

Zwischenbericht I

Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie für Diagnostik und Versorgung von Patienten mit frontotemporaler Demenz

Ein Projekt des Deutschen Konsortiums zur Erforschung der
frontotemporalen Lobärdegeneration

Gefördert durch die Josef und Luise Kraft - Stiftung

Zuwendungsempfänger: Universität Ulm, Abteilung Neurologie

Laufzeit: November 2023 – Oktober 2026

Berichtszeitraum: November 2023 – April 2024

Projektleitung:

Dr. Dipl. Psych. Sarah Anderl-Straub

Leiterin der Spezialsprechstunde für Frontotemporale Demenz

Neurologische Klinik und Poliklinik

Universität Ulm

Oberer Eselsberg 45

89081 Ulm

Tel. 0731-500 63099

Fax: 0731-500-63009

e-mail: sarah.straub@uni-ulm.de

Die frontotemporale Demenz (FTD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, welche sich mit äußerst herausfordernden Symptomen präsentiert und sowohl die betroffenen Familien als auch die Beteiligten des medizinischen und pflegerischen Versorgungssystems in besonderer Weise beansprucht. Die Patienten entwickeln typischerweise Verhaltensauffälligen und/oder Sprachstörungen und erkranken in den meisten Fällen bereits vor dem 65. Lebensjahr. Studien belegen, dass das Zeitintervall bis zur Diagnosestellung bei FTD deutlich länger ist als bei der Alzheimer Demenz, da gerade die zu Beginn der Erkrankung psychiatrisch anmutenden Symptome häufig falsch eingeordnet werden.

Dieses Projekt möchte die Frage beantworten, ob frontotemporale Demenzen mittels einer nuklearmedizinischen Untersuchung früher diagnostiziert werden können und in Folge dessen auch die Versorgung der Betroffenen sowie die Entlastung der Angehörigen verbessert werden kann. Die nuklearmedizinische Untersuchung erfolgt mittels FDG-PET/MRT bzw. FDG-PET/CT: Dabei handelt es sich um eine hochmoderne Hybridbildgebung, welche die sogenannte Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Computertomographie (CT) in einer Untersuchung kombiniert. Dadurch lassen sich Funktionen und Strukturen von Geweben gleichzeitig darstellen. In der PET werden leicht radioaktive Kontrastmittel verwendet, die krankheitsbedingte Prozesse sehr empfindlich darstellen können; im Falle des FDG-PETs handelt es sich um leicht radioaktiv markierte Glukose. Hirnregionen, welche den Zucker nicht mehr ausreichend aufnehmen können, müssen geschädigt sein und können dann farbig dargestellt werden (siehe Abbildung).

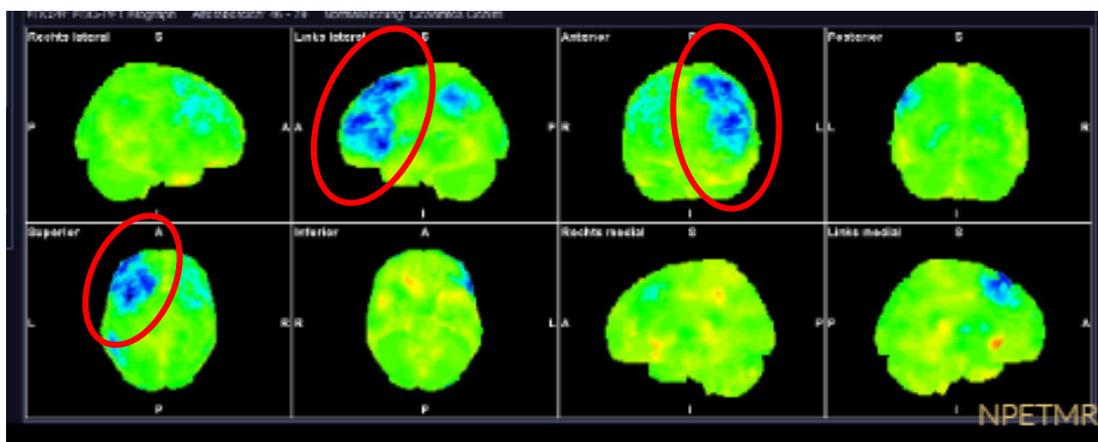


Abbildung: Beispielbild. Software-gestützte Auswertung der statistischen Abweichung des Glukose-Uptakes von einem Normkollektiv mittels *Scenium*. Links frontal finden sich ausgeprägte, konfluierende Minderbelegungen (blaue Areale, rot eingekreist), passend zu einer neurodegenerativen Systemerkrankung, am Ehesten einer primär progredienten Aphasie als Sprachvariante einer frontotemporalen Demenz.

Zu erreichende Meilensteine in den Monaten 1-6: *Zu Beginn werden in Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums Ulm sowie mit allen weiteren Kliniken des deutschen FTLD-Konsortiums die in den letzten 10 Jahren gesammelten FDG-PET-Aufnahmen nach Ulm transferiert und ein umfassendes Monitoring und data cleaning aller erhobenen Patientendaten umgesetzt.*

Darstellung der wichtigsten Ergebnisse (Monate 1-6):

1. Datentransfer nach Ulm / Monitoring / Data cleaning

Archivierung der nuklearmedizinischen Datensätze: Seit 2011 wurden im Rahmen des FTLD-Konsortiums 651 FDG-PET-Aufnahmen von Patienten mit Verdacht auf FTD aus 11 Universitätskliniken Deutschlands registriert. Folgende Kliniken steuerten Patientendaten bei: Max-Planck Institute for Molecular Genetics, Vertebrate Genomics Berlin, Universitätsklinikum Bonn, Universitätsklinikum Erlangen, Universitätsmedizin Göttingen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität des Saarlandes, Max-Planck-Institute for Human Cognitive and Brain Sciences Leipzig, Universitätsmedizin Mannheim, LMU München, TU München, Universitätsklinikum Münster, Universitätsklinikum Rostock, Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsklinikum Ulm, Universitätsklinikum Würzburg.

Mit Beginn des Forschungsprojektes wurden im Herbst 2023 alle Zentren angeschrieben und die Aufnahmen auf Datenträgern (CDs bzw. DVDs) nach Ulm gebracht. Nachfolgend wurden die Aufnahmen digitalisiert und auf Vollständigkeit überprüft.

2. Suche nach Kooperationspartnern

Aufgrund der Komplexität der vorliegenden Daten sowie einer Vielzahl möglicher zu bearbeitender Fragestellungen wurden mit Beginn der Förderung durch die Josef und Luise Kraft - Stiftung Forschungsk Kooperationen mit Spezialisten im Bereich Nuklearmedizin / Neuroradiologie eingegangen:

- a) Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze: Dr. Federico Massa (<https://www.researchgate.net/profile/Federico-Massa-2>)
- b) Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Nuklearmedizin: Dr. Joachim Strobel (<https://www.researchgate.net/profile/Joachim-Strobel-3>)
- c) Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Psychiatrie: Prof. Dr. Georg Grön (<https://www.researchgate.net/profile/Georg-Groen>)

3. Vorbereitung erster Auswertungen der FDG-PET-Daten:

- a) Um die Qualität der vorliegenden Daten zu prüfen, wurde eine erste Subkohorte für eine statistische Analyse vorbereitet. N=57 Patienten mit Verhaltensvariante einer frontotemporalen Demenz vom Standort Ulm werden ab April 2024 von Dr. Federico Massa in Genua ausgewertet. Dabei soll die Frage beantwortet werden, inwieweit sich das

Minderbelegungsmuster im PET von den vorliegenden MRT-Daten unterscheidet und welche zusätzliche Information die sogenannten Neurofilamentwerte im Blut liefern könnten. Neurofilamente (Nf) gehören zu einer Gruppe von Strukturproteinen der Nervenzellen. Gegenwärtig können wir diese im Serum und im Liquor messen und sehen, dass bei bestimmten neurodegenerativen Erkrankungen die Werte für die Neurofilamente stark erhöht sind. Warum dies so ist, ist noch nicht abschließend geklärt.

Neurofilamentwerte sind auch bei frontalen Demenzen erhöht.

- b) Eine besondere Betrachtung benötigen Patienten, welche aufgrund einer Genmutation im Gen *c9orf72* erkrankt sind. Eine Subkohorte von 26 genetisch gesicherten FTD-Patienten werden aktuell von Dr. Joachim Strobel in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Ulm analysiert.

4. Vorbereitung eines Forschungsprojekts zur Weiterentwicklung der bildgebungsgestützten Differentialdiagnostik neurologischer Erkrankungen

Ziel des Projekts *„Nutzen der Positronen-Emissions-Tomographie für Diagnostik und Versorgung von Patienten mit frontotemporaler Demenz“* ist es, anhand der Kohorte des Deutschen FTLD-Konsortiums aufzuzeigen, dass die Diagnose einer FTD mithilfe der FDG-PET-Untersuchung früher gestellt werden kann als mit einer gängigen MR-Tomographie. Der modernen bildgebenden Diagnostik neurologischer Erkrankungen fehlen jedoch bisher Daten gesunder, älterer Menschen zum Vergleich.

Gleichzeitig ist es in jüngerer Zeit denkbar geworden, mit der Messung MR-basierter Hirnperfusion eine mögliche Alternative zur FDG-PET-Bildgebung zu etablieren. Als Methode zur kontrastmittelfreien, MR-basierten quantitativen Messung der Hirnperfusion wird eine ASL (Arterial-Spin-Labeling) Sequenz verwendet. Diese ist in der Lage, regionale Perfusion des Gehirns (rCBF – regional cerebral blood flow) in den standardisierten Einheiten ml/100g/min zu messen und darzustellen. Es gibt Hinweise auf eine hinreichende Äquivalenz beider Methoden.

Zur Überprüfung dieser Hypothese ist die Errichtung einer Normstichprobe der notwendige erste Schritt. Zu diesem Zweck wurden bis April 2024 das Ethikvotum für die Untersuchung gesunder Kontrollpersonen eingeholt, eine Patienteninformation formuliert sowie Ressourcen geschaffen, um insgesamt 90 gesunde Probanden mittels FTD-PET und MRT zu untersuchen (Anlage A).

5. Vorbereitung der Datenerhebung über die Möglichkeiten und Inanspruchnahme von Entlastungsleistungen für die betroffenen Familien in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung

Konzeption eines Fragebogens (Anlage B).

6. Versorgung

Durch die Forschungsförderung ist auch meine Leitungsfunktion in der Spezialsprechstunde für frontotemporale Demenz in der neurologischen Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Ulm gewährleistet. Neben der medizinischen Versorgung ist mir eine ganzheitliche Begleitung der von FTD Betroffenen Familien oberstes Ziel. Dazu gehören folgende Leistungen:

- ✓ Hilfe bei akuten Krisen

- ✓ Umgang mit (häufig unerwarteten) Symptomen wie Schluckstörungen, Bewegungseinschränkungen, Bewegungsdrang, etc.
- ✓ Regelmäßige Prüfung der verordneten Therapien auf Suffizienz
- ✓ Regelmäßige Untersuchung der momentanen Krankheitsschwere inkl. MRT und Neuropsychologie
- ✓ Entlastungsgespräche für die Angehörigen
- ✓ Hilfe bei Anträgen (Rehamaßnahmen, Pflegegraderhöhung, persönliche Assistenz nach SGB IX Leistungen zur Teilhabe)
- ✓ Regelmäßige Gesprächs- bzw. Selbsthilfegruppen für Angehörige von Patienten mit FTD

Stand der Arbeiten im Vergleich zum geltenden Arbeits-, Zeit- und Finanzierungsplan sowie Gründe für eventuelle Änderungen

Die Meilensteine wurden fristgerecht erreicht.

Haben sich die Aussichten für das Erreichen der Vorhabensziele geändert?

Wenn ja, welche Probleme sind entstanden?

Nein

Haben sich die Vorhabensziele geändert? Wenn ja, warum?

Nein

Sind inzwischen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen bekannt geworden, die für das Vorhaben von Bedeutung sind? Wenn ja, welche?

Nein

Haben sich die wirtschaftlichen bzw. die wissenschaftlich-technischen Erfolgsaussichten nach Projektende geändert?

Nein

Haben sich Änderungen an der wissenschaftlichen oder wirtschaftlichen Anschlussfähigkeit (für die Umsetzung notwendige nächste Schritte) ergeben?

Nein

Ulm, den 25.03.2024

Sarah Anderl-Straub