


Abb. 1 a) Gesunder Patient. b) Patient mit M. Parkinson. Der DaTSCAN™ zeigt eine deutliche Reduktion der Dopamin-Transporter-Dichte im Bereich beider Striata (links ausgeprägter als rechts) und c) IBZM eine normale bzw. reflektorisches leicht erhöhte Dopamin-D₂-Rezeptor-Dichte (ebenfalls links ausgeprägter als rechts).

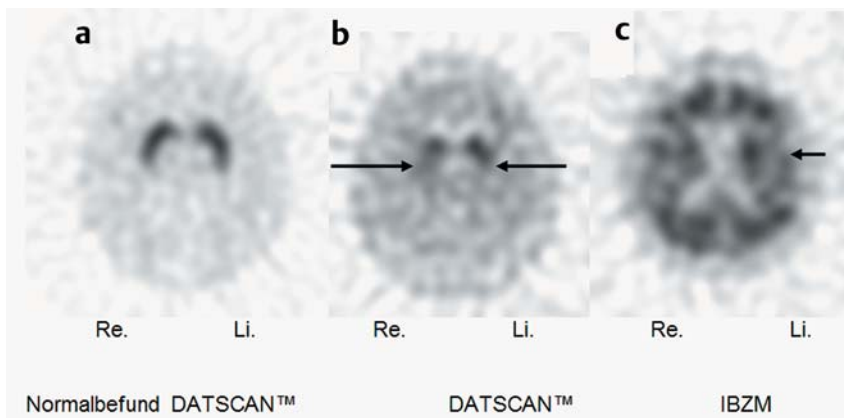


Abb. 2 a) Gesunder Patient. b) Patient mit Multisystematrophie. Der DaTSCAN™ zeigt eine deutliche Reduktion der Dopamin-Transporter Dichte im Bereich beider Striata und c) IBZM eine ebenfalls reduzierte Dopamin-D₂-Rezeptor Dichte (allenfalls links sind noch vereinzelt Dopamin-D₂-Rezeptoren nachweisbar).

überlegen. Ihr Einsatz ist aber stark limitiert (keine Kasseneinsatzziffer), so dass das PET derzeit überwiegend an universitären Einrichtungen verfügbar ist. Aus diesem Grund wird im Folgenden nur auf die konventionellen SPECT-Perfusionstracer in der Demenzdiagnostik eingegangen. Die pathologischen SPECT-Perfusionsmuster besitzen aber in ähnlicher Form Gültigkeit für die Muster des PET-Glukosemetabolismus, da sich Glukosemetabolismus und regionale Perfusion weitgehend decken [9].

kurzgefasst

Eine Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen mit nuklearmedizinischen Tracern ist möglich, da sich regionale neuronale Funktionsveränderungen über einen Kopplungsmechanismus in einer veränderten regionalen Perfusion widerspiegeln.

Pathomechanismus und Pathophysiologie molekularbiologisch sichtbar gemacht

Im Vorstadium der AD findet sich meist bilateral eine etwas asymmetrische temporoparietale Perfusionsminderung in den Assoziationskortex sowie im Bereich des mesialen Temporal-lappens/Hippocampus, als auch im Präcuneus und gelegentlich präfrontal. Sie korreliert mit der neuronalen Funktionsminderung infolge eines neurodegenerativen Umbaus. Durch Analyse einer perihippokampalen „region of interest“ werden im Perfusions-SPECT die Patienten schon im Stadium leichter kognitiver

Störungen mit hoher Sensitivität und Spezifität detektiert (> 90%; [12]). Ähnlich waren die Ergebnisse im ¹⁸F-FDG-PET [13].

Lewy-Körperchen sind das histologische Substrat von MP und DLB. Bei der DLB können die Lewy-Körperchen nicht nur im Hirnstamm, sondern auch in Basalganglien und Neokortex auftreten [10]. Im Perfusions-SPECT kommt es typischerweise zu Durchblutungsstörungen am temporoparieto-okzipitalen Übergang. Die Demenz bei MP und die DLB werden durch ein arbiträres Zeitkriterium unterschieden: Treten die kognitiven Störungen vor oder innerhalb eines Jahres nach Beginn der extrapyramidal-motorischen Symptome auf, handelt es sich um eine DLB; treten die Symptome mehr als ein Jahr nach der Parkinson-Symptomatik auf, handelt es sich um eine Demenz bei MP.

Nuklearmedizinische Bildgebung bei M. Parkinson

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen Bahnen führt zu den extrapyramidal-motorischen Symptomen des MP. Zu den neurodegenerativen Erkrankungen, die mit einer Funktionsstörung der Basalganglien einhergehen, zählen ferner die Multisystematrophie, Dystonie-Syndrome (Torticollis etc.), choreatische Syndrome und Tic-Störungen.

Durch SPECT und PET können in vivo die Dopamin-Transporter- und Dopamin-D₂-Rezeptor-SPECT Veränderungen bei Basalganglien-Erkrankungen dargestellt werden. Dies dient vorrangig zum Nachweis der Früh- und Differenzialdiagnose des M. Par-

kinson [2–4, 6, 7]. Für die Darstellung des Dopamin-Transporters mittels SPECT gibt es eine größere Zahl an Radiotraceren, zumeist Kokainderivate, wie die ^{123}I -markierten Tropane β -CIT, IPT, FP-CIT. Da die Expression von Dopamin-Transporter an vitale Neurone gebunden ist, reflektiert die Anreicherung des Radiotracers nicht nur die Dichte und Funktion der Dopamin-Transporter, sondern auch die Integrität der nigrostriatalen Neurone, so dass sich die Degeneration dopaminergischer Neurone sensitiv erfassen lässt.

Dopaminrezeptoren finden sich auf ca. 80% der striatalen Neurone [5–7]. Die am weitesten verbreiteten SPECT-fähigen Radioliganden für den striatalen D_2 -like Rezeptor sind die ^{123}I -markierten Substanzen Iodobenzamid und Epiderid.

Bei Patienten mit MP kommt es zu einer Reduktion der Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit in den Putamina meist beidseits striatal bei erhaltener Dichte im Caudatum-Kopf. Ein Quotient aus einer Anreicherung im Putamen und im Caudatum-Kopf unter 0,8 ist ein guter Indikator für das Vorliegen eines MP. Die Höhe der Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit korreliert mit dem Schweregrad des MP und (exponentiell) mit der Dauer der Erkrankung [7]. Bei Patienten mit MP ist die Dopamin- D_2 -Rezeptor-Bindungskapazität normal oder sogar leicht erhöht als Ausdruck einer kompensatorischen Rezeptorgegenregulation (erhöhter Uptake ^{123}I -markiertes IBZM) [15–17] (Abb. 1, 2). Für die Differenzierung klinisch ähnlicher Erkrankungen wie z. B. essentiellen Tremor, vaskuläre Hirnveränderungen, progressive supranukleäre Blickparese, Multisystematrophie, AD und DLB können somit hilfreiche und wegweisende Entscheidungen anhand der Dopamin-Transporter-SPECT (DaTSCAN™)-Ergebnisse getroffen werden.

kurzgefasst

Perfusions-SPECT in Kombination mit der Dopamin-Transporter-SPECT erlaubt eine treffsichere Unterscheidung zwischen Hirnerkrankungen, deren Symptomatik sich klinisch überschneidet.

Fazit für Klinik und Praxis

► Bei der Differenzialdiagnose neurologischer Erkrankungen haben PET und SPECT eine zunehmende Akzeptanz im klinischen Alltag erfahren. DaT-SPECT ist die Methode der Wahl zur nuklearmedizinischen Abgrenzung neurodegenerativer und vaskulärer Hirnerkrankungen mit klinisch ähnlicher motorischer und kognitiver Symptomatik.

Autorenerklärung: S. Gratz, JW. Kaiser und U. Hahn erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt betreibt).

J. Schwarz erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von der Firma GE Healthcare. H. Förstl erhielt Vortrags- und Beraterhonorare der Firmen GE Healthcare, Janssen-Cilag, Novartis, Eisai, Pfizer und anderen. M. Jarnig ist Mitarbeiter der Firma GE Healthcare.

Glossar

ZNS	= Zentrales Nervensystem
AD	= Alzheimer-Demenz
MP	= Morbus Parkinson
DLB	= Demenz mit Lewy-Körperchen
$^{99\text{mTc}}$ -HMPAO	= Hexamethylpropylaminoxin
$^{99\text{mTc}}$ -ECD	= Ethylcysteinatdimer
18F-FDG	= 18F-2-Fluor-2'-Deoxyglucose
PET	= Positronen-Emission-Tomographie
SPECT	= Single Photon Emission Computed Tomography
β -CIT	= 2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane
IPT	= (N)-(3-iodopropene-2-yl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl) tropane
FP-CIT	= (123)I-ioflupaneMSA= Multisystematrophie
IBZM	= Iodobenzamid

Literatur

- Alafuzoff I. The pathology of dementias: an overview. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992; 139: 8–15
- Barthel H, Hermann W, Kluge R et al. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 234–238
- Barthel H, Sorger D, Kühn HJ et al. Differential alteration of the nigrostriatal dopaminergic system in Wilson's disease investigated with [^{123}I]ss-CIT and high-resolution SPET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1656–1663
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [^{123}I]FP-CIT SPECT imaging: the [^{123}I]FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503–510
- Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ^{123}I -FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698
- Catafau AM, Lomeña FJ, Pavia J et al. Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: a $^{99\text{mTc}}$ -HMPAO SPET study. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1329–1337
- Dodel RC, Höffken H, Möller JC et al. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Mov Disord* 2003; 18, Suppl 7: S52–62
- Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2007
- Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 21–26
- Ishii K. Clinical application of positron emission tomography for diagnosis of dementia. *Ann Nuc Med* 2002; 16: 515–525
- Kubota T, Ushijima Y, Yamada K et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT and MR imaging: which modality achieves better diagnostic accuracy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 414–421
- Kubota T, Ushijima Y, Okuyama C et al. A region-of-interest template for three-dimensional stereotactic surface projection images: initial application to the analysis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 37–44
- Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 486–510
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 (6): 1546–1554
- Verstappen CC, Bloem BR, Haaxma CA et al. Diagnostic value of asymmetric striatal D_2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [^{123}I]IBZM and [^{123}I]FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 502–507
- Walker Z, Costa DC, Walker RW et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134–140
- Walker Z, Jaros E, Walker RW et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176–1181