



# THINKING THROUGH AMYLOID-RELATED IMAGING ABNORMALITIES

*A Case-Based Exploration of Recognition, Evaluation, and Reporting of Novel Imaging Events of Alzheimer's Therapeutics*

- Hey, willkommen, alle zusammen. Wir freuen uns sehr, dass Sie heute gekommen sind. Wir glauben, dass dies eine sehr lehrreiche Sitzung zu einem wirklich aktuellen Thema der Alzheimer-Krankheit sein wird. Und ich freue mich, dass meine Partner hier bei uns sind. Es handelt sich also um eine Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Neuroradiologie, was immer eine faszinierende Partnerschaft ist, vor allem jetzt, wo wir über die kognitiv beeinträchtigten Menschen und dieses sich verändernde Feld nachdenken, wenn wir über diese neuen Anti-Amyloid-Therapien, monoklonale Antikörper, und die damit verbundenen Nebenwirkungen sprechen, deren Messung mit Hilfe der MRT so wichtig ist. Es gibt hier so viele Implikationen, Kapazitätsprobleme beim Scannen so vieler Menschen und wie wir diese Amyloidgerichteten Therapien optimal einsetzen können. Wir werden also hauptsächlich über amyloidbedingte Bildgebungsanomalien sprechen, sowohl über ARIA-E als auch über ARIA-H, und dann über die häufigen Bildgebungsuntersuchungen, die durchgeführt werden, wenn eine Person eine gegen Amyloid gerichtete Therapie erhält. Ich bin James Brewer. Ich bin Vorsitzender der Abteilung für Neurowissenschaften an der UC San Diego. Ich bin Neurologe und leite das dortige Forschungszentrum für Alzheimer-Krankheit. Und dann ist da noch Suzie Bash, die medizinische Direktorin von RadNet und eine großartige enge Partnerin. Wir arbeiten schon seit langem zusammen. Und Tammie Benzinger, ebenfalls eine großartige Partnerin. Sie ist Professorin für Radiologie und neurologische Chirurgie an der Washington University und leitet das Knight Alzheimer's Research Imaging Program. Wir haben also ein wirklich fantastische Gruppe, die uns vermitteln kann, was wir beim Einsatz dieser gegen Amyloid gerichteten Therapien erlebt haben. Dr. Bash wird über die Überwachung und Diagnose von ARIA sprechen. Dr. Benzinger wird über wichtige Überlegungen und Irrwege sprechen, die wirklich interessant sind. Ich habe ihre Folien wirklich gerne gesehen. Und dann werde ich über die Partnerschaft zwischen dem Neurologen und dem Neuroradiologen sprechen, die bei der Verabreichung dieser neuen Medikamente wirklich eine Schlüsselrolle spielen werden. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie Ihre Fälle auf den iPads bearbeiten. Das ist sehr wichtig. Sie werden sehen, was die richtigen Antworten sind. Ich denke also, dass Sie viel mehr lernen, wenn Sie die Fälle vorher bearbeiten, als wenn Sie nur die Antworten vorgelesen bekommen. Und das war's dann auch schon. Okay, ich übergebe jetzt an Dr. Bash. Ich danke Ihnen vielmals.
- Danke, Dr. Brewer. Ich werde also über die Überwachung und Diagnose von ARIA sprechen. 6,7 Millionen Amerikaner sind an Alzheimer erkrankt, und bis 2050 wird sich diese Zahl voraussichtlich mehr als verdoppeln. Einer von drei unserer Senioren wird also an Demenz sterben. Interessanterweise ist die Zahl der Todesfälle durch Herzkrankheiten um 7 % zurückgegangen. Aber die Zahl der Todesfälle durch die Alzheimer-Krankheit ist seit dem Jahr 2000 um 145 % gestiegen. Und bis vor kurzem beschränkte sich die Therapie lediglich auf die Behandlung der Symptome. Die ersten krankheitsmodifizierenden Therapien für die Alzheimer-Krankheit zielen also auf die Amyloid-Beta-Plaques ab. Dabei handelt es sich um Aducanumab, Lecanemab und

Donanemab. Aducanumab erhielt 2021 eine beschleunigte Zulassung, ist aber nicht erstattungsfähig. Lecanemab erhielt im vergangenen Sommer die herkömmliche FDA-Zulassung, und Donanemab befindet sich in der behördlichen Prüfung, wird aber hoffentlich sehr bald zugelassen werden. Diese Therapien sind also wirklich für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung durch die Alzheimer-Krankheit oder leichte Alzheimer-Krankheit angezeigt. Sie sehen hier, dass die Kurve für die Beta-Amyloid-Beteiligung im Gehirn, also die grüne Kurve, ganz anders verläuft als die für die Tau-Beteiligung. Die Beta-Amyloid-Ablagerung findet also schon früh statt, bevor der Patient Symptome zeigt. Deshalb kann die Amyloid-PET bis zu 20 Jahre vor dem Auftreten von Symptomen positiv ausfallen. Alle diese Medikamente leisten hervorragende Arbeit bei der Beseitigung von Beta-Amyloid-Plaques im Gehirn. In diesen Diagrammen hier sehen Sie also das Placebo mit einer Art gerader Linie am oberen Rand und dann den dramatischen Rückgang der Amyloid-Plaques bei Patienten, die eine Therapie erhalten. Okay, im vergangenen Jahr gab es also sehr aufregende regulatorische Aktualisierungen. Am 6. Juli 2023 erhielt Lecanemab die traditionelle FDA-Zulassung. Unmittelbar danach, am selben Tag, erklärte das CMS, dass es das Medikament auf breiter Basis abdecken würde. Damit wurde den Millionen von Amerikanern, die an der Alzheimer-Krankheit leiden, der Zugang zu diesem Medikament ermöglicht. Am 13. Oktober, also vor kurzem, hob das CMS die nationale Erfassungsbestimmung für Amyloid-PET auf und beendete damit die Erfassung mit der Entwicklung von Evidenz und erlaubte somit Medicare die Erfassungsbestimmung. Das ist sehr aufregend, denn die Amyloid-PET ist weniger invasiv als die Liquor-Analyse zur Bestätigung von Amyloid. Amyloid muss vor dem Beginn einer Behandlung bestätigt werden. Dies kann entweder durch eine Liquor-Analyse oder durch eine Amyloid-

PET-Bildgebung erfolgen. Und dann muss eine MRT-Basisuntersuchung durchgeführt werden, die laut Lecanemab-Etikett vor kurzem erfolgt sein muss. Meiner Meinung nach ist ein Jahr zuvor nicht vor kurzem. Idealerweise sollten Sie also innerhalb eines Monats vor Beginn der Therapie nach Einschluss- und Ausschlusskriterien für die MRT suchen und auch Ihr ARIA-Risiko abschätzen. Dies sind einige der klinischen Ergebnisse für die verschiedenen Medikamente. Bei Aducanumab wurde eine Verlangsamung des kognitiven Abbaus um 22 % festgestellt, allerdings nur in einer der Studien, während Lecanemab eine durchgängige Verlangsamung des kognitiven Abbaus um 27 % zeigte und sowohl die primären als auch die sekundären Endpunkte erreichte. Interessanterweise wurden erst letzten Monat im Oktober auf der CTAD die Ergebnisse der Teilstudie mit niedrigem Tau-Gehalt vorgestellt, in der festgestellt wurde, dass bei 76 % der Patienten nach 18 Monaten kein kognitiver Rückgang zu verzeichnen war und sich bei 60 % die kognitiven Fähigkeiten nach 18 Monaten sogar verbessert hatten. Sie haben also speziell diese Gruppe mit niedrigem Tau untersucht. Für Donanemab zeigte die Studie eine Verlangsamung des kognitiven Rückgangs um 36 % nach 18 Monaten. Es hat also gut funktioniert. Und bei 47 %, also fast der Hälfte, war nach einem Jahr keine Progression festzustellen. ARIA steht wiederum für Amyloid-bedingte bildgebende Anomalien. Es wird unterteilt in ARIA-E und ARIA-H. ARIA-E ist ein parenchymales Ödem oder ein Sulkuserguss. Sie sehen also ein parenchymales Ödem auf dem Bild auf der linken Seite. Und auf der rechten Seite, in der obersten Reihe, sind Sulkusergüsse zu sehen, die wir mit der FLAIR-Sequenz als ARIA-E erkennen. Und dann kann ARIA-H auf Ihrer GRE- oder SWI-Sequenz nachgewiesen werden. Und wir suchen nach Mikroblutungen oder oberflächlichen Siderosen, von denen Sie in der unteren Reihe Beispiele sehen. Bei ARIA-E geht man davon aus, dass dieses



Ödem ein Austreten von proteinhaltiger Flüssigkeit in das interstitielle Kompartiment des Parenchyms darstellt. Und bei den Sulkusfusionen geht man davon aus, dass Eiweißflüssigkeit aus den Meningealgefäßen austritt. Hier sehen Sie also ein Beispiel für ein Ödem und einen Sulkuserguss. Bei ARIA-H ist dies definiert als eine weniger als 1 cm große Hämosiderinfärbung, eine Ablagerung im Hirnparenchym für die Mikroblutungen. Und oberflächliche Siderose ist definiert als leptomeningeale Hämosiderinfärbung. Wir sehen also Mikroblutungen auf der linken Seite und oberflächliche Siderose daneben. Nun, alle Therapien haben einen ARIA-Risikofaktor. Das gehört einfach dazu. Ich möchte, dass Sie sich auf die symptomatische ARIA konzentrieren, die in der unteren Reihe zu sehen ist. Bei Aducanumab ist sie mit 26 % viel höher. Bei Lecanemab lag die symptomatische ARIA bei weniger als 3 %. Und bei Donanemab waren es 6 %. Lecanemab und Donanemab haben also beide ein sehr gutes ARIA-Profil. Die meisten Patienten, die ARIA bekommen, wissen also gar nicht, dass sie sie haben. Zu den Risikofaktoren für ARIA gehört, dass Sie APOE  $\epsilon$ 4 homozygot sind. Sie haben also ein Allel von Ihrer Mutter und eines von Ihrem Vater geerbt. Wenn Sie das haben, haben Sie ein viel höheres ARIA-Risiko. Im Allgemeinen ist das Risiko etwa doppelt so hoch. Das ist übrigens auch der Grund, warum ein genetisches Screening vor der Behandlung empfohlen wird. Es ist zwar nicht vorgeschrieben, wird aber empfohlen, um das ARIA-Risiko abzuschätzen. Ältere Menschen haben ein höheres ARIA-Risiko, eine höhere Therapiedosis bedeutet ein höheres Risiko, und ein weiterer wichtiger Faktor ist die zeitliche Nähe zur Erstbehandlung. In den ersten drei bis fünf Monaten haben Sie das höchste ARIA-Risiko, danach ist es viel, viel geringer. Wenn Sie zu Beginn der Behandlung eine zerebrale Amyloid-Angiopathie haben, ist das Risiko ebenfalls höher. Und wenn Sie eine Vielzahl von mikrovaskulären ischämischen

Erkrankungen haben. Die Symptome der ARIA können sich sehr unterschiedlich darstellen. Sie haben Kopfschmerzen, Verwirrung, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Sehstörungen. Es handelt sich also um einen sehr unspezifischen neurologischen Befund. Das Wichtigste, worauf Sie bei der MRT achten sollten, sind Blutungen. Also Mikroblutungen und oberflächliche Siderose. Es ist sehr wichtig, dass Sie das bei Ihrer Basis-MRT wissen, damit Sie nicht etwas als ARIA bezeichnen, das vor Beginn der Therapie nur eine zerebrale Amyloidangiopathie war. Und dann auch alle signifikanten bildgebenden Befunde wie Infarkte. Werfen wir also einen Blick auf ein MRT der Ausgangssituation. Dies ist einer meines Patienten, ein 70-jähriger mit Gedächtnisverlust. Wir sehen eine moderate zerebrale Atrophie. Auf der FLAIR-Sequenz sehen wir mehrere alte Infarkte im linken Okzipitallappen und wirklich über das ganze Gehirn verstreut. Linker Frontallappen, linker Parietallappen hier. Das war die GRE des Patienten, eine ausgedehnte oberflächliche Siderose und auch einige Mikroblutungen. Auch dies ist etwas, das Sie unbedingt wissen müssen, bevor Sie entscheiden, ob Sie den Patienten therapieren wollen oder nicht. Dies war eine MRT-Untersuchung vor ein paar Monaten. Der Patient hatte einen weiteren kleinen akuten Infarkt entwickelt, den ich in der Folgestudie gelesen hatte. Dies war ein FDG-PET-CT des Gehirns, das einen statistisch signifikanten kortikalen Hypometabolismus in den bilateralen Temporallappen, den bilateralen Parietallappen und den posterioren cingulären Gyri zeigte. Und hier ist eine Oberflächenkarte mit dem FDG-PET. Auch hier sind die blauen und violetten Bereiche hypometabolisch. In der unteren Reihe sehen Sie eine anteriore und eine posteriore Ansicht. Auch hier ist der Hypometabolismus in den Schläfenlappen, den Scheitellappen und den hinteren cingulären Gyri am stärksten ausgeprägt, und zwar in den Bereichen mit früheren

Infarkten. Dies ist eine FDG-Gehirn-PET-MR-Fusion. Und wieder zeigt sich dasselbe, nämlich diese Bereiche mit kortikalem Hypometabolismus. Dieser Patient hatte also tatsächlich die Alzheimer-Krankheit, aber er hatte auch eine zerebrale Amyloid-Angiopathie. Und er hatte auch eine vaskuläre Demenzkomponente. Dieser spezielle Patient wäre kein guter Kandidat für eine Therapie. Es ist also sehr wichtig, die Einstufung zu kennen. Als Neuroradiologen müssen wir bei der Interpretation dieser Untersuchungen die Einstufung angeben. Und wir müssen wissen, ob der Patient eine Therapie erhält. Bei ARIA-E kommt es also vor allem auf die Größe an und darauf, ob es sich um einen monofokalen oder multifokalen Befund handelt. Leicht ist also monofokal, aber weniger als 5 cm. Mäßig ist monofokal zwischen 5 und 10 cm. Multifokal, weniger als 10 cm groß. Und schwer kann mono- oder multifokal sein, muss aber größer als 10 cm sein. Und wir haben hier Beispiele für jede dieser Formen. Die gute Nachricht ist, dass sich ARIA-E fast immer innerhalb eines Jahres vollständig zurückbildet. Sie sehen hier also einen Patienten, der ein ARIA-E entwickelt. Es beginnt sich zu verschlimmern, aber nach 300 Tagen ist es vollständig verschwunden. Das ist also sehr positiv. ARIA-H wird übrigens, sobald Sie einen Mikroblutungsherd haben, auf der Bildgebung über längere Zeit bestehen bleiben. Aber das Wichtigste bei ARIA-H ist die Anzahl. Das ist also der große Unterschied zwischen ARIA-H und ARIA-E, wenn Sie versuchen, sich zu erinnern. Eine leichte ARIA-H wäre also ein fokaler Bereich mit oberflächlicher Siderose und/oder weniger als vier Mikroblutungen. Mäßig wären zwei fokale Bereiche mit oberflächlicher Siderose und/oder fünf bis neun Mikroblutungen. Schwere Fälle sind mehr als zwei fokale Bereiche oberflächlicher Siderose und/oder mehr als zehn Mikroblutungen. Schauen wir uns also einige Fälle an. Hoffentlich haben Sie die Umfragen hier gemacht. Hier ist ein MRT

der Ausgangssituation. Und dies ist die MRT nach der Verabreichung. Sie sehen hier eine abnorme FLAIR-Hyperintensität auf dem FLAIR-Bild. Lassen Sie uns sehen, was die Leute sagen. Es sieht so aus, als ob die meisten Befragten dies als leicht eingestuft haben, und das war auch richtig so. Es handelt sich um einen leichten Fall, weil nur ein Bereich des Gehirns betroffen ist und der größte Durchmesser weniger als 5 cm beträgt. Es handelt sich also um einen leichten Fall. Hier ist ein weiterer Fall. Auf der einen Seite sehen Sie den Ausgangsbefund, daneben den Befund nach der Verabreichung und wir sehen drei Bereiche mit FLAIR-Hyperintensität, die beim Ausgangsbefund nicht vorhanden waren. Lassen Sie uns also sehen, was die Leute hier sagen. Es sieht so aus, als wäre die Mehrheit der Befragten der Meinung, dass die Schwere der ARIA mäßig ist. Und das ist richtig. Es war mäßig, weil es multifokal ist, aber jeder Bereich ist zwischen 5 und 10 cm groß. Hier sehen Sie einen weiteren Patienten mit dem Ausgangswert auf der einen Seite, daneben nach der Verabreichung. Sie sehen zwei kleine lineare Bereiche mit sulkaler FLAIR-Hyperintensität. Wir werden sehen, wie die Patienten das einschätzen. Es sieht so aus, als ob die Mehrheit der Patienten der Meinung war, es handele sich um einen leichten Befund. In Wirklichkeit handelt es sich um eine moderate Hyperintensität, weil sie multifokal ist. Wir haben also zwei Bereiche, einen auf der rechten Seite und einen auf der linken Seite des Gehirns für diesen Sulkuserguss. In diesem nächsten Fall sehen wir uns eine GRE-Sequenz an und Sie sehen eine Art schlangenförmiger, linearer Bereiche mit Hämosiderinfärbung auf beiden Seiten. Sehen wir, was die Leute dachten, was das ist. Es sieht also so aus, als wüssten viele nicht, was das ist, und einige dachten, es handele sich um eine oberflächliche, leichte Siderose. Okay. Dies war tatsächlich mäßig, und das ist ein kniffliger Fall. Es ist also ziemlich klar, dass es sich auf der rechten Seite des Gehirns



um eine oberflächliche Siderose handelt. Das ist ein Bereich. Auf der linken Seite des Gehirns hatten die Leser den Vorteil, dass sie nach oben und unten scrollen konnten. Auch das ist eine oberflächliche Siderose. Mit zwei Bereichen oberflächlicher Siderose befinden wir uns hier also in der mäßigen Kategorie. Aber das war ein kniffliger Fall. Hier ist ein weiterer Fall, bei dem wir eine leptomeningeale Hämosiderinfärbung und auch einige Mikroblutungen sehen. Wir werden sehen, was die Leute denken, was das ist. Es sieht also so aus, als ob die Mehrheit der Befragten der Meinung war, dass es sich um eine leichte oberflächliche Siderose handelt, und einige waren sich nicht ganz sicher. Dies war tatsächlich eine leichte. Der Grund, warum es sich um eine leichte Siderose handelt, ist die oberflächliche Siderose. Es handelte sich eigentlich um eine zusammenhängende leptomeningeale Beteiligung. Es ist also ein einziger Bereich. Wenn es also entlang desselben Sulkus ist, was wiederum den Vorteil hat, dass Sie nicht nach oben und unten scrollen können, aber es war ein einziger Bereich, dann ist es leicht für die oberflächliche Siderose, aber auch leicht für die Mikroblutungen, weil Sie dort nur ein paar Mikroblutungen sehen. Also insgesamt leicht. Das bedeutet nicht unbedingt... Dr. Brewer wird sagen, was er in diesem Fall tun würde, aber wir als Radiologen würden dies als leicht einstufen. Es werden also viele MRTs erforderlich sein. Wir brauchen also wieder eine aktuelle Basis-MRT. Dann vor der 5., 7. und 14. Lecanemab-Dosis und gemäß den AUR-Empfehlungen auch vor der 26. Wenn der Patient neurologische Symptome entwickelt, kann der Neurologe MRTs anordnen, die nicht geplant sind. Wir haben also vier bis fünf geplant. Wenn Sie nach AUR gehen, fünf, und dann jedes Mal, wenn sie ein signifikantes Symptom haben, eine weitere MRT. Wenn sich dann eine ARIA entwickelt, müssen Sie die MRTs wiederholen, in der Regel etwa alle zwei Monate. Die größte Auswirkung auf die Bildgebungsunternehmen wird also die

steigende Zahl der MRTs sein. Von den 6,7 Millionen Menschen, die an Alzheimer erkrankt sind, sind etwa 1,5 vielleicht Kandidaten für ein früheres Stadium der Alzheimer-Krankheit, also Kandidaten für eine Behandlung. Wenn Sie Ihre fünf geplanten MRTs nehmen und vielleicht fünf Kopfschmerzen in diesem Jahr haben oder ARIA entwickeln, also vielleicht fünf weitere, insgesamt zehn Scans, sind das 15 Millionen neue MRTs pro Jahr allein in den USA. Das hat natürlich große Auswirkungen auf die bildgebenden Einrichtungen. Ich rechne auch mit einem deutlichen Anstieg der Zahl der Amyloid-PETs, vor allem jetzt, wo wir eine positive Entwicklung bei der Kostenübernahme für Amyloid-PET haben. Also auch für die Beta-Amyloid-Bestätigung und die Neurologen werden dies zur Überwachung nutzen wollen. Die Studien nutzen es alle zur Überwachung. Außerdem erwarte ich, dass die Zahl der KI-Nutzungen sowohl für das volumetrische Tracking des Hippocampus bei Patienten als auch für ARIA-Berichte, auf die ich gleich noch zu sprechen komme, zunehmen wird. Wir müssen unsere Neuroradiologen, die diese Berichte lesen werden, darin schulen, wie sie diese ARIA-Fälle lesen können. Sie sehen, sie sind nicht immer ganz einfach. Es kann eine Herausforderung sein. Sie benötigen konsistente Bildgebungsprotokolle, über die Dr. Benzinger noch sprechen wird, und idealerweise auch ähnliche Feldstärken und Anbieter, obwohl das in großen Bildgebungsunternehmen oft nicht möglich ist. Wenn Sie Hilfe bei der Vorlage benötigen, steht Ihnen diese auf der ASNR-Website zur Verfügung, und ich werde Ihnen einige dieser in der Entwicklung befindlichen ARIA-Tools zeigen. Dies ist ein ARIA-E-Musterbericht. Auch diese sind noch nicht von der FDA zugelassen, aber sie werden es bald sein. Wie Sie hier sehen, wird die größte Läsion für Sie gemessen. Es gibt die Volumenänderung an. Es zeigt an, wie viele Stellen betroffen sind und bewertet die ARIA-Einstufung anhand von radiolo-

gischen Kriterien. Das manuelle ARIA-Screening und die Nachverfolgung können sehr zeitaufwendig und schwierig sein. In einer Studie entdeckten 84 % der Radiologen vor Ort zunächst keine ARIA im MRT. Diese Zahl sank auf 14 %, als sie aufgefordert wurden, noch einmal nachzuschauen. Aber die Variabilität zwischen den Lesern ist eine große Herausforderung beim ARIA-Screening, und eine genaue MRT-Interpretation von ARIA ist wirklich entscheidend, da sie sich direkt auf die Therapieentscheidungen auswirkt. Hier ist ein weiterer Beispielbericht. Dies ist ein ARIA-H. Er erfasst für Sie sowohl die Anzahl der Hämosiderinwerte als auch die Anzahl der Mikroblutungen und der oberflächlichen Siderose. Sie bewertet sie in jeder Kategorie. Die ASNR ALZ/ARIA-Studiengruppe, der ich angehöre und die von Tammie geleitet wird, hat die 2.700 Mitglieder der Neuroradiologen befragt. 63 % der befragten Neuroradiologen gaben an, dass sie ein Interesse an automatisierter KI für das ARIA-Sicherheitscreening haben. Das ist auch der Grund, warum die Unternehmen dies entwickeln. Dies ist ein anderes Unternehmen hier. Das ist ähnlich, sie übernimmt die Zählung von Läsionen für ARIA-H und die Messung für ARIA-E und der Angabe des Grades und der Veränderung im Laufe der Zeit. Eine kleine Studie hat gezeigt, dass der Einsatz dieser quantitativen KI-Tools eine signifikante Verbesserung bei der Erkennung von ARIA und der Bewertung des Schweregrads mit sich bringt. Nun zu den zukünftigen Überlegungen. Auch hier erwarten wir hoffentlich sehr bald die FDA-Zulassung für Donanemab. Und dann ist da noch die Sache mit den neuen Formulierungen. Für Lecanemab werden derzeit subkutane Formulierungen erprobt. Die Ergebnisse wurden erst letzten Monat auf der CTAD vorgestellt. Damit werden die zweimonatlichen Infusionen überflüssig und auch das Risiko von Infusionsreaktionen entfällt, ein Risiko, das entstehen könnte. Die Entfernung von Beta-Amyloid-Plaques war

bei der subkutanen Injektion um 14 % höher als bei der intravenösen Injektion nach sechs Monaten, und auch die Steady-State-Exposition im Blut war besser. Ich übergebe jetzt an Dr. Benzinger, der sich näher mit ARIA befassen wird.

- In Ordnung, ich danke Ihnen vielmals. Ich freue mich sehr, Sie alle heute hier zu sehen. Wir hoffen, dass wir Ihnen im weiteren Verlauf einige herausfordernde Fälle vorlegen können. Um das Ganze noch einmal aufzufrischen: Dies ist ein Beispiel für einen typischen Zeitverlauf der ARIA. Und dieser Patient hat eine normale Ausgangsuntersuchung. Bei der ARIA-E erwarten wir, dass sie sich im Laufe der Zeit entwickelt und dann wieder verschwindet. Aber bei ARIA-H, bei der sich die Mikroblutungen entwickeln, bleiben diese bestehen, und werden in den kommenden Befunden fortbestehen. Was sind also die Symptome von ARIA? Nun, Kopfschmerzen, Verwirrung, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen und so weiter. Die meisten von Ihnen sind Radiologen, so wie ich, Sie arbeiten in der realen Welt. Wir haben Patienten, die aus der Notaufnahme und aus der Klinik kommen, und das sind wirklich häufige Indikationen für ein Kopf-CT oder ein MRT des Gehirns. Es gibt viele Überschneidungen mit anderen Erkrankungen, insbesondere dem akuten ischämischen Schlaganfall, Infektionen oder sogar der posterioren reversiblen Enzephalopathie, oder PRES. Wir müssen also wirklich, ich weiß, wir denken bereits über all diese anderen Dinge nach. Wir müssen ARIA in diese Überlegungen mit einbeziehen, wenn sie auftauchen. Und insbesondere da die Blutungen ein Teil von ARIA sind, müssen wir besonders im Bereich des Schlaganfalls ein erhöhtes Bewusstsein für mögliche Blutungen haben. Hier ist also ein Fall für Sie. Dies ist also ein 72-jähriger Patient, der eine dieser Therapien erhielt und zur asymptomatischen Überwachung vorgestellt wurde. Erinnern Sie sich daran, dass vor der



nächsten Dosis vielleicht vier oder fünf Scans anstehen. Und hier ist unser MRT. Und was Sie sehen können, ist, und ich sage Ihnen, was neu ist. Diese FLAIR-Hyperintensität ist also neu. Diese Mikroblutung ist neu. Und dies ist unser Diffusionsscan. Er ist also in Behandlung und wir wussten nichts von anderen Ursachen. Dies ist also nur ein weiteres Beispiel für eine klassische leichte ARIA. Wie Sie sehen können, werden diese in dem Raster separat bewertet. Er hat also eine leichte ARIA-E und eine leichte ARIA-H für Mikroblutungen. Wenn er auch eine Siderose hätte, wie Dr. Bash sagte, wäre das auch eine leichte ARIA-H für die Kategorie Siderose. Okay, hier ist ein weiterer Fall für Sie. Ein 73-Jähriger, ebenfalls unter Therapie, kommt mit zunehmender Verwirrtheit in die Notaufnahme und es wird ein MRT des Gehirns angeordnet. Die erste Frage, über die Sie nachdenken sollten, ist also, welche Art von Protokoll Sie anwenden. Einige von uns haben mehrere verschiedene Arten von MRTs des Gehirns, die Sie in der Notaufnahme durchführen können. Ich wollte Sie nur daran erinnern, dass es ein schönes Konsensdokument über die Art des Protokolls gibt, das letztes Jahr von der ASNR herausgegeben wurde. Und wenn Sie sich ansehen, was darin verlangt wird, ist es ziemlich einfach. Sie brauchen keine hohe Auflösung, Sie brauchen FLAIR, Sie brauchen etwas, um nach Blut zu suchen und Sie brauchen Diffusion. Dies ist Ihr Standard-Schlaganfallprotokoll für die Notaufnahme. Wenn jemand mit Symptomen eingeliefert wird, müssen Sie nicht unbedingt warten und ihn auf ein einstündiges 3D-Protokoll setzen. Sie können ihn wie einen anderen Patienten mit akutem Schlaganfall behandeln und nach diesen wichtigen Befunden suchen. Okay, hier kommt also ein Patient und wir machen dieses MRT des Gehirns. Wir sehen, dass es ein Ödem von mehr als 5 cm Größe gibt. Damit verbunden ist eine gewisse Blutung. Aber jetzt haben wir auch

einen Befund in unserem Diffusionsscan. Die Frage ist also: Was ist das? Und zum Glück erkennen die meisten von uns dies als Infarkt. Es wäre also eigentlich sehr untypisch für ARIA, einen so großen territorialen Infarkt zu haben. Also die Diffusionseinschränkung. Okay, hier sind zwei Fälle, die beide mit Kopfschmerzen in die Notaufnahme kommen. Sie finden heraus, dass sie eine Anti-amyloid-Therapie erhalten. Welcher der beiden Patienten hat also ARIA? Manche sagten, einer, manche sagten, beide. Und die Wahrheit ist, dass es sich in beiden Fällen um ARIA handelte. Nur um uns weitere Beispiele zu geben, denn das sind Fälle, die wir sehen. Wir werden sie immer wieder sehen. Okay, hier ist ein weiterer Patient, der sich mit Verwirrung und Schwäche vorstellt. Und hier sind also die Befunde in diesem Fall. In Ordnung, wir haben also immer noch FLAIR. Wir können eine Menge Befunde auf der Empfindlichkeit sehen. Sieht aus wie Siderose. Und bei der Diffusion haben wir ein seltsames Signal um das Blut herum. Vielleicht ist das ein Artefakt von den Blutprodukten. Aber es gibt auch einen anderen Bereich, der ebenfalls eine eingeschränkte Diffusion aufweist. Dies war also der Infarkt mit hämorrhagischer Konversion. In Ordnung, hier ist noch einer. Er hat Verwirrung, Kopfschmerzen und Bluthochdruck. Wir haben die bilateralen Befunde auf FLAIR. Keine Hämorrhagie, keine eingeschränkte Diffusion. Ich gebe Ihnen eine Sekunde. Die Frage ist also, was ist das hier? Ist es wieder ARIA? Sind es Infarkte? Sind es Metastasen, Infektionen, PRES, keine Ahnung? Und ja, die meisten von Ihnen haben es richtig erkannt. Natürlich hätte es auch ARIA sein können, also müssen Sie sich auf andere Befunde stützen, wie beispielweise die Tatsache, dass es beidseitig war und er Bluthochdruck hatte. Und als der Bluthochdruck behandelt wurde, bildete sich der Befund sehr schnell zurück, und zwar schneller, als Sie es bei ARIA erwarten würden. Offensichtlich gibt es aber viele Überschneidungen bei

der Präsentation und den bildgebenden Befunden dieser Patienten, wenn sie zu uns kommen. In Ordnung, hier ist ein weiterer Fall, 83 Jahre alt, Verwirrung und Kopfschmerzen. Ich gebe Ihnen einen Moment Zeit, sich diesen Fall anzusehen. Wir haben also definitiv ein großes Ödem von mehr als 5 cm. Wir haben mehrere Bereiche mit Blutungen und Siderose in beiden Hemisphären. Und dann haben wir ein sehr seltsames Muster der Diffusionseinschränkung, das fast mehr subkortal als kortikal ist. Und was ist das? Okay, die meisten von Ihnen dachten, es handele sich um ARIA. Natürlich, das wäre etwas, das Sie in Ihrer Differentialdiagnose haben würden. Aber ich würde behaupten, nehmen Sie Ihre Brille ab, und denken Sie an Ihre normalen Patienten, die in der Notaufnahme auftauchen, nicht jeder, der kommt hat ARIA. Diese Patienten haben auch andere Probleme, mit denen sie kommen. In diesem Fall sind Ihre Hinweise also normalerweise, dass die Siderose akut auftritt, zusammen mit dem Ödem. Die Tatsache, dass eine neue Siderose in einem Bereich auftritt, in dem wir keine ARIA-E sehen, ist also ein Warnsignal. Der zweite Punkt ist, dass eine Diffusionseinschränkung sehr untypisch für ARIA ist. Und in diesem Fall, ich weiß, dass Sie nicht durchblättern können, aber wenn Sie herausfinden, dass es sich nicht einmal um den Kortex handelt, sondern um eine Diffusionseinschränkung in den Sulci, hilft Ihnen das zu wissen, dass es sich eigentlich um einen Fall von Meningitis handelt. Bei den alltäglichen Fällen, die wir sehen, müssen Sie also zusätzlich zu ARIA noch etwas anderes berücksichtigen. Okay, ein weiterer Fall mit einem Krampfanfall kommt herein. Was halten Sie von diesem Fall? Er hat also einen kleinen neuen Bereich auf dem FLAIR-Bild, der eine Blutung aufweist, die sich aber auch nach dem Kontrastmittel erhöht. In diesem Fall hatte er also zufällig ein neues Lungenkarzinom und eine metastatische Erkrankung. All diese Dinge, die wir im wirklichen Leben sehen, werden

wir auch bei den Patienten sehen. Wir wissen nicht viel darüber, wie ARIA mit Kontrastmittelanreicherung aussehen könnte. Die klinischen Studien, die durchgeführt wurden, waren nicht mit Kontrast. Das ist also etwas, wozu Sie alle beitragen und was Sie beobachten werden, wenn diese Fälle eintreffen. Eine wichtige Frage, die uns oft gestellt wird, lautet: Sollten Sie bei diesen Protokollen Kontrastmittel verwenden? Die ASNR-Empfehlung und das, was wir bei WashU tun, ist, dass wir eine Untersuchung ohne Kontrastmittel durchführen, wenn sie asymptomatisch sind, aber wenn sie mit Symptomen kommen, behandeln wir sie genauso wie jeden anderen Patienten, der mit Symptomen in unsere Notaufnahme kommt, also ein allgemeines Gehirnprotokoll, ein Schlaganfallprotokoll mit und ohne Kontrastmittel. Das soll uns dabei helfen, die anderen Dinge zu erkennen, die in der Differentialdiagnose enthalten sein könnten. Okay, eine weitere häufige Frage ist, ob wir zwischen ARIA und einer reinen Subarachnoidalblutung unterscheiden können, die vielleicht nicht mit diesen Medikamenten in Verbindung steht. Und die Antwort ist, dass dies anhand der Bildgebung wahrscheinlich nicht möglich ist. Wenn Sie ARIA-E und H zusammen mit Siderose haben, wird das wie eine Subarachnoidalblutung aussehen. Aber Sie können einige Anhaltspunkte daraus gewinnen, natürlich aus der Präsentation, dem Ort der Blutung, wenn sie mit plötzlichen Kopfschmerzen auftreten, den Symptomen, den anderen Dingen, an die Sie denken. Und schließlich, um einige dieser Hinweise für die Differentialdiagnose zusammenzufassen: ARIA versus Infarkt, Diffusion ist also Ihre Schlüsselsequenz. Die ARIA, also reines Ödem, versus Subarachnoidalblutung auf FLAIR, einige dieser anderen Sequenzen für die Anfälligkeit können Ihnen helfen, ebenso wie ein Kopf-CT. ARIA versus Meningitis, andere Dinge wie diese. Auch hier gibt es einige unpassende Stellen, an



denen Sie vielleicht Blutungen oder Diffusionseinschränkungen in Bereichen sehen, die keine ARIA aufweisen. Und dann schließlich gegenüber PRES. Die Hauptsache ist die Symmetrie. ARIA ist eher asymmetrisch. Sie können beide posterior sein, aber die andere Sache ist die unterschiedliche Reaktion auf die Behandlung, die Behandlung des Bluthochdrucks, die Behandlung der zugrundeliegenden Ursache, und die PRES wird sich sehr schnell auflösen. In Ordnung, nur ganz kurz ein paar Fallstricke, auf die Sie achten sollten. Und das ist alles aus dem ASNR White Paper. Sie können es sich im Detail ansehen. Aber wie gesagt, denken Sie einfach an Dinge wie: Haben wir den Scanner gewechselt? Der Wechsel von einem Anbieter zum anderen kann also ein echtes Problem sein. Wir müssen standardisierte Protokolle entwickeln, um das zu minimieren. Auch Artefakte durch Hörgeräte, zusätzlichen Sauerstoff, Artefakte durch Bewegung, Artefakte durch Phasenkodierung - all diese Dinge, über die wir uns in unserer täglichen Praxis ständig Gedanken machen, werden wir in dem Maße berücksichtigen müssen, wenn wir immer mehr dieser Patienten in Therapie sehen. Und schließlich haben wir schnell festgestellt, dass es bei Patienten, die das System durchlaufen und verschiedene Scanner oder Protokolle durchlaufen, schwierig sein kann, diese Mikroblutungen zu zählen: Moment, war das Nummer acht oder Nummer neun? Und war das die, die sie vorher gesehen haben oder nicht? Wir ermutigen Sie also: Wenn Sie also in einem System arbeiten, in dem Sie Dinge auf Ihren Packungen markieren können, empfehlen wir Ihnen, dies für Ihre Kollegen und Ihre Nachfolger zu tun, Sie können sie markieren und nummerieren, um die Nachverfolgung etwas zu erleichtern. Und schließlich ist die wahrscheinlich wichtigste Botschaft, die ich Ihnen heute geben kann, und Dr. Brewer wird noch mehr darüber sprechen, die Kommunikation. Die Entdeckung von ARIA verändert das

Management für diese Patienten. Wir müssen sie also immer dann informieren, wenn wir etwas sehen, das unserer Meinung nach wie eine neue ARIA aussieht. Wenn es sich um eine leichte Form von ARIA handelt, kann die Dosierung in der Regel gemäß den Angaben auf dem Beipackzettel fortgesetzt werden. Wir empfehlen jedoch, dass zumindest eine Sekretärin eine Krankenschwester anruft und Bescheid sagt. Die MRT-Untersuchung findet häufig häufig am Tag vor der Infusion statt. Wenn der Arzt das Ergebnis also erst zwei Tage später liest, ist es zu spät. Aber wenn es sich um eine mittelschwere oder schwere Erkrankung handelt, lautet die Empfehlung, dass die Dosierung ausgesetzt werden sollte. Sie sollten also unbedingt dafür sorgen, dass der Arzt das Ergebnis erhält und Sie das mit ihm kommunizieren. Und wir empfehlen ein Gespräch von Arzt zu Arzt. Und noch einmal: ARIA-Eigenschaften. Ich denke, Radiologen sind sehr gut darin, diese zu erkennen. Das sind Dinge, die wir jeden Tag sehen. Aber die Berichterstattung darüber kann knifflig sein. Daher ist es sehr hilfreich, wenn Sie einige Vorlagen haben, die Ihnen helfen, sie einheitlich zu melden. Und denken Sie an Ihre Differentialdiagnose, insbesondere bei Schlaganfallpatienten in der Notaufnahme. Gut, ich übergebe jetzt an Dr. Brewer. Ich danke Ihnen.

- Ich danke Ihnen vielmals. Also, großartig. Es ist erstaunlich zu sehen, welche Fähigkeiten jetzt vermittelt werden, denn das ist für uns alle, auch für uns in der Neurologie, ganz neu. Ich werde nun ein wenig über unsere Kommunikation zwischen den Fachbereichen sprechen, die in diesem Zustand, in dem wir wirklich versuchen, so vorsichtig wie möglich mit diesen neuen Medikamenten umzugehen, die, wie Sie sehen können, einige Hirnödeme und Blutungen verursachen, noch verbessert werden muss. Haben Sie also Probleme mit der Radiologie, der Neurologie, der Kommunikation bei der Bildgebung von

Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen gehabt? Ich habe Ihnen einen Softball zugeworfen. Ich bin sicher, es gibt Herausforderungen. Wir schicken Ihnen Patienten, die sehr schwer zu scannen sind, manchmal sehr stark beeinträchtigt. Sie können nicht stillsitzen. Hier wird es also eine Menge Diskussionen geben, denn wenn wir zusammenarbeiten, müssen wir wissen, dass diese Person bereit und in der Lage sein muss, mehrere MRTs zu erhalten. Und vor allem bei den aktuellen Sicherheitsbedenken wollen wir sehr genaue Werte haben, denn wir verschreiben weiterhin ein Medikament, das erhebliche Nebenwirkungen haben kann. Es ist also hilfreich, eine bidirektionale Kommunikation zu haben. Und ich möchte anmerken, dass Neurologen, zumindest in unserer Praxis, sich oft die Bilder gemeinsam mit Ihnen ansehen und sagen, dass sie verstehen, denn wir alle lernen das nach und nach. Ausschlussfaktoren, wie Sie bereits gehört haben, sind eine akute Subarachnoidalblutung oder ein Infarkt, eine ausgedehnte koexistierende zerebrale Gefäßerkrankung oder ein übermäßiges ARIA-H-Risiko, über das gerade gesprochen wurde, und eine intraparenchymale Masse oder eine entzündliche Läsion auf dem Basisscan, die besagen, dass wir dieses Medikament nicht verabreichen können. Und auch jetzt interpretieren wir das Etikett und versuchen, mit unseren anderen Ärzten zusammenzuarbeiten, um zu verstehen, wie wir das Medikament einsetzen und an wen wir es weitergeben werden. Es ist fast wie ein Tumorboard, das zusammenarbeitet, um zu sagen: "Hey, glauben Sie, dass es für diese Person in Ordnung ist, sich auf diese Reise mit mehreren Dosen zu begeben, manchmal sogar alle zwei Wochen im Infusionszentrum. Es ist also eine große Verpflichtung, die wir dem Patienten auferlegen, wenn wir uns entscheiden, ihm das Medikament zu verabreichen. Es besteht also ein erhöhter Bedarf an fachübergreifender Koordination

und Kommunikation. Wir müssen Ihnen sagen, dass es hier um die Einführung einer neuen, gegen Amyloid gerichteten Therapie geht. Sie müssen also wissen, dass wir ziemlich besorgt darüber sein werden. Ich denke also, dass zu viel Kommunikation in Ordnung sein wird. Ich glaube nicht, dass wir jemals sagen werden: "Warum haben Sie mich deswegen angerufen?" Denn im Moment sind wir sehr sensibel in Bezug auf das, was wir tun, wenn wir diese Patienten weiter mit dem Medikament behandeln. Jeder Patient ist also ein langfristiges Engagement. Die Patienten haben auch Beeinträchtigungen. Ich hoffe also, dass dies im Frühstadium Teil der Kriterien ist. Wir setzen keine Patienten im Spätstadium auf dieses Medikament. Das gehört nicht zu den Kriterien für eine angemessene Anwendung oder zur Kennzeichnung. Aber selbst in diesem Stadium kann es Probleme mit der Einhaltung der Vorschriften und mit der Verschlechterung der Bilder durch Bewegungen geben. Die Genauigkeit wird entscheidend sein. Was immer man also tun kann. Ich danke Ihnen, dass Sie zu einer solchen Fortbildung gekommen sind, um so viel wie möglich zu lernen, denn diese Partnerschaft wird sich auf diese Art von Fachwissen und Interpretationen stützen. Die Beachtung von Scannern und Protokollen ist wichtig. Ich weiß, dass die Empfindlichkeit der verschiedenen Scanner - 1,5 oder 3 Tesla, suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung oder andere Instrumente zur Erkennung von Mikroblutungen - unterschiedlich ist. Wir werden uns also auf Sie und Ihr Verständnis Ihrer eigenen Geräte verlassen müssen, um zu sagen: "Wo fällt das Ihrer Meinung nach in die Kategorie leicht, mittelschwer oder schwer?" Und wie gesagt, wir stehen noch ganz am Anfang dieser Phase, wir lernen also nach und nach dazu. Das ist in etwa das, worüber wir gerade gesprochen haben. Ich werde noch einmal auf den ARIA-Schweregrad eingehen und erläutern, warum er für uns bei der Verschreibung von Bedeutung ist, denn er



hat Einfluss darauf, ob wir die Dosierung fortsetzen oder aussetzen. Wir betrachten also die klinischen Symptome. Die meisten von ihnen werden asymptomatisch sein, einige werden leicht sein, ein wenig Kopfschmerzen oder Dinge, die vielleicht sogar schon vor der Einnahme des Medikaments aufgetreten sind. Aber wir müssen sie trotzdem per MRT untersuchen, wenn sie während der Einnahme dieses Medikaments neue Kopfschmerzen bekommen. Ein schwerer Fall wäre ein Anfall oder etwas, das den Patienten ins Krankenhaus bringt. In diesem Fall müssen wir die Dosierung wahrscheinlich pausieren. In der mittelschweren Phase und bei schwerem ARIA-E setzen wir in der Regel die Dosierung von ARIA-E aus, hoffen, dass sich das Problem löst, und fahren dann fort. Aber auch bei ARIA-H auch wenn es in der FDA-Beschreibung einige Abweichungen gibt, dass Sie die Dosierung nicht aussetzen und dauerhaft absetzen müssen... Ich denke, in dieser Phase, in der wir sehr auf unseren hippokratischen Eid und darauf achten, keinen Schaden anzurichten, werden wir wahrscheinlich ziemlich konservativ sein und uns zurückhalten und mit unseren Patienten und ihren Familien eine ernsthafte Diskussion darüber führen, ob der Risikonutzen eine weitere Verabreichung rechtfertigt. In diesem Fall, dem 81-jährigen Patienten mit leichter asymptomatischer ARIA-E, wird der Neurologe erneut konsultiert. Welche der folgenden Empfehlungen gilt für die weitere Anwendung der Amyloidgerichteten Therapie? Sie sehen also, wäre es eine fortgesetzte Einnahme, eine Unterbrechung der Einnahme, eine dauerhafte Beendigung der Einnahme, oder ich weiß es nicht? Unsere Antwort lautet: Ja, einige sagen, wir sollen die Behandlung fortsetzen, andere sagen, wir sollen sie aussetzen, und das wird eine klinische Entscheidung sein. Aber technisch gesehen könnten Sie die Behandlung in diesem Fall fortsetzen, denn es handelt sich nur um eine leichte ARIA, ein einzelnes Gebiet der ARIA, so dass Sie die Dosierung fortsetzen

könnten. Aber ich denke, Sie sollten dieses Gespräch mit der Familie führen. Hier ist einer, ein 76-jähriger mit mäßiger asymptomatischer ARIA-E. Was ist in diesem Fall zu beachten? Jetzt haben Sie mehr Bereiche mit neuer ARIA. In diesem Fall handelt es sich um eine moderate. Man würde also eine Pause einlegen. Und in den meisten Fällen wird sich das Problem lösen. Und dann können Sie die Behandlung fortsetzen, genau wie in den klinischen Studien, die durchgeführt wurden, und Sie würden dem Patienten und seiner Familie all diese Informationen vorlegen, und sie könnten immer noch entscheiden: "Hey, das wird mir langsam unheimlich. Ich habe ein Ödem im Gehirn." Aber das besprechen Sie mit ihnen. Hier ist der Fall einer Person. Das ist derselbe Fall, moderat, und man würde zu diesem Zeitpunkt aussetzen und auf eine Lösung warten. Und hier ist ein Fall mit ARIA-H, bei dem wir wirklich pausieren müssen, denn einige der Fälle, die wir in der Literatur gesehen haben, sind schwere Blutungen, die mit diesen Medikamenten auftreten können. In diesem Fall sehen wir eine oberflächliche Siderose. Es ist ein einzelner Bereich. Mal sehen, ob wir Ihnen ein paar Antworten geben können. In diesem Fall haben Sie auch eine auf der anderen Seite. Also nicht nur auf der rechten Seite des Gehirns, sondern auch auf der linken Seite des Gehirns. Es handelte sich also um zwei fokale Bereiche und um einen moderaten Fall. Die Empfehlung lautet also, die Dosierung in diesem Fall auszusetzen. Und dieser Fall ist interessant. Wir haben bereits darüber gesprochen, denn dieser Fall würde uns sehr zu denken geben. Aber technisch gesehen befindet er sich noch in der leichten Phase. Es handelt sich um eine oberflächliche Siderose in einem Bereich und weniger als vier Mikroblutungen in einem anderen Bereich, die beide in den leichten Bereich fallen, so dass man in diesem Fall die Dosierung fortsetzen könnte, obwohl ich denke, dass wir in der klinischen Praxis ziemlich vorsichtig damit

wären. Dies sind also die wichtigsten Überlegungen. Standardisieren Sie, wenn möglich, über verschiedene Zeitpunkte hinweg. Es wird für uns sehr hilfreich sein, herauszufinden, wie gut Sie sich damit fühlen, diese Daten auf verschiedenen Scannern, bei unseren Partnern und in Ihrer gesamten Praxis zu lesen, wer unser bester Partner für die Zusammenarbeit in diesen schwierigen Fällen sein könnte. Die Standardisierung der Berichterstattung wird sehr hilfreich sein, und dann werden Automatisierungswerkzeuge meiner Meinung nach sehr hilfreich sein, auch wenn Sie sehen, was Dr. Benzinger berichtet hat. Viele dieser Dinge werden sich in der Grauzone befinden, so dass Sie hoffentlich hochsensibel sind und dann Ihr Fachwissen nutzen, um das zu überlesen und zu sagen: "Nun, ich denke, das ist eigentlich etwas anderes." Ich glaube also, dass die Bildgebung helfen kann, das Fortschreiten der Krankheit zu messen. Wir wissen also, dass diese Patienten unabhängig von der Entfernung des Amyloids immer weiter in eine schwere Demenz abrutschen, außer in einigen Fällen, in denen wir bei der reinen Alzheimer-Krankheit andere Dinge sehen, aber der Standard ist, dass diese Menschen mehr als eine Proteinopathie in ihrem Gehirn haben. Tatsächlich stellen wir fest, dass mit zunehmendem Alter der Menschen nicht nur Amyloid und Tau, sondern auch TDP-43 und andere Merkmale auftreten. Es wird also wirklich eine interessante Möglichkeit sein, um diesen longitudinalen Rückgang röntgenologisch zu verfolgen, während der Person das Amyloid aus dem Gehirn entfernt wird. Ich denke also, dass diese quantitativen Instrumente sehr leistungsfähig sein werden, denn wir werden Amyloid nicht mehr als Marker haben. Wir werden es entfernt haben. Diese Medikamente verwandeln positive Amyloid-Scans in negative Amyloid-Scans. Wir in der Forschung ringen also wirklich die Hände über dem Umstand, dass wir jetzt diesen sehr starken Marker verloren haben. Wir

haben jetzt ein negatives Amyloid bei jemandem, von dem wir wissen, dass es ein Alzheimer-Patient war. Sie gelten immer noch als Alzheimer-Patienten. Sie haben wahrscheinlich immer noch das Tau in ihrem Gehirn. Lassen Sie uns einige andere Marker finden, wie wir mit Biomarkern weiter messen können. Und ich denke, die Atrophierate wird immer wichtiger werden. Emotionen und Positionierung, Belastbarkeit. Eine studienübergreifende Registrierung wird sehr aussagekräftig sein, um zu sehen, wo diese Veränderungen stattgefunden haben. Und dann, sehr spannend, gibt es neue Hilfsmittel oder neue diffusionsbasierte Techniken, mit denen man vielleicht vorhersagen kann, wer am meisten gefährdet ist, noch bevor diese Art von Signalen auftritt? Ist das Gefäß irgendwie besonders undicht? Gibt es eine Art von Wasserdiffusionstechnik, die uns sagen könnte, dass diese Person ein höheres Risiko hat? Ich hatte gerade eine Patientin im VA, die sich sehr für das Medikament interessierte, sehr gut informiert war, alle Risiken und Vorteile kannte und sich für die Behandlung entschied. Es stellte sich heraus, dass sie homozygot  $\epsilon 4$  war. In der VA ist das ein absolutes Tabu. Und so war sie wirklich am Boden zerstört. Sie hat im Grunde nichts, an das sie sich wenden könnte. Wir würden also gerne sagen können: "Okay, Sie haben doppelt  $\epsilon 4$ , aber wir haben ein paar Messungen durchgeführt, und vielleicht ist dies ein geringeres Risiko als die anderen doppelten  $\epsilon 4$ ." Das ist eine Hoffnung, die sich am Horizont abzeichnet. Ich weiß, dass die Zukunft schwierig ist, also lassen Sie uns darüber sprechen. Eine wirklich wichtige Sache, die wir hier besprechen werden. Viele Ärzte in der Notaufnahme haben Angst vor der Tatsache, dass sie bei jedem Kopfschmerzpatienten, der zu ihnen kommt, eine MRT-Untersuchung durchführen müssen. Diese Person hatte vielleicht schon vorher Kopfschmerzen gehabt, aber jetzt hat sie Kopfschmerzen auf der ATT. Wir sind der Meinung, dass Sie diese



Patienten scannen müssen. Verwirrtheit bei Patienten mit diagnostizierter kognitiver Beeinträchtigung, Schwindel, all das ist sehr häufig. Sie müssen sie mit einem MRT scannen, denn das ist die einzige Möglichkeit, die wir derzeit haben. Und dann ist der Risikonutzen von Antikoagulantien etwas, das wir in der Diskussionsrunde zur Sprache bringen können. Ich denke, dass der Anstieg der Patientenzahlen etwas Besonderes sein wird. Ich habe gesehen, wie viele Köpfe über das Volumen hier und die Herausforderungen bei der Durchführung regelmäßiger und rechtzeitiger MRTs genickt haben, aber es ist eine Gelegenheit, den Verlauf zu verfolgen, aber das kann bei verschiedenen Scannern und Anbietern schwierig sein. Verbessertes Verständnis des ARIA-Risikos in verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Spannend sind auch einige dieser neuen Studien, die sich mit Patienten in den frühesten Phasen der Krankheit befassen, einschließlich der asymptomatischen Phasen und vielleicht dem Stadium der Krankheit, in dem sich noch nicht so viele schlechte Proteine in den Gefäßen angesammelt haben. Dann könnten Sie ein besseres Sicherheitsprofil und ein besseres Wirksamkeitsprofil haben. Sehr aufregende Zeiten also. Die dynamische Landschaft der Alzheimer-Krankheit wird unser Gesundheitssystem wirklich verändern. Neuroradiologen werden bei der Entscheidungsfindung eine absolut entscheidende Rolle spielen. Wir werden eine großartige Partnerschaft brauchen, die noch enger ist als die, die wir in der Vergangenheit hatten. Bildgebende Zentren müssen die Fähigkeit und die Flexibilität haben, sich an das erhöhte Scanaufkommen anzupassen. Und es ist eine aufregende, entscheidende Zeit in der Geschichte der Neuroradiologie. Vielen Dank also für Ihre Aufmerksamkeit. Lassen Sie uns sehen, welche Fragen wir haben. Ich möchte Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und Ihre Zeit danken. Ich wende mich also

an... Ja, vielleicht können wir das übernehmen. Fangen Sie mit einer an.

- [Teilnehmer aus dem Publikum] Als wir mit dem Screening für ARIA begannen, wurden die ersten Kriterien anhand von GRE-Scans ermittelt.
- Ja.
- [Teilnehmer aus dem Publikum] Und Sie erwähnten heute sowohl GRE als auch SWI, das empfindlicher ist. Wie haben Sie Ihre Einstufung gemildert, jetzt wo die meisten Leute SWI verwenden? Ich musste sogar beides machen, nur um sicher zu gehen, dass ich die standardisierte Bewertungsnomenklatur oder den Standard verwenden kann und nicht den SWI, der empfindlicher ist. Ich wäre also sehr neugierig darauf.
- Ich könnte vielleicht damit anfangen und würde auch gerne Dr. Benzingers Beitrag zu dieser Frage hören. Das ist eine ausgezeichnete Frage. Die verschiedenen Bildgebungsunternehmen werden dies unterschiedlich handhaben. Es ist äußerst wichtig, intern darüber zu sprechen und ein standardisiertes Protokoll zu erstellen. Ich arbeite für RadNet, das größte ambulante Imaging-Unternehmen in den USA. Wir haben etwa 357 verschiedene Imaging-Zentren. Es liegt auf der Hand, dass wir standardisiert vorgehen müssen, denn sonst werden wir hier SWI und dort GRE in unseren verschiedenen Scannern sehen. Also haben wir bestimmte Protokolle für die Demenzbildung entwickelt. Wir haben sogar den Namen unserer Anordnung geändert, damit der Neuroradiologe weiß, ob der Patient in Behandlung ist oder nicht. Unser Standardprotokoll für Demenzerkrankungen ist eine Routineuntersuchung des Gehirns und die GRE ist eine obligatorische Sequenz. Wir werden den GRE für die ARIA-Einstufung verwenden. Viele Einrichtungen führen

SWI durch und können dies auch weiterhin tun. Wenn sie also SWI machen, werden Sie einfach den GRE anhängen, damit das ARIA-Screening mit dem GRE durchgeführt werden kann. Sie werden sehen, dass Dr. Benzinger vielleicht einen ganz anderen Ansatz verfolgt, aber wir tun das und schulen dann intern unsere Neuroradiologen. Ich stelle ein Webinar für die ARIA-Schulung zusammen, ähnlich dem, was wir hier gemacht haben. Alle unsere Neuroradiologen werden daran teilnehmen müssen. Sie werden eine Art Zertifikat erhalten und keiner unserer Neuroradiologen wird die Fälle lesen, bevor er nicht das ARIA-Training absolviert hat. Aber so gehen wir mit unseren Protokollen um. Das ist ein Routine-Denken, aber sie werden alle quantitativ fähig sein, also 3D T1, so dass wir, wenn wir ein ARIA-Screening, ein automatisiertes ARIA-Screening-Tool, verwenden möchten, dies jederzeit tun können, wenn der Überweiser dies wünscht. Aber abgesehen davon, Routine-Gehirn, GRE erforderlich, SWI optional. Dr. Benzinger?

- Ja, das war eine wichtige Frage, die der ASNR-Studiengruppe gestellt wurde. Und auf unserer Jahrestagung im letzten Frühjahr wurde die Frage gestellt, wie wir damit umgehen sollen. Und die Studiengruppe hat im Laufe dieses Jahres in enger Zusammenarbeit mit Siemens, GE und Philips daran gearbeitet. Und tatsächlich haben wir gerade die Siemens-Protokolle veröffentlicht. Wenn Sie die Siemens-Website besuchen, können Sie die Protokolle herunterladen. Dort finden Sie die von der ASNR empfohlenen Protokolle. Darin enthalten sind diese standardisierten FLAIR-Diffusions- und GRE-Aufnahmen. Wenn Sie das auch mit dem SWI auf einem 1,5-T-Scanner durchführen, dauert das etwa acht Minuten, und das sogar auf dem Espree und dem Avanto, also älteren Scannern. Wir haben also wirklich hart mit den Anbietern zusammengearbeitet. Wie ich schon sagte, haben

wir das veröffentlicht. Aber wir haben versucht, etwas herauszugeben, das, wenn alle dasselbe verwenden, Ihnen beim weitergeben helfen wird. Der zweite Teil der Frage lautet: Sollten Sie SWI oder GRE oder beides einsetzen? Meine persönliche Empfehlung ist, dass Sie jetzt, da wir etwas entwickelt haben, das schnell und einfach ist, acht Minuten, beides zusammen, einfach beide durchführen sollten, denn das wird Ihnen bei der Identifizierung helfen. Als Radiologe betrachten Sie nie nur eine Sequenz, richtig? Selbst wenn Sie auf einem SWI eine Blutung sehen, sehen Sie sich das MP RAGE an, Sie sehen sich das T2 an, Sie sehen sich die gesamte Untersuchung an, um zu entscheiden, was der wahre Befund ist. Und die Empfehlung der ASNR-Studiengruppe lautet, das zu berichten, was Sie für die Wahrheit halten. Sagen Sie nicht: "Nun, ich sehe fünf im SWI, aber nur vier im GRE, also nenne ich es vier." Nein, wir sagen, wenn Sie glauben, dass es fünf sind, sagen Sie fünf.

- Sehr gut. Aus der Sicht eines Neurologen möchte ich dazu nur eine Bemerkung machen. Wir wollen so sensibel wie möglich sein. Wir werden diese Entscheidung treffen. Wahrscheinlich werden wir in diesen ersten Phasen besonders vorsichtig sein. Wenn Sie also eine suszeptibilitäts-gewichtete Bildgebung durchführen und einen Haufen Mikroblutungen sehen, auch wenn das bei der Standard-GRE vielleicht nicht auszuschließen ist, werden wir diese Informationen wahrscheinlich haben wollen. Und das bringt das Konzept auf den Punkt. Ich glaube, wir alle haben von diesem Fall gehört, bei dem es sich um einen ARIA oder sogar um einen akuten Schlaganfall gehandelt haben könnte, der das Protokoll für akute Schlaganfälle durchlief, mit tPA behandelt wurde und eine tödliche Blutung hatte. Dr. Benzinger, ich glaube, Sie haben sich das genau angeschaut, und das ist eines der Dinge, die uns sehr zu denken geben. Und auch die Ärzte in der Notaufnahme sind darüber



sehr beunruhigt, weil ihr Protokoll die MRT-Bewertung vor der Verabreichung von tPA nicht vorsieht. Was sagen Sie dazu?

- Ja, nein, ich wollte ein wenig über den Arbeitsablauf in der Notaufnahme sprechen. Ich habe mehrere Fälle von Patienten, die in die Notaufnahme kommen und bei denen ein CT des Kopfes gemacht wird, und ich sollte sie in den nächsten Vortrag aufnehmen. Und wie sieht die ARIA auf dem Kopf-CT im Vergleich zum MRT des Gehirns aus? Meiner Erfahrung nach zeigt sich eine moderate ARIA-E auf dem Kopf-CT als Ödem. Wenn Sie also als Radiologe das Protokoll für einen akuten Schlaganfall lesen und bereits ein Ödem sehen, selbst wenn Sie nicht wissen, dass der Patient Medikamente einnimmt, würden Sie ihm hoffentlich kein Thrombolytikum verabreichen, denn das hätte eine Behandlung allein auf der Grundlage des CTs ausgeschlossen. Aber wir tun uns auch sehr schwer damit, herauszufinden, wie wir sie zu einem MRT bringen können, und das nicht nur in unserem Hauptkrankenhaus. Diese Patienten erhalten häufig Infusionen. Manche von ihnen bekommen sie alle zwei Wochen. Sie wollen also in der Nähe ihres Wohnortes behandelt werden und gehen in kleinere Krankenhäuser in der Umgebung, die vielleicht nicht rund um die Uhr mit MRT-Geräten ausgestattet sind oder keinen 3T-Scanner haben. Und das sind Dinge, auf die ich keine gute Antwort habe. Aber ich möchte, dass Radiologen sich dessen bewusst sind und darüber nachdenken, wenn Sie beginnen, diese Patienten in Ihren Netzwerken zu behandeln.

- Dr. Bash, ja.

- Ich wollte nur zusammenfassend sagen, dass ich glaube, dass der wichtigste Punkt die Konsistenz ist. Egal, ob Sie sich für SWI oder GRE entscheiden, seien Sie einfach konsequent, denn Sie können wirklich nicht eine SWI bei einem Besuch mit einer

GRE beim nächsten Besuch vergleichen. Und auch hier kann es bei der Behandlung einen großen Unterschied machen, wenn Sie etwas als ARIA-H bezeichnen, das in Wirklichkeit stabil war, Sie aber den ersten Wert als GRE und den zweiten als SWI interpretieren. Ich denke also, dass der interne Dialog sehr wichtig ist. Entwickeln Sie ein einheitliches Protokoll für Ihr bildgebendes Unternehmen und halten Sie sich daran, so dass das ARIA-H immer von dem einen oder dem anderen gelesen wird.

- Und um noch einen Kommentar dazu abzugeben: Wir haben im WashU BJC derzeit über 40 Patienten in Behandlung. Bei den ersten fünf Fällen haben wir bei allen fünf ARIA festgestellt, und ich kann Ihnen sagen, dass das daran lag, dass ihre Baseline-Scans nicht übereinstimmten. Sie hatten also alle einen Baseline-Scan außerhalb des Netzwerks an einem Ort in der Gemeinde, an dem wir noch kein standardisiertes Protokoll eingeführt hatten. Sie hatten vielleicht ein Hypophysen-Protokoll oder ein IAC-Protokoll oder auch nur ein allgemeines koronales T2-Stern-Ding, und wir konnten die Befunde nicht erkennen. Als sie also das erste Mal zu diesem Überwachungsscan kamen. Wir mussten sagen, na ja, es ist neu, also müssen wir es ARIA nennen. Im Laufe der Zeit sahen wir dann, dass bei ihnen nichts weiter passierte. Sie hatten nie Symptome. Und wir entschieden, dass es im Nachhinein wahrscheinlich nur daran lag, dass ihr Baseline-Scan entweder zu lange zurücklag oder dass sie nicht das richtige Protokoll hatten. Glücklicherweise sind die Neurologen in meiner Praxis inzwischen alle darauf eingestellt und ordnen den Baseline-Scan erneut an, selbst wenn sie vor sechs Monaten irgendwo anders einen Scan gemacht haben.

- Ich halte das für klug, denn auch hier ist die Angabe "innerhalb eines Jahres" nicht wirklich hilfreich. Ich meine, vor kurzem. Auf dem Etikett steht zwar nicht "vor kurzem",

aber ich denke, dass Sie wirklich innerhalb eines Monats sein müssen, sonst können Sie wirklich nicht vergleichen. Und noch einmal: Sie werden ARIA zu oft feststellen, wenn Sie nicht etwas sehr Aktuelles haben.

- Und ich denke, auch aus der Sicht des Neurologen wollen wir, dass die vertraute Person, der wir vertrauen, die Basiswerte abliest, weil dies ein so wichtiges Gespräch mit unseren Patienten ist. Dasselbe tun wir bei EMG-Nervenleitfähigkeitsstudien. Viele von ihnen kommen von außerhalb. Wir sagen: "Wissen Sie was, ich möchte, dass dies von meinem vertrauten Partner hier gemacht wird." Und ich denke, wir werden das Gleiche in unseren lokalen Standorten mit unserem Radiologen tun. Ich denke, das hat uns geholfen, eine der Fragen zu beantworten, nämlich die nach stationären und ambulanten radiologischen Praxen, wobei der stationäre Bereich die Notaufnahme betrifft. Es geht also nicht nur um den akuten Schlaganfall. Meine Ärzte in der Notaufnahme sind sehr besorgt wegen einer Lungenembolie oder einer anderen Notwendigkeit einer Antikoagulation, der Patient dekompensiert wegen einer anderen Sache, die eine Antikoagulation erforderlich machen könnte. Und wir wissen es nicht wirklich. Wir haben noch nicht die nötige Erfahrung. Es wird also eine sehr schwierige Zeit sein. Aber wir sprechen mit unseren Patienten, bevor wir sie auf dieses Medikament ansetzen, darüber, dass es im Grunde eine Kontraindikation für die Einnahme von Antithrombotika sein wird. Wenn Sie einen Schlaganfall erleiden, können wir Ihnen möglicherweise nicht die Standardtherapie anbieten. Möglicherweise müssen wir Ihnen eine Embolieentfernung oder ähnliches anbieten, anstatt Ihnen IV tPA zu verabreichen. Viele Kliniken werden also dazu nicht in der Lage sein. Es gibt viele Faktoren, die in die erste Diskussion einfließen.

- Außerdem, Dr. Brewer, bin ich der Meinung, dass es auch eine Bildungsinitiative für Neurologen geben muss, denn diese Frage ist nicht unbedingt Teil des Schlaganfallprotokolls. Die Neurologen müssen jetzt anfangen, die Patienten zu fragen, ob sie eine Therapie erhalten, bevor sie tPA verabreichen, denn sonst könnte es zu einer massiven Blutung kommen. Das ist also eine weitere Komponente des Ausbildungsweges.
- Ich habe mit Dr. Benzinger darüber gesprochen. Ihre Praxis gibt eine kleine Karte aus. Wir haben über medizinische Warnarmbänder oder ähnliches gesprochen, denn manchmal kommen diese Patienten aphasisch herein und Sie können sie einfach nicht fragen, ob sie dieses Medikament nehmen oder nicht, was eine schwierige Zeit sein wird. Ich habe also ein paar Fragen. Wird von Radiologen erwartet, dass sie diese Empfehlungen zur therapeutischen Behandlung auf der Grundlage des Schweregrads der ARIA abgeben? Ich glaube, ich will damit sagen, dass es hilfreich ist, dass wir einen fachlich geschulten Partner haben, der diese Entscheidungen trifft, aber die endgültige Entscheidung muss wahrscheinlich der verschreibende Arzt treffen. Es liegt also an uns. Es ist unsere medizinische Lizenz, nicht Ihre. Aber helfen Sie uns, indem Sie so genau wie möglich lesen.
- Wenn ich noch einen Kommentar dazu abgeben darf...
- Sicher, nur zu.
- Für diejenigen unter Ihnen, die sowohl im akademischen Zentrum als auch an den Satelliten praktizieren, stelle ich eine große Variabilität fest. Wenn ich einen Patienten im Krebszentrum habe, der den Onkologen gesehen hat, weiß der Onkologe bereits, wie er ihn behandeln wird, aber wenn es sich um einen Patienten in einer



Satelliteneinrichtung handelt, muss der Radiologe viel mehr tun. Ich habe also einen Patienten aus dem Südwesten von Illinois, der dort von einem privaten Neurologen behandelt wird und bei dem sich jetzt schwere ARIA-E und H entwickelt haben. Und ich kann Ihnen sagen, dass ich jedes Mal, wenn er einen Scan erhält, ein 15-minütiges Telefongespräch mit diesem Neurologen führe, in dem ich ihm die Ergebnisse erkläre. Und er fragt mich: "Nun, was würden sie in der Innenstadt machen?" Denn oft ist die Radiologie für eine größere Gemeinschaft zuständig. Es ist also wirklich wichtig, dass Sie sich in dieser Hinsicht gut auskennen. Es ist schwer, das Punktesystem auswendig zu lernen. Ich empfehle Ihnen nicht, es auswendig zu lernen, sondern nur zu wissen, wie Sie es abrufen und in Ihren Bericht aufnehmen können.

- Ja, und Sie sollten sich mit dem Neurologen auf der anderen Seite zusammentun und ihm helfen, ihn aufzuklären. Wir werden sehr zurückhaltend sein, sobald wir einen solchen Fall haben. Und dann sagen Sie vielleicht einfach: "Ich mache das nicht mehr." Es ist eine schwierige Sache, wenn Sie es direkt mit dem Patienten und seinen Familien erleben und die Auswirkungen sehen, obwohl auch das Zurückhalten des Medikaments, so wie ich es bei dem VA-Patienten beschrieben habe, ein schwieriges Gespräch ist. Wegen Ihres homozygoten Status kann ich Ihnen leider nicht weiterhelfen. Frage hier. Angesichts der MRT-radiographischen ARIA-Veränderungen und der bedenklicheren Hirnödeme, die bei den hochselektierten Patienten in den Studien beobachtet wurden, wie offen sind Sie für die Behandlung von Patienten, die vielleicht etwas mehr oder weniger schwerwiegend sind als die Studienteilnehmer? Das ist es, was wir alle versuchen, mit diesen Medikamenten besser umzugehen, um zu verstehen, wo wir uns am wohlsten fühlen. Aber im Moment stützen wir uns auf die

Kriterien für den angemessenen Gebrauch und versuchen, uns so nah wie möglich an die Studien zu halten, denn dort liegen die veröffentlichten Daten vor. Das sind meine Gedanken. Haben Sie noch weitere Ideen?

- Ich vermute, dass in den meisten Studien Menschen mit Herzschrittmachern nicht berücksichtigt wurden, weil es schwierig ist, ein MRT mit einem Herzschrittmacher zu Forschungszwecken zu erhalten. Aber ich kann Ihnen sagen, dass 2 unserer ersten 40 Patienten einen Herzschrittmacher haben, denn wenn es sich um ein von der FDA zugelassenes Gerät handelt, haben wir einen Arbeitsablauf, um diese Scans zu erhalten. Und so scannen wir sie jetzt. Das macht die Sache noch komplizierter: Woran denken wir bei der Bildgebung und wie werden die Ergebnisse aussehen?
- Das ist großartig. Es ist toll, einen solchen Partner zu haben, der bereit ist, das zu übernehmen. Das ist natürlich eine zusätzliche Belastung. Aber es ist gut, diesen Teil zu haben. Wenn also Ihr Radiologe und Ihr Neurologe zusammenarbeiten, können Sie einige dieser Patienten aufnehmen, die sonst von den Studien ausgeschlossen worden wären.
- Aber es macht die Sache auch etwas komplizierter, denn die meisten Herzschrittmacher sind jetzt MR-kompatibel, aber Sie müssen immer noch von Medtronic untersucht werden, die Ihre Herzfrequenz ändern, und Sie durchweg überwachen. Wenn Sie also jetzt zahlreiche MRTs durchführen, ist das auch eine logistische Herausforderung für die Planung.
- Auf jeden Fall, ja.
- Noch eine Frage, und dann machen wir Schluss. Vielen Dank, fahren Sie fort.
- [Teilnehmer aus dem Publikum] Hier ist meine ARIA-E Frage. Sie haben erwähnt,

dass es sich höchstwahrscheinlich um ein Sulkusödem handelt, bei dem Proteine aus den Gefäßen austreten, oder sogar um ein Ödem der weißen Substanz. Und dennoch glauben wir nicht, dass es sich verstärkt, denn wir haben während der ARIA-Studien nie verstärkte Scans durchgeführt. Aber was ist der Mechanismus für die Kontrastverstärkung? Es ist das Austreten von Kontrastmittel aus den Gefäßen, der Tight Junction. Gehen wir bei der akuten ARIA, der brandneuen ARIA, von dieser Annahme aus, nur weil wir sie nicht gesehen haben, weil wir keine GAD ausgelöst haben, oder basiert sie auf einer physiologischen Grundlage?

- Das ist also eine gute Frage. Und es gibt wirklich nichts, was da draußen veröffentlicht wurde. Ich kann Ihnen sagen, dass wir in unserem Krankenhaus eine Reihe von Patienten mit mittelschwerem und schwerem ARIA hatten, die wir für die klinische Versorgung mit Kontrastmitteln behandelt haben und bei keinem von

ihnen hat dies in dieser kurzen Zeit in einer Verstärkung resultiert. Aber wir wissen nicht, wie es da draußen sein wird. Wir sprechen also über verschiedene Fragen, mit denen sich die Forschung in Zukunft befassen muss, wie beispielweise: Was sind die Diffusionsergebnisse? Eine andere ist, wie sieht es mit der Perfusion aus? Wenn Sie CBF und CBV messen, was erhalten Sie dann? Wenn wir sie dem Protokoll für den hyperakuten Schlaganfall unterziehen und die Perfusion messen, können wir dann Befunde entdecken, die sich von denen einer offenen Kontrastmittelanreicherung unterscheiden? Wahrscheinlich, denke ich.

- Nun gut. Nun, ich danke Ihnen allen für Ihre große Aufmerksamkeit, Ihre großartigen Fragen und freue mich darauf, mit Ihnen zusammenzuarbeiten, wenn wir in dieser neuen Ära in dieser neuen aufregenden Phase der Behandlung der Alzheimer-Krankheit gemeinsam daran arbeiten. Vielen Dank für Ihre Partnerschaft.

