

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller

**Kombinierte, ROI-gestützte Auswertung von
FP-CIT-, IBZM- und MIBG-Szintigraphien in
der Differentialdiagnostik des Parkinson-Syndroms
- Validierung der Methode**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Eduards Mamlins

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Für Meine Familie

Zusammenfassung

Parkinson-Syndrome unterscheiden sich bezüglich der Pathogenese, des Verlaufs, der Prognose und der Behandlungsmöglichkeiten und sind durch die Anamnese und die klinisch - neurologische Untersuchung, insbesondere in den Frühstadien, manchmal schwer voneinander zu differenzieren. Weitere diagnostische Möglichkeiten stellen u.a. FP-CIT-, IBZM- und MIBG-(Herz)-Szintigraphien dar. Als Einzelverfahren bieten diese Untersuchungen jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse in der Differenzierung zwischen einem atypischen (APS) und einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS). In einer Vorarbeit der Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass eine multidimensionale, logische Verknüpfung der Ergebnisse von FP-CIT-, IBZM- und MIBG-(Herz)-Szintigraphien die Differenzierung zwischen APS und IPS gegenüber den Einzelverfahren signifikant verbessern kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun überprüft, ob dieser Zugewinn, bei prospektiver Anwendung der in der Vorstudie vorgeschlagenen Kombination von Cut-off-Werten, an einem größeren, unabhängigen Patientenkollektiv reproduzierbar ist. Dazu wurden die Bilddaten von 76 Patienten (48 IPS, 18 MSA, 10 PSP), die in der Zeit zwischen 11/2007 und 04/2012 aus klinischer Indikation jeweils mit den drei o.g. Szintigraphien untersucht wurden, erneut, geblendet und wie in der Vorarbeit beschrieben ausgewertet. Die Klassifizierung als APS und IPS erfolgte unter Anwendung der in der Vorarbeit ermittelten Kombination von Cut-off-Werten. Nach Entblindung wurden die Ergebnisse der Auswertung mit den Ergebnissen der Einzelverfahren und der klinisch-neurologischen Diagnose verglichen.

Mittels logischer Kombination der Ergebnisse der o.g. Szintigraphien gelang eine Differenzierung zwischen APS und IPS mit einer Test *accuracy* (TA) von 84%, einem PPV von 77% und einem NPV von 89%. Dagegen hätten FP-CIT (TA 68%, PPV 55%, NPV 85%), IBZM (TA 71%, PPV 58%, NPV 84%) und MIBG (TA 71%, PPV 58%, NPV 83%) als Einzelverfahren bei Nutzung eines jeweils optimalen Cut-off-Wertes eine deutlich schlechtere diagnostische Trennschärfe gezeigt.

Die vorliegende Arbeit konnte bestätigen, dass eine logische, multidimensionale Kombination der Ergebnisse der FP-CIT-, IBZM- und MIBG-Szintigraphien die Differenzierung zwischen APS und IPS im Vergleich mit der Verwendung von Einzelverfahren signifikant verbessern kann. Allerdings ist bei der Anwendung von im Vorfeld definierten Cut-off-Werten zu berücksichtigen, dass diese nur für das Kamerasystem und die Methodik gültig sind, mit der sie erarbeitet wurden und dass sie nicht ohne Überprüfung zur Nutzung in anderen Abteilungen übertragbar sind. Da inzwischen ein FDG-PET (/CT) von immer mehr Zentren angeboten wird und gut zwischen den Parkinson-Syndromen und ihren Subgruppen differenzieren kann, würde sich eine logische Kombination der FP-CIT-, IBZM- und MIBG-Szintigraphien heutzutage dann anbieten, wenn ein FDG-PET (/CT) nicht zur Verfügung steht oder keine zielführenden Ergebnisse erbracht hat.

Abstract

Parkinsonian syndromes differ as to pathogenesis, progression, prognosis and treatment. However, it may be difficult to adequately differentiate only by means of anamnesis and clinical-neurological examination, especially in the early stages of the disease.

Molecular imaging methods, such as FP-CIT-, IBZM- and MIBG (heart)-scintigraphy represent additional established procedures for further diagnostics. As stand-alone procedures however, these methods cannot provide a satisfying differentiation between idiopathic Parkinson disease (PD) and atypical parkinsonian disorder (APD).

In a previous study, Südmeyer et al. (2011) demonstrated that a multidimensional combination of FP-CIT-, IBZM- and MIBG (heart)-scintigraphies could significantly improve the differentiation between PD and APD.

In the present study, we tested on a larger, independent study group, whether it is possible to reproduce this outcome by prospectively applying the suggested cut-off values.

We included seventy-six patients (PD: n=48, multiple system atrophy: n=18, progressive supranuclear palsy: n=10), who underwent FP-CIT-, IBZM- and MIBG (heart)-scintigraphies respectively in the time between November 2007 and April 2012. The examinations were clinically indicated. Images were analysed blindly as previously described by Südmeyer et al. (2011). For the differentiation between APD and PD, the combination of cut-off values from this study was applied. Subsequently, the results were compared with the clinical-neurological diagnosis.

The combined use of cut-off values allowed the differentiation between APD and PD with a test accuracy (TA) of 84%, a positive predictive value (PPV) of 77% and a negative predictive value (NPV) of 89%. This was superior to the exclusive use of FP-CIT (TA 68%, PPV 55%, NPV 85%), IBZM (TA 71%, PPV 58%, NPV 84%) or MIBG (TA 71%, PPV 58%, NPV 83%) with optimised cut-off values.

The present study confirmed that the multidimensional combination of FP-CIT-, IBZM- and MIBG (heart)-scintigraphies can significantly improve the differentiation between APD and PD in comparison with the application of only one of these procedures. However, it must be taken into account that the optimum cut-off values can vary depending on the applied camera system or the method of analysis.

Meanwhile, FDG-PET (/CT) is offered by a growing number of medical centres. This procedure provides a good distinction between parkinsonian disorders, especially between different causes of APD. Therefore, the application of a multidimensional combination of FP-CIT-, IBZM-, and MIBG (heart)-scintigraphies can be recommended in cases where FDG PET (/CT) is not available or did not lead to satisfying results.

Abkürzungsverzeichnis

APS	atypisches Parkinson-Syndrom
AUC	<i>area under the curve</i>
CBD	kortikobasale Degeneration
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
CT	Computertomographie
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
EEG	Elektroenzephalographie
ET	essentieller Tremor
FDG	Fluordesoxyglukose
FN	falsch Negativ
FP	falsch Positiv
FP-CIT (I-123-FP-CIT)	[123I]-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane
IBZM (I-123-IBZM)	[123I]-(S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-benzamide
IPS	idiopathisches Parkinson-Syndrom
L-Dopa	Levodopa
MIBG (I-123-MIBG)	I-123-Metaiodobenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
Nucl. caudatus	Nucleus caudatus
NPV	negativer prädiktiver Wert
PET	Positronenemissionstomographie
PPV	positiver prädiktiver Wert
PS	Parkinson-Syndrom
PSP	progressive supranukleäre Blickparese
RN	richtig Negativ
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>region of interest</i>
RP	richtig Positiv
SOPs	<i>standard operating procedures</i> (Durchführungsanweisungen)
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
TA	Test <i>accuracy</i>

UKD

Universitätsklinikum Düsseldorf

UPDRS

Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Parkinson-Syndrom	1
1.1.1	Parkinson-Syndrome	2
1.1.2	Symptome des Parkinson-Syndroms.....	2
1.2	Idiopathisches Parkinson-Syndrom.....	4
1.2.1	Definition.....	4
1.2.2	Epidemiologie und Prognose	4
1.2.3	Pathophysiologie.....	5
1.2.4	Diagnose.....	6
1.2.5	Verlauf.....	8
1.2.6	Therapie	10
1.3	Atypische Parkinson-Syndrome	11
1.3.1	Multisystematrophie.....	11
1.3.2	Progressive supranukleäre Blickparese.....	15
1.3.3	Weitere Formen des atypischen Parkinson-Syndroms	17
1.4	Zusätzliche Diagnostik von Parkinson-Syndromen	18
1.4.1	Pharmakologische Untersuchungen	18
1.4.2	Morphologische Bildgebung	19
1.4.3	Neurophysiologische Untersuchungen	20
1.4.4	Olfaktorische Testung	21
1.4.5	Weitere Methoden.....	21
1.5	Nuklearmedizinische Verfahren.....	21
1.5.1	I-123-FP-CIT-SPECT	21
1.5.2	I-123-IBZM-SPECT.....	22
1.5.3	I-123-MIBG Szintigraphie (Herz).....	23
1.6	Einschränkungen der Diagnostik von Parkinson-Syndromen	24
2	Ziele der Arbeit.....	25
3	Material und Methoden.....	26
3.1	Patienten	26
3.2	Material.....	29
3.3	Methoden.....	29
3.3.1	Patientenvorbereitung und Bildakquisition	29

3.3.2	Rekonstruktion der Hirn-SPECT-Aufnahmen.....	31
3.3.3	Pseudonymisierung und Auswertung der Aufnahmen	32
3.3.4	Statistische Analyse.....	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Patienten	38
4.2	Bindungsquotienten.....	38
4.2.1	I-123-FP-CIT-SPECT	38
4.2.2	I-123-IBZM-SPECT.....	40
4.2.3	I-123-MIBG Szintigraphie (Herz).....	42
4.3	Zuordnung zu einer Entität anhand von Bindungsquotienten.....	43
4.4	ROC-Analyse	45
5	Diskussion.....	49
5.1	I-123-FP-CIT-SPECT	49
5.2	I-123-IBZM-SPECT.....	53
5.3	I-123-MIBG Szintigraphie (Herz).....	56
5.4	Kombination der Verfahren oder der Auswertemethoden	61
6	Schlussfolgerungen	70
7	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	72
8	Anhang	78
8.1	Tabellen zu diagnostischen Kriterien und Stadien von Parkinson-Syndromen	78
8.1.1	Idiopathisches Parkinson-Syndrom	78
8.1.2	Multisystematrophie	79
8.1.3	Progressive supranukleäre Blickparese.....	80
8.2	Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	82

Danksagungen

1 Einleitung

Bewegungsstörungen gehören zu den dritthäufigsten Syndromen in der Neurologie (1). Viele Symptome, die in erster Linie auf andere Ursachen hindeuten und Patienten zuerst zu Internisten, Orthopäden und Ärzten weiterer Fachrichtungen führen, können die eigentliche Erkrankung längere Zeit maskieren und so eine adäquate Therapie verzögern. Unter den Bewegungsstörungen ist der essentielle Tremor die häufigste Entität. Danach folgen Parkinson-Syndrome und Dystonien (1). Die Anamnese und klinische Untersuchung sind Grundpfeiler der Diagnostik und können eine entsprechende neurologische Ursache oft gut eingrenzen. Insbesondere in Frühstadien kann sich aber eine genauere Differenzierung einer Bewegungsstörung als schwierig erweisen. Deswegen kommen in weniger klaren Fällen und zum Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen weitere Verfahren zum Einsatz, die u.a. sowohl morphologische, als auch funktionelle Bildgebung beinhalten (1–5).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit nuklearmedizinischen Verfahren in der Abgrenzung von atypischen Parkinson-Syndromen von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und überprüft, ob eine kombinierte Anwendung einiger der zur Zeit vorhandenen nuklearmedizinischen Modalitäten die Aussagekraft der funktionellen Untersuchungen erhöhen kann (6–8).

1.1 Parkinson-Syndrom

Man spricht von einem Parkinson-Syndrom, wenn Bradykinese (Akinese) zusammen mit mindestens einem der folgenden Symptome auftritt:

- Ruhetremor (4-6 Hz)
- Rigor
- Haltungsinstabilität

Diese Krankheitszeichen werden auch als Kardinalsymptome bezeichnet und können in unterschiedlicher Ausprägung auftreten (1–4,9–11).

Weiterhin gibt es bei Parkinson-Syndromen vielfältige fakultative Begleitsymptome (z.B. Hyposmie, Schmerzen, Obstipation, Harnblasendysfunktion, Demenz, Störungen von Blutdruckregulation u.a.) (2).

1.1.1 Parkinson-Syndrome

Nach aktueller Klassifikation werden Parkinson-Syndrome (PS) in vier Gruppen unterteilt:

- idiopathisches Parkinson-Syndrom (ca. 75% aller PS)
- genetische Parkinson-Formen
- PS im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische PS):
 - Multisystematrophie (MSA)
 - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK)
 - progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - kortikobasale Degeneration (CBD)
- sekundäre (symptomatische) PS:
 - medikamenteninduziert (klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalziumantagonisten (Cinnarizin, Flunarizin), Valproinsäure)
 - tumorbedingt
 - posttraumatisch
 - toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan)
 - entzündlich (z.B. Enzephalitiden)
 - metabolisch (z.B. M. Wilson, Hypoparathyreoidismus)

(modifiziert nach 2,4)

1.1.2 Symptome des Parkinson-Syndroms

1.1.2.1 Bradykinese

Bei der Bradykinese handelt es sich um eine Beweglichkeitsstörung.

Es lassen sich mehrere Komponenten unterscheiden (9):

- Bradykinese (Bewegungsverlangsamung)
- Hypokinese (Abnahme der Amplitude der Bewegungsabläufe und der spontanen Bewegungen)

- Akinese (Hemmung des Bewegungsstarts als Ausdruck einer Maximalausprägung der Bradykinese).

Die Akinese stellt einen Endzustand dar, so dass Autoren eher von Bradyhypokinese bzw. Hypo-/Bradykinese sprechen, um den klinisch häufigeren Zustand zu beschreiben (1,2).

Eine Bradyhypokinese kann klinisch durch Überprüfung der schnellen Wechselbewegungen festgestellt werden. Man überprüft z.B. die Supinations-Pronations-Bewegungen der Hand, die verlangsamt (Bradydiadochokinese) und häufig gleichzeitig unkoordiniert (Dysdiadochokinese) sind. Weitere Möglichkeiten eine Bradyhypokinese zu überprüfen sind u.a. Faustöffnen und Faustschluss oder z.B. beim Sitzen Tippen mit der Ferse auf den Boden. Bei Bradyhypokinese findet man weiterhin einen Verlust an spontanen Bewegungsabläufen wie Gestik und Mitschwingen eines Armes beim Gehen. Es kommt zur Reduktion der Mimik (Hypomimie) mit zunächst einseitig verminderter Beweglichkeit des Mundwinkels (Pokerspieler-Gesicht) und einseitig oder beidseitig vermindertem Lidschlag. Weiterhin kommt es auch zu Veränderungen der Stimme, die zunächst an Volumen verliert und im späteren Verlauf monoton und heiser klingt (Hypophonie). Beim Schreiben fällt eine zunehmende Verkleinerung des Schriftbildes auf (1,5).

1.1.2.2 Tremor

Tremor bedeutet Zittern. Dabei kommt es zu rhythmischen, raschen, annähernd amplitudengleichen Bewegungen. Man unterscheidet einen Ruhe-, Halte-, Aktions- und Intentionstremor. Tremor kommt bei zahlreichen neurologischen und internistischen Erkrankungen vor, aber auch physiologisch (z.B. Kältezittern) und im Rahmen von Medikamenten Nebenwirkungen. Zum Beispiel lässt sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ein asymmetrischer Ruhetremor mit einer Frequenz von ca. 4-8 Hz feststellen, der sich bei Entspannung oder Ablenkung verstärkt. Für die kortikobasale Degeneration ist ein asymmetrischer Halte- und Aktionstremor typisch. Bei progressiver supranukleärer Blickparese kann man einen Ruhetremor selten beobachten. Ein wichtiges Kennzeichen der Erkrankung „essentieller Tremor“ ist ein distaler Haltetremor der oberen Extremität (1,2). Für eine Multisystematrophie ist dagegen ein irregulärer Ruhe-, Halte- und/oder Aktionstremor, typisch (9,12).

1.1.2.3 Rigor

Rigor bedeutet eine Erhöhung des Muskeltonus in den Extremitäten, Kopf und Rumpf. Bei der klinischen Untersuchung kann man eindeutig zwischen Rigor und Spastik differenzie-

ren. Der grundlegende Unterschied besteht darin, dass sich bei Spastik die Intensität der Muskelspannung während der Bewegung und abhängig von deren Beschleunigung ändert. Typisch ist ein deutlicher Widerstand gegen eine passive Bewegung, der im Verlauf plötzlich nachlässt (Klappmesserphänomen). Weiterhin sind bei Spastik auch Zeichen von Läsionen der Pyramidenbahn nachweisbar. Beim Rigor ist der Muskeltonus während der gesamten Bewegung gleichmäßig erhöht. Typisch ist hier ein sogenanntes „Zahnradphänomen“. Dabei kommt es während der Bewegung zum plötzlichen, kurzfristigen Nachlassen des Tonus. Bei der klinischen Untersuchung kann die Stärke des Rigors durch Willkürbewegungen auf der kontralateralen Seite, z.B. Faustschluss, gesteigert werden (Froment-Manöver) (5,9).

1.1.2.4 Haltungsinstabilität

Die Haltungsinstabilität, auch posturale Instabilität genannt, ist eine Störung der reflektorischen, gleichgewichtserhaltenden Reflexe nach passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht (1,2).

1.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

1.2.1 Definition

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS; M. Parkinson; primäres Parkinson-Syndrom) ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung mit Degeneration dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra und den Kardinalsymptomen Bradyhypokinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität (1,2,5,13).

Die Bezeichnung der Erkrankung geht auf James Parkinson (geboren im Jahre 1755 in Shorditch) zurück, der im Jahre 1817 eine Arbeit unter dem Titel „*An Essay on the Shaking Palsy*“ publiziert hat. Der Text basierte auf der Beobachtung von 6 Patienten und gab u.a. eine detaillierte klinische Beschreibung des Syndroms (1,13).

1.2.2 Epidemiologie und Prognose

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz. Die Inzidenz und Prävalenz sind beim IPS deutlich altersabhängig. Die Daten zur Epidemiologie variieren weiterhin je nach geographischer Region, urbanen oder ländlichen Gegenden und ethnischen Gruppen. In den Publikationen

wird auch explizit darauf hingewiesen, dass die unterschiedlichen Studien zu der Epidemiologie aufgrund unterschiedlicher Methodik der Datenerhebung teilweise eingeschränkt verglichen werden können (14–16).

Die Inzidenz wird für alle Altersgruppen mit 1,5-22 pro 100000 pro Jahr angegeben (5,14–16). Bei über 65-jährigen steigt sie allerdings auf 160-529 pro 100000 pro Jahr (15). Es gibt Hinweise, dass die Inzidenz in Europa etwas höher ist als in Nordamerika. Im asiatischen Raum gibt es im Vergleich die wenigsten Neuerkrankungen. Weiterhin soll die Inzidenz des IPS bei Männern höher sein als bei Frauen (14,15), wobei das nicht in allen Studien bestätigt wird (16).

Die durchschnittliche Prävalenz wird mit 60-300 pro 100000 (0,06-0,3%) angegeben. Mit höherem Alter steigt die Prävalenz des IPS erheblich und erreicht 1-2% bei über 60- bzw. 65-Jährigen und bis zu 4% bei über 85-Jährigen (1,2,14,15). Wie oben erwähnt, berichten einige Studien von einer höheren Prävalenz bei Männern als bei Frauen. Es wird versucht, diesen Unterschied mit neuroprotektiven Eigenschaften des Östrogens zu erklären, allerdings wurde das in anderen Arbeiten nicht bestätigt. Eine niedrigere Prävalenz als in Europa (außer Polen, Sardinien) und Nordamerika ist z.B. in Asien und Afrika beschrieben. Hier werden aber gleichzeitig Fragen aufgeworfen, ob unterschiedliches methodisches Vorgehen und eine niedrigere Lebenserwartung in Afrika die Erklärungen dafür sind (14,15).

Das Alter der Erstmanifestation des IPS kann zwischen 17 und 80 Jahren liegen (5). Die meisten Patienten erkranken zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (1,5).

Das Alter ist der Hauptrisikofaktor für die Entstehung der Erkrankung (1). Aber auch familiäre Faktoren (Suszeptibilitätsgene wie z.B. α -Synuclein [PARK1], LRRK-2 [PARK8]) sowie Lebensstil- und Umweltfaktoren sollen eine Rolle spielen (1,2,15).

1.2.3 Pathophysiologie

Beim IPS kommt es zu einem Verlust von dopaminergen Neuronen in der Pars compacta der Substantia nigra (Mittelhirn). Weiterhin kommt es, wenn auch weniger ausgeprägt, zu einer Degeneration der Neurone im Locus coeruleus, im Raphekern, im Nucleus basalis Meynert, in den Corpora amygdaloidea, im dorsalen Vagus kern sowie in den peripheren sympathischen Ganglien. Man findet ein lokalisiertes Auftreten von Lewy-Körperchen (eosinophile Einschlusskörperchen) in der Substantia nigra, Substantia innominata, im

Locus coeruleus sowie im dorsalen Vagus Kern. Das Corpus striatum bleibt dagegen weitgehend unbeeinträchtigt. Durch die Degeneration kommt es zu einer putamenbetonten Dopaminverarmung im Corpus striatum. Die Ursache der Neurodegeneration gilt als noch nicht verstanden. Diskutiert wird eine zytotoxische Wirkung von Oxiradikalen aus dem Dopaminstoffwechsel, die aufgrund von Störungen in den Radikalentgiftungsmechanismen und des Komplex-I-Defektes der mitochondrialen Atmungskette entsteht. Die Inhibition vom Komplex-I soll dabei zu einer Aggregation von α -Synuclein führen, dessen mangelnder Abbau letztlich das Absterben von Dopamin-Neuronen bedingt. Beim Untergang von ca. 50% der nigralen Neurone und/oder einer Verminderung des striatalen Dopamingehaltes um ca. 70-80% kommt es zu einer klinischen Manifestation der Erkrankung (1,3,5).

1.2.4 Diagnose

Idiopathisches Parkinson-Syndrom ist eine klinisch gestellte Diagnose und erfordert, wie auch andere Parkinson-Syndrome, eine umfassende Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchung. Mit bildgebenden Verfahren, neurophysiologischen Untersuchungen und pharmakologischen Tests steht eine Reihe von Zusatzuntersuchungen zur Verfügung, die die Diagnostik unterstützen kann (1,4). Diese werden im Kapitel 1.4 „Zusätzliche Diagnostik von Parkinson-Syndromen“ behandelt.

Die klinische Diagnostik basiert größtenteils auf den Kriterien der *UK Brain Bank (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria)* und wird in mehrere Schritte unterteilt (4,11). In der entsprechenden Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie werden im Unterschied zum Original fünf anstatt von drei diagnostischen Schritten unterschieden (4).

Im Folgenden wurden die Schritte der klinischen Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms nahezu vollständig aus der deutschen Leitlinie „Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie“ übernommen (4).

Im ersten Schritt wird das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms nachgewiesen:

- Bradykinese (Verlangsamung bei der Initiierung und Durchführung willkürlicher Bewegungen, progressive Verlangsamung und Abnahme der Amplitude bei repetitiven Bewegungen)

und mindestens eines der folgenden Symptome:

- muskulärer Rigor,
- Ruhetremor (4–6 Hz, selten bis 9 Hz; Auftreten in Ruhe, Abnahme bei Bewegungen),

- posturale Instabilität im Verlauf, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist.

Im zweiten Schritt werden anamnestische Kriterien abgefragt, die auf ein symptomatisches Parkinson-Syndrom oder häufige Differentialdiagnosen hinweisen können:

- Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Dopaminrezeptorblockern oder mit Valproinsäure oder Kalziumantagonisten wie Flunarizin oder Lithium zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinsonsymptome,
- Nachweis eines zerebralen Tumors oder Hydrocephalus communicans in der Bildung,
- wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik assoziiert waren,
- rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte,
- diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte,
- Intoxikationen (selten),
- Remissionen über längere Perioden (bei dem extrem seltenen psychogenen Parkinson-Syndrom),
- im Vordergrund stehende Gangstörung.

Im dritten Schritt werden Warnsymptome für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms ermittelt:

- Nichtansprechen auf hohe Dosen L-Dopa (1000 mg/d), sofern keine Malresorption (z. B. im Dünndarmbereich) vorliegt,
- frühzeitig im Verlauf auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Erregbarkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose),
- zerebelläre Zeichen,
- positives Babinski-Zeichen, soweit nicht anderweitig erklärt (z. B. Schlaganfall),
- ausgeprägter Antekollis,
- deutliche Dysphagie,
- deutliche Dysarthrie,
- supranukleäre vertikale Blickparese,
- frühe posturale Instabilität und Stürze (insbesondere nach hinten),
- Apraxie und/oder Aphasie,
- innerhalb des ersten Jahres auftretende Demenz mit Sprach- und Gedächtnisstörungen,
- stark fluktuierende Vigilanz und Müdigkeit,
- innerhalb des ersten Jahres auftretende fluktuierende visuelle Halluzinationen,
- Somnolenzphasen, spontan oder nach Neuroleptikagebrauch,

- okulogyre Krisen,
- Halluzinationen.

Im vierten Schritt wird ein mögliches Vorliegen einer familiären Form des Parkinson-Syndroms überprüft:

- möglich/wahrscheinlich:
 - positive Familienanamnese,
 - besonders früher Krankheitsbeginn (vor dem 40. Lebensjahr),
- gesichert:
 - nachgewiesene pathogene Mutation für eine familiäre Form der Parkinson-Krankheit.

Im fünften Schritt wird das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms im Verlauf der Erkrankung durch ergänzende, „positive“ (1), Kriterien bestätigt (mindestens 3 der folgenden Symptome sind für die Diagnose eines sicheren IPS erforderlich):

- einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie im Krankheitsverlauf (einschließlich L-Dopa-induzierter Dyskinesien),
- Ruhetremor,
- eindeutig positives Ansprechen ($> 30\%$ *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* motorisch [UPDRS]) auf L-Dopa (ohne dass das Symptom Ruhetremor ansprechen muss),
- nicht durch zentral neurologische Zusatzsymptome (im Sinne einer pyramidalen oder zerebellären Beteiligung oder Störungen der Okulomotorik) komplizierter klinischer Verlauf von 10 oder mehr Jahren.

Interessanterweise entsprechen die Kriterien im Schritt 1 und 5 den originalen *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* (11) im Schritt 1 und im Schritt 3. Dabei unterscheiden die originalen Kriterien im letzten Schritt zusätzlich das Vorliegen einer progressiven Erkrankung sowie ein positives L-Dopa-Effekt länger als 5 Jahre (1). Der zweite Schritt im Original umfasst Ausschlusskriterien für ein IPS. In der deutschen Leitlinie werden die meisten dieser Kriterien in Schritte zwei bis vier unterteilt und vereinzelt ergänzt (4,11).

1.2.5 Verlauf

Da die motorischen Kardinalsymptome des IPS in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen können, werden folgende Erkrankungstypen unterschieden (3,4):

- Äquivalenztyp: Akinese, Rigor sowie Tremor sind fast gleich ausgeprägt

- Akinetisch-rigider-Typ: Tremor ist nicht vorhanden oder minimal ausgeprägt
- Tremordominanztyp: Rigor und Akinese sind minimal ausgeprägt.

Die Erkrankung wird im Verlauf jeweils jährlich anhand von Hoehn & Yahr Stadium, UPDRS (ggf. Unterscheidung zwischen On- und Off-Zustand) und *NMSQuest* (Skala, die zur Erfassung von nicht motorischen Symptomen bei der Parkinson-Erkrankung verwendet wird) beurteilt (4).

Nach Hoehn & Yahr werden insgesamt fünf Stadien der Erkrankung unterschieden (3,17) (siehe Tabelle 12 im Anhang).

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) erlaubt dagegen eine differenziertere Beurteilung der Erkrankung im Verlauf (3). Die Skala besteht insgesamt aus vier Komponenten, die sich ihrerseits jeweils aus mehreren weiteren Punkten zusammensetzen (9,18) (siehe Tabelle 13 im Anhang). UPDRS ist leicht in der klinischen Routine anwendbar und erfordert zwischen 10 und 20 Minuten Zeit. Die Teile I und II können von den Patienten selbst ausgefüllt werden, damit die Untersucher sich in der begrenzten Zeit besser auf die Teile III und IV konzentrieren können. Um die Anwendung der UPDRS zu standardisieren, existieren Lehrvideos, die die praktische Anwendung der Skala demonstrieren. Die Stärke der UPDRS liegt weiterhin in einer umfassenden Evaluation der motorischen Aspekte des IPS (18).

Das IPS ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit Beginn der Symptomatik (Bradykinese, Rigor, Ruhetremor) armbetont und immer einseitig, langsamen Fortschreiten und Einbezug der Gegenseite im späteren Krankheitsverlauf, wobei die Symptome auch dann asymmetrisch ausgeprägt bleiben (1,3). Ohne Behandlung sterben etwa 90% der Patienten nach 15 Jahren (3). Die L-Dopa-Therapie (siehe Kapitel 1.2.6.2) hat aber die Mortalität des IPS fast normalisiert. Der Progress der Erkrankung wird zwar durch diese Therapie nicht vollständig verhindert, doch bleiben die behandelten Patienten etwa 3-5 Jahre länger auf jeder Stufe der Hoehn & Yahr-Skala. Bis zur Pflegebedürftigkeit vergehen im Durchschnitt 20 Jahre. Der Tremordominanztyp der Erkrankung soll einen günstigen Verlauf zeigen. Dagegen stellen Störungen der posturalen Reflexe (verbunden mit Gangstörung und axialer Bradykinese) prognostisch ungünstige Zeichen dar (1).

1.2.6 Therapie

Die Therapie des IPS wird hier anhand von gängigen Lehrbüchern und Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Neurologie in Grundzügen dargestellt. Sie kann in eine Allgemeinthherapie, medikamentöse Therapie und operative Therapie unterteilt werden (1,3,4).

1.2.6.1 Allgemeinthherapie

Zu der Allgemeinthherapie zählen eine entsprechende medizinische und psychologische Beratung der Patienten und der Angehörigen (3), diätetische Maßnahmen (zeitversetzte Einnahme von L-Dopa zu einer Mahlzeit bzw. eiweißarme Ernährung, um die Resorption von L-Dopa nicht zu behindern), Krankengymnastik (je nach Erkrankungsstadium, zum Erhalt und Förderung der körperlichen Aktivität sowie zur Sturzprophylaxe und Vorbeugung von Kontrakturen) und Logopädie (zur Verbesserung der Sprech- und Schluckstörung) (3,4).

1.2.6.2 Medikamentöse Therapie

Die Grundlage der Behandlung stellt die medikamentöse Therapie dar, für die eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung steht: Levodopa (L-Dopa), Dopaminagonisten (z.B. Piribedil), COMT-Inhibitoren (Entacapon und Tolcapon), MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin), NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin), Anticholinergika (z.B. Biperiden) (1,3,4). Die wichtigsten Eigenschaften dieser Medikamente sind übersichtlich in der Tabelle 17 im Anhang zusammengefasst.

1.2.6.3 Operative Therapie

Bei den operativen Methoden können läsionelle Verfahren und eine tiefe Hirnstimulation unterschieden werden (3,4). Aufgrund ihrer Komplikationen und Nebenwirkungen sowie eines beschränkten Nutzens (nur einseitig, hauptsächlich gegen Tremor) spielen läsionelle Verfahren heutzutage nur bei speziellen Indikationen eine Rolle (4). Dagegen stellt die tiefe Hirnstimulation eine wirkungsvolle Methode zur positiven Beeinflussung der motorischen Kardinalsymptome (Akinese, Rigor, Ruhetremor) im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium dar (1,4).

Hierbei erfolgt durch stereotaktisch implantierte Elektroden eine chronische elektrische Hochfrequenzstimulation im Nucleus subthalamicus (alternativ im Globus pallidus internus und nur in speziellen Fällen im Nucleus ventralis intermedius des Thalamus). Die Elektroden werden mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator verbun-

den, über den per Telemetrie die Stimulationsparameter variabel und individuell eingestellt werden können (1,4).

Die Indikation für die tiefe Hirnstimulation ist gegeben bei Patienten mit IPS und

- medikamentös nicht behandelbaren hypokinetischen oder hyperkinetischen Fluktuationen,
- medikamentös nicht einstellbarem Tremor,
- bei erschöpften Möglichkeiten einer Optimierung der entsprechenden oralen Medikation (1,4).

1.3 Atypische Parkinson-Syndrome

1.3.1 Multisystematrophie

1.3.1.1 Definition

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende, schnell progrediente, neurodegenerative Erkrankung, die sich durch Störungen des autonomen Nervensystems in Kombination mit Parkinson-Syndrom sowie Störungen des Kleinhirns und der Pyramidenbahn auszeichnet (3,9,19).

Der Begriff MSA wurde von Graham und Oppenheimer im Jahre 1969 eingeführt, womit die Entitäten sporadische olivopontozerebelläre Atrophie, striatonigrale Degeneration und Shy-Drager-Syndrom zusammengefasst wurden. Im Laufe der Jahrzehnte wuchs die Erfahrung und das Verständnis über die Erkrankung, so dass Ende 1998 Konsensuskriterien für die Diagnose der MSA erschienen sind (20), die im Jahre 2008 weiter an die aktuellen Erkenntnisse angepasst und aktualisiert wurden (12).

1.3.1.2 Epidemiologie und Prognose

Die geschätzte Inzidenz liegt zwischen 0,6 und 3 pro 100000 pro Jahr und die Prävalenz zwischen 1,9 bis 4,9 pro 100000. Der durchschnittliche Beginn der Erkrankung wird beim 60. Lebensjahr angegeben, wobei beide Geschlechter ungefähr ähnlich häufig erkranken. Vor dem 40. und nach dem 70. Lebensjahr sollen jeweils nur 4% der Patienten erkranken (1,9,19). Das Alter findet auch einen wichtigen Stellenwert in den Konsensuskriterien für die Diagnose der MSA (12). Das mittlere Überleben ist deutlich schlechter als beim Parkinson-Syndrom und liegt bei 7-9 Jahren. Frühe Störung des autonomen Nervensystems, das weibliche Geschlecht, höheres Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung korrelieren

mit kürzerem Überleben. Die meisten MSA-Patienten versterben an einer Pneumonie (1,9,12,19).

1.3.1.3 Pathophysiologie

Bei der MSA kommt es zum Nervenzelluntergang und Gliose in unterschiedlichen Hirnregionen. Pathognomonisch ist der Nachweis α -Synuclein-positiver oligodendroglialer zytoplasmatischer Einschlusskörper, deren Dichte u.a. mit der Erkrankungsdauer korreliert (3,9,19). Bei der MSA mit überwiegendem Parkinsonismus finden sich die neuronalen degenerativen Veränderungen im Striatum, in der Substantia nigra, im Globus pallidus und bei der MSA mit überwiegenden zerebellären Symptomen in den unteren Oliven, im zerebellären Kortex und im Pedunculus. Die Degeneration der Neurone im pontinen Miktionszentrum ist für das Auftreten der Blasendysfunktion mitverantwortlich (9). Der große Unterschied zu dem IPS besteht in dem Fehlen von Lewy-Körperchen. Aufgrund der α -Synuclein-Einschlüsse zählt man die MSA-Erkrankung zu den Synucleinopathien (3,19).

1.3.1.4 Diagnose

Abhängig von der überwiegenden Symptomatik werden zwei Typen von MSA unterschieden (4,9):

- MSA-P (Parkinson-Typ),
- MSA-C (zerebellärer Typ).

Hierbei gibt es regionale Unterschiede in der Verteilung. In Europa ist z.B. ein Verhältnis von 58% für MSA-P und 42% für MSA-C und in Japan ein Verhältnis von 83,8% für MSA-C und 16,2% für MSA-P beschrieben (19).

Anfangs äußert sich die Erkrankung mit einem Parkinson-Syndrom oder mit autonomen Störungen (die erektile Dysfunktion wird nicht mehr dazu gezählt, weil sie auch diverse andere Gründe bei älteren Patienten haben kann (12)). Seltener kommt es als Erstes zu Kleinhirnzeichen (3,9,19). Die Diagnose der MSA wird klinisch gestellt. Die morphologische (cMRT) und die molekulare Bildgebung (z.B. I-123-FP-CIT- und I-123-IBZM-SPECT) können die Diagnosestellung unterstützen, wobei eine definitive Diagnose nur histologisch erfolgen kann. Aufgrund der Heterogenität der Symptomatik wurden diagnostische Konsensuskriterien entwickelt, die die Differenzierung der MSA und Ihrer Formen erleichtern sollen (12,20). Die folgende Beschreibung der diagnostischen Kriterien der

MSA basiert größtenteils auf dem *second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy* von Gilman et al. (12).

Patienten mit überwiegendem Parkinsonismus werden der Gruppe MSA-P und die Patienten mit entsprechend überwiegenden zerebellären Symptomen der MSA-C zugeordnet. Dabei ist aber zu beachten, dass die überwiegende Symptomatik sich im Verlauf der Erkrankung ändern kann, so dass die führenden Symptome zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ausschlaggebend sind. Außerdem wird nicht mehr empfohlen den Terminus „MSA-mixed“ zu verwenden, weil damit verschiedene Kombinationen von Symptomen beschrieben werden könnten ohne die Schwere der überwiegenden Symptomatik adäquat hervorzuheben.

Man unterscheidet drei diagnostische Kategorien:

- eine mögliche MSA,
- eine wahrscheinliche MSA,
- eine definitive MSA.

Eine mögliche MSA ist eine sporadische, progressive, bei Erwachsenen beginnende (nach dem 30. Lebensjahr) Funktionsstörung mit Parkinsonismus, zerebellären Syndromen, Zeichen der autonomen Dysfunktion und mind. einem Zusatzsymptom wie z.B. Gangataxie (MSA-P) und Babinski-Zeichen (MSA-P und MSA-C).

Eine wahrscheinliche MSA ist eine sporadische, progressive, bei Erwachsenen beginnende (nach dem 30. Lebensjahr) Funktionsstörung mit autonomer Funktionsstörung, schlechtem Levodopa-Ansprechen des Parkinsonismus und zerebellären Syndromen (2,12).

Eine definitive MSA kann nur histologisch nachgewiesen werden. Hierbei zeigt sich eine hohe Dichte an α -Synuclein-positiven oligodendroglialen zytoplasmatischen Einschlusskörpern in Verbindung mit degenerativen Veränderungen im nigrostriatalen und olivopontocerebellären System (12). Eine ausführliche Beschreibung der o.g. Kriterien ist im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 14 im Anhang).

Der Tremor bei MSA unterscheidet sich in der Mehrheit der Fälle von dem klassischen Parkinsontremor. Er ist ein irregulärer Ruhe-, Halte- und/oder Aktionstremor, der oft einen stimulussensitiven Myoklonus beinhaltet. Das „Pillendreher“, wie man das typischerweise beim IPS findet, trifft man hier eher selten (9,12). Eine Schlafstörung, z.B. des REM-Schlafes, an der bis zu 90% der MSA-Patienten leiden, geht der eigentlichen MSA-

Erkrankung um Jahre voraus. Der nächtliche inspiratorische Stridor ist mit einer verkürzten Lebenserwartung vergesellschaftet (9). Weiterhin kann es bei MSA auch zu Dystonien (Antekollis, einseitiger Extremitätendystonie) kommen.

1.3.1.5 Therapie

Es existiert keine kausale Therapie. Einige Symptome lassen sich medikamentös bzw. mit Hilfe supportiver und physiotherapeutischer Maßnahmen mindern. Es gibt aber bis jetzt keine adäquate Behandlung für die zerebelläre und pyramidale Symptomatik. Obwohl das Ansprechen auf L-Dopa deutlich schlechter ist als beim IPS, lassen sich damit bei etwa einem Drittel der Patienten mit MSA-P die motorischen Symptome in frühen Stadien der Erkrankung bessern. Es wird eine L-Dopa-Dosis bis 1000 mg pro Tag verabreicht (2,3). Allerdings kann es dann zur Verschlechterung der autonomen Dysfunktion kommen, weshalb eine gleichzeitige Domperidon-Gabe erforderlich ist (2). Bei unzureichender Reaktion auf L-Dopa können Dopaminagonisten (auch hier Domperidon-Gabe erforderlich) oder/und Amantadin (3-mal 100-200 mg pro Tag) versucht werden (2-4). Allerdings nimmt die Wirksamkeit dieser Therapie innerhalb von 1-2 Jahren ab (4).

Die orthostatische Hypotension kann durch Maßnahmen wie eine ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Kompressionsstrümpfe, kleinere Mahlzeiten, Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, langsames Aufstehen positiv beeinflusst werden. Medikamentös helfen Sympathomimetika wie Midodrin (15-30 mg) und Fludrocortison (0,05-0,3 mg) (4).

Die Dranginkontinenz kann z.B. mit Oxybutynin (2-mal 2,5-5 mg pro Tag, unter Kontrolle des Restharns) behandelt werden. Klinisch muss bei dieser Behandlung auch an die Entwicklung einer deliranten Komponente aufgrund der anticholinergen Wirkung gedacht werden. In späteren Stadien bleibt nur die Nutzung eines suprapubischen bzw. transurethralen Katheters. Bei Schluckstörungen kann die Ernährung durch eine gastroduodenale Sonde erforderlich werden. Beim inspiratorischen Stridor sowie Blepharospasmus und anderen Dystonien ist die Behandlung mit Botulinum-Toxin A möglich. Die erektile Dysfunktion kann mit Sildenafil oder mechanischen Implantaten angegangen werden (2,4).

Die Therapie der Multisystematrophie ist aktuell Gegenstand der Forschung. Interessante Ansätze wie die Verwendung des Antibiotikums Rifampicin, des Lithiums und z.B. des Neuroprotektivums Rasagiline haben bisher in den klinischen Studien entweder keine erwiesenen relevante Wirkung gezeigt oder mussten aufgrund von deutlichen Nebenwirkungen früher beendet werden. Vielversprechend waren dagegen bisher die Ansätze mit Verwen-

derung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (wie Sertralin und Paroxetin), der autologen Stammzellen und eine intravenöse Gabe von Immunglobulinen (19,21).

1.3.2 Progressive supranukleäre Blickparese

1.3.2.1 Definition

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine häufige, allmählich progrediente neurodegenerative Erkrankung, die sich insbesondere durch supranukleäre Ophthalmoplegie mit vertikaler Blickparese in Kombination mit einem Parkinson-Syndrom und weiteren neurologischen Symptomen auszeichnet.

Die Erkrankung wurde Anfang der 60-er Jahre von den Autoren Steele, Richardson und Olszewski beschrieben, weshalb auch die Bezeichnung Steel-Richardson (-Olszewski)-Syndrom verwendet wird (1,2).

1.3.2.2 Epidemiologie und Prognose

Die Inzidenz wird mit 0,3-0,4 pro 100000 pro Jahr und die Prävalenz mit 1-2 pro 100000 angegeben. Der Beginn der Erkrankung liegt in den meisten Fällen um das 60. Lebensjahr. Männer sind etwas häufiger betroffen. Der Verlauf ist progredient. Das mittlere Überleben beträgt 5-7 Jahre und ähnelt sich somit dem mittleren Überleben bei der MSA (7-9 Jahre). Die Patienten versterben an internistischen Komplikationen wie Aspiration, Pneumonie oder Lungenarterienembolie (1,2,9).

1.3.2.3 Pathophysiologie

PSP gehört zu den Tauopathien. Neuropathologisch findet sich ein Verlust von Nervenzellen sowie eine Gliose mit u.a. zahlreichen Einschlüssen (*tangles*) und sogenannten *coiled bodies* in Oligodendrozyten. Zu diesen Veränderungen kommt es vor allem in der Pars compacta der Substantia nigra, im pallidosubthalamischen Komplex sowie in anderen Hirnregionen. Als Ursache der Erkrankung sind u.a. Mutationen im Tau-Protein beschrieben (1,2). Interessanterweise ist ein vergleichsweise gehäuftes Auftreten von PSP auf der Insel Guadeloupe (französische Antillen) beschrieben. Es wird diskutiert, ob dabei kulturelle Faktoren eine Rolle spielen können (z.B. regelmäßiger Konsum von Kräutertee, hergestellt aus regionalen tropischen Pflanzen, welche u.a. Alkaloidtoxine beinhalten, die den dopaminergen *reuptake* hemmen können) oder ob es spezifische genetische bzw. Umweltfaktoren geben kann, die das Auftreten atypischer Parkinson-Syndrome in dieser Region erklären können (2,22).

1.3.2.4 Diagnose

Die Diagnose einer PSP wird klinisch gestellt. Wichtig sind dabei vor allem die Symptome und der Verlauf. L-Dopa-Test, MRT sowie nuklearmedizinische Verfahren wie z.B. Untersuchung der postsynaptischen D2-Rezeptoren mittels I-123-IBZM-SPECT können die diagnostische Routine unterstützen, wobei eine definitive Diagnose nur histologisch möglich ist (1,2,4).

Die klinischen Leitsymptome sind: vertikale Blickparese und Parkinson-Syndrom. Dabei gilt zu beachten, dass sich die Parkinsonsymptomatik in manchen Punkten entscheidend von dem IPS unterscheidet. Die Betonung liegt beim PSP auf dem axialen Rigor (Betonung des Körperstamms). Die Bradykinese ist symmetrisch und die posturale Instabilität äußert sich mit Gang- und Standunsicherheit mit häufigeren Stürzen, vor allem nach hinten. Ein Ruhetremor ist dagegen sehr selten nachweisbar. Bei der vertikalen Blickparese handelt es sich vor allem um die Parese nach unten. Eine Blickparese nach oben kann im höheren Alter auch unabhängig von einer neurologischen Erkrankung auftreten. Die Blickparese ist klassisches Zeichen einer PSP, tritt aber häufig erst spät im Verlauf der Erkrankung auf. Weitere häufige Symptome sind Dysarthrie und Dysphagie als Zeichen der Pseudobulbärparalyse, pathologisches Weinen und Lachen, Störung der Lidöffnung und des Lidschlusses, weit geöffnete Augen mit sehr seltenem Blinzeln (der „erstaunte“ Gesichtsausdruck), subkortikale Demenz mit u.a. Initiativlosigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Bradyphrenie und Perseveration. Im Spätstadium kommt es zu einer deutlichen Akinese, kompletten vertikalen Ophthalmoplegie, Kontrakturen an den Extremitäten, Schluckstörungen mit Aspiration, zum unkontrollierten Weinen und zur Bettlägerigkeit (1,2).

Nach klinischen Gesichtspunkten lassen sich mindestens drei Phänotypen der PSP (2,4) unterscheiden (Tabelle 1).

Richardson's Syndrom (RS):	posturale Instabilität, Stürze, supranukleäre Blickparese und kognitive Dysfunktion in den ersten 2 Jahren der Erkrankung
PSP-Parkinson-Syndrom (PSP-P):	asymmetrischer Beginn, Tremor oder Extremitätendystonie sowie ein initial positives Ansprechen auf L-Dopa (die Klinik ähnelt in den ersten Jahren dem IPS)
<i>pure akinesia with gait freezing</i> (PAGF):	frühes progredientes <i>Freezing</i> ; vergleichsweise schwächere Ausprägung der Blickparese, des Extremitätenrigors, der Demenz in den ersten 5 Jahren der Erkrankung

Tabelle 1: Phänotypen der PSP (modifiziert nach 2,4).

Für die Diagnose der PSP werden Kriterien herangezogen, die schon im Jahre 1996 nach einer internationalen Konsensuskonferenz festgelegt wurden (23). Diese Kriterien finden sich auch in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (4).

Ähnlich den Diagnosekriterien bei der MSA wird auch hier zwischen einer möglichen, einer wahrscheinlichen und einer definitiven PSP unterschieden (2,4).

Die Voraussetzungen für die Diagnose sind: das Vorliegen einer allmählich progressiven Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr und kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome (2,4). Weitere Kriterien für die Diagnose einer PSP sind ausführlich im Anhang dargestellt (siehe Tabellen 15 und 16 im Anhang).

1.3.2.5 Therapie

Es existiert keine kausale Behandlungsmöglichkeit. Nur ein geringer Anteil der Patienten (ca. 10%) kann in den ersten Jahren eine leichte und kurz anhaltende Besserung der motorischen Symptomatik durch L-Dopa erfahren. In wenigen Fällen kann Amantadin zur leichten Verbesserung der Beschwerden führen. Allerdings beinhalten Dopaminergika und Amantadin ein deutliches Psychoserisiko. Für die Therapie der Affektinkontinenz kann Amitriptylin verwendet werden. Hierbei kann diese Substanz initial zu leichten bis mittelgradigen Verbesserungen auch anderer einzelner Symptome (z.B. der Okulomotoriusstörung) oder des Gesamtbildes führen. Weiterhin kann Coenzym-Q10 (in nanoverkapselter Form) versucht werden (4). Coenzym-Q10 wirkt der schädigenden Wirkung der Komplex-I-Inhibition der Atmungskette entgegen und kann bei wahrscheinlicher PSP, nach 6-wöchiger Behandlung, zu einer Verbesserung des zerebralen Metabolismus und zu einer milden Besserung der klinischen Symptomatik führen (24). Bei fokalen Dystonien kann Botulinum-Toxin A verwendet werden. Im Endstadium steht im Rahmen der palliativen Therapie bei schwerer Dysphagie eine perkutane Gastrostomie als Option zur Verfügung. Weiterhin sollte eine Sturzprophylaxe betrieben werden, die u.a. Hilfsmittel wie Hüftprotektoren und das Tragen von Helmen beinhalten sollte (1,4).

1.3.3 Weitere Formen des atypischen Parkinson-Syndroms

Zu den weiteren Formen des APS gehören Demenz vom Lewy-Körper-Typ und kortikobasale Degeneration (4). Da in die vorliegende Arbeit keine Patienten mit diesen Entitäten eingeschlossen wurden, wird auf eine nähere Erläuterung dieser Erkrankungen verzichtet.

1.4 Zusätzliche Diagnostik von Parkinson-Syndromen

1.4.1 Pharmakologische Untersuchungen

Im Rahmen der Diagnostik wird fakultativ ein L-Dopa-Test bzw. Apomorphintest durchgeführt. Die folgenden Ausführungen stützen sich größtenteils auf die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (4) sowie weitere Quellen (1,2,13). Der L-Dopa-Test wird dem Apomorphintest in den meisten Fällen vorgezogen, weil beim Apomorphintest die Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schläfrigkeit und Erbrechen stärker ausgeprägt sind und dieser Test eine entsprechende Erfahrung des Arztes voraussetzt. Im Folgenden wird zwecks besserer Übersicht vom L-Dopa-Test gesprochen, wobei beide Tests gemeint sind. Zum einen ist ein positiver L-Dopa-Test Teil der bestätigenden Kriterien des IPS, zum anderen wird damit gleichzeitig untersucht, ob die Symptome des Parkinson-Syndroms ein gutes Ansprechen auf eine L-Dopa-Therapie zeigen würden. Der Test kann im Frühstadium der Erkrankung erforderlich werden, vor allem bei unklarer oder atypischer Klinik. Hier empfehlen die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie eine Durchführung des L-Dopa-Tests vor einer funktionellen Bildgebung. Weiterhin kann der Test auch im Verlauf der Erkrankung durchgeführt werden.

Bevor der L-Dopa-Test durchgeführt wird, bedarf es wegen zu erwartender Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen) einer medikamentösen Vorbereitung. Dazu bekommen die Patienten über 24 Stunden vor L-Dopa-Gabe 3x20 mg Domperidon (mindestens aber 30 mg ca. 1 Stunde vor dem Test). Die Patienten müssen nüchtern sein. Die Gabe von L-Dopa mit Decarboxylasehemmer erfolgt peroral. Die Dosis beträgt 200 mg L-Dopa bei neu diagnostizierten Parkinson-Patienten und das 1,5-fache der Morgendosis bei schon vorbehandelten Patienten.

Die Bewertung erfolgt anhand des Teils III der UPDRS vor sowie eine halbe Stunde und eine Stunde nach L-Dopa-Gabe. Bei Fluktuationen sollte die Bewertung zum Zeitpunkt des subjektiv besten „On“ stattfinden. Interessanterweise muss der Tremor auch beim Vorliegen eines IPS nicht unbedingt auf den L-Dopa-Test ansprechen.

Bei der Interpretation wird unterschieden zwischen einer Verbesserung des UPDRS-III-Scores um 20% oder mehr. Der Test kann die klinische Diagnose eines IPS stützen, aber nicht beweisen. Vielmehr kann hier lediglich eine L-Dopa-Sensitivität eines bestimmten Zielsymptoms vorliegen. Sollte aber die Verbesserung des UPDRS-III-Scores mehr als

50% betragen, so wäre mit größter Wahrscheinlichkeit von einem IPS auszugehen. Sollte ein Patient mit einem neu diagnostizierten Parkinson-Syndrom keine Verbesserung der Symptomatik nach L-Dopa-Gabe zeigen, so könnte trotzdem eine länger dauernde Behandlung mit L-Dopa wirksam sein.

Ergänzend soll hier noch erwähnt werden, dass der alternative Apomorphin-Test als Injektion in Testschritten (1,5; 2,5; 3,5 und 5 mg) subcutan verabreicht wird.

1.4.2 Morphologische Bildgebung

Die strukturelle Bildgebung (Computertomographie (CT); Magnetresonanztomographie (MRT)) kann die Diagnose eines IPS nicht direkt erhärten, weil diese Modalitäten beim IPS unauffällig ausfallen. Allerdings wird mindestens eine einmalige bildgebende morphologische Untersuchung empfohlen, um einige Ursachen des sekundären Parkinson-Syndroms auszuschließen sowie ggf. Hinweise auf das Vorliegen von atypischen Parkinson-Syndromen zu liefern (1,4,9). So können morphologisch zerebrale Raumforderungen, ischämische Läsionen, eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, ein Normaldruckhydrozephalus und eine Manganintoxikation nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden.

1.4.2.1 Morphologische Bildgebung bei MSA

Beim klinischen Verdacht auf atypische Parkinson-Syndrome lassen sich unter Umständen morphologisch einige Zeichen finden, die wertvolle differentialdiagnostische Hinweise liefern können.

Die Computertomographie ist bei MSA in den meisten Fällen unauffällig.

In der Magnetresonanztomographie findet sich auf den T1-gewichteten Aufnahmen eine Atrophie des:

- Putamens,
- Pons,
- des mittleren Kleinhirnstiels.

Auf den T2-gewichteten Aufnahmen kann sich eine Signalabschwächung im posterioren Putamen und eine Hyperintensität am Kleinhirnstiel und am Übergang vom Putamen zum Klastrum zeigen (1).

Als Zeichen der Hirnstammatrophie findet sich ein sogenanntes „*Cross-bun Sign*“ („Semmel“-Zeichen) in dem Pons. In der Diffusionswichtung kommen eine Hyperintensität des Putamens sowie Auffälligkeiten im mittleren Kleinhirnstiel zur Darstellung (1,4).

1.4.2.2 Morphologische Bildgebung bei PSP

Im Unterschied zur MSA findet man hier keine Atrophie des Kleinhirns. Die typischen Zeichen im MRT sind im Mittelhirn zu suchen. Der a.p.-Durchmesser des Mittelhirns ist mit unter 15 mm pathologisch vermindert. Man findet eine Verschmälerung des rostralen Mittelhirns, was sich auf den sagittalen Aufnahmen als „Kolibri-Zeichen“ zeigt und eine Verschmälerung der Mittelhirnschenkel, die als sogenanntes „*Mickey-mouse-Zeichen*“ auf den axialen Aufnahmen zur Darstellung kommen. Bei Mittelhirnatrophie sind Cisterna interpeduncularis und die Cisterna magna erweitert. Der 3. Ventrikel ist vergrößert. Weiterhin ist auch eine leichte kortikale Atrophie mit frontotemporaler Betonung beschrieben (1,2,4).

1.4.2.3 Transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms

Die transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms ist ein weiteres bildmorphologisches Verfahren, was Hinweise liefern kann, die bei der Differenzierung zwischen IPS und APS helfen können. Bei dem IPS findet sich bei den meisten Betroffenen eine Hyperechogenität der Substantia nigra, die bereits in der Frühphase erkannt werden kann. Bei Patienten mit MSA oder PSP ist eher eine normale Echogenität der Substantia nigra zu erwarten, wobei eine Hyperechogenität dieser Struktur bei einzelnen Patienten auch beschrieben ist. Bei MSA und PSP sind im transkraniellen Ultraschall eine Hyperechogenität im Nucleus lenticiformis und bei PSP zusätzlich eine Erweiterung des 3. Ventrikels beschrieben (4,25). Allerdings ist die transkranielle Sonographie nicht bei allen Patienten durchführbar (26).

1.4.3 Neurophysiologische Untersuchungen

Unter neurophysiologischen Untersuchungen versteht man Verfahren wie die transkranielle Magnetstimulation, Posturographie und Ganganalyse, Elektromyographie, Elektroenzephalographie, evozierte Potentiale sowie die sympathische Hautantwort. Allerdings spielen solche Untersuchungen nur eine untergeordnete Rolle in der Differentialdiagnostik des Parkinson-Syndroms (1,4,27).

1.4.4 Olfaktorische Testung

Pathologische Ergebnisse in quantitativen Riechtests finden sich bei ca. 90% der IPS-Patienten und gelten als ein frühes Zeichen der Erkrankung. Die MSA-Patienten werden erst im Verlauf der Erkrankung hyposmisch. Bei PSP bleibt eine normale Riechfunktion erhalten (4,27).

1.4.5 Weitere Methoden

Im Rahmen der Diagnostik von Parkinson-Syndromen können weiterhin eine autonome Testung (MSA) (4,27), eine Polysomnographie (IPS oder MSA), eine quantitative Tremormessung und z.B. die Bestimmung der Kolontransitzeit (IPS) durchgeführt werden (4).

1.5 Nuklearmedizinische Verfahren

1.5.1 I-123-FP-CIT-SPECT

[123I]-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane (I-123-FP-CIT; FP-CIT) von *GE Healthcare* (DaTSCAN®) ist ein etabliertes Radiopharmakon in der bildgebenden Diagnostik des Parkinson-Syndroms (28–30).

FP-CIT ist ein Cocainanalogon, das an die präsynaptischen Dopamintransporter bindet und auf diese Weise eine Aussage über die Integrität des dopaminergen Systems liefern kann (29,31–33). Dopamintransporter sind für die Wiederaufnahme des Dopamins aus dem synaptischen Spalt verantwortlich (28). Bei den neurodegenerativen Erkrankungen kommt es zu einer Degeneration der dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra und infolgedessen zu einer Abnahme des Dopamins im Striatum und einem entsprechenden Verlust an Dopamintransportern (33). Der Vorgänger des FP-CIT war ein mit I-123 markierter Tracer mit der Bezeichnung beta-CIT. Der große Nachteil dieses Tracers war eine langsame Kinetik mit einer adäquaten striatalen Speicherung zwischen 20 bis 30 Stunden nach Injektion, was zur Entwicklung von FP-CIT, einem Radiopharmakon mit deutlich besseren Eigenschaften, führte (33,34). Booij et al. zeigten in einer der ersten Studien an Menschen, dass sich die zerebrale Anreicherung von FP-CIT vor allem im Striatum konzentrierte und dass es bei der Anwendung des Tracers zu keinen pharmakologischen Effekten kam. Anhand seiner Eigenschaften zeigte sich FP-CIT als geeignet für die klinische Anwendung

mit SPECT-Technik (34). Ähnlich dem Dopamin wird FP-CIT durch einen aktiven Transport aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Axon befördert (29).

Eine Untersuchung mittels FP-CIT-SPECT ist indiziert in der Abgrenzung der neurodegenerativen Parkinson-Syndromen (IPS, MSA, PSP) vom essentiellen Tremor (ET), in der Diagnostik eines IPS im Frühstadium sowie in der Abschätzung des Schweregrades der Neurodegeneration und in der Abgrenzung einer Demenz vom Lewy-Körper-Typ von anderen Demenzformen (28,35,36).

Im Vorfeld der Diagnostik mittels FP-CIT-SPECT ist zu beachten, dass eine Reihe von Substanzen die striatale FP-CIT-Anreicherung beeinflussen kann und deswegen diese ausreichend lange vor der Untersuchung abgesetzt werden sollten (empfohlen werden fünf biologische Halbwertszeiten) (28). Die striatale FP-CIT-Anreicherung wird reduziert durch Kokain, Amphetamin, Ephedrin, Modafinil, Antidepressiva wie Bupropion, Opioide wie Fentanyl, Parasympatholytika wie Benztropin (andere Anticholinergika können aber zu einer erhöhten FP-CIT-Bindung führen) und Anästhetika wie Ketamin. Die FP-CIT-Bindung wird erhöht durch Adrenalinagonisten wie Norepinephrin (28). Keinen relevanten Einfluss auf die FP-CIT-Speicherung haben Antiparkinsonmedikamente wie Levodopa, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und NMDA-Antagonisten (28). Auch Beta-Blocker (Metoprolol, Propranolol) und das Antiepileptikum Primidon müssen nicht abgesetzt werden (4).

1.5.2 I-123-IBZM-SPECT

[123I]-(S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-benzamide (I-123-IBZM; IBZM) von *GE Healthcare* erlaubt eine bildgebende Untersuchung der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren und ist ein etabliertes Radiopharmakon in der Differenzierung des idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen Parkinson-Syndromen wie MSA und PSP (29,37).

IBZM ist ein Dopamin-D2-Rezeptor Antagonist (38,39), der neben D2-Rezeptoren auch an sogenannte D2-ähnliche Rezeptoren, das heißt an D2, D3 und D4-Rezeptoren, binden kann (37,40). Der Tracer speichert sich spezifisch und mit hoher Konzentration in den Basalganglien, während sich im zerebralen Kortex und Cerebellum nur eine leichte Tracerspeicherung mit einer signifikanten Auswaschrage zeigt (37–40). Ein pharmakologischer Effekt an D2-ähnlichen Rezeptoren ist nicht zu erwarten (39).

Neben der Hauptindikation für IBZM, die in der Diagnostik der Parkinson-Syndrome liegt, gibt es auch seltenere Indikationen, wo die Untersuchung der Dopaminrezeptordichte wichtig sein kann. Dazu gehört z.B. die Chorea Huntington, bei der auf diese Weise das Ausmaß der Degeneration von postsynaptischen D2-Rezeptoren untersucht werden könnte (37,39) oder Morbus Wilson, wo die spezifische IBZM-Speicherung mit der Schwere der neurologischen Symptome korreliert und so das Ausmaß der neurologischen Schädigung abgeschätzt werden könnte (37,38).

Eine Untersuchung mittels IBZM-SPECT erfordert eine entsprechende Medikamentenanamnese, weil eine Vielzahl von neurotrophen Medikamenten an den D2-Rezeptor bindet und so die Aufnahme von IBZM beeinflussen kann. Dazu gehören Dopaminagonisten, Neuroleptika, Metoclopramid, Calciumantagonisten (Cinnarizin und Flunarizin), Amphetamin und Methylphenidat. Diese Medikamente müssen vor der geplanten Untersuchung ausreichend lange abgesetzt werden. Die L-DOPA-Therapie kann dagegen fortgesetzt werden (29,37).

1.5.3 I-123-MIBG Szintigraphie (Herz)

I-123-Metaiodobenzylguanidin (I-123-MIBG; MIBG) ist ein etabliertes Radiopharmakon in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen (41).

Eine breite Verwendung findet MIBG zudem in der Diagnostik (Staging, follow-up) von neuroendokrinen Tumoren wie Neuroblastomen, Phäochromozytomen (42,43). Weiterhin kann MIBG in der szintigraphischen Diagnostik von Paragangliomen, Karzinoiden, medullären Schilddrüsenkarzinomen, Merkelzelltumoren und MEN2-Syndromen angewandt werden (29,43). Bei inoperablen Phäochromozytomen, einem Neuroblastom im Stadium III-IV sowie bei inoperablen Paragangliomen, Karzinoiden und bei einem inoperablen Rezidiv oder Metastasen eines medullären Schilddrüsenkarzinoms kann eine Indikation für die Therapie mit I-131-MIBG gegeben sein (29,44).

Als Derivat des antihypertensiven adrenergen Neuronenblockers Guanethidin wird MIBG zu den Noradrenalinanaloga gezählt. Ähnlich dem Noradrenalin wird MIBG über einen aktiven, sättigbaren Mechanismus in die postganglionären präsynaptischen adrenergen Zellen aufgenommen und dort vesikulär gespeichert. Diesen Mechanismus bezeichnet man als den Uptake 1 (29,42,45). Somit kann mit diesem Tracer die Aktivität der postganglionären sympathischen Neurone untersucht werden (30,46).

Beim IPS kommt es zu einem Verlust der postganglionären sympathischen Innervation des Herzens (42). Eine Untersuchung mittels MIBG-(Herz)-Szintigraphie kann somit eine relevante kardiale MIBG-Minderspeicherung zeigen (42,46,47). Bei atypischen Parkinson-Syndromen kommen ebenfalls Störungen der kardialen Sympathikus-Innervation vor, diese sind aber im typischen Fall zentral und nicht postganglionär lokalisiert (48).

1.6 Einschränkungen der Diagnostik von Parkinson-Syndromen

IPS und APS (z.B. MSA, PSP) unterscheiden sich u.a. im Verlauf, Prognose und Therapiemöglichkeiten (1–4,9,19,21). Die Diagnose wird bei Parkinson-Syndromen schwerpunktmäßig klinisch gestellt. Zu diesem Zweck existiert eine Reihe von diagnostischen Kriterien (1,4,11,12). Trotzdem bleibt eine gute Differenzierung zwischen den PS, insbesondere in den frühen Stadien der Erkrankungen, allein anhand von Anamnese und der klinisch-neurologischen Untersuchung schwierig (11,25,49,50). Einige weitere diagnostische Möglichkeiten, wie bildgebenden Verfahren, neurophysiologischen Untersuchungen und pharmakologischen Tests, können bei der Unterscheidung der Entitäten hilfreich sein (4). Allerdings tragen solche Verfahren nur einen ergänzenden Charakter, in dem sie die sonst klinisch gestellte Diagnose unterstützen (1,2,4).

Nuklearmedizinische Verfahren wie FP-CIT-, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie sind in der Diagnostik von PS etabliert (28,29,37,41,51). Als Einzelverfahren haben aber auch diese funktionellen Methoden Einschränkungen in der Differenzierung zwischen APS und IPS (7,8,51–53).

Deswegen sind unterschiedliche Vorschläge gemacht worden, einige etablierte nuklearmedizinische Untersuchungen zu kombinieren (6–8).

2 Ziele der Arbeit

In der Vorarbeit, die in unserem Institut durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass durch eine multidimensionale, logische Verknüpfung der Ergebnisse von FP-CIT-, IBZM- und MIBG-Szintigraphien die Trennschärfe in der Differenzierung zwischen idiopathischem Parkinson-Syndrom und atypischen Parkinson-Syndromen gegenüber den Einzelverfahren signifikant verbessert werden kann (8). In die damalige Studie wurden retrospektiv 48 Patienten eingeschlossen, die zwischen Oktober 2005 und Oktober 2007 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht wurden. In der vorliegenden Arbeit will ich prüfen, ob dieser Zugewinn an einem größeren, unabhängigen Patientenkollektiv reproduzierbar ist. Dazu werden Bilddaten von Patienten, die in der Zeit nach Oktober 2007 aus klinischer Indikation mit den oben genannten nuklearmedizinischen Verfahren untersucht wurden, erneut geblindet ausgewertet, wie in der Vorstudie beschrieben und unter Anwendung der in der Vorarbeit ermittelten Kombination von Cut-off-Werten als IPS oder APS klassifiziert. Die Ergebnisse der Auswertung werden dann mit den Ergebnissen der Einzelverfahren und der klinisch-neurologischen Diagnose verglichen.

3 Material und Methoden

Die Durchführung und Auswertung der szintigraphischen Untersuchungen erfolgte wie in der Studie von Südmeyer M, Antke C et al. beschrieben (8). Der grundsätzliche Unterschied besteht in der prospektiven Anwendung der in der Vorarbeit vorgeschlagenen optimalen Cut-off-Werte. Die Rekonstruktion der Rohdaten, die weitere Bildverarbeitung und ROI-Auswertung erfolgten mit den gleichen Methoden, die auch bei der Vorarbeit verwendet wurden, was sich zum Teil von den Methoden in der klinischen Routine unterscheidet. Dieses methodische Vorgehen und die Tatsache, dass Patientenstudien pseudonymisiert ausgewertet wurden, so dass der Auswerter bis zum Abschluss der Bearbeitung der Aufnahmen nicht in Kenntnis der einzelnen endgültigen Diagnosen war, macht die vorliegende Arbeit zu einer verblindeten prospektiven Studie.

3.1 Patienten

Die Arbeit mit Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Studiennummer 2883 (Amendment vom 12.03.2014) genehmigt.

Für die vorliegende Studie wurden alle Patienten identifiziert, die zwischen November 2007 und April 2012 nach klinischer Indikation sowohl FP-CIT-SPECT-Aufnahmen, als auch IBZM-SPECT-Aufnahmen und MIBG-Szintigraphien zur weiteren Abklärung des Parkinson-Syndroms erhalten hatten und bei denen im weiteren Verlauf in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf die abschließende Diagnose eines IPS oder eines APS gestellt wurde. Es gibt keine Überschneidungen mit dem Patientenkollektiv, das von Südmeyer et al. in der Vorstudie (8) untersucht wurde (Untersuchungen von 10/2005 bis 10/2007). Da nach April 2012 die szintigraphischen Untersuchungen an einer anderen Gammakamera durchgeführt wurden, wurden die Daten späterer Untersuchungen nicht in die Studie einbezogen.

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten mit einem symptomatischen Parkinson-Syndrom, vaskuläre zerebrale Läsionen,

- kardiale Vorerkrankungen (z.B. KHK, Herzinsuffizienz, Z.n. Myokardinfarkt, Herzklappenfehler),
- Diabetes mellitus, bekannte Polyneuropathie,
- Demenz,
- Einnahme von Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva (8).

Maßgeblich für die neurologisch gestellte Abschlussdiagnose waren die klinisch-neurologische Untersuchung, Ergebnisse der relevanten radiologischen Bildgebung und die der *follow-up*-Untersuchungen.

Zu der üblichen diagnostischen Routine beim Parkinson-Syndrom, die bei den vorliegenden Patienten im unterschiedlichen Umfang während der klinischen Vorstellung in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) erfolgte, gehören die klinisch-neurologische Untersuchung, relevante Laboruntersuchungen sowie Kernspintomographie des Schädels (cMRT). Die klinisch-neurologische Untersuchung beinhaltet eine krankheitsspezifische gezielte Anamnese, einen neurologischen Untersuchungsbefund (mit u.a. Feststellung des Hirnnervenstatus, Untersuchung der Motorik, des Gangbildes, der posturalen Instabilität mittels des *Pull*-Tests, der Sehnenreflexe und der Pyramidenbahnzeichen) und einen neuropsychologischen Untersuchungsbefund (z.B. *Mattis dementia rating scale*, je nach Untersucher unterschiedlich). Weiterhin erfolgte bei vielen Patienten aus dem vorliegenden Kollektiv folgende Zusatzdiagnostik: L-Dopa-Test, Bestimmung der Schwere der Erkrankung mittels UPDRS (4,18), EEG, Messung der motorisch evozierten und der somatosensorisch evozierten Potentiale, Neurographie/Elektromyographie, extrakranielle Doppler-Duplex-Sonographie, transkranielle Sonographie, Langzeitblutdruckmessung und Routinelaboruntersuchungen mit u.a. Bestimmung der Elektrolyte, der Schilddrüsen-, Leber- und Nierenparameter sowie des Coeruloplasmins (4).

Des Weiteren erhielten die Patienten nach klinischer Indikation szintigraphische Untersuchungen (in der Regel im Zeitraum zwischen der ersten und der dritten Vorstellung in der Neurologischen Klinik des UKD).

Die nuklearmedizinische Diagnostik wurde nach geltenden Standards, in Anlehnung an die Leitlinien der *European Association of Nuclear Medicine* (28,37,45) und die deutschen Leitlinien (54) durchgeführt.

Im Rahmen der klinischen Routine wird in der Nuklearmedizinischen Ambulanz des UKD generell schon bei der Terminvergabe oder spätestens während der Anamnese darauf geachtet, dass keine Faktoren vorliegen, die die geplante funktionelle Bildgebung negativ beeinflussen könnten.

Bei der Untersuchung der präsynaptischen Dopamintransporter mittels FP-CIT-SPECT müssen bestimmte Substanzen ausreichend lange (z.B. fünf biologische Halbwertzeiten) vor dem geplanten Untersuchungstermin abgesetzt werden, um eine negative Beeinflussung der FP-CIT-Bindung auszuschließen. Zu diesen Substanzen gehören u.a. Kokain, Amphetamin, Bupropion, Mazindol, Methylphenidat, Selektive-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Norpseudoephedrin, Opioide (z.B. Fentanyl), Anästhetika wie Ketamin und Isoflurane (28,54). Die Parkinsonmedikamente wie L-Dopa, Amantadin, Selegilin, haben keine wesentlichen Wechselwirkungen mit FP-CIT und müssen deswegen nicht abgesetzt werden (28).

Die Darstellung der postsynaptischen D2-Rezeptoren mittels IBZM-SPECT kann durch Substanzen negativ beeinflusst werden, die die IBZM-Bindung reduzieren. Deswegen sollten u.a. Neuroleptika (z.B. Haloperidol) sowie Dopaminagonisten (z.B. Bromocriptin, Pergolid) in der klinischen Routine ausreichend lange vor der Untersuchung abgesetzt werden. L-Dopa führt dagegen nicht zu einer nennenswerten Interaktion. Allerdings wird empfohlen die Untersuchung während des „Off“-Zustandes durchzuführen (37,54). L-Dopa wurde deshalb am Untersuchungstag pausiert. Patienten mit bekannter Neuroleptikaeinnahme wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Zwischen FP-CIT-SPECT- und IBZM-SPECT-Messungen lagen mind. 3 Tage ($6,1 \pm 3,1$ Tage), zwischen FP-CIT-SPECT- und MIBG-Messungen mind. 2 Tage ($5,8 \pm 3,9$ Tage) und schließlich zwischen IBZM-SPECT- und MIBG-Messungen ebenfalls mind. 2 Tage ($5,9 \pm 3,3$ Tage).

Bei der MIBG-Szintigraphie des Herzens ist zu beachten, dass vorbestehende kardiale Erkrankungen zu falsch positiven Ergebnissen im Sinne von nicht Parkinson-Syndrom-abhängigen MIBG-Minderspeicherungen führen können (42,45). Deswegen wurden Patienten mit Erkrankungen wie Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit (evtl. mit Herzinfarktanamnese) und Herzinsuffizienz von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Material

Die Aufnahmen (Rohdaten) der entsprechenden 76 Patientenstudien (je 76 Untersuchungen mit FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie des Herzens) lagen in archivierter Form auf den Speicherbändern vor.

3.3 Methoden

Im ersten Schritt wurden die Patientenstudien von den Speicherbändern auf die Festplatte des Auswerterechners geladen. Die Datenrekonstruktion erfolgte standardisiert mit den auch in der Vorstudie verwendeten Parametern auf der zur Doppelkopf-Gammakamera (PRISM 2000 von Philips) gehörenden Auswertestation mit der *Software* Odyssee-FX.

Die Patientenstudien wurden seinerzeit mit der Gammakamera PRISM 2000 aufgenommen.

3.3.1 Patientenvorbereitung und Bildakquisition

Die Akquisition der Aufnahmen erfolgte bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten im Rahmen der klinischen Routine und wird hier erwähnt, um den gesamten Ablauf von Bildentstehung über die Auswertung bis zur Ergebnisanalyse zu veranschaulichen.

Die Untersuchungsdurchführung erfolgte entsprechend den zum Akquisitionszeitpunkt geltenden internen standardisierten Durchführungsanweisungen (*standard operating procedures (SOPs)*). Innerhalb des genannten Zeitraums gab es keine Änderung dieser Standards, ebenso gab es keine Veränderung gegenüber den Akquisitionsparametern, die in der Vorstudie verwendet wurden.

Etwa 30 Minuten vor Injektion der Radiopharmaka bekamen die Patienten 30 Tropfen Irenat (Natriumperchlorat), um die Strahlenexposition der Schilddrüse aufgrund von freiem I-123 zu minimieren.

3.3.1.1 I-123-FP-CIT-SPECT

Die Injektion des Radiopharmakons [123I]-N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane (FP-CIT) von *GE Healthcare* erfolgte in einer Dosis von durchschnittlich $186,97 \pm 10,04$ MBq intravenös, als langsamer Bolus (über ca. 20-30 sec.). Die Akquisition wurde 4 Stunden nach Injektion des Radiopharmakons an der Zweikopf-Gammakamera (PRISM 2000) gestartet.

Die verwendeten Akquisitionsparameter lauteten wie folgt:

- LEHR-PAR-Kollimator
- Tischhöhe – 15,0 cm, Abstand der Messköpfe 20,0 cm
- Matrix 128x128
- Winkelgröße 180°
- Winkelschritte 3°; 60 Schritte pro Messkopf
- *Peak* 159 keV
- Energiefensterbreite: 20%
- Energiefensterbreite des *Scatter*-Fensters: 20%
- *Peak* des *Scatter*-Fensters: 124,3 keV.

3.3.1.2 I-123-IBZM-SPECT

Das Radiopharmakon I-123-Iodobenzamid (I-123-IBZM, Iolopride) von GE *Healthcare* wurde in einer durchschnittlichen Dosis von $185,82 \pm 4,76$ MBq als langsamer Bolus intravenös injiziert. Die Aufnahmen wurden 1,5 h nach Injektion an der Zweikopf-Gammakamera (PRISM 2000) gestartet. Die verwendeten Akquisitionsparameter entsprachen denen des FP-CIT-SPECT.

3.3.1.3 I-123-MIBG-Szintigraphie

Die langsame Injektion des Radiopharmazeutikums I-123-Metaiodobenzylguanidin (MIBG) von GE *Healthcare* erfolgte mit einer durchschnittlichen Dosis von $110,37 \pm 10,53$ MBq. Fünf Minuten (frühe Aufnahmen) und 4 Stunden (späte Aufnahmen) nach Injektion des *Tracers* wurden planare Aufnahmen des Thorax von ventral und dorsal gemacht (Dauer 5 Minuten, Matrix 128x128). Unmittelbar vor oder direkt nach den späten Aufnahmen wurde im Rahmen der klinischen Routine ein SPECT des Thorax durchgeführt, was eine bessere Beurteilbarkeit der Aufnahmen in Bezug auf die regionale Verteilung des *Tracers* im Myokard erlaubt. Fokale Minderanreicherungen im linksventrikulären Myokard wären als Hinweis auf stattgehabte Herzerkrankungen zu sehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die frühen und die späten planaren Aufnahmen ausgewertet. Analog der Vorarbeit wurden die dort vorgeschlagenen optimalen Cut-off-Werte an den späten planaren Aufnahmen überprüft.

3.3.2 Rekonstruktion der Hirn-SPECT-Aufnahmen

Bevor die SPECT-Aufnahmen interpretiert und quantifiziert werden können, müssen die Rohdaten über mehrere Schritte rekonstruiert werden. Um den Vorgang zu vereinfachen, wurde seinerzeit eine festgelegte Abfolge von Auswerteschritten in Form von „Makros“ im Programm Odyssee-FX erstellt.

Die Arbeit mit den SPECT-Aufnahmen begann mit der Festlegung der Rekonstruktionsgrenzen, wobei der festgelegte Diameter von 25,6 cm nicht geändert werden durfte. Sowohl die eigentlichen Aufnahmen (im *Photoppeak* gemessen) als auch der zugehörige *Scatter-File* (Verteilung der Streustrahlung) wurden unter Verwendung der Methode der gefilterten Rückprojektion (28) rekonstruiert. Danach erfolgte automatisch eine Skalierung des rekonstruierten *Scatter-Files* mit dem Faktor 0,5. Anschließend wurde von den rekonstruierten SPECT-Aufnahmen der skalierte *Scatter-File* subtrahiert. Die so entstandenen Bild-daten wurden im nächsten Schritt mit *Low Pass-Filter* 7. Ordnung und einem *Cut-off* von 0,2 gefiltert. Danach wurde die Schwächungskorrektur nach Chang durchgeführt (55). Dieser Schritt ist erforderlich, da die aus dem Untersuchungsbereich (Gehirn) emittierte Strahlung, abhängig von der Lokalisation, unterschiedlich stark durch das Gewebe abgeschwächt wird. So würden ohne die Schwächungskorrektur die Zählimpulse aus dem Bereich der Basalganglien fälschlicherweise zu niedrig ausfallen (56). Zur Durchführung der Schwächungskorrektur nach Chang wurden bei unseren Patientenstudien halbautomatisch ellipsoidförmige *regions of interest* (ROIs) um die Konturen des Kopfes gelegt und bei Bedarf manuell an die Kopfkonturen angepasst. Anschließend wurde die eigentliche Schwächungskorrektur nach Chang mit einem Schwächungskoeffizienten von 0,1 durchgeführt. Die so entstandenen Bilder wurden in Originalausrichtung abgespeichert (Abb. 1).

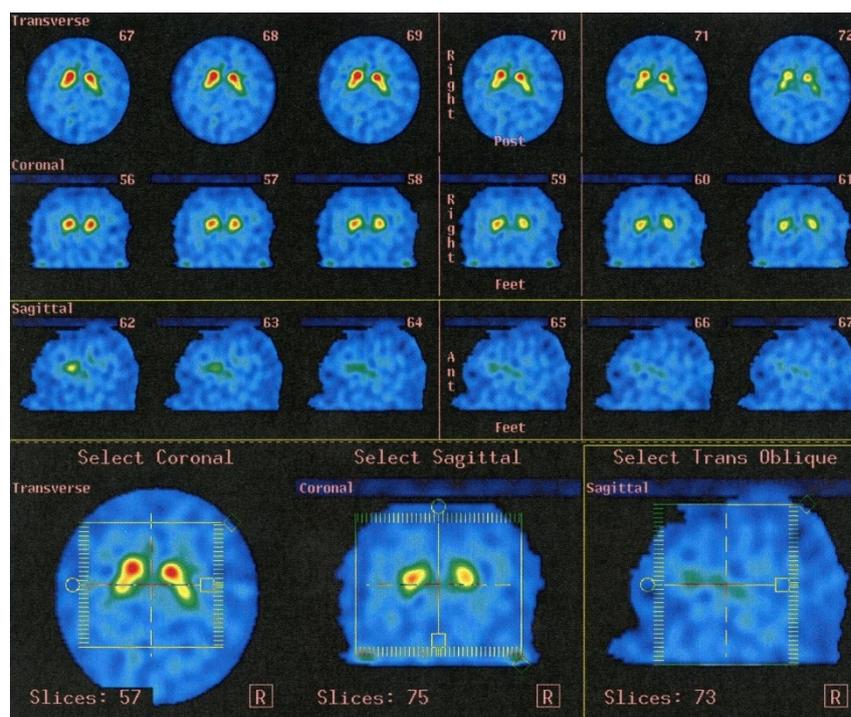


Abb. 1: I-123-FP-CIT-SPECT-Aufnahmen. Abspeicherung in Originalausrichtung nach erfolgter Rekonstruktion.

3.3.3 Pseudonymisierung und Auswertung der Aufnahmen

Für die weitere Bearbeitung wurden für die jeweiligen Patienten die Bilddaten der rekonstruierten SPECT-Aufnahmen und der planaren MIBG-Aufnahmen (Früh- und Spätaufnahmen) auf eine „Sun“-Workstation übertragen (*Sun Ultra 1 S Bus*). Der Zugriff auf den „Sun“-Rechner und seine Programmfensterverwaltung erfolgten über einen *Windows*-Rechner mit Hilfe des Programms *X-Win32* (*Micro X-Win32; Ver. 3.4.1; Serial #:50 Range:1-50 von StarNet Communications Corp.; Copyright 1992-1997*). Vor dem Datentransfer auf die „Sun“-Workstation wurden alle Aufnahmen auf einem *Windows*-Rechner pseudonymisiert. Dafür wurden die ersten drei Ziffer der klinischen Identifikationsnummer sowie je die zwei ersten Buchstaben des Nach- und Vornamens verwendet (z.B. 650kogu).

Die Bearbeitung der *RAW*-Daten geschah mit dem Programm *MPI-tool* (*V3.29; 02.10.2001*). Die rekonstruierten SPECT-Aufnahmen wurden in *ECAT 7* - Format umgewandelt. Dann wurden für die Hirn-SPECTs aller Patientenstudien MRT-basierte *templates* (Schablonen) erstellt, in denen sogenannte *regions of interest* (ROIs; fest definierte Bereiche, in denen die Zählrate gemessen wird) im Bereich der Basalganglien und des Okzipitallappens fest vordefiniert waren. Das *MRT-template* selbst bestand aus einem MRT-Bild von einem als Standard definierten Gehirn und den dazugehörigen anatomisch am MRT

orientierten ROIs für die Basalganglien und den Okzipitallappen mit ihrer fest definierten Größe und anatomischer Beziehung zu den entsprechenden Regionen (Abb. 2). Auch die zusätzlichen Hintergrund-ROIs (siehe unten) waren fest definiert. Das MRT-*template* entsprach dem aus der Vorarbeit (8).

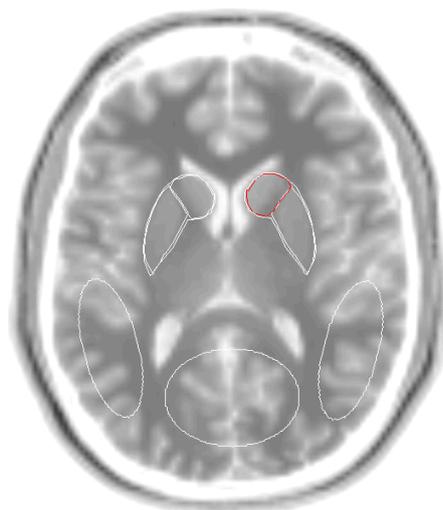


Abb. 2: MRT-*template*. Das MRT-*template* besteht aus einem MRT-Bild von einem als Standard definierten Gehirn und den dazugehörigen anatomisch am MRT orientierten ROIs für die Basalganglien, den Okzipitallappen und Hintergrund-ROIs (jeweils rechts bzw. links von der ROI für den Okzipitallappen). Alle ROIs haben eine fest definierte Größe und anatomische Beziehung zu den o.g. Regionen (8).

Diese Schablone wurde, wie im Folgenden beschrieben, manuell mit den Hirn-SPECTs fusioniert. Dazu wurde das MRT-*template* in das Programmfenster geladen (*Image 1*). In das *Image 2* wurde jeweils das FP-CIT-SPECT geladen (Fabskalierung „Sokoloff“) und in das *Image 3* jeweils das IBZM-SPECT (Farbskalierung „Hot metal“). Das auf diese Weise entstandene Gesamt-*template* wurde jeweils als „*protocol file*“ abgespeichert. Danach erfolgte die Fusion der SPECT-Aufnahmen mit dem MRT-*template*. Die SPECT-Aufnahmen wurden durch Verschiebung in allen 3 Ebenen (transversal, koronal, sagittal) sowie Rotation an das MRT-*template* angepasst und somit anatomisch möglichst genau ausgerichtet. Dabei sollte das Striatum weder verkippt noch zur Seite gedreht erscheinen. Auf eine möglichst deckungsgleiche Fusion mit dem MRT im Bereich der Basalganglien und des Okzipitalkortex wurde ein besonderer Wert gelegt. Es erfolgte keine Größenänderung der Bild Datensätze und keine nicht lineare Transformation, wie Dehnung oder Biegung (Abb. 3). Danach wurden transversale Schnitte mit einer Schichtdicke von 2 mm (entsprechend 1 Pixel) erstellt. Die fertigen Fusionen wurden als „*protocol file*“ aber mit dem Präfix „*fused*“ gespeichert. Anschließend wurden mit dem *MPI-tool* die ROI-Ergebnisse (Zählraten) für Striatum beidseits, N. caudatus beidseits, Putamen beidseits, den okzipitalen Kortex, die Hintergrund-ROI rechts (ROI-Lokalisation anatomisch rechts von der ROI für den ok-

zipitalen Kortex) und die Hintergrund-ROI links (ROI-Lokalisation anatomisch links von der ROI für den okzipitalen Kortex) extrahiert und als eine tabellarische Textdatei (.txt) gespeichert.

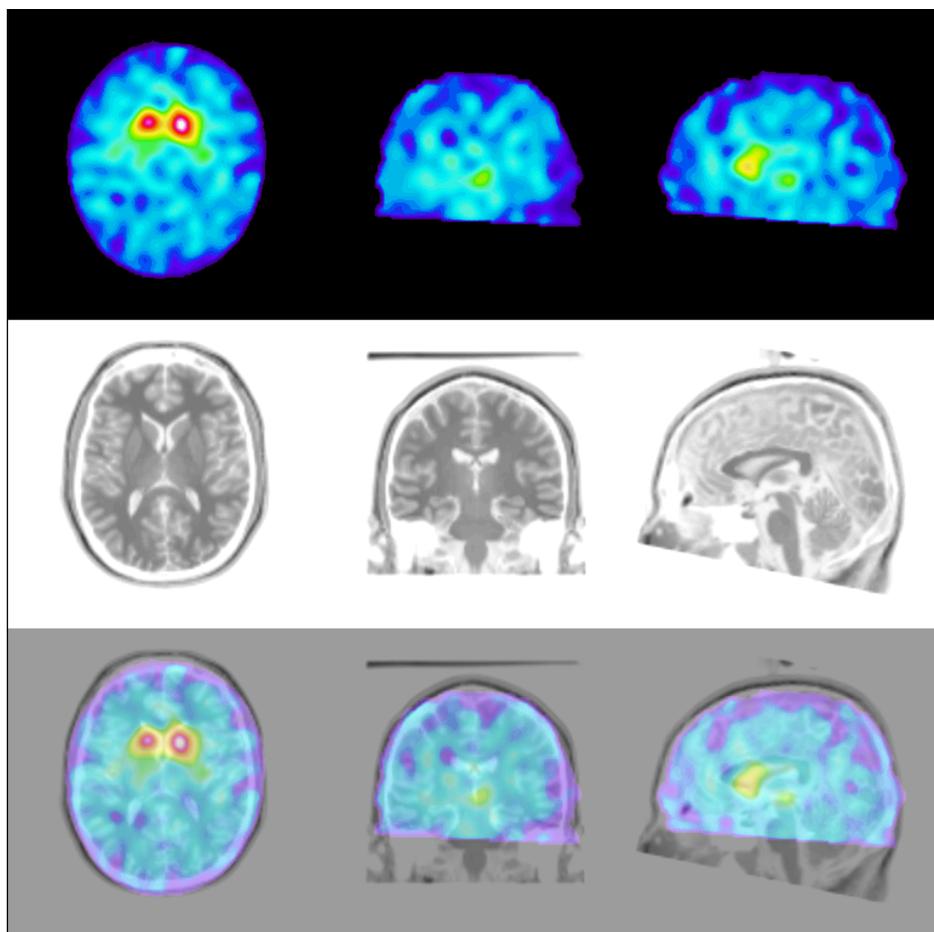


Abb. 3: FP-CIT-SPECT-Aufnahmen nach Fusion mit dem MRT-*template*. Die obere Bildreihe stellt die FP-CIT-SPECT-Aufnahmen in Farbskalierung „Sokoloff“ dar. In der mittleren Bildreihe findet sich das MRT-*template*. Die untere Bildreihe zeigt die fertige Fusion des FP-CIT-SPECT mit dem MRT-*template*.

Für die Auswertung der MIBG-Aufnahmen wurde, ebenfalls wie in der Vorstudie, mit dem *MPI-tool* eine Schablone mit ROIs für das Mediastinum und das Herz erstellt (Abb. 4). Im Unterschied zu den SPECT-Aufnahmen war hier nur die Größe der ROIs vordefiniert. Ansonsten wurden die ROIs manuell, orientiert an der individuellen Anatomie, im Bereich des Herzens und entsprechend im Bereich des Mediastinums platziert. Die extrahierten ROI-Ergebnisse (Zählraten) für das Mediastinum und das Herz wurden auch als eine tabellarische Textdatei (.txt) gespeichert.

Anschließend wurden die so gewonnenen Textdateien auf einem *Windows*-Rechner in ein Tabellenkalkulationsprogramm (*OpenOffice 4.0.1*) importiert.

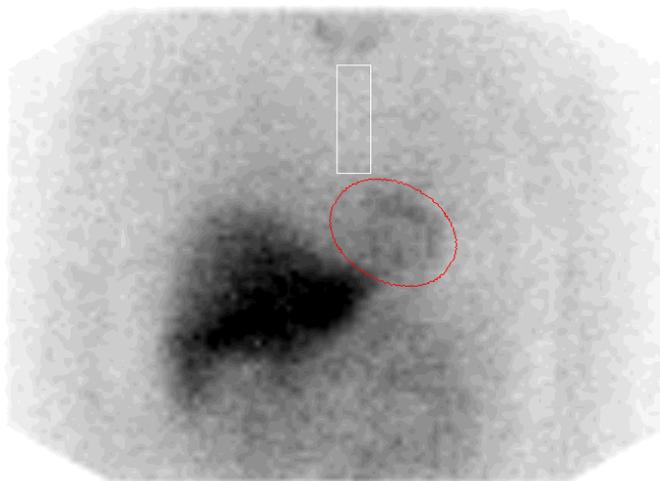


Abb. 4: Schablone für die MIBG-Aufnahmen. In der Abbildung wurde die Schablone bereits auf eine originale MIBG-Aufnahme angewandt. Die ROIs mit der vordefinierten Größe wurden, entsprechend der individuellen Anatomie, im Mediastinum und über dem Herzen platziert.

Für die weitere Bearbeitung der ROI-Ergebnisse wurde ein neues Tabellenblatt im Programm *Microsoft Excel 2010* erstellt. Hier wurden den pseudonymisierten Patienten die Ergebnisse der verschiedenen ROI-Auswertungen (FP-CIT, IBZM, späte planare MIBG-Aufnahmen) zugeordnet. Die anschließenden Berechnungen wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms *Microsoft Excel 2010* durchgeführt.

Für die Auswertung der FP-CIT- und IBZM-SPECT-Untersuchungen wurde die mittlere Zählrate des okzipitalen Kortex (*Kortex mean*) nach der Formel berechnet: (Zählrate im okzipitalen Kortex * Anzahl der jeweiligen Pixel + Zählrate in der Hintergrund-ROI rechts * Anzahl der jeweiligen Pixel + Zählrate in der Hintergrund-ROI links * Anzahl der jeweiligen Pixel) geteilt durch die Gesamtanzahl der Pixel in diesen ROIs. Danach wurden Quotienten Striatum rechts zu *Kortex mean* und Striatum links zu *Kortex mean* jeweils nach der Formel (Zählrate im jeweiligen Striatum durch die mittlere Zählrate des okzipitalen Kortex [*Kortex mean*]) als ein semiquantitatives Maß für die striatale Transporterdichte (Bindungsquotient) gebildet.

Bei den MIBG-Untersuchungen wurden Quotienten Herz zu Mediastinum gebildet, was ein semiquantitatives Maß für die sympathische Innervation des Herzen darstellt.

Die so gewonnenen Bindungsquotienten wurden in einem weiteren Tabellenblatt, nach Untersuchungsmodalitäten unterteilt, nebeneinander dargestellt.

Als Nächstes wurden die pseudonymisierten Patienten auf Grund der so berechneten Ergebnisse der drei Untersuchungsmethoden unter Anwendung der in der Vorarbeit ermittel-

ten Cut-off-Werte (8) als idiopathisches Parkinson-Syndrom bzw. atypisches Parkinson-Syndrom klassifiziert.

Das Klassifizierungskriterium für ein APS war dementsprechend, dass die rein auf die nuklearmedizinische Bildgebung gestützte Diagnose APS gestellt wurde, wenn die errechneten Bindungsquotienten mindestens zwei der drei folgenden Kriterien erfüllten:

- $FP-CIT < 2,10$
- $IBZM \leq 1,46$
- $MIBG \text{ (Herz)} > 1,43 \text{ (8)}$

Bei den SPECT-Untersuchungen des Gehirns lagen Bindungsquotienten für jede Seite (rechts, links) vor. Während in der Ausgangsstudie jeweils der Quotient der Seite kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperhälfte betrachtet wurde, wurde aktuell, wegen der Verblindung des Auswerters gegen alle klinischen Informationen, jeweils die Seite mit dem geringeren Bindungsquotienten als Vergleichswert für die o.g. Cut-off-Werte genommen.

Nach anschließender Entblindung wurde die so ausschließlich aus den Ergebnissen der nuklearmedizinischen Bildgebung gewonnene Klassifizierung der abschließenden klinisch-neurologischen Einstufung der Patienten gegenübergestellt.

3.3.4 Statistische Analyse

Die Patienten mit korrekter Einstufung als „APS“ wurden als richtig positiv (RP) und die Patienten mit richtiger Differenzierung als „nicht APS“ als richtig negativ (RN) definiert. Die Patienten mit falscher Zuordnung als „nicht APS“ wurden als falsch negativ (FN) und entsprechend die mit nicht korrekter Klassifizierung als „APS“ als falsch positiv (FP) definiert. Als Goldstandard galt die abschließende klinisch-neurologische Diagnose. Anschließend wurden die Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPV), negativer prädiktiver Wert (NPV) und Test *accuracy* (TA) berechnet.

Die Berechnungen erfolgten mit der Tabellenkalkulation *Microsoft Excel* 2010 nach folgenden Formeln:

- Sensitivität: $100 * RP / (RP + FN)$
- Spezifität: $100 * RN / (RN + FP)$
- PPV: $RP * 100 / (RP + FP)$
- NPV: $RN * 100 / (RN + FN)$
- TA: $(RP + RN) / (RP + FN + RN + FP)$.

Weiterhin wurde überprüft, wie gut die o.g. nuklearmedizinischen Verfahren bei einzelner, nicht kombinierter Anwendung ein APS von einem IPS differenziert hätten. Dafür wurden ROC-Analysen (*Receiver Operating Characteristic*) für die Ergebnisse der einzelnen Verfahren durchgeführt (57). Die ROC-Analyse erfolgte mit dem Programm *MedCalc* (Version 13). In ein entsprechendes Tabellenblatt wurden für die Einzelverfahren die jeweils errechneten Bindungsquotienten sowie die klinisch-neurologische Diagnose aller Patienten eingetragen. Die Diagnose APS wurde als „1“, die Diagnose IPS als „0“ definiert. Die Berechnung der Sensitivität und Spezifität für alle möglichen Cut-off-Werte, die Erstellung der ROC-Kurven und die Berechnung der AUC (*area under the curve*) wurden automatisch vom Programm durchgeführt (Einstellungen für den „*standard error*“ - DeLong et al., 1988 und für „*95% Confidence interval*“ - *binomial exact*).

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse präsentiert. Der zweiseitige t-Test für unverbundene Stichproben wurde mit dem Programm *MedCalc* (Version 13) berechnet.

4.1 Patienten

Die gestellten Diagnosen waren IPS (48 Patienten; 13 weiblich (w) / 35 männlich (m); mittleres Alter $60,79 \pm 10,73$ Jahre), Multisystematrophie (18 Patienten; 7 w / 11 m; mittleres Alter $64,61 \pm 6,55$ Jahre) und progressive supranukleäre Blickparese (10 Patienten; 4 w / 6 m; mittleres Alter $70,7 \pm 2,63$ Jahre). Multisystematrophie und progressive supranukleäre Blickparese werden für die folgenden Auswertungen als atypische Parkinson-Syndrome (APS) zusammengefasst.

Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der molekularen Bildgebung betrug bei den IPS-Patienten $7,5 \pm 4,0$ Jahre und bei den APS-Patienten $4,4 \pm 2,8$ Jahre. Die Erkrankungsschwere lag während der Initialdiagnostik (UPDRS Teil III in Off-Zustand) bei den IPS-Patienten bei $32,5 \pm 14,8$ und bei den APS-Patienten bei $21,8 \pm 18,3$. Die klinischen Nachfolgeuntersuchungen erfolgten (Stand Juni 2016) bei den IPS-Patienten für $64,5 \pm 28,4$ Monate und bei den APS-Patienten für $19,8 \pm 20,5$ Monate. Da aber die klinischen Daten retrospektiv erhoben wurden, waren die Angaben zu den o.g. Punkten nicht für alle Patienten vollständig.

4.2 Bindungsquotienten

Beim verblindeten Studiendesign war die klinische Lateralisation dem Auswerter nicht bekannt, so dass bei den SPECT-Untersuchungen für die weiteren Berechnungen jeweils der niedrigere Bindungsquotient beider Hemisphären berücksichtigt wurde.

4.2.1 I-123-FP-CIT-SPECT

Bei dem FP-CIT-SPECT betrug der mittlere Bindungsquotient (Standardabweichung jeweils in Klammern) für APS-Patienten $1,71 (\pm 0,40)$ und für IPS-Patienten $2,04 (\pm 0,35)$. Die Bindungsquotienten waren beim APS signifikant niedriger als beim IPS ($P = 0,0004$,

zweiseitiger t-Test für unverbundene Stichproben). Die Tabellen 2 und 3 sowie die Abbildung 5 geben eine Übersicht über die Bindungsquotienten.

FP-CIT-SPECT	Mittlere Bindungsquotienten (Striatum/okzipitaler Kortex [mean]) ± Standardabweichung	
	rechts	links
IPS n= 48	2,17 ± 0,50	2,21 ± 0,41
APS (gesamt) n= 28	1,80 ± 0,47	1,80 ± 0,44
MSA n= 18	1,87 ± 0,51	1,88 ± 0,48
PSP n= 10	1,69 ± 0,38	1,67 ± 0,33
Alle Patienten n= 76	2,04 ± 0,52	2,06 ± 0,47

Tabelle 2: Striatale Bindungsquotienten beim FP-CIT-SPECT, Seitenvergleich.

FP-CIT-SPECT	Mittlere Bindungsquotienten (Striatum/okzipitaler Kortex [mean]) ± Standardabweichung
	jeweils niedrigerer Bindungsquotient von beiden Seiten
IPS n= 48	2,04 ± 0,35
APS (gesamt) n= 28	1,71 ± 0,40
MSA n= 18	1,76 ± 0,43
PSP n= 10	1,62 ± 0,32
Alle Patienten n= 76	1,92 ± 0,40

Tabelle 3: Striatale Bindungsquotienten beim FP-CIT-SPECT, jeweils niedrigerer Quotient von beiden Seiten.

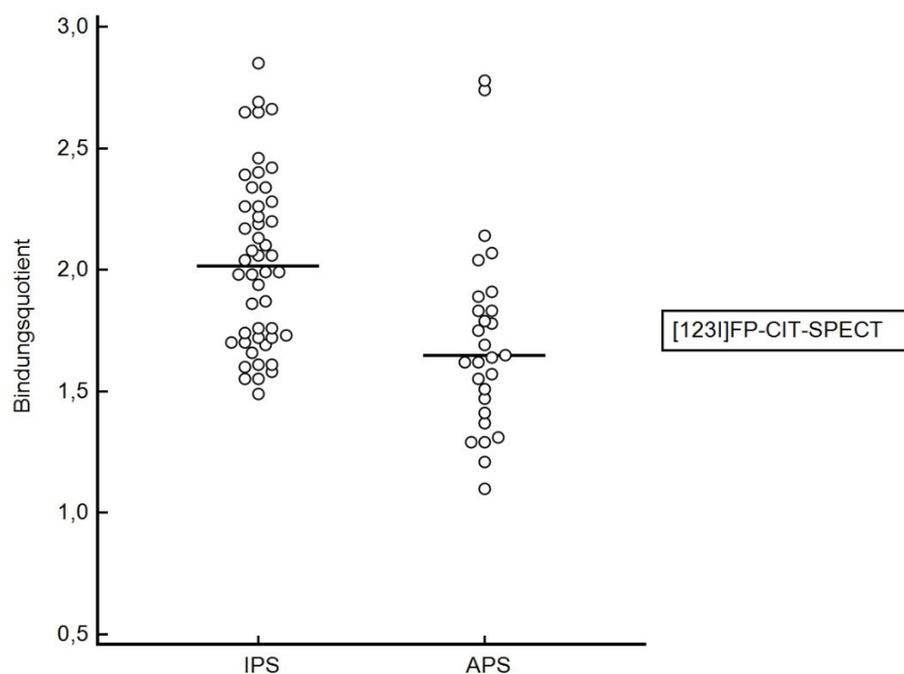


Abb. 5: Scatterpot der striatalen Bindungsquotienten beim FP-CIT-SPECT (Angabe des jeweils niedrigeren Bindungsquotienten). Die horizontalen Balken entsprechen dem Median.

4.2.2 I-123-IBZM-SPECT

Beim IBZM-SPECT waren die mittleren Bindungsquotienten bei APS-Patienten signifikant niedriger als bei IPS-Patienten (APS $1,46 (\pm 0,15)$; IPS $1,63 (\pm 0,13)$; $P < 0,0001$, zweiseitiger t-Test für unverbundene Stichproben). Eine ausführliche Übersicht zeigen die Tabellen 4 und 5 sowie die Abbildung 6.

IBZM-SPECT	Mittlere Bindungsquotienten (Striatum/okzipitaler Kortex [mean]) \pm Standardabweichung	
	rechts	links
IPS n= 48	$1,68 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,14$
APS (gesamt) n= 28	$1,51 \pm 0,16$	$1,49 \pm 0,15$
MSA n= 18	$1,50 \pm 0,18$	$1,47 \pm 0,18$
PSP n= 10	$1,54 \pm 0,13$	$1,52 \pm 0,07$
Alle Patienten n= 76	$1,62 \pm 0,16$	$1,60 \pm 0,17$

Tabelle 4: Bindungsquotienten beim IBZM-SPECT, Seitenvergleich.

IBZM-SPECT	Mittlere Bindungsquotienten (Striatum/okzipitaler Kortex [mean]) \pm Standardabweichung
	jeweils niedrigerer Bindungsquotient von beiden Seiten
IPS n= 48	1,63 \pm 0,13
APS (gesamt) n= 28	1,46 \pm 0,15
MSA n= 18	1,44 \pm 0,18
PSP n= 10	1,48 \pm 0,09
Alle Patienten n= 76	1,57 \pm 0,16

Tabelle 5: Bindungsquotienten beim IBZM-SPECT, jeweils niedrigerer Quotient von beiden Seiten.

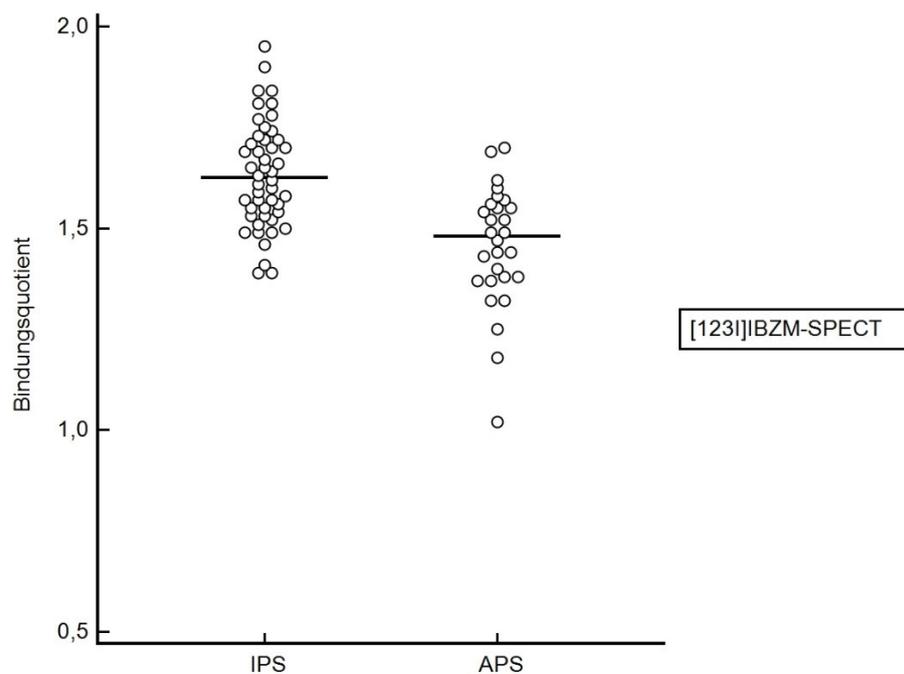


Abb. 6: Scatterpot der striatalen Bindungsquotienten beim IBZM-SPECT (Angabe des jeweils niedrigeren Bindungsquotienten). Die horizontalen Balken entsprechen dem Median.

4.2.3 I-123-MIBG Szintigraphie (Herz)

Bei der MIBG-Szintigraphie waren die Bindungsquotienten beim APS mit $1,56 (\pm 0,25)$ signifikant höher als bei Patienten mit IPS ($1,41 (\pm 0,29)$; $P = 0,0236$, zweiseitiger t-Test für unverbundene Stichproben). Siehe Tabelle 6 und Abb. 7.

MIBG-Szintigraphie	Mittlere Bindungsquotienten (Herz zu Mediastinum) \pm Standardabweichung
IPS n= 48	$1,41 \pm 0,29$
APS (gesamt) n= 28	$1,56 \pm 0,25$
MSA n= 18	$1,61 \pm 0,25$
PSP n= 10	$1,47 \pm 0,23$
Alle Patienten n= 76	$1,46 \pm 0,28$

Tabelle 6: Bindungsquotienten bei der MIBG-Szintigraphie.

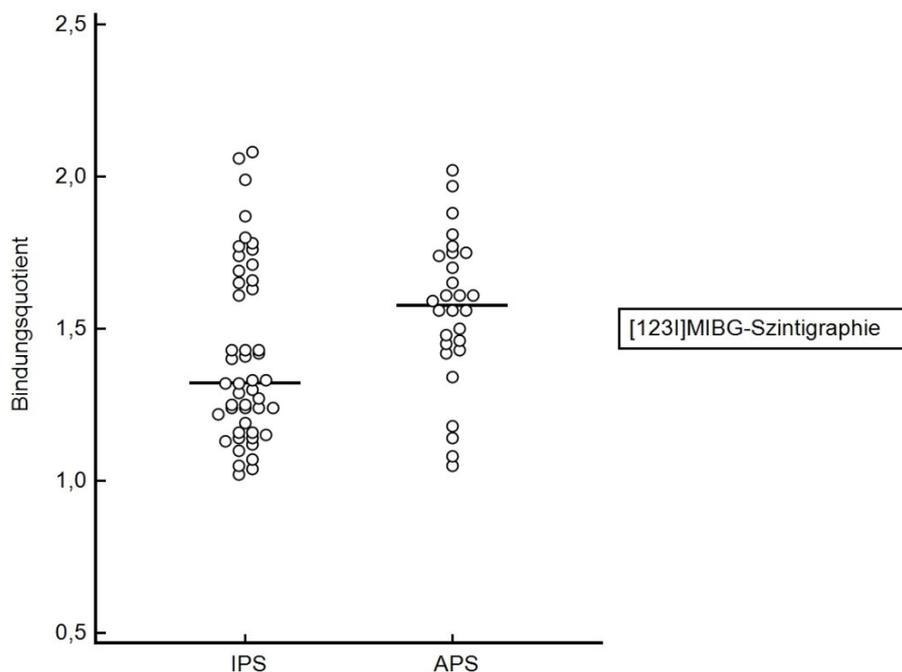


Abb. 7: Scatterplot der striatalen Bindungsquotienten bei der MIBG-Szintigraphie. Die horizontalen Balken entsprechen dem Median.

4.3 Zuordnung zu einer Entität anhand von Bindungsquotienten

Ein wichtiges Kriterium für die Klassifizierung als APS war, dass mindestens zwei von drei Untersuchungsmodalitäten den in der Vorstudie vorgeschlagenen Cut-off-Werten entsprachen. Die Tabelle 7 bietet eine Übersicht über die klinischen Patientendaten und die nuklearmedizinische Zuordnung zu einer Entität.

Pat.	Klinische Diagnose	w/m	Alter (in Jahren)	Niedrigster Bindungsquotient	Niedrigster Bindungsquotient	Bindungsquotient	Zuordnung IPS/APS
				FP-CIT	IBZM	MIBG	
1	IPS	w	65	2,17	1,61	1,61	IPS
2	PSP	m	74	1,29	1,55	1,56	APS
3	IPS	m	54	1,98	1,56	1,14	IPS
4	PSP	w	68	1,89	1,52	1,65	APS
5	IPS	m	65	2,26	1,70	1,69	IPS
6	IPS	m	50	1,86	1,65	1,87	APS
7	MSA	m	63	1,75	1,37	1,50	APS
8	MSA	w	59	1,29	1,18	1,75	APS
9	IPS	m	65	2,26	1,60	1,78	IPS
10	MSA	m	61	2,07	1,32	1,88	APS
11	IPS	w	59	2,42	1,81	1,33	IPS
12	IPS	m	76	1,87	1,55	1,10	IPS
13	PSP	m	72	1,47	1,52	1,08	IPS
14	IPS	w	67	1,72	1,41	1,42	APS
15	IPS	m	43	2,65	1,78	1,77	IPS
16	MSA	m	70	1,62	1,38	1,81	APS
17	IPS	m	58	1,99	1,81	1,33	IPS
18	MSA	m	56	1,64	1,55	1,42	IPS
19	IPS	w	44	2,28	1,65	1,99	IPS
20	MSA	w	84	1,78	1,69	1,56	APS
21	MSA	w	66	1,37	1,49	1,46	APS
22	IPS	m	52	1,74	1,84	1,29	IPS
23	IPS	m	66	1,70	1,55	1,80	APS
24	IPS	w	57	2,13	1,39	1,40	IPS
25	PSP	m	69	1,10	1,44	1,61	APS
26	MSA	m	66	2,14	1,32	1,75	APS
27	MSA	m	61	1,21	1,02	1,14	APS
28	IPS	m	59	1,66	1,54	1,22	IPS
29	MSA	m	68	1,65	1,40	1,18	APS
30	IPS	m	69	1,55	1,84	1,05	IPS
31	IPS	w	71	2,69	1,67	1,27	IPS
32	PSP	m	71	1,31	1,56	1,56	APS
33	IPS	m	62	2,04	1,74	1,25	IPS
34	IPS	m	35	2,06	1,73	1,66	APS
35	IPS	m	50	1,60	1,72	1,43	IPS
36	IPS	m	73	1,99	1,75	1,15	IPS
37	IPS	m	69	1,94	1,90	1,30	IPS
38	MSA	w	63	1,41	1,70	1,48	APS

39	MSA	m	66	1,69	1,58	1,61	APS
40	IPS	w	78	1,72	1,77	1,24	IPS
41	PSP	w	76	1,79	1,57	1,43	IPS
42	PSP	w	69	2,04	1,43	1,05	APS
43	IPS	m	59	2,06	1,69	1,71	APS
44	PSP	m	70	1,57	1,25	1,45	APS
45	IPS	m	72	1,76	1,52	1,25	IPS
46	IPS	w	71	1,58	1,39	1,07	APS
47	IPS	m	71	2,40	1,69	1,32	IPS
48	MSA	m	58	2,78	1,62	1,61	IPS
49	IPS	m	64	1,69	1,62	1,04	IPS
50	IPS	m	65	1,70	1,49	1,43	IPS
51	IPS	m	54	1,73	1,53	1,41	IPS
52	IPS	w	60	2,66	1,70	1,43	IPS
53	IPS	m	76	1,61	1,64	1,24	IPS
54	IPS	w	54	2,19	1,59	1,02	IPS
55	IPS	m	59	2,08	1,49	1,24	IPS
56	IPS	m	40	2,85	1,95	2,08	IPS
57	IPS	m	70	1,98	1,57	1,12	IPS
58	IPS	m	65	2,10	1,46	1,24	IPS
59	IPS	m	40	2,22	1,66	2,06	IPS
60	IPS	m	61	2,34	1,58	1,76	IPS
61	MSA	w	67	1,83	1,54	1,70	APS
62	MSA	w	70	1,62	1,38	2,02	APS
63	MSA	w	55	2,74	1,44	1,74	APS
64	IPS	m	43	2,34	1,72	1,74	IPS
65	MSA	m	65	1,51	1,37	1,97	APS
66	PSP	w	68	1,83	1,49	1,77	APS
67	IPS	m	71	2,39	1,57	1,32	IPS
68	IPS	w	65	2,46	1,57	1,16	IPS
69	IPS	m	68	1,76	1,63	1,16	IPS
70	IPS	m	50	1,49	1,49	1,14	IPS
71	IPS	w	64	2,65	1,51	1,63	IPS
72	MSA	m	65	1,55	1,60	1,34	IPS
73	IPS	m	73	2,20	1,53	1,19	IPS
74	PSP	m	70	1,91	1,47	1,59	APS
75	IPS	w	46	1,55	1,50	1,65	APS
76	IPS	m	70	1,61	1,71	1,13	IPS

Tabelle 7: Klinische Patientendaten und nuklearmedizinische Zuordnung zu einer Entität. In dieser Tabelle sind die klinischen Patientendaten und die entsprechenden Bindungsquotienten für die jeweiligen Verfahren aufgelistet. Zwecks einer besseren Übersicht sind die Bindungsquotienten hier gerundet angegeben. Die Berechnungen erfolgten mit nicht gerundeten Bindungsquotienten. Weiterhin findet sich in der Spalte „Zuordnung IPS/APS“ jeweils die Zuordnung zu einer Entität bei Anwendung der in der Vorstudie vorgeschlagenen Cut-off-Werten. „w“ steht für weiblich; „m“ steht für männlich.

Von den insgesamt 76 Patientenstudien wurde dieses Kriterium in 30 Fällen (39%) erfüllt. Dabei entsprachen in 8 Fällen (11%) alle drei Untersuchungsmodalitäten den Cut-off-Werten.

Bei 38 Patientenstudien (50%) entsprach nur eine Modalität den vorgegeben Cut-off-Werten, wobei dies in den meisten Fällen der FP-CIT-SPECT (25 Studien (33%)) war.

Die MIBG-Szintigraphie passte als Einzige Modalität in 11 Fällen (14%) und IBZM-SPECT in lediglich zwei Fällen (3%) zu den o.g. Cut-off-Werten.

Bei insgesamt 8 Patientenstudien (11%) gab es überhaupt keine Übereinstimmung mit den vorgegeben Cut-off-Werten.

Insgesamt wurden 30 Patienten anhand der in der Vorstudie vorgeschlagenen Kombination von Cut-off-Werten als APS klassifiziert.

Nach Entblindung errechneten sich für die funktionelle Zuordnung als atypisches Parkinson-Syndrom 23 richtig Positive, 5 falsch Negative, 41 richtig Negative und 7 falsch Positive (siehe Tabelle 8).

Diagnose APS		Diagnose nicht APS (also IPS)	
richtig Positive	falsch Negative	richtig Negative	falsch Positive
23	5	41	7

Tabelle 8: Vierfeldertafel. Als „positiv“ gilt die Differenzierung als APS und als „negativ“ als IPS.

Somit gelingt die funktionelle Abgrenzung eines APS von IPS bei Anwendung der in der Vorstudie vorgeschlagenen Cut-off-Werten mit einer Sensitivität von 82,1% und einer Spezifität von 85,4%. Der positive prädiktive Wert (PPV) beträgt 76,7% und der negative prädiktive Wert (NPV) 89,1%. Die Test *accuracy* liegt bei 84,0% (Tabelle 9).

Cut-off-Werte (bei mind. 2 von 3 Untersuchungsmodalitäten)	Diagnose APS	
		FP-CIT < 2,10 IBZM ≤ 1,46 MIBG-Szintigraphie > 1,43
	Sensitivität (%)	82,1
	Spezifität (%)	85,4
	PPV (%)	76,7
	NPV (%)	89,1
	TA (%)	84,0

Tabelle 9: Statistische Parameter für die Diagnose APS unter prospektiver Anwendung der von Südmeier M, Antke C et al. (8) vorgeschlagenen Kombination von Cut-off-Werten.

4.4 ROC-Analyse

Um zu überprüfen, wie gut man atypische Parkinson-Syndrome vom idiopathischen Parkinson-Syndrom bei optimaler Nutzung der Einzelverfahren differenziert hätte, wurden mit dem Programm MedCalc (Version 13) ROC-Analysen durchgeführt und ROC-Kurven erstellt. Dadurch konnte retrospektiv der für das jeweilige Einzelverfahren beste Cut-off-Wert sowie die resultierende Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Auf der X-Achse befindet sich die Rate der falsch Positiven (1-Spezifität) und auf der Y-Achse die Rate der

richtig Positiven (Sensitivität). Der Punkt, der sich am nächsten zu der linken oberen Ecke der ROC-Kurve befindet, entspricht einem Cut-off-Wert, der bei diesem Patientenkollektiv am besten APS von IPS differenziert hätte. Die Fläche unter der ROC-Kurve (*AUC: area under the curve*) gibt die diagnostische Güte des jeweiligen Verfahrens an (Abb. 8 - Abb. 10).

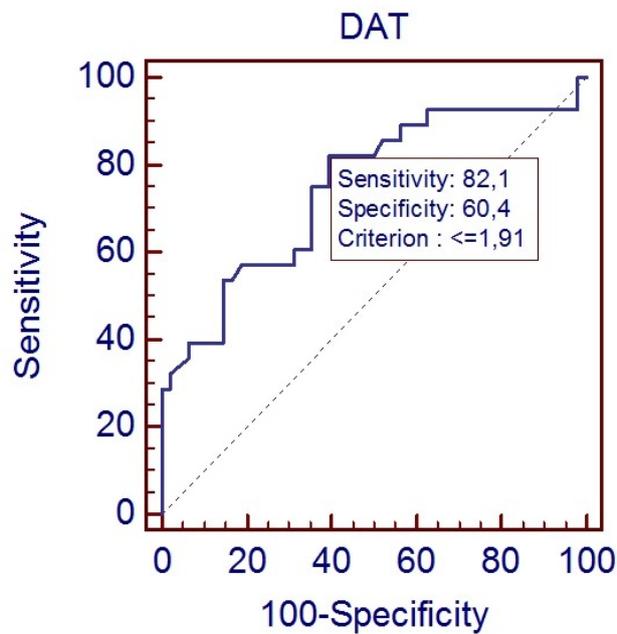


Abb. 8: ROC-Analyse von FP-CIT-SPECT. Eingetragen ist der retrospektiv festgestellte Cut-off-Wert, mit dem sich mittels FP-CIT als Einzelverfahren die beste diagnostische Trennschärfe in Differenzierung eines APS von IPS erreichen ließe. Weiterhin Angabe der entsprechenden Sensitivität und Spezifität.

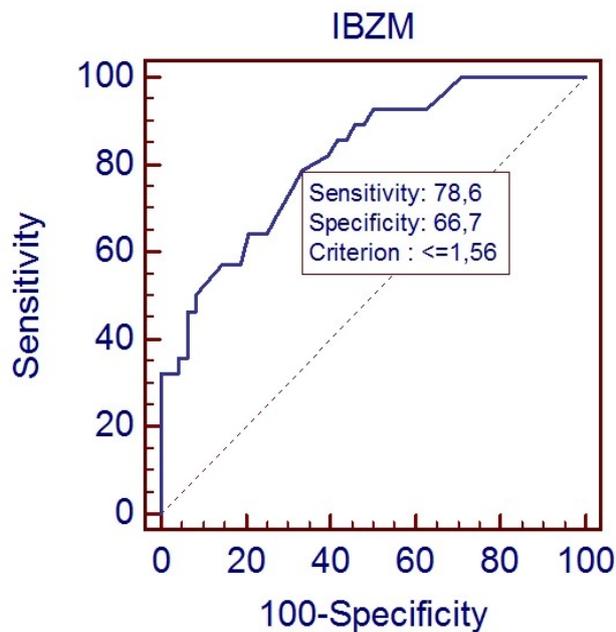


Abb. 9: ROC-Analyse von IBZM-SPECT. Eingetragen ist der retrospektiv festgestellte Cut-off-Wert, mit dem sich mittels IBZM als Einzelverfahren die beste diagnostische Trennschärfe in Differenzierung eines APS von IPS erreichen ließe. Weiterhin Angabe der entsprechenden Sensitivität und Spezifität.

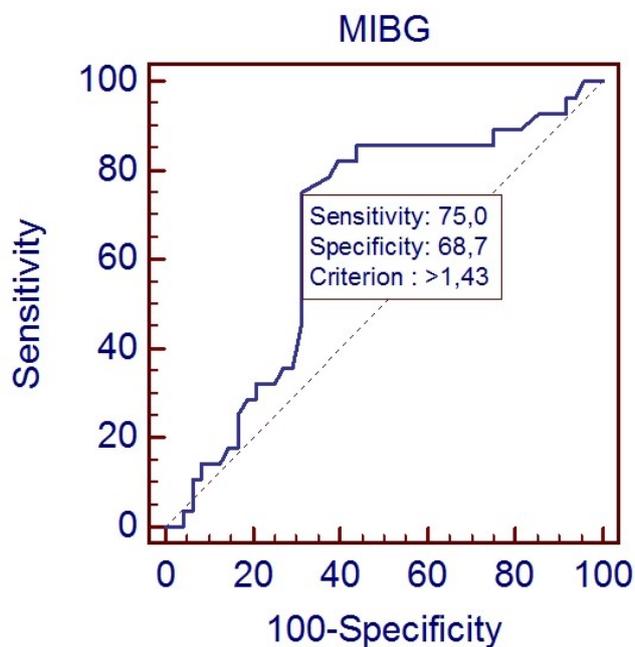


Abb. 10: ROC-Analyse von MIBG-Szintigraphie. Eingetragen ist der retrospektiv festgestellte Cut-off-Wert, mit dem sich mittels MIBG (Herz) als Einzelverfahren die beste diagnostische Trennschärfe in Differenzierung eines APS von IPS erreichen ließe. Weiterhin Angabe der entsprechenden Sensitivität und Spezifität.

Mit dem FP-CIT als Einzelverfahren hätte man die besten Ergebnisse mit dem Cut-off-Wert $\leq 1,91$ erzielt (Sensitivität 82,1%; Spezifität 60,4%; AUC 0,748).

IBZM wäre bei einem Cut-off-Wert von $\leq 1,56$ am aussagekräftigsten (Sensitivität 78,6%; Spezifität 66,7%; AUC 0,816).

Die MIBG-Szintigraphie hätte am besten bei einem Cut-off-Wert von $> 1,43$ funktioniert (Sensitivität 75,0%; Spezifität 68,7%; AUC 0,665).

Mit der Tabellenkalkulation *Microsoft Excel 2010* wurden zusätzlich unter Anwendung der für das jeweilige Einzelverfahren optimalen Cut-off-Werte der PPV, NPV und die TA berechnet.

Die Tabelle 10 vergleicht die retrospektiv optimierten Einzelverfahren mit der prospektiven Anwendung der in der Vorarbeit vorgeschlagenen Kombination von Cut-off-Werten.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	TA (%)
FP-CIT Cut-off-Wert $\leq 1,91$	82,1	60,4	54,8	85,3	68,0
IBZM Cut-off-Wert von $\leq 1,56$	78,6	66,7	57,9	84,2	71,0
MIBG Cut-off-Wert von $> 1,43$	75,0	68,7	58,3	82,5	71,0
Kombination der Verfahren mind. 2 von 3 entsprechen FP-CIT $< 2,10$ IBZM $\leq 1,46$ MIBG-Szintigraphie $> 1,43$	82,1	85,4	76,7	89,1	84,0

Tabelle 10: Vergleich der Einzelverfahren nach ROC-Optimierung mit der kombinierten Anwendung der in der Vorarbeit vorgeschlagenen Cut-off-Werte. Die ersten drei Zeilen geben je die Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und TA für einen entsprechend optimierten Cut-off-Wert an. Die letzte Zeile stellt demgegenüber die Ergebnisse der prospektiven Anwendung der in der Vorstudie vorgeschlagenen Cut-off-Werte dar.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die von Südmeyer et al. herausgearbeitete beste logische Kombination von bestimmten Cut-off-Werten der nuklearmedizinischen Verfahren FP-CIT-, IBZM-SPECT sowie der MIBG-Szintigraphie die Trennschärfe zwischen IPS und atypischen Parkinson-Syndromen gegenüber den Einzelverfahren signifikant verbessern kann (8). Dazu wurden die Bilddaten eines größeren, unabhängigen Patientenkollektivs nach gleicher Methodik wie in der o.g. Vorarbeit erneut, geblindet ausgewertet und unter Anwendung der dort vorgeschlagenen Kombination von Cut-off-Werten als IPS oder APS klassifiziert. Die nuklearmedizinische Zuordnung zu einer Krankheitsentität wurde jeweils mit der klinisch-neurologischen Diagnose verglichen.

Die Überlegung die Verfahren zu kombinieren ergibt sich aus den nicht zufriedenstellenden Ergebnissen der Einzelverfahren in Abgrenzung zwischen APS und IPS (7,47,52,53,58).

In der nuklearmedizinischen Diagnostik des Parkinson-Syndroms sind FP-CIT-, IBZM-SPECT sowie die MIBG-Szintigraphie etabliert (30,41,59).

5.1 I-123-FP-CIT-SPECT

FP-CIT-SPECT ist ein etabliertes Verfahren zur Evaluation der Integrität des dopaminergen Systems und somit in der Diagnostik des Parkinson-Syndroms. Als Kokainanalogon bindet der Tracer an die präsynaptischen Dopamintransporter, die ihrerseits infolge einer Degeneration der dopaminproduzierenden Zellen in der Substantia nigra verloren gehen (28–33).

Pirker et al. haben untersucht, ob die Bildgebung der präsynaptischen Dopamintransporter (mittels beta-CIT; Vorgänger des FP-CIT (33,34)) die Unterscheidung zwischen IPS und APS unterstützen kann (52). Es gab u.a. keine signifikanten Unterschiede in der striatalen Tracerbindung zwischen IPS, MSA und PSP. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe war das Verhältnis Nucleus caudatus zu Putamen bei den Patienten mit IPS vergleichsweise am stärksten reduziert. Das veranlasste die Autoren zu der Annahme, dass es bei IPS vorrangig zur Abnahme der Dopamintransporter im Putamen kommt. Allerdings haben auch MSA- und PSP-Patienten ein reduziertes Verhältnis des Nucleus caudatus zu Putamen gezeigt,

wobei sich hier eher eine diffuse Abnahme der Tracerspeicherung zeigte. Bei den IPS-Patienten gab es eine signifikante Korrelation zwischen der striatalen Tracerspeicherung auf der einen Seite und dem Erkrankungsstadium sowie der Erkrankungsdauer auf der anderen Seite. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Bildgebung der präsynaptischen Dopamintransporter nicht zwischen IPS, MSA, PSP und CBD unterscheiden kann. Allerdings wurde die Möglichkeit eine neurodegenerative Ursache des Parkinson-Syndroms zu beweisen oder auszuschließen insgesamt für die Diagnostik als wichtig befunden (52).

Marek et al. berichten, dass man mittels einer Bildgebung der präsynaptischen Dopamintransporter einen Progress der striatalen Degeneration der dopaminergen Neurone quantifizieren kann. Bei Patienten mit IPS betrug der Verlust an striataler beta-CIT-Aufnahme 11% pro Jahr und bei den gesunden Kontrollen ca. 0,8% pro Jahr (60).

In einer frühen Studie zu FP-CIT-SPECT konnte gezeigt werden, dass der Tracer die Diagnostik des Parkinson-Syndroms in klinisch unklaren Fällen unterstützen kann. In allen Fällen, in denen nach einem durchschnittlich 3-jährigen klinischen *follow-up* ein präsynaptisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, konnte im Vorfeld mittels FP-CIT-SPECT eine Degeneration der dopaminergen Neurone festgestellt werden. Daraus ergab sich ein sehr hoher positiver prädiktiver Wert für FP-CIT-SPECT in Bezug auf den Nachweis einer neurodegenerativen Genese eines klinischen Parkinson-Syndroms (31).

In einer großen Multizenterstudie haben Benamer et al. untersucht wie gut man mittels einer visuellen Beurteilung des FP-CIT-SPECT zwischen einem Parkinson-Syndrom und essentiellen Tremor sowie gesunden Kontrollen differenzieren kann. Zusätzlich wurde geprüft, ob die rein visuelle Beurteilung mit den Ergebnissen der semiquantitativen Analyse übereinstimmt. Die Quantifizierung ergab reduzierte Bindungsquotienten bei den Patienten mit einem Parkinson-Syndrom, während sich die Ergebnisse der Patienten mit einem essentiellen Tremor nicht von den gesunden Probanden unterschieden. Es zeigte sich, dass das Verteilungsmusters des Tracers im Striatum unabhängig vom Alter der Patienten oder von verwendeten Kamerasystemen bzw. Auswertemethodik war. Die visuelle Beurteilung erlaubte keine Unterscheidung zwischen IPS, MSA oder PSP. Die visuelle Auswertung der FP-CIT-Aufnahmen ergab eine Sensitivität von bis zu 97% für die Diagnose eines Parkinson-Syndroms und eine Spezifität von bis zu 100% für die Differenzierung eines essentiellen Tremors (36).

In einer großen, prospektiven europäischen Multizenterstudie wurden sowohl klinisch-neurologisch, als auch mittels FP-CIT-SPECT Patienten untersucht, bei denen initial keine sichere Unterscheidung zwischen einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom und einer nicht neurodegenerativ bedingten Tremorerkrankung möglich war (61). Die Beurteilung der FP-CIT-Aufnahmen erfolgte visuell. Dabei galt eine weitgehend seitensymmetrische Aktivitätsspeicherung im Putamen und Nucleus caudatus als normal. Die pathologischen FP-CIT-Speicherungen wurden in drei Grade unterschieden:

- Grad 1: verminderte FP-CIT-Speicherung im Putamen mit Seitenasymmetrie,
- Grad 2: bilateral signifikant reduzierte Aktivitätsspeicherung im Putamen. Die FP-CIT-Speicherung beschränkt sich auf Nucleus caudatus,
- Grad 3: bilateral nahezu fehlende FP-CIT-Speicherung sowohl im Putamen, als auch im Nucleus caudatus.

Falls das Aktivitätsanreicherungsmuster zu keinem der o.g. Kriterien passte, so wurde es als „andere“ definiert. Das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms wurde bei einem pathologischen FP-CIT-Speicherungsmuster angenommen. Als Parkinson-Syndrom galt dabei sowohl das IPS, als auch das APS (MSA, PSP). Die Fälle mit einem als normal definierten FP-CIT-Speicherungsmuster galten als „Nicht“-Parkinson-Syndrom. Dazu gehörte u.a. der essentielle Tremor. Die abschließende Diagnose erfolgte klinisch-neurologisch auf der Basis von klinischen Daten, die über einen Zeitraum von 36 Monaten gesammelt wurden sowie unter Zuhilfenahme von Videoaufnahmen.

Eine der wichtigen Aussagen der Studie war, dass die initiale klinisch-neurologische Untersuchung ein Parkinson-Syndrom (meistens IPS, obwohl einige APS-Patienten klinisch nicht sicher ausgeschlossen werden konnten) mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 46% feststellte, was wiederum bedeutete, dass 54% der nicht IPS-Patienten fälschlicherweise als IPS-Patienten eingestuft wurden. Dagegen gelang eine Differenzierung des Parkinson-Syndroms mittels FP-CIT-SPECT mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 97%. Daraus folgte, dass ein Patient mit einem pathologischen FP-CIT-Verteilungsmuster mit großer Sicherheit als ein Parkinson-Syndrom-Patient eingestuft werden konnte. Die Autoren haben ferner festgestellt, dass die Spezifität des FP-CIT-SPECT in der Differenzierung zwischen einem Parkinson-Syndrom und einem essentiellen Tremor ähnlich hoch war wie bei einigen vorangegangenen Studien und dass die Sensitivität dagegen niedriger ausfiel. Eine der Ursachen dafür sahen die Autoren im Vorhanden-

sein von Patienten (21% in der Studie), die zwar klinisch-neurologisch nach Verlauf von drei Jahren als Parkinson-Syndrom-Patienten differenziert wurden, aber auch im Verlauf der Zeit keine Pathologie oder Progress im FP-CIT-SPECT zeigten (61). Diese Fälle werden auch als *SWEDD's* (*Subjects with Scans Without Evidence of Dopamine Deficiency*) bezeichnet und scheinen nicht unter einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom zu leiden (61,62).

Knudsen et al. fanden heraus, dass man bei den IPS-Patienten eine deutlich ausgeprägte striatale Seitendifferenz verglichen mit den MSA-Patienten findet. Bei den gesunden Kontrollen zeigte sich dagegen eine minimale Seitenasymmetrie (63).

Kahraman et al. haben eine visuelle Klassifizierung des Striatums zur Differenzierung eines APS von IPS vorgeschlagen, bei der ein Normalbefund eine symmetrische bilaterale FP-CIT-Speicherung im Nucl. caudatus und Putamen zeigte, die nächste Stufe eine diskrete FP-CIT-Minderspeicherung in einem oder beiden Putamina zeigte, was an die Form eines Flügels erinnerte, ferner eine sogenannte „gemischte Form“ mit einer normalen oder einer nahezu normalen FP-CIT-Speicherung im Putamen auf einer Seite und einer reduzierten Anreicherung im Putamen auf der kontralateralen Seite und somit einer Seitenasymmetrie unterschieden wurde. Als nächstes wurde ein striatales Anreicherungsmuster beschrieben, bei dem sich eine deutliche bilaterale Reduktion der Tracerspeicherung in den beiden Putamina fand, bei gleichzeitig einer guten Anreicherung im Nucl. Caudatus beidseits, was an ein Ei erinnerte und schließlich das Muster eines „zerplatzten“ Striatums mit einer beidseits deutlich reduzierten FP-CIT-Speicherung sowohl im Putamen, als auch im Nucl. caudatus. Das Anreicherungsmuster des „zerplatzten“ Striatums war eher assoziiert mit einem APS, die „Ei-Form“ eher mit einem IPS. In der gesamten Studiengruppe gelang eine Abgrenzung des APS mittels des Musters des „zerplatzten“ Striatums mit einer Sensitivität von 29% und einer Spezifität von 93%. Das Speichermuster der „Ei-Form“ konnte ein IPS in der Gesamtgruppe mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 51% detektieren. Somit war bei den meisten Patienten keine Unterscheidung zwischen APS und IPS möglich. Wenn man sich aber auf die Patienten mit einer relativ kurzen Erkrankungsdauer beschränkte (bis 5 Jahre), dann konnte APS anhand des Anreicherungsmusters des „zerplatzten“ Striatums mit einer Spezifität von 99% und einem positiven prädiktiven Wert von 90% differenziert werden (64).

Davidsson et al. haben in Anlehnung darauf zur Unterscheidung zwischen IPS und APS sowohl eine semiquantitative, als auch eine visuelle Analyse der FP-CIT-SPECT-

Aufnahmen angewandt (65). Die visuelle Analyse erfolgte anhand der vom Kahraman et al vorgeschlagenen Klassifizierung (64). Dabei zeigten 95% der Patienten mit einem frühen IPS eine „Ei-Form“ des Striatums. Bei den schon medikamentös behandelten IPS-Patienten fand sich die „Ei-Form“ des Striatums in nur 66 % der Fälle. Die Sensitivität für die Diagnose eines IPS aufgrund eines „Ei-Form“-Musters betrug 74% und die Spezifität 90%. Bei den meisten APS-Patienten fand sich ein sogenanntes Muster des „zerplatzten“ Striatums. Aber auch andere Verteilungsmuster des Tracers waren ebenfalls vorhanden. In der gesamten Patientengruppe führte das Muster des „zerplatzten“ Striatums mit einer Sensitivität von 61%, einer Spezifität von 90% und einer diagnostischen Genauigkeit von 85% zur Diagnose eines APS. Eine Kombination der beiden Auswertemethoden zeigte keinen zusätzlichen Nutzen. Eine Differenzierung der beiden Parkinson-Syndrom-Formen anhand einer semiquantitativen Analyse war nicht möglich (65). Wie vorhin von Kahraman et al. vorgeschlagen, setzte sich hier die Patientengruppe aus Fällen mit einer kurzen Erkrankungsdauer zusammen, was die relativ guten Ergebnisse der Studie erklärt (64,65).

Die Nachteile der visuellen Beurteilung der FP-CIT-SPECT-Aufnahmen liegen in dem Erfordernis eines erfahrenen Untersuchers und in der möglichen *Inter- und Intraobserver*-Variabilität. Eine Semiquantifizierung der striatalen Traceraufnahme kann dagegen die Objektivität und die Sensitivität der gesamten Untersuchung sowie eine Beurteilung im Verlauf oder eine Bestimmung des Ausmaßes des Therapieansprechens verbessern (66) und wird in den Leitlinien empfohlen (28). Dabei ist zu beachten, dass die Ergebnisse des FP-CIT-SPECT mit normalen Kontrollen, unter Beachtung des Geschlechtes (höhere Verfügbarkeit an Dopamintransportern bei Frauen als bei Männern möglich) und des Alters (Abnahme der striatalen FP-CIT-Aufnahme um 0,8% pro Jahr (60) oder 5,5% pro Dekade (59)), verglichen werden sollten (59).

5.2 I-123-IBZM-SPECT

Bei atypischen Parkinson-Syndromen wie MSA und PSP findet man sowohl eine Degeneration der prä-, als auch der postsynaptischen dopaminergen Neurone (40). Der Verlust an postsynaptischen D2-ähnlichen Rezeptoren kann mittels IBZM-SPECT, einem Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten untersucht werden (37,38,40).

Mehrere Studien zeigen, dass bei einer Untersuchung der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren sich eine normale oder erhöhte Traceranreicherung bei IPS, eine normale oder

reduzierte Tracerspeicherung bei PSP und eine Tracerminderspeicherung bei MSA feststellen lässt (6,38,40,67–69).

Es ist weiterhin gezeigt worden, dass IBZM-SPECT nicht geeignet ist, zwischen den Subgruppen der atypischen Parkinson-Syndrome zu unterscheiden, da sich kein signifikanter Unterschied in den Bindungsquotienten zwischen entsprechenden Entitäten (z.B. MSA, PSA, CBD) feststellen lässt (7,53).

Das Anreicherungsverhalten des IBZM kann sich abhängig von Vorbehandlung mit Levodopa unterscheiden. In einer Arbeit ließ sich z.B. eine erhöhte Traceranreicherung bei nicht mit Levodopa behandelten IPS-Probanden feststellen (mit Betonung des Putamens), während sich sowohl bei den mit Levodopa vorbehandelten Probanden, als auch bei PSP-Patienten eine normale striatale Dopaminrezeptordichte zeigte (6).

Die erhöhte striatale IBZM-Speicherung im Sinne eines Kompensationsmechanismus mit Überexpression von D2-Rezeptoren findet sich in den frühen Stadien des IPS und hier vor allem in dem 3.-4. Erkrankungsjahr. Dabei ist insbesondere auch auf die Asymmetrie der Befunde zu achten (69).

Bei den MSA-Patienten findet sich eine signifikant reduzierte striatale IBZM-Anreicherung, wobei hier das Putamen geringfügig (nicht signifikant) stärker als der Nucleus caudatus betroffen sein kann (6).

In einer der ersten Arbeiten zur Darstellung der postsynaptischen Dopamin D2-Rezeptoren mittels IBZM-SPECT fanden Tatsch et al. eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 83% für die Differenzierung zwischen IPS und APS heraus. Neben der Wichtigkeit einer Schwächungskorrektur wurde hier u.a. der Unterschied in der IBZM-Speicherung in APS im Vergleich zu IPS und gesunden Kontrollen hervorgehoben. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen IPS und gesunden Kontrollen. Dagegen war die IBZM-Speicherung im Striatum der APS-Patienten merklich reduziert. Ferner wurde keine Überexpression von D2-Rezeptoren in Patienten mit IPS gefunden. Die Autoren weisen aber auch darauf hin, dass das Ausmaß der striatalen IBZM-Minderspeicherung durch ein insgesamt älteres APS-Patientenkollektiv verglichen mit den IPS-Patienten und gesunden Kontrollen mit bedingt sein könnte. Hier wurden die Bindungsquotienten zwischen dem Striatum und dem Frontalkortex gebildet (38).

Eine weitere Studie fand ebenfalls für die Bildgebung der D2-Rezeptoren signifikant niedrigere Bindungsquotienten für APS im Vergleich zu IPS heraus. Die Autoren gaben für die

Unterscheidung dieser Entitäten eine Sensitivität von 88,8% und eine Spezifität von 75% an, die bei Benutzung von Quotienten zwischen Striatum und dem occipitalen Kortex ermittelt wurden (67).

Hierholzer et al. fanden heraus, dass in den frühen Erkrankungsstadien eine Differenzierung zwischen IPS und APS aufgrund einer signifikanten Überschneidung von Bindungsquotienten schwierig ist. Bei den Verlaufsuntersuchungen stellte sich aber heraus, dass sich bei den IPS-Patienten die striatale IBZM-Speicherung nicht signifikant änderte, während APS-Patienten mit dem Fortschreiten der Erkrankung einen zunehmenden Verlust an striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren zeigten (70).

Andere Arbeiten zeigten dagegen eine schlechtere Differenzierbarkeit zwischen APS und IPS mittels IBZM (7,53).

So wurde in einer großen, retrospektiven Studie die diagnostische Wertigkeit des FP-CIT-SPECT und des IBZM-SPECT bezogen auf die Differenzierung zwischen IPS und anderen Parkinson-Syndromen untersucht (53). Wie in unserer Arbeit wurden hier die Bindungsquotienten zwischen dem Striatum und dem occipitalen Kortex gebildet. Am schlechtesten gelang die Unterscheidung zwischen IPS und APS. Sowohl für FP-CIT, als auch für IBZM (als Einzelverfahren) errechnete sich zwar eine gute Sensitivität von jeweils 80%, doch die Spezifität war mit 24% für FP-CIT und 62% für IBZM niedrig. Interessanterweise fiel hier die Differenzierung zwischen IPS und APS mittels IBZM als Einzelverfahren (Sensitivität 80%; Spezifität 62%) besser aus, als in der initialen, sogenannten wahrscheinlichen klinisch-neurologischen Diagnose (Sensitivität 76%; Spezifität 47%) (53).

Je nach Studiendesign gelingt eine Differenzierung zwischen IPS und APS mittels IBZM-SPECT mit einer Sensitivität von 53% - 100% und einer Spezifität von 62% - 94% (7,8,38,53,67,70). Dazu passen die Daten unserer Arbeit, wo die Unterscheidung der o.g. Entitäten mittels IBZM-SPECT als das alleinige Verfahren mit einer Sensitivität von 78,6% und einer Spezifität von 66,7% möglich war. In diesem Kontext erscheint die relativ große Breite in den Angaben zu der Sensitivität und Spezifität interessant. In der Literatur werden verschiedene Gründe dafür diskutiert (71). Zum einen unterscheiden sich die Studien in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Bei einigen finden sich Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung, bei den anderen wiederum eher Fälle in einem frühen Erkrankungsstadium. Zum anderen gibt es wesentliche Unterschiede im methodischen Vorgehen. Das betrifft sowohl die Auswertung als solche, die visuell oder quantita-

tiv erfolgen kann, als auch die Definition der entsprechenden Regionen bei Quantifizierung, die manuell oder mithilfe vordefinierter Schablonen oder als ROIs bzw. VOIs erfolgen kann. Weiterhin werden je nach Studiendesign die Bindungsquotienten unterschiedlich gebildet. Bei den Bindungsquotienten werden ferner unterschiedliche Cut-off-Werte verwendet. Außerdem erfolgt die Auswertung der Daten nicht in allen Studien geblindet (71). Interessant ist in diesem Kontext der Vergleich zwischen der aktuellen Studie und der Vorarbeit von Südmeyer et al. (8). Bei einem identischen methodischen Vorgehen und einer ähnlichen Rekrutierung der Probanden kommt es ebenfalls, nach retrospektiver ROC-Optimierung, zu einem gewissen Unterschied in der Sensitivität und Spezifität. Während bei Südmeyer et al. vor allem die Spezifität mit 94% hoch ausfällt (Sensitivität 53%), findet sich in dieser Arbeit sowohl eine Sensitivität (78,6%), als auch eine Spezifität (66,7%) eher in einem mittleren Bereich. Bei beiden Studien wurden die o.g. Angaben mittels ROC-Analyse ermittelt. Dabei ergaben sich unterschiedliche, zur Differenzierung des jeweiligen Patientenkollektivs optimale, Cut-off-Werte. Bei der Vorarbeit lag der Cut-off-Wert bei $\leq 1,47$ und in der vorliegenden Arbeit bei $\leq 1,56$ (8). Neben den üblichen anzunehmenden statistischen Schwankungen, dürfte ein relevanter Unterschied in der Größe des Patientenkollektivs liegen und darin, dass in der aktuellen Arbeit die mittlere Erkrankungsschwere im APS-Kollektiv etwas geringer ausgeprägt war. Nicht zuletzt ist aber auch an eine Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchern zu denken. Die Auswertung erfolgte allerdings in beiden Studien geblindet und das methodische Vorgehen war streng standardisiert und durch die Anwendung von MRT-basierten Schablonen so angelegt, dass untersucherabhängige Unterschiede minimiert werden sollten, doch erfolgte die Fusion der SPECTs nicht völlig automatisch, sondern manuell, was einen gewissen Spielraum erlaubt und von der Erfahrung der Auswerter abhängig ist.

5.3 I-123-MIBG Szintigraphie (Herz)

Die MIBG-Szintigraphie findet eine Verwendung in der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren wie Neuroblastomen, Phäochromozytomen, Paragangliomen, Karzinoiden, medullären Schilddrüsenkarzinomen, Merkelzelltumoren und MEN2-Syndromen (29,42,43). Markiert mit dem Nuklid I-131 kann MIBG in der Therapie von inoperablen Phäochromozytomen, einem Neuroblastom im Stadium III-IV sowie bei inoperablen Paragangliomen, Karzinoiden und bei inoperablen Rezidiven bzw. Metastasen der medullären Schilddrüsenkarzinome verwendet werden (29,44).

Bei der diagnostischen Verwendung wird MIBG mit I-123 markiert (43). Der Tracer erlaubt eine Untersuchung der postganglionären sympathischen Neurone (30,46) und somit eine Abschätzung des Verlustes der postganglionären sympathischen Innervation des Herzens, wie man sie typischerweise beim idiopathischen Parkinson-Syndrom trifft. Dabei zeigt sich eine signifikante kardiale MIBG-Minderspeicherung, während andere sympathisch innervierte Organe wie Lungen, Glandula parotis, Schilddrüse, Leber usw. physiologische MIBG-Speicherungen aufweisen (42).

Obwohl man den Publikationen entnehmen kann, dass die MIBG-Szintigraphie die Diagnostik des Parkinson-Syndroms und hier insbesondere die Differenzierung des idiopathischen Parkinson-Syndroms unterstützen kann, so zeigen sich je nach Studiendesign und Probandenkollektiv nicht unerhebliche Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität (41,42,47,72,73).

Ishibashi et al. untersuchten in ihrer Arbeit retrospektiv die Sensitivität und Spezifität der kardialen MIBG-Szintigraphie bei der Abgrenzung des IPS von anderen Parkinson-Syndromen. Es konnte gezeigt werden, dass die kardiale MIBG-Anreicherung bei den IPS-Patienten signifikant niedriger war, als bei den „Nicht“-IPS-Patienten. Bei einer mittels ROC-Analyse ermittelten optimalen Cut-off-Wert von 1,60 für die „späten“ MIBG-Aufnahmen betrug die Sensitivität 70,8% und die Spezifität 93,3% für das gesamte Patientenkollektiv. Die Beschränkung auf frühe IPS-Fälle im „*Hoehn and Yahr*“ Stadium 1-2 resultierte in einer schlechteren Sensitivität von 53,8%. Höhere Cut-off-Werte führten zu einer besseren Sensitivität bis 87,5% bei einem Cut-off-Wert von 1,85 bei gleichzeitig schlechterer Spezifität von bis zu 73,3%. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die MIBG-Szintigraphie aufgrund einer relativ schlechten Sensitivität in den frühen IPS-Fällen einen eingeschränkten Nutzen hat. Allerdings erlaubt die hohe Spezifität, bezogen auf das Gesamtkollektiv, eine ergänzende Nutzung der kardialen MIBG-Szintigraphie neben Verfahren, die das dopaminerge System untersuchen (47).

Die Arbeitsgruppe von Nagayama et al. überprüfte die Wertigkeit der MIBG-Szintigraphie an einem großen, altersangepassten Patientenkollektiv. Neben Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom („*Hoehn and Yahr*“ Stadium 1-5) fanden sich in der untersuchten Gruppe Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom (MSA, PSP, Demenz vom Lewy-Körper-Typ), Morbus Alzheimer und Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung. Weiterhin haben auch zehn gesunde Probanden mit einem ähnlichen Lebensalter wie die oben genannten Patienten an der Studie teilgenommen. Der mittlere Herz zu

Mediastinum-Quotient bei den gesunden Probanden betrug 2,10. Der Quotient war reduziert bei allen Patienten in fortgeschrittenen „*Hoehn and Yahr*“-Stadien. Die Diagnose eines IPS mittels MIBG-Szintigraphie gelang mit einer Sensitivität von 87,7% und einer Spezifität von 37,4%. Allerdings unterstreichen die Autoren, dass sich in etwa 70% der „Nicht“-IPS-Fälle eine reduzierte MIBG-Anreicherung zeigte. Hier spielt die Zusammensetzung der „Nicht“-IPS-Patienten-Gruppe eine Rolle. Eine vergleichsweise hohe MIBG-Anreicherung fand man bei den MSA- und PSP-Patienten. Bei der Demenz vom Lewy-Körper-Typ, Morbus Alzheimer und den Patienten mit einer zerebrovaskulären Erkrankung zeigte sich eine reduzierte MIBG-Aufnahme. Dabei war bei der Demenz vom Lewy-Körper-Typ insgesamt eine sehr niedrige kardiale MIBG-Anreicherung festzustellen, was aber eigentlich nicht als falsch positiv gewertet werden dürfte, da hier in den postganglionären Sympathikus-Neuronen die gleiche Pathologie vorliegt wie beim IPS (48). Bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen stellt sich die Frage, ob kardiovaskuläre Erkrankungen, die ebenfalls zu einer Minderung der kardialen MIBG-Anreicherung führen können, sicher ausgeschlossen waren. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die MIBG-Szintigraphie zwar nicht zwangsläufig auf ein IPS hinweist, dafür aber typisch für die Erkrankung, insbesondere für die fortgeschrittenen IPS-Stadien, ist. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität, sehen die Autoren die MIBG-Szintigraphie als eine nützliche zusätzliche Methode in der Diagnostik des IPS (73).

Spiegel et al. befassten sich mit der Diagnostik von IPS im frühen klinischen Stadium („*Hoehn and Yahr*“-Stadium I) mittels FP-CIT-SPECT und der kardialen MIBG-Szintigraphie. Die Sensitivität des FP-CIT-SPECT betrug 83% und die der MIBG-Szintigraphie 72%. Laut Autoren könnte einer der Gründe für die niedrige Sensitivität der MIBG-Szintigraphie daran liegen, dass die klinisch-neurologische Diagnose, insbesondere in frühen Stadien der Erkrankung, nicht der tatsächlichen Diagnose entsprechen muss (72). Aber auch das frühe Erkrankungsstadium an sich könnte die niedrige Sensitivität erklären. So fanden andere Gruppen heraus, dass die Sensitivität der MIBG-Szintigraphie mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien zunimmt bzw. dass der Herz zu Mediastinum-Quotient mit zunehmender Schwere des IPS niedriger wird und sich die Erkrankung so besser von den „Nicht“-IPS-Fällen abhebt (47,73). Spiegel et al. verwenden in ihrer Studie für die Diagnostik des IPS sowohl die Bildgebung des dopaminergen Systems, als auch die Untersuchung der postganglionären sympathischen Neurone des Herzens. Die Beurteilung der Sensitivität der Verfahren geschieht aber einzeln und getrennt voneinander. Es wird zwar

festgestellt, dass die pathologischen Ergebnisse der FP-CIT-SPECT und der MIBG-Szintigraphie signifikant miteinander korrelieren (72), doch eine echte Kombination der Verfahren erfolgt hier nicht.

Die Autoren einer Metaanalyse kommen zu dem Schluss, dass die MIBG-Szintigraphie bei Patienten mit einem klinisch-neurologischen Verdacht auf ein IPS eine hohe Sensitivität und Spezifität in Abgrenzung von atypischen Parkinson-Syndromen aufweist und somit eine frühe und genaue Diagnose der Erkrankung unterstützen kann (41). In den 19 dort näher betrachteten Studien gelang die Differentialdiagnose zwischen IPS und anderen Parkinson-Syndromen mit einer Sensitivität zwischen 71% und 100% und einer Spezifität zwischen 50% und 100%. Zusammengefasst ergab sich eine hohe Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 85%. Wenn die Autoren sich allerdings auf die Analyse der IPS und bestimmter atypischer Parkinson-Syndrome beschränkten, die wir auch in dieser Arbeit untersucht haben, dann verschlechterte sich die Spezifität der MIBG-Szintigraphie auf 77% sowohl für die Differenzierung zwischen IPS und MSA, als auch für die zwischen IPS und PSP (41). Das passt auch zu unseren Ergebnissen, wo die alleinige Verwendung der kardialen MIBG-Szintigraphie bei dem vorliegenden Patientenkollektiv mit einer Spezifität von 68,7% zwischen APS und IPS differenziert hätte.

Es gibt viele Faktoren, die zur Erklärung einer großen Bandbreite in der diagnostischen Genauigkeit der MIBG-Szintigraphie in verschiedenen Studien (Zentren) herangezogen werden können (41,42,45).

Schon beim Einschluss der Probanden ist zu beachten, dass Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Amyloidose, Myokardinfarkte, Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz zur Reduktion der MIBG-Aufnahme und so zu falsch positiven Ergebnissen führen (42). Nicht weniger sollten auch Interaktionen mit verschiedenen Medikamenten beachtet werden. Dazu gehören z.B. Substanzen aus der Gruppen der Opiode, trizyklischen Antidepressiva, Sympathomimetika und andere (42,45). Interessanterweise kann auch der Genuss von Speisen, die Vanillin oder catecholaminähnliche Inhaltsstoffe, wie z.B. Schokolade oder blauer Käse, beinhalten, mit der MIBG-Aufnahme interagieren (45).

Technische Faktoren wie unterschiedliche Gammakameras, die Wahl von verschiedenen Kollimatoren, die Abweichung in Akquisitionsparametern sowie in der Auswertemethodik, wie z.B. Form und Größe der ROIs, können die Herz zu Mediastinum Quotienten beeinflussen (41,45). Auch das Alter und das Geschlecht spielen eine Rolle (41,74). Sakata et al.

fanden heraus, dass sowohl Männer, als auch Frauen mit dem steigenden Alter eine Reduktion der kardialen MIBG-Aufnahme zeigen. So hatten z.B. Männer in der 5-ten Dekade auf den späten MIBG-Aufnahmen einen signifikant höheren Herz zu Mediastinum Quotienten als Männer in der 7-ten bis 8-ten Dekade. Ähnlich verhielt es sich bei Frauen, die z.B. in der 5-ten Dekade einen signifikant höheren Herz zu Mediastinum Quotienten hatten als Frauen in der 6-ten bis 8-ten Lebensdekade. Einen geschlechtsabhängigen Unterschied fand Sakata et al. vor allem in der 5-ten Dekade, wo Frauen einen signifikant höheren Herz zu Mediastinum Quotienten zeigten als Männer. Mit dem steigenden Alter wurde dieser Unterschied allerdings immer geringer (74).

Es gibt Hinweise, dass auch ethnische Faktoren den Herz zu Mediastinum Quotienten und somit die „Cut-off“-Werte zur Differenzierung zwischen den Parkinson-Syndromen beeinflussen könnten (41,75). So fand eine Studie für die kaukasische Bevölkerung einen „Cut-off“-Wert von 1,43 heraus (75), was niedriger war als in einem japanischen Probandenkollektiv (47). Interessanterweise passt das sehr gut zu unserem Patientenkollektiv, wo die ROC-Analyse für die kardiale MIBG-Szintigraphie die beste Abgrenzbarkeit eines APS von IPS für einen Cut-off-Wert von $>1,43$ ergab.

Die höchste Bandbreite findet sich in der Spezifität des Verfahrens, wo Werte zwischen 37,4% und 100% berichtet werden (41,73). Die in unserer Arbeit ermittelte Spezifität der MIBG-Szintigraphie in der Differenzierung zwischen einem APS und einem IPS liegt bei 68,7% und somit, sozusagen, in der „goldenen“ Mitte. Ferner passt die in dieser Arbeit ermittelte Spezifität für die MIBG-Szintigraphie gut zu den Ergebnissen der Vorarbeit aus unserem Institut, wo sich nach ROC-Analyse eine Spezifität von 65% ergab (8). Insgesamt ist die Tatsache, dass sich die Sensitivität und die Spezifität der MIBG-Szintigraphie von Studie zu Studie unterscheiden u.a. auf die Unterschiede in den klinischen und methodischen Parametern zurückzuführen (41).

Mit MIBG-Szintigraphie als Einzelverfahren war bei unserem Patientenkollektiv eine Differenzierung zwischen APS und IPS mit einer Sensitivität 75,0% und einer Spezifität 68,7% möglich. Diese Daten bestätigen, dass die kardiale MIBG-Szintigraphie einen wichtigen Beitrag in der Differentialdiagnostik eines Parkinson-Syndroms leisten kann (41,42,72).

5.4 Kombination der Verfahren oder der Auswertemethoden

Eine frühe Studie hat sowohl die Untersuchung der präsynaptischen Dopamintransporter, als auch die der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren in Bezug auf die Differenzierung eines Parkinson-Syndroms von einer Kontrollgruppe und der Parkinson-Syndrome (IPS, MSA, PSP) untereinander verglichen (6). Die präsynaptischen Dopamintransporter waren bei allen Patienten reduziert. Dabei zeigte sich insbesondere im posterioren Putamen eine stärkere Minderung der striatalen Dopamintransporter als im Nucl. caudatus. Allerdings konnten auf diese Weise die Parkinson-Syndrome untereinander nicht zufriedenstellend unterschieden werden. Weitere Studien bestätigen auch, dass eine Differenzierung zwischen den Parkinson-Syndromen mittels alleiniger Untersuchung der präsynaptischen Dopamintransporter nicht möglich ist (7,36,52,58). Mittels einer Untersuchung der postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren konnten IPS-Patienten von APS-Patienten differenziert werden. Bei den IPS-Patienten, die noch keine dopaminerge Therapie bekamen, wurde eine putamenbetonte Tracermehrspeicherung festgestellt, während sich bei den MSA-Patienten eine Tracerminderspeicherung zeigte. Bei den PSP-Patienten waren die D2-Rezeptoren im Vergleich mit der Kontrollgruppe ebenfalls reduziert, allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (6).

Plotkin et al. untersuchten Patienten sowohl mittels FP-CIT-SPECT, als auch mittels IBZM-SPECT. Dabei wurde gezeigt, dass in allen Fällen mit einem normalen FP-CIT-SPECT auch keine pathologische Reduktion der Dopamin-D2-Rezeptoren zu finden war. Bei den nicht pathologischen IBZM-SPECT-Aufnahmen konnte dagegen ein APS nicht ausgeschlossen werden. Ein sicher pathologisches Ergebnis des IBZM-SPECT war dagegen typisch für ein APS. FP-CIT-SPECT war sehr sensitiv in der Differenzierung einer Degeneration von dopaminergen Neuronen, erlaubte aber keine Unterscheidung zwischen dem IPS und APS. Da IBZM-SPECT bei allen Patienten mit normalem FP-CIT-SPECT nicht pathologisch war, kamen die Autoren zu dem Schluss, dass IBZM-SPECT erst bei Patienten mit einer erwiesenen dopaminergen Degeneration verwendet werden sollte (7).

Im Unterschied dazu haben Davidsson et al. anstatt einer Kombination von Untersuchungsverfahren zwei verschiedene Beurteilungsmethoden eines Verfahrens miteinander verglichen. Die Gruppe stellte einer visuellen Beurteilung des FP-CIT-SPECT eine semi-quantitative Auswertung gegenüber (65). Dabei zeigte sich, dass das sogenannte Muster des „zerplatzten“ Striatums (64) ein APS mit einer Sensitivität von 61%, einer Spezifität

von 90% und einer diagnostischen Genauigkeit von 85% von IPS unterscheiden konnte. Dieses Verteilungsmuster war hinweisend auf ein APS. Das Fehlen des Musters des „zerplatzten“ Striatums konnte gut Patienten ohne APS identifizieren. Eine zusätzliche Semi-quantifizierung brachte keinen weiteren Aufschluss (65). Im Vergleich mit den Ergebnissen von Kahraman et al. und unter Berücksichtigung der bei den beiden Autoren angegebenen Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist aber zu verdeutlichen, dass die visuelle Auswertemethode vor allem bei Patienten mit einer eher kurzen Erkrankungsdauer (<5 Jahren) einen diagnostischen Mehrwert bringen kann und die angegebene diagnostische Genauigkeit sich je nach Zusammensetzung der Studiengruppe deutlich unterscheiden kann (64,65).

Eine weitere Studie zur Kombination der funktionellen Verfahren in der Differentialdiagnostik des Parkinson-Syndroms setzte auf eine semiquantitative Auswertung der FP-CIT- und IBZM-SPECT-Untersuchungen (58). Dabei haben Mo et al. eine Gruppe von neu diagnostizierten, noch nicht entsprechend behandelten, Parkinson-Syndrom-Patienten und eine Kontrollgruppe sowohl mittels FP-CIT-SPECT, als auch mittels IBZM-SPECT untersucht. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte semiquantitativ. Die IBZM-Speicherungen wurden jeweils für die Hemisphäre mit der niedrigsten FP-CIT-Speicherung ermittelt. Die Autoren wollten insbesondere überprüfen, ob eine Überexpression bzw. eine Reduktion der striatalen Dopamin-D2-Rezeptoren eine Differenzierung zwischen IPS und APS möglich machen würde (40,58,67). Bei den IBZM-Studien gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bindungsquotienten der IPS- und APS-Patienten. Eine Kombination mit der präsynaptischen Bildgebung erlaubte aber einen Ausschluss der APS-Patienten mit einer hohen Genauigkeit von 85% (58). Bei der Kombination der Verfahren haben Mo et al. im Unterschied zur unseren Studie und der Arbeit von Südmeyer et al. nicht die Untersuchungsmethoden unter Anwendung von bestimmten Cut-off-Werten miteinander kombiniert, sondern u.a. geprüft, bei welchen Fällen die Bindungsquotienten von FP-CIT-SPECT und IBZM-SPECT jeweils in der gleichen Gehirnhemisphäre eine relevante Abnahme (d.h. minus eine Standardabweichung im Vergleich mit einem mittleren normalen Level) der jeweiligen Traceraufnahme zeigten (8,58). Das wurde dann als beweisend für das Vorliegen eines APS gehalten und erlaubte dessen Differenzierung mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 89% (58).

Im oberflächlichen Vergleich mit der Arbeit von Davidsson et al. überrascht die schlechtere Sensitivität und Spezifität in Abgrenzung des APS, obwohl Davidsson et al. mit der vi-

suellen Analyse des FP-CIT-SPECT nur ein Verfahren zur Differenzierung zwischen den Parkinson-Syndromen untersuchten und Mo et al. dagegen eine semiquantitative Analyse von zwei Modalitäten (FP-CIT-SPECT und IBZM-SPECT) angewandt haben. Außerdem wird eine semiquantitative Analyse im Vergleich mit der visuellen Auswertung generell als besser erachtet und empfohlen (28,58,65,66).

Bei der genaueren Betrachtung dieser Studien fallen aber einige Unterschiede auf. Die Arbeiten von Davidsson et al. und Mo et al. sind beide prospektive Studien. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist allerdings verschieden. Während die Patienten von Mo et al. aus einer allgemeinen Bevölkerung rekrutiert wurden, basierte die Studie von Davidsson et al. auf den Patienten einer universitären Einrichtung. Allgemein ist zu erwarten, dass in einer Universitätsklinik im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung eher Patienten mit einem unklaren Krankheitsgeschehen vorgestellt werden, was die Differenzierung zwischen IPS und APS eher erschweren würde. Allerdings gelang bei Mo et al. eine Abgrenzung des APS insgesamt schlechter. Die Ursache dafür könnte in einem unterschiedlichen Anteil an APS-Patienten liegen (58). Den geringeren Anteil an diesen Patienten hatten Mo et al. Dagegen lag bei beiden Studien die Erkrankungsdauer größtenteils unter 5 Jahren, so dass dieser Parameter nicht zu relevanten Unterschieden führen sollte.

Ein weiterer Versuch die Untersuchung der präsynaptischen Dopamintransporter und der postsynaptischen D2-Rezeptoren zur besseren Differenzierung zwischen IPS, MSA und gesunden Kontrollen zu kombinieren, wurde von Knudsen et al. unternommen. Im Unterschied zu Studien, wo keine echte Kombination der prä- und postsynaptischen Bildgebung erfolgte, sondern die Ergebnisse der Verfahren, sozusagen, einfach miteinander verglichen wurden, haben die Autoren einen interessanten Ansatz zur Verknüpfung der jeweiligen Bindungsquotienten vorgeschlagen (7,53,63). Da die Bildgebung der präsynaptischen Dopamintransporter beim gegebenen Patientenkollektiv bei den normalen Kontrollen so gut wie keine Seitenasymmetrien zeigte, dagegen aber die Seitenasymmetrie bei den IPS-Patienten deutlich ausgeprägter als bei den MSA-Patienten war, wurden folgende Kriterien zur Beurteilung der striatalen Seitenasymmetrie definiert:

- 1. Striatale oder putaminale Seitenasymmetrie weniger als 5 % = gesunde Kontrollen;
- 2. Striatale oder putaminale Seitenasymmetrie 5-15% = MSA;
- 3. Striatale oder putaminale Seitenasymmetrie >15% = IPS.

Unabhängig davon wurde ein Quotient zwischen der striatalen Speicherung des präsynaptischen Tracers (DAT) und der Aufnahme des postsynaptischen Tracers (D2) gebildet, beschrieben als DAT/D2. Im Vergleich mit den gesunden Kontrollen war dieser Quotient sowohl bei IPS, als auch bei MSA reduziert. Es gab einen signifikanten Unterschied in DAT/D2-Quotienten zwischen IPS und MSA im Nucl. caudatus und einen weniger ausgeprägten Unterschied im gesamten Striatum. Mit diesem Quotienten konnten 6 von 8 MSA-Patienten richtig differenziert werden. Die zusätzliche Anwendung der Kriterien für die Seitenasymmetrie der präsynaptischen Bildgebung erlaubte eine vollständige Differenzierung der MSA-Patienten. Knudsen et al. empfahlen deswegen eine Bildgebung der postsynaptischen D2-Rezeptoren bei Patienten mit grenzwertigem präsynaptischen SPECT und bei Patienten mit V.a. ein anderes Parkinson-Syndrom als IPS (63). Bei dieser Studie waren die verwendeten Tracer I-123-beta-CIT (präsynaptisch) und I-123-*epidepride* (postsynaptisch), so dass es fraglich bleibt, ob die Ergebnisse auch direkt auf die Verwendung von FP-CIT und IBZM übertragbar sind.

Vlaar et al. untersuchten in einer großen, retrospektiven Studie wie gut man mittels FP-CIT-SPECT und IBZM-SPECT zwischen IPS und anderen Parkinson-Syndromen differenzieren kann (53). Erwartungsgemäß gelang mittels FP-CIT (Sensitivität 80% und Spezifität 95%) eine sehr gute Differenzierung zwischen IPS und einem essentiellen Tremor (28,36). Eine gute Unterscheidung zwischen IPS und APS mittels FP-CIT-SPECT alleine (Sensitivität 80%; Spezifität 24%) oder IBZM-SPECT alleine (Sensitivität 80%; Spezifität 62%) war nicht möglich. Auch eine Kombination der o.g. SPECT-Verfahren wurde versucht. Die Diagnose eines APS wurde angenommen bei entweder einem normalen FP-CIT-SPECT bei gleichzeitiger striatalen IBZM-Minderspeicherung oder bei einer Kombination, bestehend aus einem pathologischen FP-CIT-SPECT und einem pathologischen IBZM-SPECT. Die Kombinationen lieferten mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 69% nur geringfügig bessere Ergebnisse (53). Das Patientenkollektiv bestand aus den Patienten einer Universitätsklinik und somit eher aus unklaren Fällen und dürfte deswegen im Wesentlichen ähnlich mit dem in dieser Arbeit und mit dem in der Studie von Südmeyer et al. sein (8,53). Die ernüchternden Ergebnisse legen nahe, dass man bei einer Kombination der Verfahren besser auf zusätzliche Parameter, wie z.B. gewisse Asymmetrien oder bestimmte Cut-off-Werte setzen sollte (8,63).

Nach unserem Wissen dürfte die Arbeit von Südmeyer et al. bisher die Einzige ihrer Art sein, wo zur Differenzierung IPS vs. APS die Ergebnisse von FP-CIT-SPECT, IBZM-

SPECT, als auch eine MIBG-Szintigraphie multidimensional, logisch verknüpft wurden. Südmeyer et al. haben bei 31 IPS-Patienten und 17 APS-Patienten (Anteil an APS-Patienten 55%) die drei o.g. Untersuchungen durchgeführt. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte semiquantitativ mittels Bildung von Bindungsquotienten. Dabei gab es, rein statistisch gesehen, bei allen angewandten Verfahren (als Einzelverfahren betrachtet) signifikante Unterschiede zwischen IPS- und APS-Patienten. Allerdings gab es auch deutliche Überschneidungen der Cut-off-Werte zwischen diesen Gruppen (8). Das passt mit den Beobachtungen in dieser Dissertation und anderen Arbeiten zusammen (6,8,70). Weiterhin wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, die der Bestimmung von optimalen Cut-off-Werten für das jeweilige Verfahren diene. Dabei hätte IBZM-SPECT [Sensitivität 53%; Spezifität 94%; AUC 0,772; PPV 82%; NPV 78%; TA 79%] bei einem Cut-off-Wert von $\leq 1,47$ am besten zwischen den o.g. Patientengruppen differenziert. Bei den anderen zwei Modalitäten lagen solche optimalen Cut-off-Werte bei $\leq 1,73$ für FP-CIT-SPECT [Sensitivität 76%; Spezifität 71%; AUC 0,775; PPV 59%; NPV 85%; TA 73%] und $\geq 1,34$ für MIBG-Szintigraphie [Sensitivität 88%; Spezifität 65%; AUC 0,755; PPV 58%; NPV 91%; TA 73%] (8).

In der vorliegenden Arbeit hätte man dagegen bei den Einzelverfahren die besten Ergebnisse für die Differenzierung zwischen IPS- und APS-Patienten bei einem Cut-off-Wert von $\leq 1,91$ (Sensitivität 82%; Spezifität 60%; AUC 0,748; PPV 55%; NPV 85%; TA 68%) für FP-CIT-SPECT, einem Cut-off-Wert von $\leq 1,56$ (Sensitivität 78,6%; Spezifität 66,7%; AUC 0,816; PPV 58%; NPV 84%; TA 71%) für IBZM-SPECT und einem Cut-off-Wert von $\geq 1,43$ (Sensitivität 75%; Spezifität 69%; AUC 0,665; PPV 58%; NPV 83%; TA 71%) für MIBG-Szintigraphie erreicht.

Als Einzelmodalitäten hätten in dieser Arbeit alle drei o.g. Verfahren schlechter zwischen den Gruppen (IPS vs. APS) differenziert als in der Vorarbeit (8). Unter Berücksichtigung der gleichen Aufnahme- und Auswertemethodik sind die Unterschiede a.e. in der Zusammensetzung und Größe der Patientenkollektive zu suchen. Weiterhin können, trotz einer standardisierten Auswertemethodik, auch geringe untersucherabhängige Unterschiede eine Rolle spielen. Insbesondere bei den Patientenstudien mit einem nicht genau abgrenzbaren Striatum (FP-CIT- und IBZM-SPECT) oder einer kaum oder gar nicht vorhandenen kardialen MIBG-Speicherung kann die Fusion mit der MRT basierten - Schablone (SPECT) bzw. die Platzierung der ROIs über Mediastinum und Herz auch von der Erfahrung der Untersucher abhängig sein.

Um eine bessere Differenzierung zwischen IPS- und APS-Patienten zu erreichen, haben Südmeyer et al. die o.g. Verfahren mittels einer multidimensionalen, logischen Analyse miteinander kombiniert. Die besten Ergebnisse konnten in den Fällen erreicht werden, wo bei mindestens zwei der drei Verfahren anhand der vordefinierten Cut-off-Werte die Diagnose APS zu stellen war.

Dies ermöglichte eine Unterscheidung zwischen IPS und APS mit einer Sensitivität von 94%, einer Spezifität von 94% und einer Test-Genauigkeit von 94% (8).

Das übertrifft deutlich die Möglichkeiten der Einzelverfahren oder der bisher berichteten Kombinationen von Verfahren zwischen APS und IPS zu differenzieren (6,7,47,52,53,58,63,65,67,73).

Allerdings haben Südmeyer et al. die optimale Kombination von Cut-off-Werten retrospektiv ermittelt (8).

Wir haben in der vorliegenden Arbeit die von Südmeyer et al. vorgeschlagene Kombination von Cut-off-Werten an einem größeren Patientenkollektiv prospektiv überprüft. Neben der gleichen Aufnahme- und Auswertetechnik wurden die Patienten auf eine ähnliche Art und Weise wie in der Vorstudie ausgewählt. Bezüglich der Erkrankungsdauer und -schwere sind die IPS-Gruppen miteinander vergleichbar. Bei den APS-Patienten ist die Erkrankungsdauer vergleichbar, während die Erkrankungsschwere der APS-Patienten in der vorliegenden Studie milder ausfällt, was die Sensitivität der verwendeten nuklearmedizinischen Verfahren reduziert.

Bei der logischen Kombination der FP-CIT-, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie mit den von Südmeyer et al. vorgeschlagenen Cut-off-Werten (8) fanden wir für die Differenzierung zwischen IPS und APS eine Sensitivität von 82%, eine Spezifität von 85%, einen PPV von 77% und eine diagnostische Genauigkeit von 84% heraus (Tabelle 11).

Kombination der Verfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	TA (%)
mind. 2 von 3 entsprechen: FP-CIT < 2,10 IBZM ≤ 1,46 MIBG-Szintigraphie > 1,43					
A) diese Arbeit	82	85	77	89	84
B) Studie von Südmeyer et al.	94	94	89	97	94

Tabelle 11: Logische Kombination der FP-CIT-, IBZM- und MIBG-Szintigraphien zur Differenzierung zwischen APS und IPS; (A): Ergebnisse bei prospektiver Anwendung der von Südmeyer et al. (8) publizierten Cut-off-Werte, (B): Retrospektiv ermittelte Ergebnisse der ursprünglichen Studie.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der Einzelverfahren in dieser Studie und in der Arbeit von Südmeyer et al. sowie unter Berücksichtigung der verschiedenen Ergebnisse anderer Gruppen, bestätigen unsere Daten, dass eine logische Verknüpfung der Ergebnisse der Einzelverfahren (FP-CIT, IBZM, MIBG-Szintigraphie) die Differenzierbarkeit zwischen APS und IPS im Vergleich mit den für sich betrachteten Ergebnissen der einzelnen Verfahren signifikant verbessern kann (8,36,52,53,67,73). Bei einer prospektiven Datenauswertung fallen allerdings unsere Ergebnisse nicht mehr so überzeugend wie die von Südmeyer et al. aus, wo die Kombination der Cut-off-Werte retrospektiv auf das dort vorliegende Patientenkollektiv optimiert wurde (8). Eine andere Einflussgröße ist in der neurologisch gestellten Abschlussdiagnose zu suchen. Diese erfolgte u.a. anhand von klinisch-neurologischen Untersuchungen und Ergebnissen der *follow-up*-Untersuchungen, die aber nicht immer der wahren Diagnose entsprechen (11). Eine beweisende histologische Diagnose als Goldstandard lag nicht vor.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind gut übertragbar auf die Diagnostik von Parkinson-Syndromen in einem spezialisierten Zentrum, mit einem hohen Anteil von unklaren Fällen, wo die übliche Vorfelddiagnostik keinen ausreichenden Aufschluss über die vorliegende Entität geben konnte. In solchen Fällen dürften die Nachteile einer zusätzlichen Strahlenbelastung durch mehrere nuklearmedizinische Untersuchungen gegenüber den Vorteilen einer korrekteren Diagnose und dementsprechend einer zielführenderen therapeutischen Strategie sowie einem möglichen Vermeiden von unnötigen, nebenwirkungsreichen und kostenintensiven Medikamenten oder invasiven Eingriffen (z.B. Legen von Elektroden zur tiefen Hirnstimulation) nachrangig sein (76).

Die hohe Treffsicherheit der Aussage, wenn 2 der 3 Methoden übereinstimmend für oder gegen APS sprechen legt nahe, dass in diesen Fällen die Durchführung der dritten Methode nicht zwingend erforderlich ist.

Die Quantifizierung und die Anwendung von Cut-off-Werten sind von verschiedenen Faktoren abhängig, die zu Unterschieden in den absoluten Cut-off-Werten führen können. Dazu gehört die Verwendung unterschiedlicher Kamerasysteme (Auflösung, Empfindlichkeit, Eigenschaften der verwendeten Kollimatoren), die Anwendung unterschiedlicher *Software* und Verfahren, z.B. bei der Bildrekonstruktion (gefilterte Rückprojektion oder verschiedene iterative Algorithmen, detaillierte Einstellungen bzgl. Filterung, *Scatter*-Korrektur, Schwächungskorrektur usw.), verschiedener Auswertemethoden zur regionalen Analyse (2D-ROIs oder 3D-VOIs, Schichtdicke bei Verwendung von ROIs, Größe und Form der ROIs (anatomisch orientiert oder geometrische Form), Methoden der ROI-Platzierung (voll- oder halbautomatisch oder Freihand)), die mehr oder weniger von jeweiligen Untersuchern abhängig sind. Nicht zuletzt ist die Abgrenzung „normal“ vs. „pathologisch“ vom Vorhandensein von alters- und geschlechtsangepassten Normalwerten abhängig (8,58,59,77). Aus all diesen Faktoren resultiert, dass Cut-off-Werte, die entwickelt wurden aus Untersuchungen an einer Gammakamera in einer Abteilung nur eingeschränkt übertragbar sind auf Untersuchungen an anderen Kameras oder sogar in anderen Abteilungen. Dies gilt insbesondere für die IBZM-SPECT, da hier die Unterschiede zwischen normalen und pathologischen Bindungsquotienten relativ gering sind im Verhältnis zu den möglichen systematischen Änderungen, die bei Verwendung einer anderen Kamera oder einer anderen Auswertemethodik resultieren können. Unsere eigenen Erfahrungen, die wir nach dem Umstieg auf ein anderes Kamera- und Auswertesystem gemacht haben, bestätigen diese Problematik.

Die Quantifizierung kann aber die Ergebnisse der Aufnahmen objektivieren, eine bessere Beurteilung im Verlauf ermöglichen und, wie in diesem Fall, durch eine logische Kombination von mehreren Modalitäten die Aussagekraft der Untersuchungen signifikant steigern. Sie wird allgemein empfohlen (8,28,37,45,78).

Inzwischen wird aufgrund einer breiten Verbreitung von Positronenemissionstomographie (PET) / Computertomographie (CT)-Systemen ein F-18-FDG-PET (bzw.-PET/CT) des Gehirns zunehmend in der klinischen Routine verwendet (79,80). Dieses Verfahren gilt aktuell als die genaueste Methode, mit der man *in vivo* den regionalen Gehirnmotabolismus untersuchen kann (79). F-18-FDG ist ein Glukoseanalogon, das wie Glukose über Gluko-

se-Carrier in das Gehirn aufgenommen wird und in den Zellen durch das Enzym Hexokinase zu F-18-FDG-6-phosphat phosphoryliert wird. Im Unterschied zu Glukose-6-phosphat wird F-18-FDG-6-phosphat nur unwesentlich weiter verstoffwechselt, so dass es zu einer intrazellulären Akkumulation des Radiopharmakons kommt (29).

Eine Untersuchung des Gehirns mittels F-18-FDG wird verwendet zur Differenzierung zwischen IPS und APS, in der Epilepsiediagnostik, in der Neuroonkologie und in der Differentialdiagnostik (auch Frühdiagnostik) von Demenzen (Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenzen) (79). Bei den neurologischen Fragestellungen liegt eine besondere Stärke der Methode in der guten Differenzierung zwischen den Parkinson-Syndromen. Anhand eines jeweils typischen Musters des zerebralen Glukosemetabolismus kann F-18-FDG-PET (/CT) u.a. nicht nur zwischen IPS und APS, sondern auch zwischen den Subgruppen des APS (MSA, PSP, CBD) differenzieren (26,51,81).

6 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einem prospektiven Studiendesign überprüft, ob eine logische Kombination von bestimmten Cut-off-Werten der funktionellen Verfahren FP-CIT-, IBZM-SPECT und MIBG - Szintigraphie die Differenzierung zwischen APS und IPS gegenüber den Einzelverfahren signifikant verbessern kann. Dabei wurde die in einer vorausgegangenen Publikation aus einer retrospektiven Auswertung aufgestellte Aussage überprüft, dass mindestens zwei von drei Untersuchungen den vorgegeben Cut-off-Werten entsprechen mussten, um die Diagnose APS zu stellen.

Getrennt betrachtet, lieferten FP-CIT- und IBZM-SPECT bei APS erwartungsgemäß niedrigere Bindungsquotienten als bei IPS. Die MIBG - Szintigraphie zeigte signifikant höhere Bindungsquotienten bei APS im Vergleich zu IPS. Allerdings fanden sich bei den Ergebnissen der Einzelverfahren deutliche Überschneidungen der Bindungsquotienten zwischen den Entitäten.

Insgesamt konnte durch eine logische Kombination von bestimmten Cut-off-Werten die Trennschärfe in der Differenzierung zwischen APS und IPS einen Wert von 84% erreichen. Die Sensitivität lag dabei bei 82% und die Spezifität bei 85%, was die Möglichkeiten der Einzelverfahren, unter Anwendung von mittels ROC-Analyse ermittelten optimalen Cut-off-Werten, übertraf.

Somit konnte mit dieser Arbeit bestätigt werden, dass eine logische Kombination der o.g. Verfahren die Differenzierung zwischen APS und IPS im Vergleich mit den Einzelverfahren verbessern kann. Wie zu erwarten war, ist die Verbesserung aber nicht ganz so ausgeprägt wie in der vorausgegangenen retrospektiven Auswertung.

Eine logische Kombination der FP-CIT-, IBZM-SPECT und MIBG - Szintigraphie würde sich heutzutage in einer Situation anbieten, wo ein FDG-PET (/CT) zur weiteren Differenzierung zwischen APS und IPS nicht zur Verfügung steht oder keine zielführenden Ergebnisse erbracht hat.

Angesichts einer geringen Sensitivität der IBZM-SPECT und einer Vielzahl von neurotrophen Medikamenten, die die Aufnahme von IBZM beeinflussen und somit die Untersuchung stören können, würde sich im klinischen Alltag im ersten Schritt die Anwendung von FP-CIT-SPECT anbieten, insbesondere wenn bei unklarer Klinik die Sicherung einer

neurodegenerativen Ursache angestrebt wird. Beim Nachweis einer Neurodegeneration und anschließender Durchführung einer MIBG – Szintigraphie spricht die Kombination eines niedrigen Bindungsquotienten für FP-CIT und relativ erhaltene kardiale MIBG-Anreicherung für ein APS, geringe kardiale MIBG-Anreicherung bei nur mäßig reduzierter striataler FP-CIT Bindung für ein IPS.

Bei kardialen Erkrankungen oder bei nicht zufriedenstellenden Ergebnissen der vorigen Untersuchungen würde sich allerdings zusätzlich die Durchführung von IBZM-SPECT mit anschließender logischer Kombination, wie oben beschrieben, anbieten. Die Übertragung der von Südmeyer et al. ermittelten Cut-off-Werte auf Untersuchungsergebnisse aus anderen Abteilungen sollte dabei nicht ohne Überprüfung erfolgen.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Berlit P. Klinische Neurologie. 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2011. 1556 S.
2. Hacke W. Neurologie. 14. Aufl. Berlin: Springer; 2015. 1038 S.
3. Kunze K. Praxis der Neurologie. 2., vollständig überarb. Aufl. 4°; 910 S. Stuttgart; New York: Thieme, Stuttgart; 1999.
4. Diener HC. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 1192 S.
5. Sitzler M, Steinmetz H. Lehrbuch Neurologie: mit Zugang zum Elsevier-Portal. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2011. 480 S.
6. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, u. a. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* März 2002;17(2):303–12.
7. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, u. a. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. Mai 2005;112(5):677–92.
8. Südmeyer M, Antke C, Zizek T, Beu M, Nikolaus S, Wojtecki L, u. a. Diagnostic Accuracy of Combined FP-CIT, IBZM, and MIBG Scintigraphy in the Differential Diagnosis of Degenerative Parkinsonism: A Multidimensional Statistical Approach. *J Nucl Med.* 1. Mai 2011;52(5):733–40.
9. Ceballos-Baumann A, Conrad B, Abele M, Benecke R, Deuschl G. *Bewegungsstörungen.* 2., aktualis. u. erw. Aufl. Stuttgart u.a.: Thieme; 2005. 424 S.
10. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Juni 1988;51(6):745–52.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* März 1992;55(3):181–4.
12. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, u. a. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 26. August 2008;71(9):670–6.
13. Tugwell C. *Parkinson's Disease in Focus* 1st edition by Tugwell, Charles (2008) Taschenbuch. Pharmaceutical Press; 1709.
14. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* Juni 2006;5(6):525–35.
15. Wirdefeldt K, Adami H-O, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* Juni 2011;26 Suppl 1:S1-58.

16. de Lau LML, Giesbergen PCLM, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*. 12. Oktober 2004;63(7):1240–4.
17. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967. *Neurology*. November 2001;57(10 Suppl 3):S11–26.
18. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson’s Disease. The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Juli 2003;18(7):738–50.
19. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*. Dezember 2009;8(12):1172–8.
20. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, u. a. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 1. Februar 1999;163(1):94–8.
21. Palma J-A, Kaufmann H. Novel therapeutic approaches in multiple system atrophy. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. Februar 2015;25(1):37–45.
22. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, u. a. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain J Neurol*. April 2002;125(Pt 4):801–11.
23. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, u. a. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. Juli 1996;47(1):1–9.
24. Stamelou M, Reuss A, Pilatus U, Magerkurth J, Niklowitz P, Eggert KM, u. a. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 15. Mai 2008;23(7):942–9.
25. Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta Neurol Scand*. Mai 2013;127(5):362–70.
26. Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P, Chen N. Neuroimaging of Parkinson’s disease: Expanding views. *Neurosci Biobehav Rev*. Dezember 2015;59:16–52.
27. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson’s disease. *Lancet Neurol*. Januar 2006;5(1):75–86.
28. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL, u. a. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Februar 2010;37(2):443–50.
29. Kuwert T. *Nuklearmedizin: . Zus.-Arb.: Herausgegeben von U. Büll, H. Schicha, H.-J. Biersack, W.H. Knapp, Chr. Reiners, O. Schober Mit Beiträgen von...*(Autoren in alphabetischer Reihenfolge) ... 4. Aufl. Stuttgart; New York, NY: Thieme; 2007. 500 S.
30. Meyer PT, Amtage F, Hellwig S. [Differential diagnostics of Parkinson’s disease with nuclear medicine procedures]. *Nervenarzt*. Juni 2014;85(6):680–9.
31. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. März 2001;28(3):266–72.

32. Jakobson Mo S, Linder J, Forsgren L, Holmberg H, Larsson A, Riklund K. Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in idiopathic Parkinsonian diseases: a follow-up study. *BioMed Res Int*. 2013;2013:143532.
33. Booij J, Tissingh G, Boer GJ, Speelman JD, Stoof JC, Janssen AG, u. a. [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Februar 1997;62(2):133–40.
34. Booij J, Sokole EB, Stabin MG, Janssen AGM, Bruin K de, Royen EA van. Human biodistribution and dosimetry of [123I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med*. 1. Januar 1998;25(1):24–30.
35. Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. April 2010;51(4):596–609.
36. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, u. a. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. Mai 2000;15(3):503–10.
37. Van Laere K, Varrone A, Booij J, Vander Borgh T, Nobili F, Kapucu ÖL, u. a. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Februar 2010;37(2):434–42.
38. Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun*. August 1991;12(8):699–707.
39. Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW, Velchik MG, u. a. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 1990;31(5):573–9.
40. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun*. Juli 2001;22(7):819–27.
41. Treglia G, Cason E, Stefanelli A, Cocciolillo F, Di Giuda D, Fagioli G, u. a. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. Februar 2012;22(1):43–55.
42. Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc*. Dezember 2001;11(6):351–5.
43. Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, Baum RP, Bischof Delaloye A, Maffioli L, u. a. 131I/123I-Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Dezember 2010;37(12):2436–46.
44. Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Mai 2008;35(5):1039–47.
45. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schäfers M, u. a. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. August 2010;37(9):1802–12.

46. Jang W, Kim J-S, Cho JW, Kim YH, Kim JY, Choi YY, u. a. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease patients with SWEDDs. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* August 2013;34(8):1375–82.
47. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, u. a. Validation of cardiac (123)I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Januar 2010;37(1):3–11.
48. Orimo S, Amino T, Itoh Y, Takahashi A, Kojo T, Uchihara T, u. a. Cardiac sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl).* Juni 2005;109(6):583–8.
49. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain J Neurol.* April 2002;125(Pt 4):861–70.
50. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* April 2008;79(4):368–76.
51. Meyer PT, Hellwig S. Update on SPECT and PET in parkinsonism - part 1: imaging for differential diagnosis. *Curr Opin Neurol.* August 2014;27(4):390–7.
52. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlag W, Deecke L, u. a. [123I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* November 2000;15(6):1158–67.
53. Vlaar AMM, de Nijs T, Kessels AGH, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, u. a. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 2008;59(5):258–66.
54. Eckardt J, Geworski L, Lerch H, Reiners C, Schober O. Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin: Klinik und Messtechnik. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2009. 406 S.
55. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, u. a. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with 123I-Ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med.* 1. Januar 2012;53(1):154–63.
56. Nicoletti R, Oberladstätter M, König F. Messtechnik und Instrumentierung in der Nuklearmedizin: Eine Einführung. 3., überarbeitete Auflage. Facultas Universitätsverlag; 2010.
57. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2010. 354 S.
58. Mo SJ, Linder J, Forsgren L, Larsson A, Johansson L, Riklund K. Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* November 2010;37(11):2154–64.
59. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, u. a. European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Januar 2013;40(2):213–27.
60. Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B, Early M, Eberly S, u. a. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology.* 11. Dezember 2001;57(11):2089–94.

61. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, u. a. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15. März 2009;24(4):500–8.
62. Marek K, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Lang AE, u. a. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology.* 20. Mai 2014;82(20):1791–7.
63. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, Krabbe K, Regeur L, Nygaard T, u. a. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1. Dezember 2004;31(12):1631–8.
64. Kahraman D, Eggers C, Schicha H, Timmermann L, Schmidt M. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* Februar 2012;259(2):251–60.
65. Davidsson A, Georgiopoulos C, Dizdar N, Granerus G, Zachrisson H. Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and semi-quantitative ratio calculations in patients with Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN® SPECT. *Ann Nucl Med.* November 2014;28(9):851–9.
66. Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1. April 2011;38(4):764–73.
67. Prunier C, Tranquart F, Cottier JP, Giraudeau B, Chalon S, Guilloteau D, u. a. Quantitative analysis of striatal dopamine D2 receptors with 123 I-iodolisuride SPECT in degenerative extrapyramidal diseases. *Nucl Med Commun.* November 2001;22(11):1207–14.
68. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, König G, u. a. 123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Januar 1998;13(1):16–9.
69. Verstappen CCP, Bloem BR, Haaxma CA, Oyen WJG, Horstink MWIM. Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [123I]IBZM and [123I]FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* April 2007;34(4):502–7.
70. Hierholzer J, Cordes M, Venz S, Schelosky L, Harisch C, Richter W, u. a. Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* Juni 1998;39(6):954–60.
71. Vlaar AMM, van Kroonenburgh MJPG, Kessels AGH, Weber WEJ. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol.* 2007;7:27.
72. Spiegel J. Diagnostic and Pathophysiological Impact of Myocardial MIBG Scintigraphy in Parkinson's Disease. *Park Dis.* 2010;2010:295346.
73. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Februar 2005;76(2):249–51.
74. Sakata K, Iida K, Mochizuki N, Ito M, Nakaya Y. Physiological Changes in Human Cardiac Sympathetic Innervation and Activity Assessed by ¹²³I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) Imaging. *Circ J.* 2009;73(2):310–5.

75. Muxí Á, Paredes P, Navales I, Valldeoriola F, Gaig C, Lomeña F, u. a. Diagnostic cutoff points for 123I-MIBG myocardial scintigraphy in a Caucasian population with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1. Juni 2011;38(6):1139–46.
76. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. November 2013;84(11):1288–95.
77. Heinzel A, Mohammadkhani Shali S, Dafotakis M, Verburg FA, Mottaghy FM, Winz OH. Comparison of automatic versus manual procedures for the quantification of dopamine D2 receptor availability using I-123-IBZM-SPECT. *Nucl Med Commun*. November 2015;36(11):1120–6.
78. Jakobson Mo S, Larsson A, Linder J, Birgander R, Edenbrandt L, Stenlund H, u. a. ¹²³I-FP-Cit and 123I-IBZM SPECT uptake in a prospective normal material analysed with two different semi-quantitative image evaluation tools. *Nucl Med Commun*. Oktober 2013;34(10):978–89.
79. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, u. a. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Dezember 2009;36(12):2103–10.
80. Meles SK, Teune LK, de Jong BM, Dierckx RA, Leenders KL. Metabolic Imaging in Parkinson Disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Januar 2017;58(1):23–8.
81. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, Buchert R, Winz OH, Vach W, u. a. [18F]FDG-PET is superior to [¹²³I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 25. September 2012;79(13):1314–22.

8 Anhang

8.1 Tabellen zu diagnostischen Kriterien und Stadien von Parkinson-Syndromen

8.1.1 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

<u>Stadium 1:</u>	nur einseitige Symptomatik ohne oder mit minimaler Behinderung,
<u>Stadium 2:</u>	leichte beidseitige Symptomatik ohne Gleichgewichtsstörungen,
<u>Stadium 3:</u>	geringe bis mäßige Behinderung mit leichter Haltungsinstabilität bei in Abhängigkeit vom Beruf, noch erhaltener Arbeitsfähigkeit
<u>Stadium 4:</u>	Vollbild mit starker Behinderung, aber die Patienten können noch ohne Hilfe gehen und stehen
<u>Stadium 5:</u>	Patienten sind an einen Rollstuhl oder an das Bett gebunden und auf die Hilfe Dritter angewiesen.

Tabelle 12: Stadien des IPS nach Hoehn & Yahr (nach 3,17)

Teil I:	Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung
Teil II:	Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in On-/Off- Perioden ermitteln)
Teil III:	Motorische Untersuchung
Teil IV:	Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche).

Tabelle 13: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Die UPDRS besteht insgesamt aus vier Komponenten, die sich ihrerseits jeweils aus mehreren weiteren Punkten zusammensetzen. In dieser Tabelle sind die vier Hauptkomponenten dargestellt (modifiziert nach 9,18).

8.1.2 Multisystematrophie

<p>Eine <u>mögliche MSA</u>: ist eine sporadische, progressive, bei Erwachsenen beginnende (nach dem 30. Lebensjahr) Funktionsstörung mit:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonismus (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität) oder • zerebellären Syndromen (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebelläre okulomotorische Funktionsstörung) und • zumindest ein Kriterium der autonomen Dysfunktion (sonst nicht erklärbares Blasenfunktionsstörungen oder signifikanter orthostatischer Blutdruckabfall, das nicht zu den Kriterien der wahrscheinlichen MSA passt) und • zumindest ein Zusatzsymptom: <ul style="list-style-type: none"> ○ mögliche MSA-P oder MSA-C: Babinski-Zeichen mit Reflexsteigerung, Stridor ○ <u>mögliche MSA-P</u>: stark progredienter Parkinsonismus, schlechtes Ansprechen auf Levodopa, posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren nach Einsetzen der motorischen Symptomatik, Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie, zerebelläre okulomotorische Dysfunktion, Dysphagie innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der motorischen Symptomatik, Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons und Zerebellum im MRT sowie Glukosehypometabolismus im Putamen, Hirnstamm und Zerebellum im FDG-PET <p><u>mögliche MSA-C</u>: Parkinsonismus (Bradykinese und Rigor), Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel oder Pons im MRT, Glukosehypometabolismus im Putamen und Zerebellum im FDG-PET und präsynaptische striatonigrale dopaminerge Denervation in SPECT oder PET</p>
<p>Eine <u>wahrscheinliche MSA</u>: ist eine sporadische, progressive, bei Erwachsenen beginnende (nach dem 30. Lebensjahr) Funktionsstörung mit:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • autonomer Funktionsstörung einschließlich Blasendysfunktion oder orthostatischem Abfall des Blutdruckes um mind. 30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch nach 3-minütigem Stehen und • schlechtem Levo-Dopa-Ansprechen des Parkinsonismus (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturalen Instabilität) oder <p>zerebellären Syndromen (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebelläre okulomotorische Funktionsstörung)</p>
<p>Eine <u>definitive MSA</u>:</p>	<p>kann nur histologisch nachgewiesen werden.</p>

Tabelle 14: Diagnostischen Kriterien der MSA (modifiziert nach 2,12).

8.1.3 Progressive supranukleäre Blickparese

Voraussetzungen:	<ul style="list-style-type: none"> • das Vorliegen einer allmählich progressiven Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr und • kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Kriterien zur Diagnose einer <u>möglichen</u> PSP:	<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer allmählich progressiven Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr und entweder • Nachweis einer vertikalen supranukleären Blickparese nach oben oder unten oder • Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominenter posturalen Instabilität mit Stürzen im 1. Jahr nach Krankheitsbeginn • kein Hinweis auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Kriterien zur Diagnose einer <u>wahrscheinlichen</u> PSP:	<ul style="list-style-type: none"> • allmählich progressive Erkrankung mit Beginn nach dem 40. Lebensjahr • vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im 1. Jahr nach Krankheitsbeginn und • Fehlen eines Hinweises auf eine andere Krankheit als Erklärung für die vorgenannten Symptome
Die Diagnose einer <u>PSP ist definitiv</u> beim Vorliegen:	<ul style="list-style-type: none"> • klinisch möglicher oder wahrscheinlicher PSP und • histopathologischer Zeichen einer typischen PSP

Tabelle 15: Obligate Diagnosekriterien der PSP (modifiziert nach 2,4).

Ausschlusskriterien der PSP	Supportive Diagnosekriterien der PSP
<ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer Enzephalitis in der jüngeren Vorgeschichte • Phänomen der fremden Extremität (<i>alien limb</i>) • kortikale Empfindungsstörungen oder eine fokale frontale oder temporoparietale Atrophie • Halluzinationen oder Verkennungen unabhängig von einer dopaminergen Therapie • Vorliegen einer kortikalen Demenz vom Alzheimer-Typ • prominente frühe Zeichen einer Kleinhirnfunktions- oder einer autonomen Störung • schwere asymmetrische Zeichen eines Parkinson-Syndroms • neurologischer Nachweis relevanter struktureller Abnormalitäten 	<ul style="list-style-type: none"> • symmetrische Akinese oder Rigidity, proximal mehr als distal • abnorme Kopf- bzw. Nackenhaltung, insbesondere Retrokollis • kaum oder nur geringes Ansprechen des Parkinsonismus auf eine L-Dopa-Therapie • frühe Dysphagie und Dysarthrie • früher Beginn einer kognitiven Beeinträchtigung mit dem Vorliegen von zumindest 2 der folgenden Symptome: Apathie, Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, reduzierte verbale Flüssigkeit, Gebrauchs- oder Imitierungsverhalten, Frontalhirnzeichen

Tabelle 16: Supportive Diagnosekriterien und Ausschlusskriterien der PSP (modifiziert nach 4).

8.2 Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms

<p>Levodopa (L-Dopa); Einsatz in allen Stadien der Erkrankung:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Metabolisierung zu Dopamin nach Aufnahme in das Neuron bzw. Gliazellen. Gabe immer in fester Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor (Verhältnis 4:1), um eine Metabolisierung außerhalb des ZNS zu verhindern • als Monotherapie anderen Parkinson-Medikamenten in symptomatischer Wirkung überlegen • neben oralen Gaben in späten Erkrankungsstadien auch als intrajejunale Infusionstherapie (Duodopa-Pumpe) zugelassen • autonome und neuropsychiatrische Nebenwirkungen • im Langzeitverlauf der Behandlung Eintritt von Fluktuationen (verkürzte Wirkdauer bzw. Wirkungsverlust: <i>End-of-dose-Akinesie</i>, <i>Wearing-off</i>-Phänomen, Dopa-Dyskinesien, paroxysmale <i>On-off</i>-Schwankungen)
<p>Dopaminagonisten (z.B. Piribedil):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ergot-Derivate (z.B. Bromocriptin): sollten wegen des Fibrose-Risikos heutzutage nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden • Non-Ergot-Derivate (z.B. Piribedil, Ropinirol, Apomorphin) • stärkere periphere Nebenwirkungen als L-Dopa wie Synkopen (orthostatische Hypotension), Übelkeit, Erbrechen • Beinödeme, neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z.B. Psychosen), vermehrte Tagesmüdigkeit und Fibrose der Lungen (Ergot-Derivate) und der Herzklappen,
<p>COMT-Inhibitoren (Entacapon und Tolcapon):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • führen zur vermehrten Bioverfügbarkeit von L-Dopa • sind in der Kombination mit L-Dopa beim Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen • Zunahme der L-Dopa-bedingten unerwünschten Effekte, Diarrhöen, dunkle Verfärbung des Urins, bei Tolcapon Hepatotoxizität
<p>MAO-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin):</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung des synaptischen Dopaminabbaus und Verstärkung der L-Dopa-Wirkung • als Monotherapeutika (zu Beginn der Erkrankung) oder in Kombination mit L-Dopa

	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von motorischen Wirkungsfluktuationen • als Nebenwirkungen Übelkeit, Schlafstörungen, Dyskinesien (bei Kombination mit L-Dopa)
NMDA-Antagonisten (Amantadin, Budipin):	<ul style="list-style-type: none"> • nichtkompetitive Hemmer des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors (Glutamatantagonisten); beim Amantadin zusätzlich schwache dopaminfreisetzende und anticholinerge Wirkung; beim Budipin zusätzlich schwache anticholinerge Wirkung • symptomatische Behandlung des IPS als Mono- oder Kombinationstherapie • geringe dopaminerge und anticholinerge Nebenwirkungen (bei Amantadin Verstärkung bei Niereninsuffizienz; möglichst keine Behandlung von multimorbiden Patienten; Vorsicht bei Demenz und positiver Anfallsanamnese) • bei Budipin QT-Zeit-Verlängerung (schriftliche Verpflichtungserklärung zur EKG-Kontrolle erforderlich) sowie Vorsicht beim erhöhten Augeninnendruck • bei Amantadin Ödeme der Unterschenkel und Livedo reticularis (lokale Vasokonstriktion) möglich
Anticholinergika (Biperiden):	<ul style="list-style-type: none"> • Derivate der Tollkirsche; wirken an cholinergen striatalen Interneuronen; gleichen einen cholinergen Übergewicht im Striatum aus • beim vorherrschenden Ruhetremor klinisch nützlich • zentrale und periphere anticholinerge Nebenwirkungen wie psychische Störungen, Miktionsstörungen, Obstipation, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Verschlechterung kognitiver Leistungen • besondere Vorsicht bzw. keine Verwendung beim Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie und Herzrhythmusstörungen (relative bis absolute Kontraindikationen).

Tabelle 17: Kurze Übersicht der Medikamente zur Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (modifiziert nach 3).

Danksagungen

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller möchte ich gerne für die Vergabe eines interessanten Themas, die Möglichkeit eines wissenschaftlichen Arbeitens in seinem Institut, seine fachlichen Anregungen und seine ständige Bereitschaft mit hilfreichen Rat-schlägen unterstützend zur Seite zu stehen danken.

Frau Dr. med. Ch. Antke, meiner Betreuerin, möchte ich besonders danken für die Einarbeitung in die Thematik und Methodik, ihre fachliche Unterstützung und die interessanten sowie aufschlussreichen Besprechungen. Sie hat meinen wissenschaftlichen Horizont erweitert und mir gezeigt wie man eine Problemstellung adäquat und solide angehen kann. Ich danke ihr auch für ihre hilfreiche Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Südmeyer danke ich für die Identifizierung der für diese Studie in Frage kommenden Patienten, Unterstützung bei der Erhebung der relevanten klinischen Daten und die fachlichen Erklärungen.

Herrn Dipl. Phys. Markus Beu danke ich für die Einarbeitung in die Computerprogramme, die für die Auswertungen der Patientenstudien unabdingbar waren und für seine Unterstützung bei technischen und statistischen Fragestellungen.

Frau Prof. Dr. rer. nat. S. Nikolaus danke ich für ihren Rat bei einigen linguistischen Fragen.

Meiner Familie möchte ich gerne herzlichst für die bedingungslose Unterstützung danken.