



DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

Beta-Amyloid-PET-Bildgebung des Gehirns

Stand: 10/2015 – AWMF-Registernummer: 031-052

Autoren

H. Barthel¹, P. T. Meyer², A. Drzezga³, P. Bartenstein⁴, H. Boecker⁵, P. Brust⁶, R. Buchert⁷, H. H. Coenen⁸, C. la Fougère⁹, G. Gründer¹⁰, F. Grünwald¹¹, B. J. Krause¹², T. Kuwert¹³, M. Schreckenberger¹⁴, K. Tatsch¹⁵, K.-J. Langen⁸, O. Sabri¹

¹Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Leipzig; ²Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg; ³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Köln; ⁴Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München; ⁵FE Klinische Funktionelle Bildgebung, Radiologische Universitätsklinik Bonn; ⁶Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Forschungsstelle Leipzig; ⁷Klinik für Nuklearmedizin, Charité Berlin; ⁸Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich; ⁹Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung, Universitätsklinikum Tübingen; ¹⁰Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinik RWTH Aachen; ¹¹Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt; ¹²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock; ¹³Nuklearmedizinische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen; ¹⁴Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität; ¹⁵Klinik für Nuklearmedizin, Städtisches Klinikum Karlsruhe

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

I. Zielsetzung

Ziel dieser Leitlinie ist es, für Hirn-PET-Untersuchungen mit an beta-Amyloid(A β)-Plaques bindenden Radiopharmaka Anleitung und Unterstützung hinsichtlich der Indikationsstellung, Durchführung, Auswertung und Interpretation zu geben. Damit soll ein hoher Qualitätsstandard bei der Durchführung dieser Untersuchung erreicht werden, welcher die diagnostische Relevanz der A β -PET-Bildgebung in der praktischen Anwendung erhöht.

II. Hintergrundinformation

- A. Diese Leitlinie wurde von der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin erstellt. Sie berücksichtigt die gemeinsamen Empfehlungen der US-amerikanischen Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging und der US-amerikanischen Alzheimer's Association [10] zum sinnvollen Einsatz der A β -PET-Bildgebung. Bezüglich der Vorgehensweise bei dieser Bildgebung existieren derzeit weder national noch international Leitlinien. Diese sind jedoch erforderlich, da mittlerweile einige A β -PET-Radiopharmaka für die klinische Routineanwendung in Deutschland verfügbar sind (s. Tabelle 1).
- B. A β -Plaques sind neben den aus hyperphosphoryliertem Tau bestehenden neurofibrillären Tangles das histopathologische Charakteristikum der Alzheimer-Krankheit (AK). Diese lassen sich seit wenigen Jahren mittels PET-Radiopharmaka nicht-invasiv und in vivo visualisieren und quantifizieren. Dabei hat die A β -PET Anwendungsgebiete sowohl in der klinischen Routine als auch in der medizinischen Forschung. Mit der oben bereits erwähnten kürzlich erfolgten Zulassung von drei A β -PET-Radiopharmaka ist insbesondere ein verstärkter Einsatz der A β -PET-Bildgebung in der klinischen Routine zu erwarten. Es konnte gezeigt werden, dass die A β -PET hilfreich ist, um die Sicherheit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz (AD) zu erhöhen bzw. die AK als Ursache einer Demenz auszuschließen. Des Weiteren liegen vielversprechende Forschungsergebnisse vor, welche zeigen, dass es mit der A β -PET möglich ist, bereits im Stadium der milden kognitiven Einschränkung Hinweise auf das Vorliegen der AK zu liefern und das Fortschreiten hin zur AD zuverlässig vorherzusagen bzw. auszuschließen. Die A β -PET kann darüber hinaus in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der AK zu anderen Demenzerkrankungen hilfreiche Informationen liefern. In der klinischen Forschung wird die A β -PET zudem bereits in der Testung potentieller Medikamente gegen die AK als Biomarker eingesetzt, um Studienpopulationen mit tatsächlichen AK-Fällen anzureichern bzw. um die pharmakologische Wirkung z. B. von gegen A β -Plaques gerichteten Antikörpern über die Zeit zu beurteilen.
- C. A β -Plaques akkumulieren bei der AK viele Jahre vor den ersten Symptomen zeitlich versetzt in verschiedenen Hirnregionen. Die zerebrale Amyloidopathie wird gewöhnlich in Braak-Stadien unterteilt: Stadium-A-Plaques in den basalen Anteilen des frontalen, temporalen und okzipitalen Kortex, Stadium-B-Plaques in weiten Teilen der isokortikalen Assoziationsareale (betont im frontalen und posterioren zingulären Kortex/Präkuneus sowie im parietalen Kortex, Hippocampus nur wenig betroffen), Stadium-C-Plaques in allen Teilen des Isokortex, mitunter auch in den sensomotorischen Arealen, in subkortikalen Kerngebieten und vereinzelt auch im zerebellären Kortex [2]. In der Regel liegt im Falle einer AK bereits im Prodromal-Stadium der milden kognitiven Störung das Braak-Stadium B vor. Dies impliziert zum einen, dass die A β -PET ein großes Potential zur Frühdiagnostik der AK bzw. zur Prädiktion einer AD hat. Zum anderen sollte im Falle einer manifesten Demenz die beta-Amyloid-PET eindeutig pathologisch ausfallen.
- D. Die AK wird, neueren gemeinsam vom US-Amerikanischen National Institute on Aging und der US-Amerikanischen Alzheimer's Association publizierten Kriterien zufolge, in eine präklinische, prodromale und dementielle Phase eingeteilt [15,12,1].
- E. Unabhängig vom Erkrankungsstadium wird ein zerebraler A β -Plaque-Befall als *conditio sine qua non* für die Diagnose der AK („kein Alzheimer ohne Plaques“) angesehen. Dies impliziert, dass eine unauffällige A β -PET eine AK mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Andere Demenzerkrankungen sind jedoch möglich. Ein pathologisches A β -PET kann neben der AK differentialdiagnostisch auch auf andere Demenzerkrankungen hindeuten, wie die posteriore kortikale Atrophie [8], die Demenz mit Lewy-Körpern (ca. 2/3 der Fälle A β -positiv),

die Parkinson-Demenz (in bis zu 1/3 der Fälle A β -positiv [3]) oder seltenere Subtypen aus dem Formenkreis der frontotemporalen Lobärdegeneration (z. B. die logopenische Aphasie, welche in einer Vielzahl der Fälle A β -positiv ist [4] und daher mittlerweile zumindest von einigen Experten als Variante der AK angesehen wird). Letztlich finden sich mit altersabhängiger Zunahme der Häufigkeit (25 – 35 % [14]) kortikale A β -Plaques auch im Hirn von kognitiv Gesunden, wobei die Relevanz dieses Befundes, d. h. wann und in welchen Fällen die zerebrale A β -Plaque-Belastung „symptomatisch“ wird, derzeit noch unklar ist. Die Häufigkeit, mit der sich kortikale A β -Plaques im Gehirn kognitiv Gesunder finden, entspricht in etwa der Prävalenz der AD bei zehn Jahre älteren Personen.

- F. Sinnvolle klinische Anwendungen der A β -PET sind, derzeitigen gemeinsamen Empfehlungen der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging und der Alzheimer's Association zufolge
1. objektivierbare persistierende oder progrediente Gedächtnisprobleme und auffällige Ergebnisse in einer kognitiven Testung,
 2. eine nicht-typische klinische Demenz-Präsentation bzw.
 3. ein atypisch junges Alter (< 65 Jahre) des Auftretens einer Demenz [10].

Voraussetzungen zur Erwägung einer A β -PET sind laut dieser Empfehlungen derzeit, dass ein kognitives Defizit mittels klinischer Testung objektiviert wurde, dass die AK als Diagnose infrage kommt sowie dass anzunehmen ist, dass die Kenntnis über das Vorliegen/Nichtvorliegen einer zerebralen Amyloidopathie die diagnostische Sicherheit erhöht und das weitere Vorgehen beeinflusst [10]. Neben diesen klinischen Anwendungen erscheint nach aktuellem Kenntnisstand ein Wert der A β -PET-Bildgebung als Einschlusskriterium für Therapiestudien (insbesondere bei Ausrichtung gegen die Amyloid-Pathologie) zum Nachweis des Vorhandenseins der Zielpathologie gegeben.

Kontraindiziert ist die A β -PET prinzipiell bei Schwangerschaft (bei stillenden Müttern Stillpause von 24 Stunden nach der Untersuchung im Falle von ¹⁸F-markierten Radiopharmaka) sowie bei offenkundiger Unfähigkeit zur Kooperation im Rahmen der PET-Bildgebung. Darüber hinaus wird die A β -PET derzeit nicht empfohlen

1. bei Patienten jenseits des 65. Lebensjahrs mit für eine AD typischem klinischem Testergebnis,
2. ohne vorrangegangene klinische Testung,
3. um den Demenzschweregrad zu bestimmen,
4. lediglich aufgrund einer positiven familiären Demenz-Anamnese oder dem Vorhandensein eines positiven ApoE4-Status (über Blutproben zu ermittelnder Risikofaktor für die AD),
5. als Ersatz für eine Genotypisierung bei Verdacht auf erbliche AK und
6. aus nicht-medizinischen (z. B. legalen, versicherungsrelevanten, arbeitsverhältnisrelevanten) Gründen [10].

Aktuell teilen die Autoren die Einschätzung der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging und der Alzheimer's Association hinsichtlich der sinnvollen Anwendungen und Kontraindikationen. In Abhängigkeit von neuen Forschungsergebnissen sind perspektivisch sinnvolle Erweiterungen (zum Beispiel beim Aufkommen wirksamer Therapeutika) dieser Anwendungen zu erwarten. Insgesamt wird für die zukünftige Indikationsstellung zur A β -PET in Deutschland die S3-Leitlinie „Demenz“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, welche sich derzeit in Überarbeitung befindet, maßgeblich werden.

- G. Im existierenden Portfolio der Biomarker-Methoden zur Unterstützung der klinischen Diagnose einer AK gruppiert sich die A β -PET zusammen mit der Amyloid-Messung im Liquor als Pathologie-Biomarker ein und grenzt sich von den Biomarkern der Neurodegeneration (Tau-Messung im Liquor, [¹⁸F]FDG-PET, Atrophie-Erfassung mit CT/MRT) ab [5,12]. Neuere Forschungs-AD-Diagnose-Kriterien schlagen die Einteilung in Diagnose- und

Progressions-Biomarker vor, wobei die A β -PET naturgemäß der ersten Kategorie zugeordnet wird [6]. Nach heutigem Standard wird die Biomarker-gestützte Diagnose der AK insgesamt und in diesem Kontext explizit die A β -PET-Bildgebung deutlich befürwortet [15,12,1]. Deren Nutzen zur Verbesserung der Diagnosesicherheit scheint insbesondere im prodromalen Stadium der AK gegeben zu sein, da zu diesem Zeitpunkt die Diagnose der Erkrankung auf der Basis der klinischen Symptomatik nicht oder nur unsicher möglich ist.

III. Vorgehensweise

A. Patientenvorbereitung

1. Entsprechend der o. g. US-amerikanischen Empfehlungen sollten Patienten zur A β -PET von Demenzexperten überwiesen werden, wobei in jedem Fall eine sachkundige und eingehende neurokognitive Testung vorauszusetzen ist [10].
2. Folgende Angaben sind zur Stellung der rechtfertigenden klinischen Indikation für eine A β -PET erforderlich:
 - a. Dauer, Art und Ausprägung (MMSE, CDR oder ähnliche Testergebnisse) des kognitiven Defizits
 - b. Angaben zu familiärer Demenzvorbelastung
 - c. Angaben zu eventuell zusätzlich vorliegenden Verhaltensstörungen, motorischen und insbesondere Sprachstörungen, depressiver Symptomatik und anderer neuropsychiatrischer Störungen
 - d. Falls vorhanden, Ergebnisse vorangegangener Hirnbildgebungs-Untersuchungen (CT, MRT, Perfusions-SPECT, Dopamintransporter-SPECT, [18 F]FDG-PET)
 - e. Falls vorhanden, Ergebnis vorangegangener Liquor-Untersuchungen auf Amyloid und Tau
3. Eine spezielle Vorbereitung vor der Ankunft des Patienten ist nicht erforderlich.
4. Schwangerschaft und Stillzeit: Bei bestehender Schwangerschaft besteht prinzipiell die Indikation allenfalls, wenn kein anderes Verfahren in Frage kommt. Stillzeit: siehe C. Vorsichtsmaßnahmen.
5. Legen eines intravenösen Zugangs: Hierzu sollten Zugänge mit kurzen Plastikschläuchen verwendet werden, um das Anheften der lipophilen Radiopharmaka am Schlauchsystem zu minimieren. Ebenso sollte die Spritze erst kurz vor Injektion vorbereitet werden.
6. Harnblase
 - a. Vor Beginn der PET-Akquisition sollte der Patient die Harnblase entleeren.
 - b. Im Anschluss an die Messung sollte die Harnblase erneut entleert werden, um die Strahlenexposition zu minimieren.
7. Sedierung: Falls eine Sedierung erforderlich ist, sollte diese so kurz wie möglich vor der PET-Akquisition erfolgen, um mögliche Effekte der Sedativa auf die Hirndurchblutung und damit die Aufnahme und Abflutung des Radiopharmakons in das/aus dem Gehirngewebe zu vermeiden.
8. Bewegungsartefakte: Es wird empfohlen, den Patienten unmittelbar vor der PET-Akquisition nochmals darauf hinzuweisen, wie wichtig es ist, Kopfbewegungen während der Untersuchung zu vermeiden. Beim Einsatz von „low dose CT“ zur Schwächungskorrektur sollte der Patient auch explizit darauf hinzuweisen werden, dass die CT zur PET-Aufnahme gehört, sodass Kopf-Bewegung auch während der CT und während der Fahrt der Patientenliege in den PET-Ring zu vermeiden ist.
9. Antidementiva: Nach derzeitigem Wissensstand existieren keine Interaktionen zwischen Antidementiva und A β -PET-Radiopharmaka, so dass diese Medikamente im Falle eine Einnahme für die PET-Untersuchung nicht abgesetzt werden müssen.

B. Anamnese-Erhebung

1. Klinische Anamnese hinsichtlich eventueller kognitiver Störungen, deren Dauer, entsprechender klinischer Testergebnisse, anderer neurologischer oder psychiatrischer Störungen
2. Kürzlich erfolgte morphologische Hirn-Bildgebung (CT, MRT) oder vorausgegangene PET- oder SPECT-Untersuchungen des Gehirns
3. Aktuelle Medikamentenanamnese und Zeitpunkt der letzten Einnahmen. Insbesondere: Anticholinergika zur Behandlung von Gedächtnisstörungen
4. Kürzlich erfolgte Liquor-Punktion, insbesondere Amyloid- und Tau-Spiegel im Nervenzerebrospinalflüssigkeit
5. Fähigkeit des Patienten, für die Dauer der Akquisition (ca. 30 Minuten) ruhig zu liegen

C. Vorsichtsmaßnahmen

1. Überwachung
 - a. Da es sich um Patienten mit kognitiven Einschränkungen handelt, ist eine kontinuierliche Überwachung des Patienten während der Untersuchungsdurchführung nötig.
 - b. Kopfbewegungen während der Bildakquisition sollten dokumentiert und bei der Auswertung berücksichtigt werden.
2. Eine bestehende Schwangerschaft stellt eine Kontraindikation dar, insbesondere während des ersten Trimenons.
3. Bei stillenden Patientinnen sollte eine Stillpause von 24 Stunden (im Falle von ^{18}F -markierten Radiopharmaka) nach der Untersuchung eingehalten werden.

D. Radiopharmaka

Einen Überblick zum Anwendungsstatus, Aktivitätsmengen, Strahlenexposition und Aufnahmezeiten der derzeit für die klinische Routine in Deutschland zugelassenen A β -PET-Radiopharmaka gibt Tabelle 1.

1. Die ^{18}F -markierten Radiopharmaka werden gebrauchsfertig angeliefert. Die Qualitätskontrolle erfolgt vom Hersteller vor Auslieferung des fertigen Produkts.
2. Zu applizierendes Volumen, Applikationsgeschwindigkeit und Haltbarkeit sind in den Herstellerinformationen angegeben.
3. Die Radiopharmaka werden bezüglich der Geschwindigkeit entsprechend der Vorgaben der jeweiligen Hersteller i. v. appliziert, gefolgt von einer Spülung des i. v.-Zugangs mit z. B. 10 ml physiologischer NaCl-Lösung.
4. Risiken: A β -PET-Radiopharmaka sind in der Regel gut verträglich (zu Art und Häufigkeiten von Nebenwirkungen s. Gebrauchsinformationen zu den jeweiligen Radiopharmaka). Zur Strahlenexposition s. Tabelle 1. Wie bereits vermerkt, ist deren Anwendung prinzipiell kontraindiziert bei Schwangerschaft (bei Stillenden Stillpause von 24 Stunden [im Falle von ^{18}F -markierten Radiopharmaka] nach der Untersuchung) sowie bei offenkundiger Unfähigkeit zur Kooperation.

Tabelle 1
Für die klinische Anwendung verfügbare beta-Amyloid-PET-Radiopharmaka

Radiopharmakon	Klinische Routine-anwendbarkeit in Deutschland	Typische applizierte Aktivität	„Kritisches“ Organ, dessen absorbierte Dosis	Effektive Dosis pro typischer applizierter Aktivität	Typischer PET-Aufnahmestart ¹	Typische PET-Aufnahmedauer ²
[¹¹ C]PIB	Über § 13 AMG / AMRadV ³	370 MBq	Gallenblase, 42 mGy/MBq	2 mSv	40-50 min p. i.	20 min
[¹⁸ F]Florbetapir (Amyvid, Fa. Eli Lilly)	Zugelassen	370 MBq	Gallenblase, 143 mGy/MBq	7 mSv	30-50 min p. i.	10 min
[¹⁸ F]Florbetaben (Neuraceq, Fa. Piramal)	Zugelassen	300 MBq	Gallenblase, 137 mGy/MBq	6 mSv	90 min p. i.	20 min
[¹⁸ F]Flutemetamol (Vizamyl, Fa. GE)	Zugelassen	185 MBq	Gallenblase, 287 mGy/MBq	6 mSv	90 min p. i.	20 min

¹ Für eine statische Aufnahme

² Kann im Falle einer eingeschränkten Kooperationsfähigkeit des Patienten verkürzt werden [16]

³ AMG = Arzneimittelgesetz, AMRadV = Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel

E. Bildaufnahme

1. Abhängig von der klinischen Fragestellung und der verfügbaren technischen Ausstattung umfasst die Hirn-A β -PET-Bildgebung:
 - a. Statische PET-Akquisition (für klinische Fragestellungen meistens ausreichend) mit Radiopharmakon-spezifischen Start-Zeiten und Aufnahmedauern (s. Tabelle 1). Alternativ kommt im Falle einer List-Mode-Akquisition die Selektion von auf die Gesamt-Akquisitionsdauer angepassten Teilframes in Frage. Im Falle von starken Bewegungen erlaubt dies, einzelne Frames zu verwerfen oder einzelne Frames zu beurteilen.
 - b. Dynamische PET-Akquisition (multiple sequenzielle Aufnahmen, üblicherweise unter Erfassung des gesamten Gehirns, geeignet zur absoluten Quantifizierung der regionalen A β -Plaque-Menge sowie weiterer Parameter als Maß für die relative Durchblutung).
2. Zur Minimierung von Bewegungsartefakten wird die Verwendung von gängigen Kopfhalterungs- bzw. von Kopfbewegungserfassungssystemen empfohlen.
3. Es sollte darauf geachtet werden, dass das gesamte Hirn, das Zerebellum (Referenzregion) inklusive, im Blickfeld der Kamera positioniert ist.
4. Einzusetzende PET-Scanner
 - a. Moderne PET/CT-Systeme
 - b. Dedizierte Vollring-PET-Systeme
 - c. Kombinierte PET/MRT-Systeme für den Fall, dass sichergestellt ist, dass diese bezüglich Bildqualität und Quantifizierung individuell ähnliche Ergebnisse im Vergleich zu den o. g. Systemen liefern
 - d. Bezüglich Qualitätsstandards der einzusetzenden PET-Scanner wird auf die einschlägigen Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine verwiesen.
 - e. Nicht zu empfehlen: Gammakameras mit 511-keV-Kollimatoren zur Aufnahme von Einzelszintillationen bzw. Zwei-Kopf-Gammakamera für Koinzidenzmessung
5. Emissionsmessung
 - a. Die Emissionsmessung beginnt je nach Radiopharmakon zu unterschiedlichen Zeitpunkten p. i. und dauert unterschiedlich lange (s. Tabelle 1).
 - b. Weitere Faktoren, welche die Aufnahmedauer beeinflussen können, sind Kooperationsfähigkeit des Patienten, Menge an injizierter Aktivität, Gerätetyp und Aufnahmeprotokoll (2D oder 3D).
 - c. Falls in den Systemen implementiert, empfiehlt sich die Anwendung von automatisierten Bewegungs-Detektions- und -Korrektur-Methoden.
6. Transmissionsmessung
 - a. Im Falle von PET/CT-Systemen erfolgt dabei eine sogenannte „low dose“ oder „ultra low dose“ CT-Aufnahme.
 - b. Im Falle von dedizierten Vollring-PET-Systemen erfolgt in der Regel eine Transmissionsmessung mittels ^{68}Ge -/ ^{68}Ga -Quellen.
 - c. Prinzipiell ist in beiden Fällen die Transmissionsmessung entweder vor oder nach der Radiopharmakon-Applikation („kalte“ oder „heiße“ Transmissionsmessung) möglich.
 - d. In jedem Fall ist zur Vermeidung von Schwächungskorrektur-Artefakten darauf zu achten, dass die Kopfposition zwischen Transmissions- und Emissionsmessung nicht variiert.

F. Bildverarbeitung

1. Die Pixelgröße im rekonstruierten Bild soll 4 mm nicht überschreiten. In Abhängigkeit vom transaxialen Gesichtsfeld ist dazu eine Matrixgröße von 128 x 128 oder 256 x 256 erforderlich. Die Schichtdicke sollte ein Drittel bis die Hälfte der physikalischen Auflösung des PET-Systems betragen.
2. Die weiteren Parameter für die Rekonstruktion (z. B. Filterparameter) sollten so gewählt werden, dass die Auflösung im rekonstruierten Bild nicht geringer als 8 mm ist (FWHM). Bei geringerer räumlicher Auflösung ist die Unterscheidung von spezifischer Radiopharmakon-Bindung an A β -Plaques im Kortex (Dicke \leq 5 mm) und unspezifischer Aufnahme in der weißen Substanz erschwert. Durch „spill in“ besteht dann insbesondere die Gefahr falsch-positiver Befunde.
3. Für die Rekonstruktion sollten iterative Verfahren verwendet werden, da diese in der Regel bei gleicher räumlicher Auflösung eine bessere statistische Bildqualität bieten als die gefilterte Rückprojektion und typische Artefakte der gefilterten Rückprojektion vermeiden.
4. Schwächungskorrektur
 - a. Für die Schwächungskorrektur der Emissionsdaten in der PET/CT oder dedizierten PET werden die anhand der Transmission-Messung ermittelten Schwächungskoeffizienten-Matrizen (sog. „m maps“) mit den rekonstruierten Emissions-Daten verrechnet.
 - b. Für die Schwächungskorrektur der von kombinierten PET/MRT-Systemen gewonnenen Emissionsdaten werden derzeit meist MRT-Sequenzen herangezogen, welche im Kopfbereich eine Segmentierung in Weichteil (Wasser), Fett, Luft und die empirische Zuordnung von Schwächungskoeffizienten oder die Errechnung kontinuierlicher Schwächungskoeffizienten erlauben. Mit diesen werden wiederum die Emissionsdaten verrechnet.
5. Weitere Standard-PET-Korrekturen bezüglich Totzeit und Streustrahlung sind anzuwenden.

G. Datendarstellung

1. Rekonstruierte und mit allen Korrekturen versehene transaxiale Bilder sollten zur Qualitätskontrolle (Ausschluss von Bewegungsartefakten) und zur visuellen Auswertung dargestellt werden.
2. Zusätzlich sollten routinemäßig Schnittbilder in koronarer und sagittaler Schichtführung dargestellt werden, da diese in bestimmten Hirnregionen eine bessere Abgrenzung von Mehranreicherungen ermöglichen.
3. Bei Verwendung von multi-planarer Rekonstruktions-Software werden die transaxialen Schichten meist entlang der Bikommissuralebene orientiert (der durch die vordere und hintere Kommissur verlaufenden Linie, die durch die Linie vom Vorder- zum Hinterpol des Gehirns angenähert werden kann).
4. Eine achsengerechte Orientierung der Schnittbilder ist wichtig, um eine standardisierte Analyse der auszuwertenden Bilddaten zu ermöglichen.
5. Eine 3D-Visualisierung der A β -PET-Daten kann sich in der klinischen Anwendung als hilfreich erweisen. Derartige Darstellungen können allerdings auch durch Artefakte beeinflusst werden und sollten daher mit Vorsicht eingesetzt werden.
6. Die Koregistrierung mit strukturellen MRT-Daten kann die Befundung und Interpretation erleichtern. Die endgültige Interpretation der PET-Daten bezüglich des Vorhandenseins von A β -Plaques sollte aber nicht anhand der PET/MRT-Fusionbilder, sondern „side by side“ erfolgen.

H. Bildauswertung

1. Allgemeines

- a. Die Stärken der A β -PET-Bildgebung liegen in der für eine sichere Befundung ausreichenden kurzen Aufnahmedauer und der Tatsache, dass die visuelle Befundung in der Regel zu einem eindeutigen Ergebnis kommt. Ziel der Bildauswertung ist ein binäres Ergebnis („A β -positiv“ oder „A β -negativ“).
- b. Dem Ausmaß an physiologischer inter- und intraindividuelle Variabilität der kortikalen und subkortikalen Radiopharmakon-Anreicherung sollte Rechnung getragen werden.
- c. Die Verlaufsbeurteilung mit dem Ziel, eine Befundverschlechterung oder -besserung aufzuzeigen, setzt adäquate Normalisierungstechniken zur Vermeidung artifiziell erzeugter Unterschiede voraus. Es sollte hierzu für die visuelle Analyse mit identischer Farbskala und Aussteuerung gearbeitet werden. Besonders in diesem Fall ist eine ergänzende (semi-)quantitative Bilddatenanalyse hilfreich (z. B. Berechnung von parametrischen SUVR-Bildern).
- d. Darstellungen von Voxel-basiert ermittelten Abweichungen der Radiopharmakon-Anreicherung von der Norm („Z-Score-Maps“) können für die visuelle Erfassung typischer A β -Befallsmuster von Vorteil sein.
- e. Die PET-Bilder sollten unter Bezugnahme auf eine zeitnahe anatomische Bildgebung (CT oder MRT) beurteilt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte dabei dem Einfluss von Hirnatrophie sowie morphologischen Defekten und den daraus resultierenden Partialvolumeneffekten auf das PET-Signal gelten.

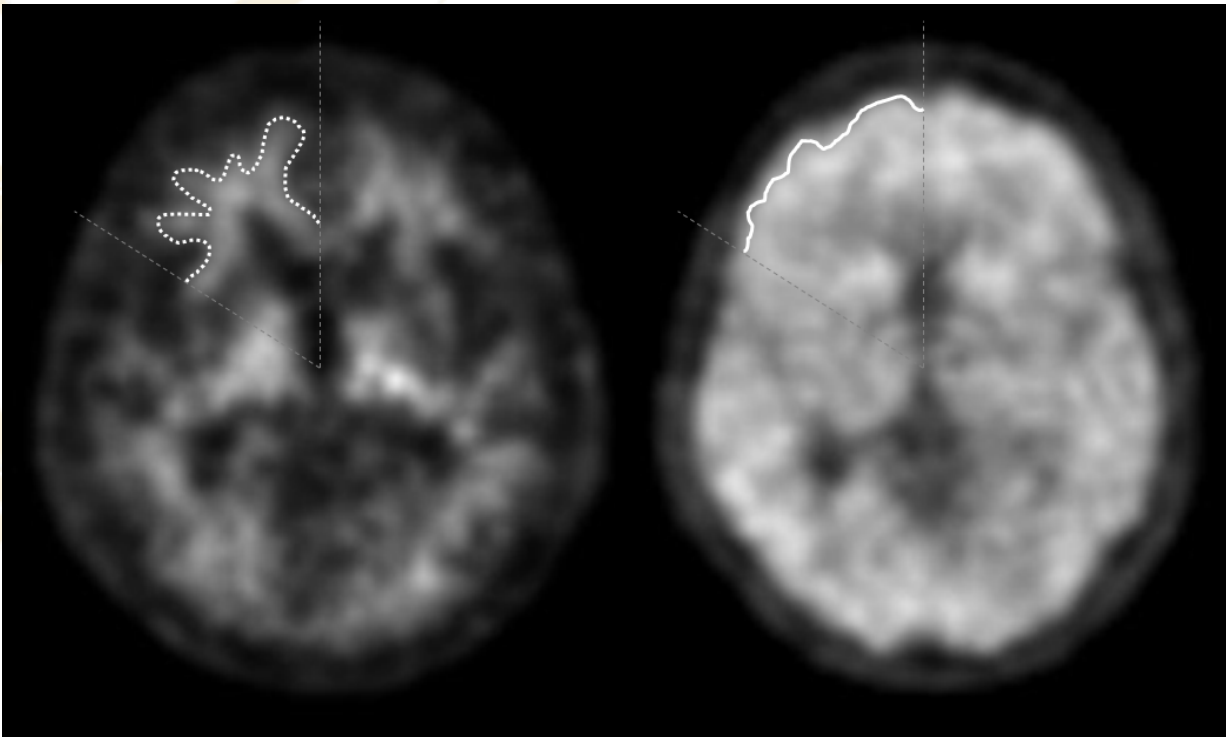
2. Visuelle Auswertung

- a. Die Bilder sollten an einem Computerbildschirm betrachtet werden, um eine interaktive Anpassung des Kontrastes, der Hintergrundsubtraktion und der Farbtafel zu ermöglichen.
- b. Bezüglich der Darstellung der PET-Daten werden von den A β -PET-Radiopharmaka-Anbietern Grauskalen oder kontinuierliche bzw. diskontinuierliche Farbabstufungen sowie unterschiedliche Strategien zur Aussteuerung empfohlen.
- c. Die derzeit verfügbaren A β -PET-Radiopharmaka reichern sich unterschiedlich stark ([^{11}C]PIB weniger als die ^{18}F -markierten Radiopharmaka), aber unspezifisch für A β -Plaques in der weißen Hirnsubstanz an (vermutlich im Rahmen einer unspezifischen Bindung an Myelin). Entscheidend für die Frage, ob eine Hirnregion A β -positiv ist, ist die Frage, ob – über diese unspezifische Anreicherung in der weißen Substanz hinausgehend – relevante (zumindest in gleicher Intensität im Vergleich zur weißen Substanz) Anreicherungen im zerebralen Kortex vorliegen, das heißt, ob der physiologische Kontrast zwischen intensiverer Anreicherung in der weißen Substanz und geringerer Anreicherung im Kortex aufgehoben ist (Abbildung 1). Im Falle von Schwierigkeiten, die graue Hirnsubstanz in den PET-Aufnahmen anatomisch genau zu definieren (z. B. bei fortgeschrittener Hirnatrophie) empfiehlt sich die Koregistrierung der PET-Daten mit individuellen anatomischen (T1-gewichtet, z. B. MPRAGE) MRT-Aufnahmen.
- d. Entsprechend der o. g. Braak-Stadien der zerebralen Amyloidopathie bei der AK wird insbesondere der frontale Kortex, der posteriore zinguläre Kortex/Präkuneus, der laterale temporale, parietale und okzipitale Kortex bezüglich ihrer Radiopharmakon-Anreicherung interpretiert. Genetische Formen der AK können auch insbesondere striatale Mehranreicherungen aufweisen. In der Regel wird im Falle der Einstufung einer oder zwei dieser o. g. Hirnregionen als pathologisch das Hirn insgesamt als positiv für A β -Plaques bewertet (siehe Herstellerangaben zum jeweils verwendeten Radiopharmakon).

- e. Typischerweise ist bei der AK der sensorimotorische und primäre visuelle Kortex von der Mehranreicherung ausgespart. Andere, ebenfalls mit einer zerebralen Amyloidopathie vergesellschaftete Erkrankungen oder späte Stadien der AK können von diesem Anreicherungsmuster abweichen.
- f. Bezüglich des systematischen Vorgehens zur visuellen Analyse der A β -PET-Daten werden von den Radiopharmaka-Anbietern individuell unterschiedliche Schemata empfohlen, welche alle in einer binären Aussage („A β -positiv“ oder „A β -negativ“) münden.
- g. Bisherigen Erfahrungen zu Folge sind grenzwertige Befunde selten (< 10 %). Zur Interpretation dieser grenzwertigen Befunde wird ebenfalls auf die spezifischen Empfehlungen der jeweiligen Radiopharmaka-Anbieter verwiesen.

Abbildung 1

Transversale [^{11}C]PIB-b-Amyloid-PET-Schnitte mit jeweils schematisch für das rechte Frontalhirn markierter unspezifischer Radiopharmakon-Anreicherung lediglich in der weißen Hirnsubstanz im Sinne eines β -Amyloid-negativen Befundes (links) bzw. mit über die weiße Substanz hinausgehender, sich bis in die graue Hirnsubstanz erstreckender Anreicherung im Sinne eines pathologischen Befundes (rechts).



3. Quantitative Auswertung

a. Allgemeines

- (1) Quantitative Analysemethoden sind im Falle der A β -PET in die klinische Routine integrierbar.
- (2) Sie können die visuelle Befundung erleichtern bzw. das Vertrauen in die visuelle Befundung stärken.
- (3) Sie werden insbesondere zur Verlaufskontrolle empfohlen.
- (4) Bei der Verwendung von Grenzwerten sollte beachtet werden, dass diese einer Radiopharmakon-Variabilität unterliegen und vom PET-System sowie der verwendeten Datenrekonstruktion und -analyse-methode abhängen können.

b. Quantitative Analyse

- (1) Die Bestimmung einer arteriellen Input-Funktion ist für die absolute Quantifizierung der A β -Plaque-Menge in der Regel nicht erforderlich. Stattdessen lassen sich sog. Referenz-Tissue-Modelle [11, 9] anwenden, wobei in der Regel der zerebelläre Kortex oder das gesamte Zerebellum [13] als Referenzregion verwendet wird.

c. Semiquantitative Analyse

- (1) Hierfür werden aus im Pseudo-Equilibrium-Stadium der Hirnanreicherung akquirierten statischen Aufnahmen (Zeitpunkte für die verschiedenen Radiopharmaka unterschiedlich, s. Tabelle 1) die Radiopharmakon-Anreicherungsquotienten zwischen den kortikalen Zielregionen und der Referenzregion, sogenannte SUVRs, berechnet.
- (2) Es konnte für die A β -PET-Tracer gezeigt werden, dass die kortikalen SUVRs im Großhirn linear und eng mit den über o. g. Methoden zur absoluten Quantifizierung ermittelten Bindungsparametern korrelieren. Daher sind SUVRs die semi-quantitativen Parameter der Wahl für „quantitative“ A β -PET-Analysen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass SUVRs quantitative Bindungsparameter nur bedingt abbilden und z. B. anfällig bezüglich Perfusions- und Clearance-Effekten sind (z. B. im Rahmen von Therapiestudien mit Medikamenten, welche die Hirnzirkulation bzw. renale und hepatische Elimination der Radiopharmaka beeinflussen).

d. VOI-basierte Analyse

- (1) SUVRs werden in der Regel für verschiedene VOIs ermittelt, wobei – wie im Falle der visuellen Analyse – entsprechend der Braak-Stadien der zerebralen Amyloidopathie bei der AK insbesondere der frontale Kortex, der posteriore zinguläre Kortex/Präkuneus, der laterale temporale und parietale Kortex sowie, im Falle genetischer Formen der AK, das Striatum von Interesse sind.
- (2) Zusätzlich lässt sich ein sogenannter composite SUVRs (volumengewichteter Mittelwert der SUVRs z. B. der o. g. kortikalen VOIs) ermitteln, welcher ein sinnvoller Parameter für die mittlere A β -Belastung des Gesamthirns ist.

e. Voxel-basierte Analysen

- (1) Über verschiedene Software-Lösungen wird der zu analysierende PET-Datensatz nach stereotaktischer Normierung und Parametrierung (z. B. SUVR-Normalisierung anhand einer Referenzregion) Voxel-basiert mit einer Normaldatenbank verglichen. Im Ergebnis liegen sogenannte Z-Score-Karten vor, in welchen die Abweichung der relativen Radiopharmakon-Anreicherung im zu untersuchenden Hirn von der Norm parametrisiert dargestellt und regional quantifiziert wird.

- (2) Es wird empfohlen, nur solche Verfahren zu verwenden, die ausreichend klinisch validiert und in der wissenschaftlichen Literatur publiziert sind.

I. Befundung

1. Allgemeines

- a. Neben der im Folgenden dargelegten Empfehlung zur strukturierten schriftlichen Befundung der A β -PET-Untersuchungen wird empfohlen, entsprechende Untersuchungsergebnisse z. B. im Rahmen von interdisziplinären Fallkonferenzen mit Überweisern und Neuroradiologen zu diskutieren. Dies hat den Vorteil, dass eine gemeinsame (klinische und Biomarker-basierte) Diagnose schneller und unkomplizierter zu erstellen ist und dass der involvierte Nuklearmediziner eine direkte Rückmeldung zur Einordnung des A β -PET-Ergebnisses in die Ergebnisse anderer diagnostischer Verfahren bzw. zur Konsequenz der PET-Ergebnisse für das weitere diagnostische/therapeutische Vorgehen bekommt.
- b. Dem schriftlichen Befund sollten repräsentative PET-Bilder, z. B. das gesamte Hirn umfassende Serien ausgewählter transversaler, koronaler und sagittaler Schnitte, beiliegen.

2. Folgende klinische Angaben sollten enthalten sein:

- a. Kurze Anamnese mit Betonung des Hauptgrundes für die Untersuchung, z. B. Gedächtnisverlust, und klinische Verdachtsdiagnose
- b. Kurze Darstellung der Ergebnisse der stattgehabten kognitiven Testung
- c. Weitere wesentliche klinische Informationen (Vorliegen eventueller depressiver, motorischer oder anderer Symptome?) einschließlich der Arzneimittelanamnese
- d. Datum und Befunde vorausgegangener morphologischer Hirn-Bildgebung (CT, MRT), nuklearmedizinischer Hirnuntersuchungen und Liquor-Untersuchung
- e. Konkrete Fragestellung

3. Folgende Angaben zur Untersuchungstechnik sollten enthalten sein:

- a. Art, Dosis und Applikationsweg des Radiopharmakons
- b. Aufnahmezeitpunkt p. i. und Aufnahmedauer
- c. Aufnahmegesetz und verwendetes Schwächungskorrekturverfahren, z. B. PET mit gemessener Schwächungskorrektur, PET mit Transmissionskorrektur, Schwächungskorrektur mittels CT oder MRT etc.

4. Folgende Angaben zum Befund sollten enthalten sein:

- a. Beschreibung von etwaigen Untersuchungsmängeln:
 - (1) Abweichungen vom Untersuchungsprotokoll, wie eine verkürzte Akquisitionszeit oder Veränderungen im Zeitintervall zwischen Injektion und PET-Aufnahme
 - (2) Potentielle Probleme/Artefakte während der Aufnahme, wie Patientenbewegung, und ggf. deren Kompensation
- b. Visuelle Beschreibung des Radiopharmakon-Anreicherungsverhalten:
 - (1) Hierfür ist in der Regel ein vorhergehendes Training des Beurteilers vorgesehen (wird im Falle der ^{18}F -markierten A β -Radiopharmaka von den Arzneimittelbehörden verlangt und von den Herstellern angeboten)
 - (2) Sind Bildartefakte (Bewegung, Schwächungskorrektur, unvollständige Erfassung des Hirns im Blickfeld der Kamera) auszuschließen?
 - (3) Anatomische Irregularitäten, insbesondere wenn im Falle von kombinierten PET/CT- bzw. PET/MRT-Untersuchungen in der strukturellen Bildgebung erkennbar?

- (4) Untypische Mehranreicherung in der grauen Substanz des Kleinhirns bzw. in anderen als Referenzregionen verwendeten Hirnstrukturen? Dies ist von Bedeutung, da die quantitative/Voxel-basierte Analyse dadurch zu falsch-negativen Befunden führen kann.
 - (5) Lediglich unspezifische Anreicherung in der weißen Hirnsubstanz oder regional/global im Großhirn darüber hinausgehende kortikale Mehranreicherung? Welche Großhirnregionen sind betroffen? Welches Muster liegt vor? Links/Rechts-Symmetrie oder -Asymmetrie?
 - (6) Striatale Mehranreicherung?
 - (7) Die visuelle Befundung sollte mit der quantitativen/software-gestützten Befundung in den Hauptaussagen übereinstimmen.
- c. Im Falle einer zusätzlichen quantitativen/Software-basierten Befundung:
- (1) Die Angabe regionaler (insbesondere für frontalen Kortex, posterioren zingulären Kortex/Präkuneus, lateralen temporalen und parietalen Kortex) und des sogenannten composite SUVRs in Bezug zu den bekannten Radiopharmakon-spezifischen Schwellenwerten
 - (2) Das Ergebnis von Voxel-basierten Vergleichen mit Normaldatenbanken, ggf. inklusive regionaler Z-Scores
5. Folgende Angaben zur Beurteilung und Schlussfolgerungen sollten enthalten sein:
- a. Wie bereits erwähnt, sollten die PET-Befunde in einer binären (Ist das Hirn A β -positiv oder A β -negativ?) Aussage münden.
 - b. Interpretation der im Befund vermerkten visuellen und quantitativen/Voxel-basierten Analyseergebnisse zur Radiopharmakon-Anreicherung im Sinne von zerebralem A β -Plaque-Vorkommen, dessen Intensität, Ausdehnung und (falls vorhanden) Abweichungen vom typischen A β -Plaque-Verteilungsmuster innerhalb des Hirns
 - c. Die A β -PET liefert eine Aussage zum Vorhandensein/Fehlen bzw. zur zerebralen Verteilung von A β -Plaques und keine Krankheits-Diagnose. Sie erhöht stattdessen vielmehr als Neuropathologie-Biomarker die Sicherheit der klinischen Diagnose.
 - d. Im Falle einer milden kognitiven Störung bzw. im Falle einer Demenz schließt ein negativer A β -PET-Befund eine AK mit hoher Sicherheit aus. In diesem Falle kommt z. B. eher eine Demenz aus dem Formenkreis der frontotemporalen Lobärdegeneration, eine Demenz mit Lewy-Körpern oder eine Parkinson-Demenz in Frage. Auch vaskuläre Ursachen oder die Depression sind in diesen Fällen in Erwägung zu ziehen (insbesondere im Hinblick auf die therapeutischen Konsequenzen).
 - e. Im Falle einer milden kognitiven Störung, insbesondere der amnestischen Subform, bzw. im Falle einer Demenz, welche laut klinischer Testung zumindest möglicherweise durch eine AK bedingt ist, erhärtet ein positiver A β -PET-Befund die klinische Verdachtsdiagnose, schließt jedoch andere Demenzformen (Demenz mit Lewy-Körpern, Parkinson-Demenz, seltener Erkrankungen aus dem Formenkreis der frontotemporalen Lobärdegeneration) nicht aus.
 - f. Differentialdiagnostisch sollte berücksichtigt werden, dass im Falle einer Demenz häufig Mischformen verschiedener histopathologischer Entitäten vorkommen.
 - g. Der Einflusses von Hirnatrophie/Partialvolumeneffekten und strukturellen Läsionen auf den A β -PET-Befund sollte berücksichtigt werden.
 - h. Bei schwieriger Befundbeurteilung (z. B. Befund, der keinem geläufigen Muster mit gut akzeptierten Kriterien entspricht) sollte diese Problematik explizit erörtert werden.

J. Qualitätskontrolle des PET-Gerätes

1. Klinische Untersuchungen sollten von einem regelmäßigen Qualitätskontrollprogramm begleitet werden.
2. Hierzu wird auch auf die Leitlinien der DGN zur Hirn-[¹⁸F]FDG-PET, die amerikanischen Leitlinien, veröffentlicht von der NEMA (National Electrical Manufacturers Association), sowie auf die europäischen Leitlinien, veröffentlicht von der IEC (International Electrotechnical Commission), verwiesen.

K. Fallstricke, Artefakte, Ursachen für Irrtümer

1. Arzneimittel bzw. Drogen, welche die Anreicherung der o. g. Radiopharmaka an Aβ-Plaques beeinflussen, sind bisher nicht bekannt.
2. Patientenbewegungen während der Datenakquisition bzw. daraus resultierende mangelhafte Übereinstimmungen zwischen Emissions- und Transmissionsmessung, aber auch Bewegungen während der Emissionsmessung selber können Bildartefakte verursachen und eine sinnvolle Untersuchungsauswertung unmöglich machen.

L. Aspekte, die der weiteren Klärung bedürfen

1. Wie ist ein Normkollektiv zu definieren?
2. Einfluss von Hirnatrophie/Partialvolumeneffekten auf das PET-Signal?
3. Optimierung der Schwächungskorrektur in der kombinierten PET/MRT möglich?
4. Stellwert der (semi-)quantitativen Auswertung für die klinische Routine-Diagnostik?
5. Was ist der beste quantitative Parameter in der Verlaufskontrolle/zum Therapie-Monitoring?

IV. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um die Anwendung von Untersuchungsverfahren und Behandlungsmethoden in der Nuklearmedizin zu fördern. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien sollen nicht den Anspruch erheben, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Untersuchungsverfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

V. Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Frau Dr. Tiepolt, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, für ihre hilfreichen Kommentare.

VI. Kurzgefasste Bibliographie

1. 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 (3): 270 – 9.
2. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82 (4): 239 – 59.
3. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; pii: S1064 – 7481 (13) 00168-1.
4. Drzezga A. Amyloid-plaque imaging in early and differential diagnosis of dementia. *Ann Nucl Med* 2010; 24 (2): 55 – 66.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9 (11): 1118 – 27.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13 (6): 614 – 29.
7. Edison P, Rowe CC, Rinne JO et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (12): 1331 – 8.
8. Formaglio M, Costes N, Seguin J et al. In vivo demonstration of amyloid burden in posterior cortical atrophy: a case series with PET and CSF findings. *J Neurol* 2011; 258 (10): 1841 – 51.
9. Ichise M, Liow JS, Lu JQ et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [11C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1096 – 1112.
10. 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 – 490.
11. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 834 – 840.
12. 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 (3): 263 – 9.
13. Razifar P, Engler H, Ringheim A, Estrada S, Wall A, Långström B. An automated method for delineating a reference region using masked volumewise principal-component analysis in 11C-PIB PET. *J Nucl Med Technol* 2009; 37 (1): 38 – 44.
14. Rowe CC, Villemagne VL. Amyloid imaging with PET in early Alzheimer disease diagnosis. *Med Clin North Am* 2013; 97 (3): 377 – 98.
15. 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 (3): 280 – 92.
16. Tiepolt S, Barthel H, Butzke D et al. Influence of scan duration on the accuracy of ^{18}F -amyloid PET with florbetaben in patients with Alzheimer's disease and healthy volunteers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40 (2): 238 – 44.