

Neue Möglichkeiten der automatisierten Demenzdiagnostik

In Deutschland wird die Diagnose eines spezifischen Demenztyps weiterhin viel zu selten gestellt. Magnetresonanztomographie (MRT)-basierte diagnostische Verfahren können helfen, diese Situation zu erleichtern. Darüber hinaus können diese Methoden bei Behandlungsstudien durch eine Schärfung der Einschlusskriterien die Entwicklung neuer Therapieverfahren verbessern.

In den letzten Jahren fanden computerasistierte diagnostische Verfahren zunehmend Eingang in die Medizin. Das bekannteste Beispiel dürfte dabei die automatische Erkennung verdächtiger Kalzifizierungen bei der Mammographie sein. Verbesserung bei der Datenverarbeitung und schnellere Computer ermöglichen aber auch die Anwendung verwandter Techniken bei der Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Mit dem Schwerpunkt auf der Alzheimer-Krankheit sollen hier für die Praxis relevante Entwicklungen in der Analyse von MRT-Daten vorgestellt werden. Darüber hinaus soll auch deren Bedeutung für die Planung und Durchführungen von Therapiestudien diskutiert werden.

Klinische Praxis

Erhebungen anhand von Krankenkassendaten weisen darauf hin, dass die Diagnose einer Demenz in Deutschland viel zu selten gestellt wird. Außerhalb spezialisierter Zentren wird zudem vermehrt eine unspezifische Demenz (ICD-10 F03) diag-

nostiziert [28]. Beides verhindert, dass die Betroffenen Zugang zu einer spezifischen Behandlung erhalten. Die frühzeitige Diagnostik wird jedoch von Patienten und Angehörigen gewünscht [3] und scheint trotz der limitierten Therapiemöglichkeiten durch ein besser informiertes Umfeld und die Vermeidung unnötiger Krankenhausaufenthalte die Kosten zu senken [18, 20, 26].

In dieser Situation stellt sich die Frage, ob die Bildgebung diese Situation verbessern kann.

Entsprechend der neuen S3-Leitlinien zur Behandlung von Demenzen (http://www.dgn.org/images/stories/dgn/pdf/s3_leitlinie_demenzen.pdf) wird die strukturelle Bildgebung (CT oder MRT) bei der Diagnostik von Demenzen generell empfohlen. Sie dient dabei der Identifizierung der ca. 5% potenziell spezifisch behandelbaren Ursachen für eine Demenz (Z. B. Raumforderungen oder Normaldruckhydrozephalus). Darüber hinaus hat sie Bedeutung bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung verschiedener Demenzformen.

MRT vs. alternative Verfahren

Die S3-Leitlinien empfehlen die Messungen des regionalen Glukosemetabolismus mit der FDG-PET und der regionalen Perfusion mit der SPECT insbesondere zur Differenzialdiagnose verschiedener Demenzformen. Unter Verweis auf die höheren Kosten wird der breitere Einsatz jedoch nicht empfohlen. Vom Erfolg der aktuell laufenden Zulassungsstudien dürf-

te die bessere Verfügbarkeit neuer Liganden zur direkten Darstellung von Amyloid abhängen. Während andere Verfahren wie die Liquorpunktion im ambulanten Rahmen oft nicht durchgeführt werden, beschränkt sich die neuropsychologische Testung aus Zeitgründen meist auf basale Screening-Verfahren. Neue Diagnoseverfahren anhand von Blutbiomarkern [12] lassen sich bezüglich ihrer Testgüte im Vergleich zu anderen Verfahren bislang schlecht einordnen. Im Vergleich zum kostengünstigeren CT kommt die MRT ohne belastende Strahlen aus. Zudem erlauben die bessere räumliche Auflösung und die große Zahl zur Verfügung stehender Sequenzen erheblich genauere Aussagemöglichkeiten.

Automatisierte Diagnostik

Die Güte der Beurteilung der MRT durch den Radiologen hängt stark von dessen Erfahrung mit der Diagnostik von Demenzen (■ **Abb. 1, links**). Im Alltag kann dies dazu führen, dass die behandelnden Ärzte von den radiologischen Praxen unspezifische Diagnosen zu den überwiesenen Patienten erhalten. Dies dürfte die bereits vorhandene Zurückhaltung bei der Diagnosestellung [17] weiter verstärken. Die manuelle Umfahrung des Hippokampus ist zwar informativ und wahrscheinlich weniger von subjektiven Faktoren abhängig, sie ist aber wegen des recht hohen Zeitbedarfs (>1 h/Patient) nicht praktikabel. Hier sollen deshalb automatische Analyseverfahren näher beschrieben werden, jedoch sei auf aktuelle Über-

sichtsarbeiten zu alternativen MRT-basierten Verfahren verwiesen [10, 23].

► Die Genauigkeit automatischer MRT-Diagnostik ist mit der erfahrener Radiologen vergleichbar

Bei der automatisierten Diagnostik lernen Computerprogramme anhand der unterschiedlichen Atrophiemuster die Unterscheidung zwischen zwei diagnostischen Gruppen, z. B. zwischen einer Demenz und dem gesunden Altern. Diese Mustererkennung erfolgt anhand von Trainings-MRTs (Patienten und Kontrollen mit gesicherter Diagnose), wie sie an spezialisierten Demenzzentren vorhanden sind (■ **Abb. 2, obere Reihe**). Das trainierte Computerprogramm kann dann auf der Konsole eines MRT-Gerätes oder einem gewöhnlichen Bürocomputer außerhalb der spezialisierten Zentren installiert werden und die Diagnostik unterstützen (■ **Abb. 2, untere Reihe**). Für einen solchen Ansatz ist es allerdings erforderlich, dass die technischen Unterschiede zwischen den verschiedenen MRT-Geräten nicht die krankheitsbedingten Veränderungen überdecken. Lösungsansätze für die Kombination von Daten verschiedener MRT-Geräte sind bereits vorhanden. Im Rahmen einer Studie haben wir eine Gruppe von Radiologen, unterschiedlich erfahren in der Diagnose von Demenzen, sich dem direkten Vergleich mit dem Computerprogramm zu stellen. Wie in ■ **Abb. 1 (rechts)** gezeigt, erzielte die computerbasierte Diagnose eine mit erfahrenen Radiologen vergleichbare Genauigkeit. Als Goldstandard galt die histologischen Untersuchung [14]. Im klinischen Alltag werden solche Verfahren nicht alleine für die Stellung der Diagnose verantwortlich sein. Ähnlich wie bereits die neuropsychologische Testung und Anamneseerhebung können sie aber zu einem wichtigen Baustein werden.

Vorhersage des Krankheitsverlaufs und individueller Symptome

Bereits jetzt ist es möglich, mit den beschriebenen Verfahren der Mustererkennung den weiteren Krankheitsverlauf vorherzusagen und zwar sowohl für die Ent-

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2010 · 81:1456–1459 DOI 10.1007/s00115-010-3104-7
© Springer-Verlag 2010

S. Klöppel

Neue Möglichkeiten der automatisierten Demenzdiagnostik

Zusammenfassung

In Deutschland werden Demenzen viel zu selten diagnostiziert und behandelt. Die voll-automatische Auswertung von MRT-Aufnahmen der Standarddiagnostik kann die diagnostischen Unsicherheiten reduzieren und die Diagnosestellung erleichtern. Das Verfahren beruht auf der Erkennung des typischen Atrophiemusters, das anhand von Trainingsbeispielen erlernt wird. Es ist unabhängig von der Verfügbarkeit radiologischer Expertise und kann leicht auf den MRT-Konsolen installiert werden. Außerhalb der Routinediagnostik können diese Verfahren bei der Planung von Therapiestudien helfen, Kollektive mit vorhergesagtem raschem Krankheits-

verlauf zu identifizieren. Erweiterungen, basierend beispielsweise auf der funktionellen Bildgebung, sind möglich, aber von der routinemäßigen Anwendung noch weiter entfernt. Im klinischen Alltag werden diese Verfahren nicht alleine für die Stellung der Diagnose verantwortlich sein. Ähnlich wie bereits die neuropsychologische Testung und Anamneseerhebung können sie aber zu einem wichtigen Baustein werden.

Schlüsselwörter

M. Alzheimer · Magnetresonanztomographie · Mustererkennung · Automatisierte Diagnostik · Vorhersage

New possibilities for automated diagnosis of dementia

Summary

Dementia is underdiagnosed and undertreated in Germany. Automatic diagnosing of dementia based on standard magnetic resonance imaging has the capacity to reduce diagnostic uncertainties. The algorithm learns a disease specific pattern of atrophy from training samples. It is independent from radiological expertise which may be scarce outside specialised centres and can be installed on MRT-machines or desktop PCs. It can also play its part in planning and conduct-

ing treatment trials by recruiting a sample with predicted fast future decline. Extension, based e.g. on resting state functional imaging are possible but are further away from clinical routine.

Keywords

Alzheimer disease · Magnetic resonance imaging · Pattern recognition · Automated diagnosis · Prediction

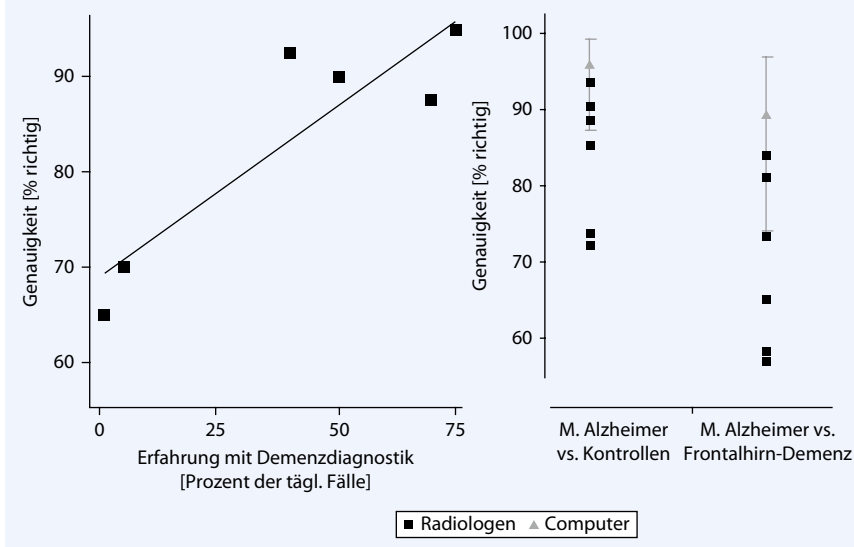


Abb. 1 Links Die Genauigkeit der radiologischen Diagnostik (y-Achse) korreliert positiv mit dem Anteil der Demenzfälle in der täglichen Routine. Rechts Im direkten Vergleich schneidet das computerbasierte Verfahren mindestens so gut ab wie Radiologen. Erkennbar ist außerdem die starke Streuung bei der Genauigkeit der Radiologen. (Adaptiert nach [14]; mit freundlicher Genehmigung des Autors)

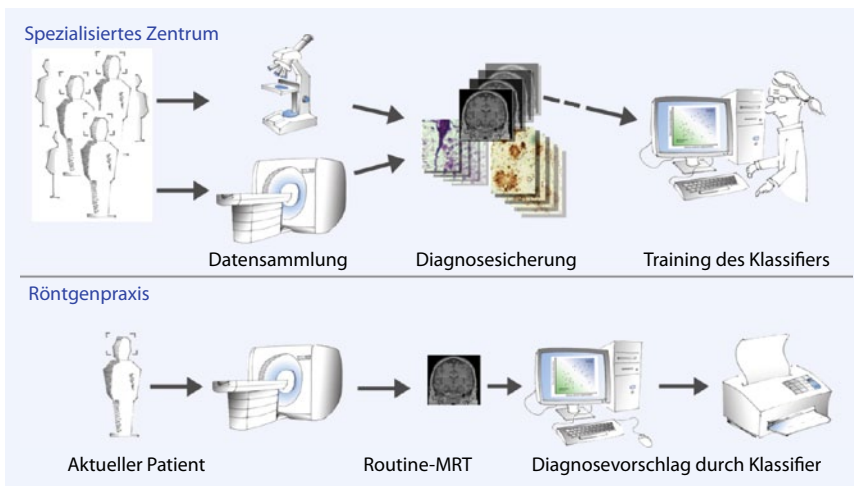


Abb. 2 Integration der automatischen Diagnostik. Die obere Reihe zeigt das Training der Diagnosesoftware anhand von Trainingsbeispielen an spezialisierten Zentren. Das trainierte Computerprogramm kann dann z. B. in einer Röntgenpraxis bei der Diagnostik helfen (untere Reihe). (Mit freundl. Genehmigung des Autors)

wicklung einer leichten kognitiven Störung bei bislang gesund Alternenden [4] als auch für die Konversion einer leichten kognitiven Störung zur Alzheimer-Demenz [22]. Da die Alzheimer-Demenz sehr unterschiedliche Verläufe nehmen kann [16], wäre auch die Vorhersage der individuellen Symptomausprägung für Patienten und Angehörige wünschenswert [13]; bislang ist dies aber noch Zukunftsmusik.

Verwendung neuer MRT-Sequenzen

Bislang wird sowohl in der klinischen Routine als auch in der Mehrheit der Studien eine T₁-gewichtete anatomische Sequenz zur Beurteilung der Atrophie verwendet. Dies erscheint sinnvoll, da sich die pathologischen Veränderungen der Alzheimer-Demenz (AD) zunächst in der grauen Substanz zeigen.

Speziell auf die Veränderungen der weißen Substanz ausgerichtete Verfahren, wie die Diffusionsbildgebung, bilden aber

ebenfalls die typische Pathophysiologie der AD ab [7] und erlauben die Vorhersage der Krankheitsentwicklung [6]. Da bereits vor dem Untergang von Nervenzellen eine synaptische Fehlfunktion beginnt [21], könnte die funktionelle Bildgebung (fMRT) eine noch frühere Diagnose ermöglichen. Die fMRT erlaubt einen Einblick in die Funktion des Gehirns. Das Verfahren beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von mit Sauerstoff gesättigtem und entsättigtem Blut. Während der „Resting-state-fMRT“ wird die Funktion des Gehirns in Ruhe gemessen und der Proband für ca. 6–10 min untersucht. Die Durchführung der Aufnahme ist sehr einfach, da keine spezielle Ausrüstung vorhanden sein muss und fMRI-Sequenzen mittlerweile zur Standardausrüstung von MRT-Geräten gehören. Aktuelle Studien zeigen hierbei bereits, dass sich Patienten mit der Alzheimer-Demenz sehr genau von solchen mit Frontallappendemenz trennen lassen [27] (s. [5] zur Übersicht dieser Verfahren bei AD).

Die Ruhe-fMRT zeigt früher Veränderungen als die anatomische Aufnahme

Alternativ zum Ruhe-fMRT können dem Probanden Aufgaben gestellt werden (z. B. das Merken und Erinnern von Objekten). Dies erfordert jedoch meist einen Projektor und speziellen Bildschirm im MRT-Gerät, um den Probanden instruieren zu können. Verschiedene Studien zeigen, dass sich die Vergesslichkeit zu Beginn der Alzheimer-Krankheit und im Rahmen des normalen Alterns klinisch ähneln, dass aber unterschiedliche Subregionen des Hippokampus betroffen sind [2]. Dies deckt sich auch mit fMRT- und neuropsychologischen Befunden, die unterschiedliche Ausfälle bei Patienten mit leichter kognitiver Störung mit und ohne Fortentwicklung zur AD zeigen [1, 19].

Erste Studien zeigen, dass Ruhe-fMRT früher Veränderungen zeigt als die anatomische Aufnahme [8, 15]. Entsprechende Vergleiche mit Aktivierungs-fMRT fehlen jedoch bislang.

Verfahren zur Studienplanung und Durchführung

Für die Durchführung von Studien gelten grundsätzlich andere Voraussetzungen als für die klinische Routine. Die hohen Kosten und der Planungsaufwand von Therapiestudien rechtfertigen eine umfangreiche Diagnostik beim Studieneinschluss und der Bewertung des Therapieerfolges. Homogene Gruppen mit einem vorhergesagten raschen Krankheitsverlauf über die nächsten Monate erleichtern die Identifizierung eines existierenden Therapieeffektes erheblich. In diesem Setting muss sich die MRT-Bildgebung jedoch beispielsweise gegen nuklearmedizinische Verfahren und Liquordiagnostik behaupten [9]. Zumindest im Vergleich zu Liquormarkern zeigt die MRT jedoch eine bessere Korrelation mit dem klinischen Schweregrad und eine bessere Vorhersage der zukünftigen Krankheitsentwicklung [24, 25].

Vorhersage der Therapieansprache

Sowohl für die Praxis als auch für die Therapieentwicklung wäre es hilfreich, vorher die zu erwartende Ansprache auf die Medikation abschätzen zu können. Die Amyloidbelastung, die strukturellen Veränderungen im cholinergen System sowie Ausmaß und Verteilung der zerebralen Stoffwechseleränderungen wurden hierzu untersucht [11]. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch noch nicht ausreichend, um die routinemäßige Anwendung zu rechtfertigen.

Fazit für die Praxis

- Unter Studienbedingungen liefern die automatischen Analyseverfahren vielversprechende Ergebnisse.
- In Pilotstudien und in Zusammenarbeit mit ausgewählten Arztpraxen und spezialisierten Zentren sollte die Praxistauglichkeit überprüft werden und ggf. die rasche Integration in die klinische Routine erfolgen.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Klöppel



Neurozentrum, Freiburg Brain Imaging, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg Hauptstraße 5, 79104 Freiburg stefan.kloepfel@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung hin: Beratungstätigkeit für GE Healthcare.

Literatur

1. Bokde AL, Karmann M, Born C et al (2010) Altered brain activation during a verbal working memory task in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 21(1):103–118
2. Brickman AM, Small SA, Fleisher A (2009) Pinpointing synaptic loss caused by Alzheimer's disease with fMRI. *Behav Neurol* 21:93–100
3. Dale W, Hemmerich J, Hill EK et al (2008) What correlates with the intention to be tested for mild cognitive impairment (MCI) in healthy older adults? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22:144–152
4. Davatzikos C, Xu F, An Y et al (2009) Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain* 132:2026–2035
5. Dickerson BC, Sperling RA (2009) Large-scale functional brain network abnormalities in Alzheimer's disease: insights from functional neuroimaging. *Behav Neurol* 21:63–75
6. Fellgiebel A, Dellani PR, Greverus D et al (2006) Predicting conversion to dementia in mild cognitive impairment by volumetric and diffusivity measurements of the hippocampus. *Psychiatry Res* 146:283–287
7. Fellgiebel A, Schermuly I, Gerhard A et al (2008) Functional relevant loss of long association fibre tracts integrity in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 46:1698–1706
8. Gili T, Cercignani M, Serra L et al (2010) Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (in press)
9. Hampel H, Burger K, Teipel SJ et al (2008) Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 4:38–48
10. Jessen F (2008) Novel neuroimaging perspectives in the diagnosis of dementia. *Nervenarzt* 79(Suppl 3):129–137
11. Kanetaka H, Hanyu H, Hirao K et al (2008) Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nucl Med Commun* 29:568–573
12. Kawarabayashi T, Shoji M (2008) Plasma biomarkers of Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry* 21:260–267
13. Klöppel S (2009) Brain morphometry and functional imaging techniques in dementia: methods, findings relevance in forensic neurology. *Curr Opin Neurol* 22:612–616
14. Klöppel S, Stonnington CM, Barnes J et al (2008) Accuracy of dementia diagnosis: a direct comparison between radiologists and a computerized method. *Brain* 131:2969–2974
15. Koch W, Teipel S, Mueller S et al (2010) Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (in press)
16. Lambon Ralph MA, Patterson K, Graham N et al (2003) Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* 126:2350–2362
17. Lecouturier J, Bamford C, Hughes JC et al (2008) Appropriate disclosure of a diagnosis of dementia: identifying the key behaviours of "best practice". *BMC Health Serv Res* 8:95
18. Nichols LO, Chang C, Lummas A et al (2008) The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 56:413–420
19. Perri R, Serra L, Carlesimo GA et al (2007) Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 21:549–558
20. Rychlik R (2009) Unterversorgung von Alzheimer-Patienten ist mit hohen Kosten verbunden. *Gesundheitsökono Qualitätsman* 14:168–170
21. Selkoe D (2002) Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298:789
22. Teipel SJ, Born C, Ewers M et al (2007) Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 38:13–24
23. Teipel SJ, Meindl T, Grinberg L et al (2008) Novel MRI techniques in the assessment of dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(Suppl 1):58–69
24. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al (2009) MRI and CSF biomarkers in normal, MCI and AD subjects: diagnostic discrimination and cognitive correlations. *Neurology* 73:287–293
25. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al (2009) MRI and CSF biomarkers in normal, MCI and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology* 73:294–301
26. Weimer DL, Sager MA (2009) Early identification and treatment of Alzheimer's disease: social and fiscal outcomes. *Alzheimers Dement* 5:215–226
27. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED et al (2010) Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 133:1352–1367
28. Ziegler U, Doblhammer G (2009) Prevalence and incidence of dementia in Germany: a study based on data from the Public Sick Funds (GKV) in 2002. *Gesundheitswesen* 71(5):281–290