

Aus der Klinik für Neurologie, Campus Mitte
der medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Die Früh- und Differenzialdiagnose der
Parkinsonsyndrome an einer Klinik für
Bewegungsstörungen unter besonderer
Berücksichtigung der Single Photon Emission
Computed Tomography (SPECT) und
des Apomorphintests*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas Mohr

aus Heidelberg

Gutachter/in: 1. Priv. Doz. Dr. med. G. Arnold
 2. Prof. Dr. U. Wöllner
 3. Priv. Doz. Dr. med. F. Klostermannn

Datum der Promotion: 3.12.2009

Für meine Eltern Bettina und Reinhard Mohr

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	7
1.1	Geschichte der Parkinsonforschung	7
1.2	Epidemiologie des M. Parkinson	8
1.3	Pathoneurochemie und Neuropathologie des M. Parkinson	9
1.3.1	Dopaminmangel im Striatum durch Neuronenuntergang	9
1.3.2	Lewy-Körperchen als neuropathologische Indikatoren	10
1.4	Ätiologie des M. Parkinson	10
1.4.1	M. Parkinson als Folge einer Autoimmunkrankheit	10
1.4.2	Toxine als Auslöser des M. Parkinson	11
1.4.3	Die Oxidativer-Stress-Hypothese	11
1.4.4	M. Parkinson als Folge einer Infektion	11
1.4.5	Genetische Prädisposition	12
1.4.6	Verlauf und Prognose des M. Parkinson	13
1.5	Die vier Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und Störung der Stellreflexe sowie L-Dopa-Response des M. Parkinson und des Parkinsonismus	13
1.5.1	Bradykinese	14
1.5.2	Rigor	14
1.5.3	Posturale Instabilität und Haltungsinstabilität	14
1.5.4	Ruhetremor	14
1.6	Die L-Dopa-Response des idiopathischen M. Parkinson und der atypischen Parkinsonsyndrome	15
1.7	Die Parkinson-Plus-Syndrome (atypische Parkinsonsyndrome)	15
1.7.1	Multisystematrophie	16
1.7.2	Progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)	17
1.7.3	Cortikobasale Degeneration	18
1.7.4	Differenzialdiagnose essenzieller Tremor	18
1.8	Die Parkinsondiagnostik	19
1.8.1	Die Diagnosestellung durch das klinische Bild	19
1.8.2	Der Apomorphintest und seine Rolle in der Parkinsondiagnostik	20
1.8.3	Vorhersagekraft des Apomorphintests über das Ansprechen einer dopaminergen Therapie bei Parkinsonsyndromen	20
1.8.4	Der Apomorphintest zur diagnostischen Vorhersage bei Parkinsonsyndromen	21
1.8.5	Bildgebende Verfahren in der Parkinsondiagnostik	22
1.8.6	Radiotracer bei der SPECT	23
1.8.7	IBZM- und FP-CIT-SPECT in der Differenzialdiagnose von idiopathischen M. Parkinson und den Parkinson-Plus-Syndromen sowie essenziellem Tremor	24
2	WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG	27

3	PATIENTEN UND METHODEN	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.1.1	Einschlusskriterien	28
3.2	Methodik des Apomorphintests	28
3.3	Methodik der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	28
3.4	Statistische Methoden	29
3.4.1	Statistische Methoden zur Analyse des Apomorphintests	29
3.4.2	Statistische Methoden zur Analyse des SPECT	30
3.4.3	Statistische Methoden zur Beurteilung der gestellten Frühdiagnose	30
3.4.4	Statistische Methoden zur Beurteilung des Benefit von Apomorphintest, IBZM-SPECT und FP-CIT-SPECT in der Differenzialdiagnose von M. Parkinson und den Parkinson-Plus-Syndromen	31
3.4.5	Definition der erhobenen Testgütekriterien	31
4	ERGEBNISSE	32
4.1	Patientendaten	32
4.2	Überprüfung der Testgüte des Apomorphintests in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome	32
4.3	Überprüfung der Testgüte des IBZM-SPECT beim Grenzwert 1,5	33
4.4	Überprüfung der Testgüte des FP-CIT-SPECT beim Grenzwert 3,5	34
4.5	Überprüfung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität der Frühdiagnose in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome	35
4.6	Überprüfung der Testgüte von SPECT und Apomorphintest bei identischer Frühdiagnose und Verlaufsdia gnose	35
4.7	Überprüfung der Testgüte von SPECT und Apomorphintest bei unterschiedlicher Frühdiagnose und Verlaufsdia gnose	37
5	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	38
6	DISKUSSION	39
6.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	39
6.2	Technische Grenzen der SPECT	39
6.3	IBZM-SPECT und FP-CIT-SPECT bei essenziellem Tremor, Parkinson-Plus-Syndromen und idiopathischem M. Parkinson	42
6.4	Diskussion der Ergebnisse des Apomorphintests	45
6.5	Diskussion der Frühdiagnose	46
6.6	Diskussion des Nutzens der Zusatzdiagnostik in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome	48
6.7	Das „vaskuläre Parkinsonsyndrom“ als mögliche Ursache für Fehlbefunde bei Frühdiagnose, SPECT und Apomorphintest	49
6.8	Schlussfolgerungen	51
7	ZUSAMMENFASSUNG	53
8	LITERATURVERZEICHNIS	55

Abkürzungsverzeichnis

BG/FC	Basalganglien / Frontalkortex
CBD	Cortikobasale Degeneration
FP-CIT	N-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)nortrapane
IBZM	3-iodo-6-methoxybenzamid
IPS	Ideopathisches Parkinsonsyndrom, ideopathischer M. Parkinson
MSA	Multisystematrophie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)
ROI	Region of Interest
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
VPS	Vaskuläres Parkinsonsyndrom

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Parkinsonforschung

Obwohl die größten Fortschritte in den letzten 50 Jahren erzielt wurden, reicht die Erforschung des M. Parkinson bis in das frühe 19. Jahrhundert zurück. Es war der Londoner Arzt und Paläontologe James Parkinson (1755–1824), der den Symptomenkomplex des Parkinsonsyndroms erstmals als einheitliches Krankheitsbild in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ (1817) beschrieb. In seiner Abhandlung stellte Parkinson sechs Patienten („six illustrative cases“) vor, die ein von ihm irrtümlich als „palsy“ (Lähmung) gedeutetes Krankheitsbild aufwiesen. Trotz dieser Fehlinterpretation haben die von ihm beschriebenen drei Kardinalsymptome des Parkinsonismus, Rigor, Tremor und Bradykinese, immer noch Gültigkeit (1).

Im Jahr 1919 veröffentlichte Constantin Tretiakoff in seiner Doktorarbeit neuropathologische Befunde, die er an verstorbenen Parkinsonpatienten erhoben hatte (2). Diese Befunde wiesen auf einen makroskopisch sichtbaren Zellverlust in der Substantia nigra des Mittelhirns hin, der, wie man seitdem weiß, das neuropathologische Korrelat des M. Parkinson darstellt. 1946 stellten Sigwald et al. mit der anticholinergen Therapie die erste und lange Zeit einzige Behandlungsform des Parkinsonsyndroms vor (3). Durch den Wirkstoff Atropin (*Atropa belladonna*) und andere seitdem entwickelte synthetische Anticholinergika gelang es, die cholinerge Erregungsübertragung an der Synapse zu hemmen und somit eine Symptomlinderung zu erreichen.

1957 beschrieben Carlsson et al. erstmals den durch den nigrostriatalen Zellverlust hervorgerufenen Dopaminmangel im Gehirn von Parkinsonpatienten als biochemisches Korrelat des M. Parkinson (4) (im Folgenden auch als idiopathisches Parkinsonsyndrom [IPS] bezeichnet). Dieser Fund Carlssons gilt bis heute als Meilenstein in der Parkinsonforschung, wofür der Entdecker 2001 den Nobelpreis erhielt. Darauf aufbauend begründeten Birkmayer und Hornykiewicz 1961 in Wien und zeitgleich Barbeau in Montreal die Dopaminsubstitutionstherapie mit dem Dopaminvorläufer L-Dopa (5, 6). Die Dopaminsubstitution gilt auch heute noch als Goldstandard in der Behandlung des M. Parkinson und wurde durch die Einführung von Dopaminrezeptoragonisten ergänzt (7).

Mit Einführung der L-Dopa-Substitutionstherapie wurde man zunehmend auf die Existenz von atypischen Parkinsonsyndromen aufmerksam. Diese zeigen im Gegensatz zum idiopathischen M. Parkinson zusätzliche Symptome und sprechen zudem schlecht

auf eine L-Dopa-Substitution an. Sie zeichnen sich auch durch eine im Vergleich zum M. Parkinson stark verkürzte Lebenserwartung aus. Zu den atypischen Parkinsonsyndromen gehören die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die cortikobasale Degeneration (CBD). Auf Grund der Zusatzsymptome werden sie auch Parkinson-Plus-Syndrome (PPS) genannt.

Gegenstand der heutigen Parkinsonforschung ist die frühzeitige Differenzierung der idiopathischen Form des M. Parkinson (IPS) von den atypischen Formen (PPS), um eine gezielte Therapie durchführen und die Prognose des Patienten abschätzen zu können. Zu diesem Zweck wurden in den letzten Jahren verschiedene klinische Tests entwickelt.

Zu diesen im klinischen Alltag etablierten Tests gehören der Apomorphintest und die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Der Apomorphintest ist ein klinischer Test, der ein Ansprechen der Parkinsonsymptomatik auf L-Dopa-Gabe untersucht. Die SPECT gehört zu den funktionellen bildgebenden Verfahren und ist ein relativ neues Instrument in der Parkinsondiagnostik. Die SPECT erlaubt durch die Kopplung radioaktiv markierter Moleküle an Substrate des Dopaminstoffwechsels eine quantitative Beurteilung des dopaminergen Systems. Im Folgenden werden wir einen Überblick über den aktuellen Wissensstand bei den Parkinsonsyndromen und ihrer Differenzialdiagnose geben.

1.2 Epidemiologie des M. Parkinson

Der M. Parkinson gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Zahl der Erkrankten steigt mit der Lebenserwartung der Bevölkerung. So waren im Jahr 1997 laut Schätzungen der WHO 380 Millionen Menschen weltweit an M. Parkinson erkrankt. Hochgerechnet ergibt das mit der momentan zu erwartenden Entwicklung der Lebenserwartung im Jahr 2025 eine Zahl von 800 Millionen Parkinsonpatienten.

Die Prävalenz (= Gesamtzahl der Erkrankten in einer Population zu einem bestimmten Untersuchungszeitpunkt) unterliegt beim Vergleich zwischen verschiedenen Ländern einer großen Streuung. Sie liegt zwischen 18 Erkrankten pro 100 000 Einwohner in China und 160 Erkrankten pro 100 000 Einwohner in Mitteleuropa und Nordamerika. In Sizilien (Italien) wird die Prävalenz mit sogar 194 Erkrankten pro 100 000 Einwohnern angegeben. In Deutschland gibt es ca. 150 000 an M. Parkinson erkrankte Menschen.

Jedoch ist davon auszugehen, dass etwa ein Viertel der Erkrankten (noch) nicht diagnostiziert sind und somit eher von einer Gesamtzahl von 200 000 Erkrankten auszugehen ist (8, 9).

Die Inzidenzrate gibt die Anzahl der Neuerkrankungen zu einem Untersuchungszeitpunkt an. Diese wird für Europa mit jährlich 5 bis 346 Neuerkrankungen pro 100 000 angegeben. Die Inzidenzrate nimmt mit steigendem Lebensalter zu und sinkt im hohem Lebensalter wieder (8, 9).

1.3 Pathoneurochemie und Neuropathologie des M. Parkinson

1.3.1 Dopaminmangel im Striatum durch Neuronenuntergang

Dem M. Parkinson liegt ein Dopaminmangel im Striatum zu Grunde, der durch einen Zelluntergang in der Substantia nigra pars compacta hervorgerufen wird. Darüber hinaus spielt bei der Pathogenese des M. Parkinson der Untergang noradrenerger Neurone im Locus coeruleus, serotonerger Neurone im Nucleus raphe dorsalis und cholinergischer Neurone im Nucleus dorsalis Meynert und den Corpora amygdaloidea eine Rolle. Ebenfalls beobachtet werden können Neuronenverluste im Nucleus dorsalis N. vagi und den peripheren sympathischen Ganglien (10).

Der Zelluntergang in der Substantia nigra führt zu einem Verlust von Nervenfasern, die striatale Dopaminrezeptoren erregen. Diese üben ihre Funktion unter anderem in der Modulation von Bewegungsabläufen aus und sind Angriffsort der dopaminergen Medikation in der modernen Parkinsontherapie. Es sind fünf Subtypen der Dopaminrezeptoren bekannt, die in die zwei großen Gruppen D₁ und D₂ eingeteilt werden. Zur Gruppe der D₁-Rezeptoren gehören die Subtypen D₁ und D₅. Die Gruppe D₂ besteht aus den Subtypen D₂, D₃ und D₄ (11). Die Konsequenz des Untergangs von dopaminergen striatalen Nervenfasern ist ein Dopaminmangel an striatalen Synapsen, der zu einer Dysbalance in den Regelkreisen von erregenden und hemmenden Einflüssen im Striatum und seinen vor- und nachgeschalteten Gebieten führt.

Durch das Dopamindefizit im Striatum wird ein Überwiegen cholinergischer Efferenzen hervorgerufen, welches eine gesteigerte Erregung im dem Striatum nachgeschalteten Globus pallidus externus bewirkt. Folge ist eine Störung der Erregung der dem Globus pallidus externus nachgeschalteten Kerngebiete Nucleus subthalamicus und Globus

pallidus internus. Letzterer wirkt verstärkt exzitatorisch auf den Thalamus, der dadurch eine Hemmung seiner thalamokortikalen Projektionen erfährt (12).

1.3.2 Lewy-Körperchen als neuropathologische Indikatoren

Typisch für den M. Parkinson ist neben dem Neuronenuntergang in der Substantia nigra auch das Auftreten von so genannten Lewy-Körperchen, benannt nach ihrem Entdecker und Erstbeschreiber Frederic Lewy. Bei den Lewy-Körperchen (im Englischen: Lewy bodies) handelt es sich um eosinophile, zytoplasmatische Proteinagglomerate, die als Hauptbestandteil das Protein α -Synuklein haben. Finden kann man die Lewy-Körperchen neben der Substantia nigra auch noch in anderen Teilen des zentralen Nervensystems. Die Lewy-Körperchen sind zwar Parkinson-typisch, jedoch nicht Parkinson-spezifisch. So finden sie sich ebenfalls bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Demenz vom Alzheimer-Typ und der Demenz mit Lewy-Körperchen (Lewy body disease). Aber auch bei klinisch Gesunden lassen sich in 10% der Fälle Lewy-Körperchen finden (13). Dieses Auftreten wird von Neuropathologen als Frühstadium von neurodegenerativen, noch nicht klinisch apparenten Erkrankungen gewertet.

1.4 Ätiologie des M. Parkinson

1.4.1 M. Parkinson als Folge einer Autoimmunkrankheit

Autoimmunprozesse wurden als pathogenetische Faktoren in der Entstehung von M. Parkinson diskutiert. Hinweise hierzu gaben Untersuchungen bezüglich Autoantikörpern bei Patienten mit M. Parkinson und M. Alzheimer (14). Serumproteine von Parkinsonpatienten sind in der Lage, bei Ratten nach Injektion in den Nucleus caudatus ein Parkinsonsyndrom auszulösen (15). Walker et al. beschrieben in einem „case report“ eine Gruppe von Patienten, bei denen im Verlauf eines Sjögren-Syndroms ein akinetisch-rigides Parkinsonsyndrom auftrat (16). Golbe et al. stellten Fälle von paraneoplastischen Parkinsonerkrankungen vor, bei denen es wahrscheinlich über Autoantikörper vermittelt zu einer Degeneration der Substantia nigra gekommen war (17).

Trotz der wiederholten Beschreibung von Parkinsonfällen in Verbindung mit Autoimmunprozessen reicht die geringe Fallzahl dieser Erkrankungsfälle nicht aus, daraus eine generelle ätiologische Erklärung für diese Erkrankung abzuleiten.

1.4.2 Toxine als Auslöser des M. Parkinson

Als exogene Faktoren, die ein Parkinsonsyndrom auslösen können, sind Stoffe wie Schwermetalle (Mangan, Quecksilber, Blei), Lösungsmittel (Methanol, Trichlorethyl-ether) und Pestizide bekannt (18, 19, 20). Dies gilt besonders für Pestizide, die, wie im Fall des Paraquat, eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit dem Neurotoxin MPTP haben, das als möglicher Auslöser des Parkinsonsyndroms bekannt wurde (21, 22).

1.4.3 Die Oxidativer-Stress-Hypothese

Die im Stoffwechsel physiologisch anfallenden freien Radikale (sog. oxidativer Stress) reagieren mit den Lipiden von Zellen, so auch mit den Neuronen der Substantia nigra. Durch diese Reaktion der Lipide wird die Zellmembran geschädigt, so dass vermehrt Calcium in die Zelle diffundieren kann, was zum Zelluntergang führt. Hierbei spielt vor allem das freie Radikal H_2O_2 (Wasserstoffperoxid) eine wichtige Rolle. Das H_2O_2 wird durch das Enzym Superoxiddismutase aus Superoxidradikalen gebildet. In der Substantia nigra von Parkinsonpatienten findet man eine Erhöhung der Superoxiddismutase (SOD), wobei vermehrt H_2O_2 anfällt. Am Abbau des H_2O_2 ist das Enzym Gluthathionperoxidase beteiligt, welches durch die Umwandlung von zwei Molekülen Gluthathionsulfhydryl (GSH) in ein Molekül Gluthathiondisulfid (GSSG) aus einem Molekül H_2O_2 zwei Moleküle H_2O macht (23).

Der oxidative Stress bei Parkinsonkranken könnte durch den vermehrten Anfall von freien Radikalen, wie zum Beispiel durch kompensatorisch erhöhten Dopaminumsatz in geschädigten Hirngebieten, oder deren verminderten Abbau bedingt sein. Es wird diskutiert, ob infolge der hochdosierten L-Dopa-Therapie und vermehrter Bildung toxischer Radikale die Progression der Krankheit gefördert wird. Dem widerspricht eine Studie von Vieregge et al., die eine hohe Korrelation zwischen Nichtrauchen und idiopathischem M. Parkinson herausstellte (24,25).

1.4.4 M. Parkinson als Folge einer Infektion

Die Encephalitis lethargica, eine Erkrankung, die Anfang des 20. Jahrhunderts in Europa, den USA und Südamerika pandemisch auftrat, steht im Verdacht, für eine Reihe von Parkinsonfällen verantwortlich zu sein. Als ursächlich für die Encephalitis lethargica wird eine Virusgrippe angenommen, infolge derer sich Bewusstseinsstörungen und ein

auffälliges Schlafbedürfnis (Lethargie) entwickeln. Krankenhausdaten aus dieser Zeit weisen auf einen Anstieg der Parkinsoninzidenz in den von der Pandemie betroffenen Gebieten hin (26) und zeigen einen möglichen Zusammenhang der beiden Erkrankungen.

Auch heutzutage werden postinfektiöse Fälle von Parkinsonismus beobachtet. Diese stehen jedoch nicht mehr in Zusammenhang mit der Encephalitis lethargica, sondern treten in Verbindung mit einer AIDS-Infektion oder einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung auf (27, 28). Auch Encephalitiden durch andere Virusgruppen werden immer wieder in Verbindung mit der Entstehung von Parkinsonismus gebracht (29).

1.4.5 Genetische Prädisposition

Der M. Parkinson zeigt neben sporadischem Vorkommen auch familiäre Häufungen. Untersuchungen in den betroffenen Familien förderten in den letzten Jahren eine Reihe von betroffenen Genloci zutage, die mit PARK1 bis PARK11 benannt wurden. Diese Mutationen werden für das Auftreten des familiären „Early-onset Parkinson’s disease“ verantwortlich gemacht. Im Fall der PARK10-Mutation scheint eine Ursache des „Late-onset Parkinson’s disease“ (30) gefunden worden zu sein. Es wurden sowohl autosomal-dominante Erbgänge gefunden, wie im Fall der als PARK1 bezeichneten Mutation, als auch autosomal-rezessive Erbgänge der Gene parkin, DJ1 und PINK1 (31).

Das PARK1-Gen weist als Genprodukt das in 1.3.2 erwähnte Protein α -Synuklein auf, das den Hauptbestandteil der Lewy-Körperchen bildet. Das α -Synuklein scheint somit eine Rolle in der sporadischen idiopathischen, aber auch in der familiären Form des M. Parkinson zu spielen (32). Jedoch ist die Bedeutung des α -Synukleins auf Grund seines Vorkommens bei verschiedenen neurodegenerativen Krankheiten noch nicht endgültig geklärt.

Den Genen PARK2, PARK6 und PARK7 werden zentrale Funktionen im proteosomalen und mitochondrialen Stoffwechsel und bei der Zellantwort auf oxidativen Stress zugeschrieben. Diese Funde belegen, dass eine Störung dieser Zellmechanismen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des neuronalen Untergangs beim M. Parkinson spielt.

1.4.6 Verlauf und Prognose des M. Parkinson

Vor dem ersten Erscheinen der Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinese und posturaler Instabilität kann der Beginn des M. Parkinson durch Prodromalerscheinungen wie Unwohlsein und leichte Ermüdbarkeit geprägt sein. Als Nebenbefunde finden sich bei 42% der Patienten Schlafstörungen (33), bei 20% Depressionen und Demenz (34), und sogar 50% aller Parkinsonpatienten klagen über Schmerzen.

Der M. Parkinson ist eine Erkrankung mit langsamer Progredienz und individuellem Verlauf. Bei etwa einem Drittel der Patienten nimmt die Erkrankung einen milden Verlauf, bei dem auch nach Jahren nur ein leichtes Parkinsonsyndrom vorliegt. Ansonsten können, bei zum Teil rascher Progredienz, zu den motorischen auch kognitive und psychische Störungen hinzukommen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (35).

Hoehn und Yahr haben 1967 eine bis heute gültige Einteilung des M. Parkinson in fünf Krankheitsstadien veröffentlicht, die im Laufe der Jahre in einigen Punkten ergänzt wurde (35). Diese reichen von der kaum vorhandenen, einseitigen funktionellen Einschränkung im Stadium 1 bis zum Stadium 5, das durch Rollstuhlpflicht oder Bettlägerigkeit gekennzeichnet ist.

Vor Einführung der L-Dopa-Therapie erreichte ein Patient nach durchschnittlich 14 Jahren das Hoehn-und-Yahr-Stadium 5. In diesem Stadium steigt das Risiko für Sekundärerkrankungen wie Pneumonien durch gehäufte Infektionen, Aspirationen und Mangelernährung. Die Therapie mit L-Dopa kann die Progredienz der Erkrankung zwar nicht aufhalten, jedoch gelingt es oft, Pflegebedürftigkeit und Sekundärkomplikationen hinauszuzögern.

1.5 Die vier Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und Störung der Stellreflexe sowie L-Dopa-Response des M. Parkinson und des Parkinsonismus

Vier Kardinalsymptome prägen den M. Parkinson und den Parkinsonismus in ihrem klinischen Bild. Typisch für den M. Parkinson ist auch ein Ansprechen auf eine L-Dopa-Substitutionstherapie. Im Folgenden wird auf die vier Kardinalsymptome und die L-Dopa-Response des M. Parkinson und der verschiedenen Parkinsonsyndrome eingegangen.

1.5.1 Bradykinese

Von der Bradykinese (Bewegungsarmut) ist die gesamte Motorik des Parkinsonpatienten betroffen. Sie entsteht durch den Dopaminmangel im Striatum, der über komplexe Regelkreise eine Minderstimulation des motorischen Kortex zur Folge hat. Die Bradykinese zeigt sich in der Hypomimie der Gesichtsmuskulatur, im verminderten Mitschwingen der Arme beim Gehen oder in Form von Starthemmung und Kleinschrittigkeit beim Gehen (34).

1.5.2 Rigor

Der Rigor ist eine unwillkürliche Muskeltonuserhöhung ohne geschwindigkeitsabhängige Tonuszunahme. Der Rigor zeigt im Elektromyogramm abwechselnde Entladungen von antagonistischen Muskelgruppen. So finden sich z. B. beim Rigor im Oberarm alternierende Entladungen von Extensoren und Flexoren (36). Bei der passiven Streckung im Gelenk findet sich das typische „Zahnradphänomen“ des Rigors (37). Im Gegensatz zum Rigor zeigt die Spastik des Oberarms eine selektive Tonuserhöhung der Flexoren; bei der Spastik der Beine liegt eine Tonuserhöhung der Extensoren vor.

1.5.3 Posturale Instabilität und Haltungsinstabilität

Das ursprünglich von James Parkinson nicht als Kardinalsymptom berücksichtigte Phänomen der posturalen (Haltungs-)Instabilität (34) stellt sich mit zunehmender Krankheitsdauer ein. Langsam entwickelt sich die für Parkinsonpatienten typische Körperhaltung: Der Kopf und Oberkörper sind nach vorne geneigt, die Schultern fallen typischerweise nach vorne. Die Arme werden dicht am Körper gehalten und sind ebenso wie die Hände gebeugt. Insgesamt hat der Parkinsonpatient durch die ebenfalls gebeugten Knie eine gedrückte Haltung.

1.5.4 Ruhetremor

Als Tremor wird die rhythmische, unwillkürliche Bewegung von Körperteilen bezeichnet. Im Elektromyogramm lässt sich eine wechselnde Aktivierung von Flexoren und Extensoren ableiten. Bei 79–90% der Parkinsonpatienten tritt im Verlauf der Erkrankung ein

Tremor auf (38). Bei mehr als 50% ist der Tremor Erstsymptom und beherrscht im Krankheitsverlauf die Symptomatik.

Der Tremor kann vielfältige Erscheinungsformen haben und wird nach verschiedenen Kriterien eingeteilt. In diese Einteilung finden die Frequenz (hoch, mittel, nieder), Amplitude (grobschlägig, feinschlägig), Ursache (z. B. medikamentös) und die Art der Aktivierung Eingang. Unter Aktivierung versteht man das Auftreten des Tremors in Ruhe, bei Haltevorgängen, bei Bewegung (Aktionstremor) oder bei Intention einer Bewegung. Auch können die Tremorformen durch den Ort der Schädigung definiert werden (z. B. Kleinhirn).

Beim M. Parkinson tritt typischerweise ein Ruhetremor auf. Dieser hat eine Frequenz von 4–6 Hz und beginnt meistens einseitig betont an der Hand, jedoch findet er sich auch an Kopf und Kinn. Die Amplitude des Ruhetremors ist zu Beginn der Muskelanspannung vermindert, dann gesteigert. Oft ist er durch mentale oder psychische Belastung aktivierbar und kann bei Willkürinnervation der betroffenen Muskulatur verschwinden.

1.6 Die L-Dopa-Response des idiopathischen M. Parkinson und der atypischen Parkinsonsyndrome

Zu den Kriterien der Londoner Brain Bank des idiopathischen M. Parkinson gehört das positive Ansprechen der Symptomatik auf eine Substitution des zentralen Dopamindefizits mit dem Dopaminvorläufer Levodopa (39). Die Patienten profitieren davon, dass bei ihnen lediglich der präsynaptische Teil des Dopaminsystems zerstört ist, wohingegen bei den atypischen Parkinsonsyndromen beide, das heißt auch der Dopaminrezeptor (D_1 , D_2), untergegangen sind. Bei ihnen kann also keine Dopaminbindung mehr stattfinden. Ein frühzeitiges Auftreten von Dyskinesien unter L-Dopa-Therapie wird in einzelnen Fällen bei der MSA beobachtet (40, 41).

1.7 Die Parkinson-Plus-Syndrome (atypische Parkinsonsyndrome)

Zu den Parkinson-Plus-Syndromen (PPS) zählen die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die cortikobasale Degeneration (CBD).

Gemeinsam ist diesen Parkinsonsyndromen, dass sie typischerweise auf eine L-Dopa-Substitutionstherapie keine klinische Verbesserung der Symptomatik zeigen. Außerdem bieten sie eine Reihe von so genannten „Zusatzsymptomen“, weshalb sie als atypische Parkinsonsyndrome bezeichnet werden (42).

Um die teilweise variable Symptomatik dieser Parkinsonsyndrome zu systematisieren, wurden auf Konsensuskonferenzen international einheitliche diagnostische Kriterien aufgestellt.

1.7.1 Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (MSA) ist generell eine seltene Erkrankung, trägt aber zu rund 10% Anteil an Patienten mit Parkinsonismus (43). Neuropathologisch finden sich oligodendrogliale zytoplasmatische Einschlusskörperchen im Sinne von α -Synuklein (44).

Je nach Vorherrschen von Parkinsonsymptomatik oder Überwiegen cerebellärer Symptome wird die MSA nach heute gültigen Kriterien in die zwei Gruppen MSA-P und MSA-C unterteilt. Die MSA-P wird auch mit Hinweis auf ihre Ätiologie als striatonigrale Degeneration (MSA-SND) bezeichnet. Bei der MSA-C wird mit dem Begriff MSA-OPCA der neuropathologisch vorliegenden olivo-ponto-cerebellären Atrophie entsprochen. Als Shy-Drager-Syndrom wird eine MSA mit vorrangig autonomer Dysregulation bezeichnet (45).

Die MSA beginnt meist zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr und damit durchschnittlich früher als der idiopathische M. Parkinson. Nach einer Latenz von 5 bis 6 Jahren werden MSA-Patienten rollstuhlpflichtig. Die mediane Überlebenszeit nach Krankheitsbeginn beträgt 9 Jahre (46). In einer von Wenning et al. durchgeführten Studie, die 203 autopsiebestätigte MSA-Fälle umfasste, betrug die durchschnittliche Überlebenszeit dagegen nur 6 Jahre (47).

Zu 80% liegt im Fall der MSA ein bilaterales akinetisch-rigides Parkinsonsyndrom vor, das eine rasche Progredienz zeigt und schlecht auf L-Dopa-Substitution anspricht (MSA-P). Oft ist die Symptomatik der MSA-P-Patienten durch Kleinhirnsymptome überlagert. In 20% der Fälle überwiegen cerebelläre Symptome wie cerebelläre Ataxie (MSA-C). In 50% der Fälle zeigen MSA-C Patienten extrapyramidale Zeichen oder Pyramidenbahnzeichen. Typisch bei der MSA ist das Auftreten einer neurogenen Blasenstörung in ca. 70% der Krankheitsfälle. Bei Männern ist eine erektile Dysfunktion fast

die Regel. Eine orthostatische Hypotonie ist in 50–60% der Fälle vorhanden und ebenso Ausdruck einer autonomen Neuropathie wie kalte livide Akren und inspiratorischer Stridor (42).

Als klinische Diagnosekriterien finden heute die Gilman-Kriterien Verwendung (48). In ihnen werden Kriterien, Symptome und Ausschlusskriterien für das Vorliegen einer „möglichen MSA“, einer „wahrscheinlichen MSA“ und einer „gesicherten MSA“ definiert. Als autonomes Symptom für eine MSA gilt zum Beispiel eine orthostatische Hypotension von 20mmHg systolisch (15mmHg diastolisch) im Schellong-Test. Ein Kriterium für das Vorliegen einer MSA liegt im Fall eines systolischen orthostatischen Blutdruckabfalls von 30mmHg systolisch (15mmHg diastolisch) vor. Als „mögliche MSA“ nach Gilman wird die Kombination aus einem Kriterium und zwei Symptomen aus getrennten Bereichen bezeichnet. Eine „wahrscheinliche MSA“ liegt bei Erfüllung von zwei Kriterien und einem Symptom vor. Nach Gilman et al. kann die „sichere MSA“ nur neuropathologisch diagnostiziert werden. Als problematisch gilt, dass bislang noch keine Validierungsstudien durchgeführt wurden, so dass die Aussagekraft der Gilman-Kriterien hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für die MSA noch unbekannt ist.

1.7.2 Progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom)

Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) wird auf Grund der bei ihr subkortikal und im Hirnstammbereich auftretenden Degeneration mit Akkumulation von Tauprotein zu den Tauopathien gezählt (49). Sie tritt mit einer Häufigkeit von 7/100 000 in der Bevölkerung durchschnittlich im 63. Lebensjahr (Bereich 43. bis 73. Lebensjahr) auf. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 5,6 Jahre (2 bis 16,6 Jahre). Sie zeichnet sich im typischen Fall durch eine frühe Gang- und Standataxie aus, die sich bevorzugt in einer Fallneigung nach hinten äußert. Die namensgebende Blickparese betrifft meist die vertikale Blickrichtung nach unten, jedoch ist auch die Parese nach oben möglich (50). Rigor und Tremor des Parkinsonsyndroms sind meist symmetrisch und achsennah ausgebildet (49). Ein Ruhetremor findet sich normalerweise nicht. Ein Therapieversuch mit L-Dopa kann versucht werden, ist aber nur selten erfolgreich (51).

Die internationalen Diagnosekriterien beruhen auf den Empfehlungen von Litvan et al. (52). Wie im Fall der Gilman-Kriterien für die MSA beruht die Diagnosesicherheit auch

bei der PSP auf der Erfüllung einer jeweils definierten Anzahl von Kriterien („mögliche PSP“, „wahrscheinliche PSP“). Die definitive Diagnose PSP kann auch hier nur unter Hinzuziehung neuropathologischer Befunde gestellt werden. Laut klinischen Validierungsstudien besitzen die Kriterien für „wahrscheinliche PSP“ eine hohe Spezifität, sind mit 70% jedoch nur ungenügend sensitiv (42). Die Kriterien für „mögliche PSP“ weisen eine gute Sensitivität auf, sind aber nur unzureichend spezifisch (52).

1.7.3 Cortikobasale Degeneration

Die Cortikobasale Degeneration (CBD) gehört wie die PSP zu den Tauopathien (53). Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt 7 bis 10 Jahre und die Symptomatik zeigt eine schlechte L-Dopa-Response. Neuropathologisch finden sich eine corticale Gliose und eine Gliose im Bereich der Substantia nigra. Auch Thalamus und die Basalganglien sind von der Gliose betroffen (53). Die CBD äußert sich in einem asymmetrischen akinetisch-rigiden Syndrom mit irregulärem Aktions- oder Haltetremor mit einer Frequenz von 6–8 Hz. Typisch sind kortikale Symptome wie kortikale Sensibilitätsstörungen, Dyspraxie und das „Alien-Limb“-Phänomen. Viele Patienten zeigen auch eine Apraxie und Dystonien (40). Die diagnostischen Kriterien wurden von Watts et al. aufgestellt (54). Ihre diagnostische Sensitivität und Spezifität sind jedoch unbefriedigend. Eine Ursache hierfür ist sicherlich in der klinischen Heterogenität der CBD zu finden (42). Dies wird auch durch eine durch Grimes et al. veröffentlichte Studie deutlich. Darin beschreiben Grimes et al. einen zweiten Subtyp der CBD, bei dem im Gegensatz zum „klassischen“, durch den Parkinsonismus geprägten klinischen Bild die demenzielle Entwicklung der Patienten im Vordergrund steht (55).

1.7.4 Differenzialdiagnose essenzieller Tremor

Der essenzielle Tremor gehört nicht zu den Parkinson-Plus-Syndromen, jedoch stellt er auf Grund des bei allen diesen vorhandenen Tremors eine wichtige Differenzialdiagnose des M. Parkinson und der Parkinson-Plus-Syndrome dar. Er ist im Gegensatz zu diesen als „benign“ zu bezeichnen, geht er doch mit einer normalen Lebenserwartung einher. Er stellt die häufigste Ursache eines Tremors im Alter dar und tritt bei ca. 4% der über 65-jährigen auf (56).

Die Frequenz des essenziellen Tremors ist mit 7–9 Hz höher als die des Parkinson-tremors, kann jedoch auch als Tremor in langsamerer Frequenz in Erscheinung treten. In ca. 50% der Fälle lässt sich eine familiäre Vererbung nachweisen. Er betrifft meistens die Hände, doch kann er auch an Kopf, Stimme Gesicht, Kinn und Rumpf auftreten. Typischerweise ist der essenzielle Tremor im Gegensatz zum Parkinson-tremor ein Haltetremor, dessen Ausprägung sich nach dem Konsum von Alkohol verringert, was als diagnostischer Hinweis gilt (57).

Im Gegensatz zu den Parkinsonsyndromen ist das zentrale dopaminerge System intakt, weshalb diese Patienten auch nicht von einer L-Dopa-Substitutionstherapie profitieren (58, 59).

1.8 Die Parkinsondiagnostik

1.8.1 Die Diagnosestellung durch das klinische Bild

In der Tat stellt die klinische Diagnose immer noch den Goldstandard in der Diagnose des idiopathischen M. Parkinson (IPS) dar. Sie stützt sich in Stufe 1 der Brain Bank Criteria auf die Anwesenheit von Bradykinese in Verbindung mit mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome Rigor, Tremor und posturaler Instabilität (40). In Stufe 2 werden weitere charakteristische klinische Merkmale erfasst, von denen mindestens drei erfüllt werden müssen. Zu diesen gehören unter anderem der einseitige Beginn der Symptomatik, ein mindestens zehnjähriger Krankheitsverlauf und gute initiale L-Dopa-Response mit mehr als fünfjähriger Wirksamkeit. Stufe 3 der Brain-Bank-Kriterien definiert Ausschlusskriterien für ein IPS, zu denen auch eine initial fehlende L-Dopa-Response gehört. Trotzdem ist die Datenlage über die Aussagekraft dieser Symptome unzureichend (60, 61). Nach den Brain-Bank-Kriterien lässt sich ein IPS erst nach einem fünfjährigen Verlauf sicher diagnostizieren (39). Vor allem die Frühdiagnose zeichnet sich deshalb durch eine hohe Unsicherheit aus, weil auch hier die Parkinson-Plus-Syndrome vor allem durch ein akinetisch-rigides Syndrom geprägt werden, das der „Plussymptomatik“ vorangeht. Des Weiteren zeigen mehrere Studien, dass die Diagnose IPS in nur 75% der Post-mortem-Befunde (62, 63) bestätigt werden kann.

1.8.2 Der Apomorphintest und seine Rolle in der Parkinsondiagnostik

Wegen der mangelhaften Diagnosesicherheit durch das sich klinisch bietende Bild liegt es nahe, nach einfach durchführbaren, kostengünstigen und zuverlässigen klinischen Tests zu suchen, die die korrekte Diagnosefindung beim M. Parkinson unterstützen. Diese Anforderungen scheinen mit dem Apomorphintest erfüllt.

Der Apomorphintest ist ein pharmakologischer Test, mit Hilfe dessen man die Änderung einzelner Parkinsonsymptome nach Dopaminapplikation beobachten und messen kann. Er findet heutzutage zwei Anwendungen: Zum einen wird mit seiner Hilfe versucht, ein Ansprechen der Symptomatik auf eine Levodopasubstitution vorherzusagen (64). Zum anderen wird nach zwei von Barker und Oertel veröffentlichten Studien der Apomorphintest seit Ende der 80er Jahre auch zum diagnostischen Einsatz in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome verwendet (65, 66).

Eine Verbesserung der Symptomatik nach Apomorphinapplikation wird als ein unterstützendes Kriterium für die Diagnose eines idiopathischen M. Parkinson angesehen. Ein Nichtansprechen der Parkinsonsymptomatik auf Levodopa deutet dagegen auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hin. Als sensitives und spezifisches Maß für ein zentrales Dopamindefizit hat sich eine Verbesserung der Symptome um einen cut-off value von 20% auf der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) nach Apomorphinapplikation erwiesen (67).

1.8.3 Vorhersagekraft des Apomorphintests über das Ansprechen einer dopaminergen Therapie bei Parkinsonsyndromen

Um die Vorhersagekraft des Apomorphintests für das Ansprechen einer L-Dopa-Substitution zu bestimmen, untersuchten Hughes et al. in einer Metaanalyse sieben Studien (68). Fünf Studien wurden zur Untersuchung der Vorhersagesicherheit einer erfolgreichen L-Dopa-Therapie herangezogen. Die Patienten waren an den Parkinsonsyndromen IPS, MSA, PSP und CBD erkrankt. Insgesamt sagte das Apomorphintestergebnis bei einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 92% ein Ansprechen einer dopaminergen Therapie richtig voraus. Der positive Vorhersagewert lag bei 95%; der negative Vorhersagewert, also ein Ausschluss eines Ansprechens einer L-Dopa-Therapie, lag bei 92%. In einer weiteren Analyse von sechs Studien wurden die Vorhersagewerte von Patienten aller Erkrankungsstadien mit den Vorhersagewerten aus drei

Studien von De-novo-Parkinsonpatienten verglichen. Diese waren, so sagt der Begriff „de novo“, noch nicht mit Levodopa behandelt worden.

Bei den insgesamt 222 Patienten in unterschiedlichen Krankheitsstadien lag der positive Vorhersagewert für das Ansprechen auf L-Dopa bei 97%, der negative Vorhersagewert betrug 63%. Der Therapieerfolg wurde somit in 88% der Fälle richtig vorhergesagt; Sensitivität und Spezifität betragen jeweils 88%.

Bei den 129 De-novo-Patienten lag die positive Vorhersage bei 96%. War der Test negativ ausgefallen, lag die Wahrscheinlichkeit eines Nichtansprechens auf L-Dopa bei 60%. Insgesamt wurde das Ansprechen auf L-Dopa in 83% der Fälle bei De-novo-Patienten vorhergesagt; Sensitivität und Spezifität lagen bei 80% bzw. 90%.

Die positive Prädiktion liegt bei De-novo-Patienten also etwas niedriger als bei der Gruppe der Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsstadien (83% bei De-novo-Patienten versus 88% bei Patienten aller Krankheitsstadien).

1.8.4 Der Apomorphintest zur diagnostischen Vorhersage bei Parkinsonsyndromen

Ebenso wie zur Therapievorhersage findet der Apomorphintest in der Diagnose der Parkinsonsyndrome Anwendung. Bei der Bestimmung von Sensitivität und Spezifität muss auch hier zwischen Patienten mit verschiedenen Krankheitsstadien und De-novo-Patienten unterschieden werden. So liegen die Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Vorhersage des Tests bei Patienten mit verschiedenen Parkinsonsyndromen bei 85%. Der positive prädiktive Wert beträgt 93%, wohingegen der negative Ausschluss in 73% der Fälle gelingt (66).

Weniger zuverlässig ist die Aussagekraft des Apomorphintests bei De-novo-Patienten, also noch unbehandelten Parkinsonpatienten. Die Sensitivität liegt hier bei 67%, bei einer Spezifität von 89%. Die positive Vorhersage beträgt 93%, wohingegen die negative Vorhersage (negativer prädiktiver Wert) in 73% der Fälle gelingt (69, 70).

Zusammenfassend muss also gesagt werden, dass ein positiver Apomorphintest ein wichtiger Hinweis für ein IPS sein kann, jedoch kann auf Grund eines positiven Apomorphintests ein Parkinson-Plus-Syndrom nicht zu 100% ausgeschlossen werden. Des Weiteren kann ein formal negativer Apomorphintest (weniger als 20% Besserung im

UPDRS) nicht sicher ein IPS ausschließen. Ein gutes Ansprechen der Symptomatik im weiteren Krankheitsverlauf auf L-Dopa ist trotz nur scheinbar ungenügenden Ansprechens im Test möglich und macht das Vorliegen eines IPS dann wieder wahrscheinlicher.

1.8.5 Bildgebende Verfahren in der Parkinsondiagnostik

Die Bildgebung in der Parkinsondiagnostik war lange Zeit problematisch. So sind mit den Methoden der strukturellen Bildgebung CT und MRT erst in späten Krankheitsstadien der Parkinsonsyndrome Veränderungen erkennbar (71, 72). Typischerweise zeigt sich im Kernspintomogramm bei der PSP im fortgeschrittenen Stadium eine Mittelhirnatrophie. Bei der MSA kann in T2-gewichteten Aufnahmen eine Hyperintensität des lateralen Randsaums des Putamens gefunden werden. Die CBD ist kernspintomographisch durch eine unilaterale asymmetrische frontoparietale Atrophie gekennzeichnet.

Mit der Positronenemissionstomographie gelang Wagner und Mitarbeitern Anfang der 80er Jahre erstmals die In-vivo-Darstellung von Dopaminrezeptoren des Menschen (73). Die PET ist jedoch als diagnostische Methode für die klinische Routine ungeeignet. Der Grund hierfür sind der extreme Kosten- und Zeitaufwand. Außerdem sind die Radiochemie und Radiophysik der PET sehr aufwendig und somit für den Klinikalltag ungeeignet (74).

Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) hat sich dagegen zu einem routinemäßigen Verfahren entwickelt, das auf Grund seines vergleichsweise geringen Kosten- und Zeitaufwands weitläufig Verwendung im klinischen Alltag findet. Sie hat sich in den letzten Jahren immer mehr zum nützlichen Instrument bei der In-vivo-Darstellung von D₂-Dopaminrezeptoren und D₂-Dopamintransportern bei verschiedenen Erkrankungen des ZNS entwickelt. Zu ihnen zählen neben den verschiedenen Parkinsonsyndromen (IPS, MSA, CBD, PSP) und essenziellem Tremor (ET) auch der M. Wilson, die Chorea Huntington und das Hypophysenadenom (75, 76). Des Weiteren lassen sich mittels SPECT der Schweregrad und Verlauf einer Parkinsonerkrankung dokumentieren (77, 78, 79).

In der Ätiologie des Parkinsonismus wird den Rezeptoren der D₂-Gruppe (D₂, D₃ und D₄) im Gegensatz zu den Rezeptoren der D₁-Gruppe eine entscheidende Rolle zuge-

schrieben, weshalb ihnen das Hauptinteresse der Forschung gilt. Es gelang in den letzten Jahren die Entwicklung von Radiotracer, die als Ligand am Dopaminrezeptor oder am Dopamintransporter wirken und somit eine In-vivo-Darstellung ermöglichen.

Seppi et al. verglichen in einer Studie von 32 Patienten mit der Fragestellung „MSA oder IPS“ die Aussagekraft von diffusionsgewichteten Aufnahmen und SPECT. Sie errechneten eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 71% sowie einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 71% bzw. 80% für das richtige Erkennen von IPS durch das IBZM-SPECT (80). Bei einem Vergleich von manueller und computerunterstützter Auswertung der SPECT kamen Pöpperl et al. zu einer Sensitivität und Spezifität von 85% und 90% bei manueller Auswertung und zu 87% und 90% bei computerunterstützter Auswertung (81).

Lorenzo Bosquet et al. untersuchten die Möglichkeit, mittels SPECT zwischen essenziellem Tremor (ET) und medikamentös verursachtem Parkinsonismus einerseits und idiopathischem M. Parkinson (IPS) andererseits zu unterscheiden. In der Studie wurden insgesamt 52 Patienten untersucht. Sie kamen dabei auf Werte für Sensitivität und Spezifität von 90,5% respektive 100%, ET und medikamentös induzierten Parkinsonismus mittels SPECT von IPS zu unterscheiden (59).

Benamer et al. stellten 2000 eine Studie vor, in der sie die Zuverlässigkeit einer visuellen Analyse von mit der SPECT erstellten Bildern in der Differenzierung von atypischem und idiopathischem Parkinsonismus (PPS und IPS) von essenziellem Tremor (ET) geprüft hatten (58). In der Studie waren insgesamt 158 Patienten untersucht worden, von denen 27 an essenziellem Tremor (ET) erkrankt und 35 gesunde Probanden waren. Die übrigen Untersuchten waren an verschiedenen atypischen Parkinsonsyndromen und M. Parkinson erkrankt.

Benamer errechnete für die visuelle Analyse von SPECT-Schnittbildern eine Sensitivität von 95%, ein Parkinsonsyndrom von ET zu unterscheiden. Die Spezifität gibt Benamer mit 100% an.

1.8.6 Radiotracer bei der SPECT

Bei den gebräuchlichsten Radiotracer für die In-vivo-Darstellung von Dopaminrezeptoren handelt es sich um ¹²³I-markiertes IBZM (3-iodo-6-methoxybenzamid) (82, 83), ¹²³I-markiertes Epiprid (84, 85) und um ¹²³I-markiertes IBF (86). Diese Ra-

diotracer unterscheiden sich zum Teil beträchtlich hinsichtlich ihrer jeweiligen pharmakokinetischen Eigenschaften und in Bezug auf Rezeptoraffinität und Selektivität.

Die meisten klinischen Validierungsstudien wurden bisher mit ¹²³Iod-IBZM durchgeführt. Nicht bei allen verfügbaren Tracern wurden bisher Zulassungsstudien für den klinischen Gebrauch durchgeführt, weshalb diese nicht für den Routinegebrauch in der Klinik zur Verfügung stehen. ¹²³Iod-IBZM und ¹²³Iod-Epiprid sind jedoch kommerziell verfügbar und finden häufig klinische Anwendung (75).

Zur Darstellung von präsynaptischen Dopamintransportern in terminalen nigrostriatalen Nervenendigungen haben sich Kokainanaloga als besonders geeignet herausgestellt (87, 88). In der Vergangenheit wurden diverse mit ¹²³Iod markierte Produkte auf den Markt gebracht, darunter β -CIT, FP-CIT (N-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-[4-iodophenyl]nortrapane) und weitere. Vor Kurzem wurde das ⁹⁹Tc-markierte Kokainanalogon TRODAT-1 zum Gebrauch bei der SPECT eingeführt.

Bei den Dopamintransporterliganden gibt es große Unterschiede in Bezug auf Pharmakokinetik, Affinität und Selektivität am Dopamintransporter. Bisher stehen nur β -CIT und FP-CIT für die klinische Routine zur Verfügung (76).

1.8.7 IBZM-und FP-CIT-SPECT in der Differenzialdiagnose von idiopathischem M. Parkinson und den Parkinson-Plus-Syndromen sowie essenziellem Tremor

Nach dem heutigen pathophysiologischen Verständnis besteht bei den Parkinson-Plus-Syndromen ein gleichzeitiger Verlust von Dopaminrezeptoren und Dopamintransportern. Eine fehlende postsynaptische Bindung des Liganden deutet somit auf ein Parkinson-Plus-Syndrom hin, wohingegen eine normale IBZM-Bindung typisch für den idiopathischen M. Parkinson (IPS) und für den Gesunden ist (89, 90).

Die normale D₂-Rezeptorbindung beim IPS zeigt jedoch verschiedene Charakteristika. In frühen Erkrankungsphasen des M. Parkinson findet sich auf Grund des signifikanten präsynaptischen Dopaminmangels eine kompensatorische Hochregulierung der postsynaptischen Rezeptoren. Dies äußert sich in einer gesteigerten Bindung von IBZM am Rezeptor (91). Auch ein asymmetrischer gesteigerter IBZM-Uptake ist in der Frühphase möglich. Jedoch muss bei der Auswertung dieser Befunde beachtet werden, dass auch eine physiologische Asymmetrie von D₂-Rezeptoren beim Gesunden bestehen kann,

durch die es zu Fehlinterpretationen kommen kann. Diese natürliche Asymmetrie bei der Rezeptorbindung wurde durch eine Studie von Larisch et al. aufgezeigt, in der sich statistisch signifikante Seitenunterschiede in der Tracerbindung links und rechts ergaben (92).

Als eine andere Ursache für die gesteigerte IBZM-Bindung am Rezeptor ist neben einem Kompensationsmechanismus (s. o.) auch die konsekutive Verringerung der kompetitiven Mechanismen zwischen Dopamin und IBZM auf Grund des beim IPS anzutreffenden Dopaminmangels denkbar. Dieses Phänomen des verringerten „Wettbewerbs“ um den D_2 -Dopaminrezeptor wurde von Laruelle et al. aufgezeigt und beschrieben (91).

Eine primäre Hochregulierung der D_2 -Rezeptoren auf Grund des Dopaminmangels scheint jedoch die wahrscheinlichere Ursache für die vermehrte IBZM-Bindung am Rezeptor zu sein. Dies legen Post-mortem-Untersuchungen bei Parkinsonpatienten nahe, bei denen eine D_2 -Rezeptorhochregulierung nachgewiesen wurde und die vorher nicht mit L-Dopa behandelt worden waren (93).

Fraglich ist die Dauer der in frühen Phasen vorliegenden D_2 -Rezeptorhochregulierung. Sie stellt sich im Tierversuch innerhalb von Tagen oder Wochen nach Krankheitsbeginn ein (94). Rinne et al. stellten in der PET eine bei Diagnosestellung vorhandene Hochregulierung der D_2 -Rezeptoren fest, die bei fehlender L-Dopa-Substituierung nach sechs Monaten noch anhielt (95).

Im weiteren Krankheitsverlauf finden sich niedrig normale Werte bei der D_2 -Rezeptorbindung von IBZM (96, 97, 98). Post-mortem-Befunde bestätigen diesen mäßigen Rückgang der Dopaminrezeptoren beim idiopathischen M. Parkinson (99).

Es zeigte sich auch, dass eine L-Dopa-Substitutionstherapie die postsynaptische D_2 -Rezeptorenzahl senken kann. Theoretisch sind jedoch auch eine Herunterregulierung von Dopaminrezeptoren oder verminderte IBZM-Bindung am Rezeptor auf Grund kompetitiver Mechanismen bei einer L-Dopa-Substitutionstherapie denkbar. Die kompetitive Hemmung der IBZM-Bindung durch endogenes Dopamin am Rezeptor wurde in Tier- und Menschenversuchen gezeigt (Laruelle et al. [100], Booij et al. [101]). Schwarz et al. beschreiben hingegen einen konstant bleibenden IBZM-Uptake nach drei bis sechs Monaten dauernder Substitutionstherapie mit Dopaminagonisten beim IPS (102). Trotzdem folgt aus den Ergebnissen von Laruelle und Booij die Forderung nach einer ausreichend langen Zeitspanne vor Durchführung eines SPECTs, während der die L-Dopa-

Medikation abgesetzt werden muss (sog. „OFF“). Ziel ist es, einer kompetitiven Hemmung der IBZM-Bindung am Rezeptor durch L-Dopa entgegenzuwirken.

In der Differenzialdiagnose von IPS und ET macht man sich die Tatsache zunutze, dass beim IPS durch den striatalen Dopaminmangel ein Verlust an präsynaptischen Dopamintransportern zu finden ist. Dies belegen Post-mortem-Untersuchungen von Kaufman et al. und Niznik et al. (103, 104). Im Gegensatz dazu findet sich in PET- und SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit essenziellem Tremor kein striatonigraler Dopaminmangel oder Dopamintransporterverlust (105, 106). Die funktionelle Darstellung von striatalen Dopamintransportern gelingt bei der SPECT am besten unter Verwendung des Kokainanalogons FP-CIT (74).

Tabelle 1: Übersicht über Dopaminrezeptor- und Transporterkonstellationen bei den Parkinsonsyndromen und essenziellem Tremor

Syndrom	Nigrostriatale FP-CIT-Dopamintransporterbindung	Striatale IBZM-D ₂ -Rezeptorbindung
M. Parkinson (IPS)	Vermindert	Normal bis erhöht
Multisystematrophie (MSA)	Vermindert	Vermindert
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	Vermindert	Vermindert
Cortikobasale Degeneration (CBD)	Vermindert	Vermindert
Essenzieller Tremor (ET)	Normal	Normal

2 Wissenschaftliche Fragestellung

Angesichts der unbefriedigenden Ergebnisse der Diagnosesicherheit bei den Parkinsonsyndromen, die in mehreren Studien aufgezeigt worden waren, wuchs ein allgemeines Bewusstsein für die Notwendigkeit einer möglichst frühen und möglichst korrekten Diagnosestellung mit der Zielsetzung, eine patientenspezifische Therapie und Prognoseeinschätzung durchführen zu können. Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren international vermehrt spezialisierte Kliniken für Bewegungsstörungen eingerichtet, die sich besonders mit der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome beschäftigen. Die Patienten werden dort von auf Bewegungsstörungen spezialisierten Neurologen betreut und behandelt.

Um die Frühdiagnose weitergehend zu erhärten, wird diese in der Regel durch einen Apomorphintest ergänzt. Durch diesen wird die L-Dopa-Response des vorliegenden Syndroms geprüft, was die diagnostische Sicherheit weiter erhöhen soll.

Für die oftmals im Anschluss an den Apomorphintest durchgeführte funktionelle Darstellung des dopaminergen Systems im ZNS mit Hilfe von FP-CIT- und IBZM-SPECT stehen heutzutage zwei Liganden zur Verfügung, mit denen sich neurodegenerative Prozesse des nigrostriatalen Systems beurteilen lassen. Diese beiden Liganden wurden in spezialisierten Zentren hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Testgüte einer Reihe von Querschnittsuntersuchungen unterzogen.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, zu überprüfen, inwieweit sich die klinische Initialdiagnose gemessen am Langzeitverlauf bestätigte und somit als Arbeitshypothese der Behandlung und Betreuung eines Parkinsonpatienten zuverlässig ist. Des Weiteren wollen wir die Testgüte von Apomorphintest, FP-CIT- und IBZM-SPECT untersuchen. Dabei soll die Frage geklärt werden, inwieweit die funktionelle Bildgebung mit FP-CIT- und IBZM-SPECT und der Apomorphintest die richtige Diagnosestellung im klinischen Alltag unterstützen. Hieraus lassen sich Schlussfolgerungen ziehen über den Nutzen der Zusatzdiagnostik in der Differenzierung der Parkinsonsyndrome in einer auf Bewegungsstörungen spezialisierten Klinik.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

Erfasst wurden alle Patienten der nuklearmedizinischen Klinik, bei denen vom Zeitpunkt der Einführung der SPECT 1995 bis zum Stichtag der Datenerhebung im Auftrag der Klinik für Bewegungsstörungen entweder ein IBZM- oder ein FP-CIT-SPECT oder beides durchgeführt worden war. Die Patienten mussten außerdem laut Enddiagnose an einem idiopathischen M. Parkinson, einem atypischen Parkinsonsyndrom oder einem essenziellen Tremor erkrankt sein. Als Enddiagnose wurde die Diagnose im Verlauf gewählt. Alle anderen Patienten, bei denen auf Grund anderer Erkrankungen eine SPECT durchgeführt worden war, wurden bei der Studie nicht berücksichtigt. Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, deren Daten einer weiterführenden Analyse nicht zur Verfügung standen.

3.2 Methodik des Apomorphintests

Die proemetische Wirkung von Apomorphin macht eine dreitägige Vorbehandlung des Patienten mit dem Antiemetikum Domperidon (3 x 20 mg) notwendig. Vor subkutaner Injektion von 3,0 mg Apomorphin (Range 1–5 mg sc.) wird das motorische Defizit des Patienten auf dem UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)-Motorikscore Teil III bestimmt. Auf dem UPDRS-Motorikscore werden motorische Symptome anhand einer prädefinierten Skala eingeschätzt und ein Summenscore zur Darstellung der Gesamtbeeinträchtigung errechnet, wobei eine Gesamtpunktzahl von maximal 108 möglich ist. Ein hoher Score drückt ein großes motorisches Defizit aus, ein kleiner Score ein geringeres. Post injectionem werden eventuell auftretende Nebenwirkungen dokumentiert und nach 30 Minuten erneut ein Punktescore erhoben. Bei einem 20% geringeren Punktescore gilt der Test als positiv (103). Bei negativem Testergebnis kann gegebenenfalls eine erneute Apomorphininjektion mit 5 mg durchgeführt werden.

3.3 Methodik der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Alle SPECT-Untersuchungen wurden nach den gültigen Richtlinien der European Association of Nuclear Medicine durchgeführt (75, 76). Die Aufnahmen fanden in einem

Zeitraum von 1,5 bis 3 Stunden post injectionem von 185 MBq IBZM (3-iodo-6-methoxybenzamid) bzw. 3 bis 6 Stunden post injectionem von 185 MBq FP-CIT (N-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-[4-iodophenyl]nortrapane) unter Schilddrüsenblockade statt. Die Aufnahmen wurden mit einer Siemens Multispect-2-Gammakamera mit HR-Kollimator durchgeführt. Es wurden 60 Aufnahmen im Laufe einer 360°-Rotation in einer 128 x 128-Matrix gemacht. Die Aufnahmedauer betrug jeweils 50 Minuten. Am Computer wurden danach auf den erstellten Transversalschichten jeweils für links und rechts zwei ROIs (regions of interest) markiert, von denen die eine im Striatum und die andere im Frontalkortex lag. Aus den ROIs wurde mittels IBZM die selektive Rezeptorbelegung, mittels FP-CIT die selektive Transporterbelegung gegen den Frontalkortex ermittelt und so semiquantitativ ein BG/FC-Quotient (Basalganglien/Frontalkortex) für links und rechts berechnet. Der erstellte Quotient ermöglicht eine Aussage über das vorliegende Parkinsonsyndrom. Hierbei wird die Tracerbindung in der von der Neurodegeneration betroffenen Region (Striatum) ins Verhältnis mit der Tracerbindung einer intakten Region gesetzt. Hierzu bieten sich Hirnregionen an, die eine geringere Dichte von Dopaminrezeptoren aufweisen. Dies ist der Fall beim Frontalkortex, beim occipitalen Kortex und beim Cerebellum.

3.4 Statistische Methoden

Zur Analyse aller Daten wurde das Softwareprogramm SPSS, Version 13.0 für Windows benutzt.

3.4.1 Statistische Methoden zur Analyse des Apomorphintests

Zur Berechnung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität des Apomorphintests wurde eine Kreuztabelle erstellt. In der Tabelle wurde das Ergebnis des Apomorphintests, also positiv oder negativ, der Enddiagnose gegenübergestellt. Sie ist das Ergebnis der Verifizierung der zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen geltenden Verdachtsdiagnose für den weiteren Krankheitsverlauf. Da die Enddiagnose nur nach dem klinischen Verlauf gestellt wird, bleibt sie von den Untersuchungsergebnissen des Apomorphintests unbeeinflusst. Zwar wird laut den Brain-Bank-Kriterien für die Diagnose des IPS eine positive Antwort auf L-Dopa-Stimulation gefordert. Da der Apomorphintest formal jedoch erst ab einer 20%igen Besserung der Symptomatik auf

dem UPDRS-Score als positiv gewertet wurde, schließt auch ein formal negativer Apomorphintest eine gute L-Dopa-Response im Krankheitsverlauf nicht aus. Die Enddiagnosen wurden in zwei Gruppen, idiopathischer M. Parkinson (IPS) und Parkinson-Plus-Syndrom (PPS) / essenzieller Tremor (ET), unterteilt und gelten in den Berechnungen als „Goldstandard“, an dem der Apomorphintest gemessen wurde.

3.4.2 Statistische Methoden zur Analyse des SPECT

Zur Bestimmung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität für die geltenden Grenzwerte von FP-CIT-SPECT und IBZM-SPECT wurden Enddiagnose und Ergebnisse für die BG/FC-Quotienten in Kreuztabellen gegenübergestellt. Zuvor wurde aus den BG/FC-Quotienten für links und rechts eine neue gemeinsame Variable generiert, die besagt, ob der BG/FC-Quotient pathologisch oder nichtpathologisch war. Der Grenzwert für einen pathologischen Quotienten liegt beim IBZM-SPECT bei 1,5 und beim FP-CIT-SPECT bei 3,5, wobei auch nur ein einseitiges Unterschreiten als pathologisch gilt. Beim IBZM-SPECT weist ein Unterschreiten des Grenzwerts BG/FC 1,5 auf ein Parkinson-Plus-Syndrom hin. Ein pathologisch erniedrigter BG/FC-Quotient beim FP-CIT-SPECT zeigt das Vorliegen eines idiopathischen M. Parkinson oder eines Parkinson-Plus-Syndroms an. Aus der erstellten Kreuztabelle wurden die diagnostische Sensitivität, Spezifität und der positive und negative prädiktive Wert der IBZM- und FP-CIT-SPECT bei diesen Grenzwerten errechnet. Hierbei galt die Enddiagnose als Goldstandard, das heißt als die „richtige“ Diagnose, an der die Diagnosequalität der geltenden SPECT-Grenzwerte gemessen wurde.

3.4.3 Statistische Methoden zur Beurteilung der gestellten Frühdiagnose

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte der jeweils gestellten Frühdiagnose wurde das Patientenkollektiv in die zwei Gruppen „IPS“ und „PPS/ET“ nach der jeweiligen Enddiagnose aufgeteilt. Mit diesen zwei Gruppen wurde nun eine Kreuztabelle generiert, in der die Frühdiagnosen den Enddiagnosen gegenübergestellt wurden. Aus der so erstellten Vierfeldertafel wurden die diagnostischen Gütekriterien der Frühdiagnose errechnet.

3.4.4 Statistische Methoden zur Beurteilung des Benefit von Apomorphintest, IBZM-SPECT und FP-CIT-SPECT in der Differenzialdiagnose von M. Parkinson und den Parkinson-Plus-Syndromen

Um eine Aussage über den tatsächlichen „Nutzen“ der Zusatzdiagnostik in der klinischen Arbeit treffen zu können, wurde das gesamte erfasste Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet alle Patienten, bei denen die gestellte Frühdiagnose im Verlauf bestätigt wurde (Früh- und Enddiagnose identisch). Die zweite Gruppe beinhaltet alle Patienten, bei denen die Frühdiagnose im Verlauf revidiert werden musste. Überprüft wurden hier die Testgütekriterien mittels Betrachtung der jeweils erhobenen IBZM-SPECT-, FP-CIT-SPECT- und Apomorphintestbefunde. Es wurden die absoluten Häufigkeiten der für das Vorliegen der jeweiligen Parkinsonsyndrome geforderten Kombination aus Apomorphintest, FP-CIT-SPECT und IBZM-SPECT entsprechend Tabelle 1 Kapitel 1.8.7 ermittelt (richtige Testergebnisse, falsche Testergebnisse). Diese wurden den Häufigkeiten der Befunde, die auf ein anderes Parkinsonsyndrom hinweisen, in Kreuztabellen gegenübergestellt. Aus diesen Kreuztabellen wurden die diagnostischen Testgütekriterien errechnet, aus denen sich eine Aussage über den Nutzen der Zusatzdiagnostik treffen lässt.

Die Kreuztabellen 6, 7 und 8 beinhalten alle Patienten der Gruppe, bei denen die klinische Frühdiagnose mit der klinischen Verlaufsdiagnose identisch war. Die Kreuztabellen 9, 10 und 11 beinhalten die Patienten, bei denen die gestellte Frühdiagnose nicht mit der Verlaufsdiagnose übereinstimmte und bei denen die Zusatzdiagnostik die Frühdiagnose in die richtige oder falsche Richtung weist.

3.4.5 Definition der erhobenen Testgütekriterien

Die Sensitivität (Anteil der richtig positiven Testergebnisse) ist ein Maß der Wahrscheinlichkeit, mit der ein tatsächlich positiver Sachverhalt durch ein positives Testergebnis erkannt wird.

Die Spezifität (Anteil der richtig negativen Testergebnisse) ist ein Maß der Wahrscheinlichkeit, mit der ein tatsächlich negativer Sachverhalt durch ein negatives Testergebnis erkannt wird.

Der positive prädiktive Wert gibt den Anteil der richtig als positiv erkannten Testergebnisse an allen positiven Testergebnissen an. Er ist demnach ein Maß der Wahrscheinlichkeit, mit der ein positives Testergebnis richtig positiv ist.

Der negative prädiktive Wert gibt den Anteil der richtig als negativ erkannten Testergebnisse an allen negativen Testergebnissen an. Er ist demnach ein Maß der Wahrscheinlichkeit, mit der ein negatives Testergebnis richtig negativ ist.

4 Ergebnisse

4.1 Patientendaten

Insgesamt wurden 207 Patienten in der Studie erfasst. Davon waren 124 männlichen und 83 weiblichen Geschlechts. Zum Untersuchungszeitpunkt der SPECT waren die Patienten durchschnittlich 65,2 Jahre alt. Von den 207 Patienten waren 103 an IPS, 84 an einer MSA, 8 an einer PSP, 4 an einer CBD und 8 an einem essenziellen Tremor erkrankt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei IPS bei 60,0 Jahren (Bereich 44–80 Jahre), bei der MSA bei 61,5 Jahren (Bereich 35–82 Jahre), bei der PSP bei 60 Jahren (Bereich 54–69 Jahre), bei der CBG bei 58,8 Jahren (Bereich 57–62 Jahre) und beim essenziellen Tremor bei 47,9 Jahren (Bereich 17–61 Jahre).

4.2 Überprüfung der Testgüte des Apomorphintests in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome

Tabelle 2: Kreuztabelle Apomorphintest vs. Enddiagnose

		Enddiagnose		Gesamt
		IPS	PPS/ET	
Apomorphintest negativ	Anzahl	23	50	73
	% von Enddiagnose	28,0%	84,7%	51,8%
Apomorphintest positiv	Anzahl	59	9	68
	% von Enddiagnose	72,0%	15,3%	48,2%
Gesamt	Anzahl	82	59	141
	% von Enddiagnose	100,0%	100,0%	100,0%

Bei n = 141 Patienten wurde ein Apomorphintest mit der Fragestellung idiopathischer M. Parkinson (IPS) vs. Parkinson-Plus-Syndrom (PPS) / essenzieller Tremor (ET) durchgeführt. Bei n = 59 Patienten mit der Enddiagnose IPS lag ein positiver Apomorphintest vor, während dieser bei n=23 Patienten gleicher Diagnose negativ ausgefallen war. Bei n = 9 Patienten mit der Enddiagnose Parkinson-Plus-Syndrom (PPS) / essenzieller Tremor (ET) lag ein positiver Apomorphintest vor, bei n = 50 ein negatives Testergebnis.

Für die diagnostischen Gütekriterien des Apomorphintests errechnen sich folgende Werte für das Vorliegen von M. Parkinson:

Sensitivität = 72 %; Spezifität = 85 %; positiver prädiktiver Wert = 87 %; negativer prädiktiver Wert = 69 %.

4.3 Überprüfung der Testgüte des IBZM-SPECT beim Grenzwert 1,5

Tabelle 3: Kreuztabelle IBZM-SPECT bei Grenzwert 1,5 vs. Enddiagnose

		Enddiagnose		Gesamt
		IPS	PPS	
IBZ pathologisch	Anzahl	32	78	110
	% von Enddiagnose	41,0%	81,3%	63,2%
IBZ nicht-pathologisch	Anzahl	46	18	64
	% von Enddiagnose	59,0%	18,8%	36,8%
Gesamt	Anzahl	78	96	174
	% von Enddiagnose	100,0%	100,0%	100,0%

Zur Auswertung standen die Daten von n = 174 Patienten zur Verfügung, bei denen ein IBZM-SPECT mit der Fragestellung idiopathischer M. Parkinson (IPS) vs. Parkinson-Plus-Syndrom (PPS) durchgeführt worden war. Bei n = 32 Patienten mit der Enddiagnose IPS war das IBZM-SPECT beim Grenzwert 1,5 pathologisch, bei n = 46 nicht-pathologisch. Bei n = 78 Patienten mit der Enddiagnose PPS fand sich ein pathologisches IBZM-SPECT, bei n = 18 ein nichtpathologisches Ergebnis.

Für die diagnostischen Gütekriterien des IBZM-SPECT, beim Grenzwert 1,5 des BG/FC-Quotienten zwischen PPS und IPS zu unterscheiden, errechneten sich folgende Werte aus obiger Tabelle:

Sensitivität = 59% für IPS, Spezifität = 81%, positiver prädiktiver Wert = 72%, negativer prädiktiver Wert = 71%.

4.4 Überprüfung der Testgüte des FP-CIT-SPECT beim Grenzwert 3,5

Tabelle 4: Kreuztabelle FP-CIT-SPECT bei Grenzwert 3,5 vs. Enddiagnose

		Enddiagnose		Gesamt
		IPS	ET	
FP-CIT-SPECT nicht-pathologisch	Anzahl	3	4	7
	% von Enddiagnose	6,5%	57,1%	13,2%
FP-CIT-SPECT pathologisch	Anzahl	43	3	46
	% von Enddiagnose	93,5%	42,9%	86,8%
Gesamt	Anzahl	46	7	53
	% von Enddiagnose	100,0%	100,0%	100,0%

Zur Auswertung standen die Daten von n = 53 Patienten mit der Enddiagnose „IPS“ und „ET“ zur Verfügung. Bei n = 3 Patienten mit Enddiagnose „IPS“ fand sich beim geltenden Grenzwert 3,5 kein pathologisches FP-CIT-SPECT. Bei n = 43 Patienten mit gleicher Diagnose war der BG/FC-Quotient, wie für die Diagnose „IPS“ gefordert, pathologisch erniedrigt. Bei n = 3 Patienten mit der Enddiagnose ET fand sich ein pathologischer BG/FC-Quotient, bei n = 4 ein nichtpathologischer BG/FC-Quotient.

Für die Fähigkeit des FP-CIT-SPECT, beim Grenzwert BG/FC = 3,5 zwischen IPS und ET zu unterscheiden, errechneten sich folgende Werte aus obiger Tabelle:

Sensitivität = 94% für das Erkennen von „IPS“, Spezifität = 57%, positiver prädiktiver Wert = 93%, negativer prädiktiver Wert = 57%.

4.5 Überprüfung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität der Frühdiagnose in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome

Tabelle 5: Kreuztabelle Frühdiagnose vs. Enddiagnose

		Enddiagnose		Gesamt
		IPS	PPS/ET	
Frühdiagnose verworfen	Anzahl	5	9	14
	% von Enddiagnose	4,9%	8,7%	6,8%
Frühdiagnose beibehalten	Anzahl	98	95	193
	% von Enddiagnose	95,1%	91,3%	93,2%
Gesamt	Anzahl	103	104	207
	% von Enddiagnose	100,0%	100,0%	100,0%

Zur Auswertung standen die Daten von n = 207 Patienten zur Verfügung, bei denen die Enddiagnose IPS, PPS oder ET lautete und bei denen die Frühdiagnose hinsichtlich ihrer Vorhersagekriterien überprüft werden konnte.

Für die Testgütekriterien der Frühdiagnose IPS ergeben sich folgende Werte:

Sensitivität = 95 %, Spezifität = 91 %, positiver prädiktiver Wert = 95 %, negativer prädiktiver Wert = 91 %.

4.6 Überprüfung der Testgüte von SPECT und Apomorphintest bei identischer Frühdiagnose und Verlaufsdiagnose

Berücksichtigt wurden in Tabelle 6, 7 und 8 alle Patienten, bei denen die Früh- und Verlaufsdiagnose identisch waren und bei denen die jeweilige Untersuchung durchgeführt wurde.

Tabelle 6: Kreuztabelle Früh- und Enddiagnose idiopathischer M. Parkinson

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	40	45	59
falsch	6	28	23
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	46	73	82

Tabelle 7: Kreuztabelle Früh- und Enddiagnose Parkinson-Plus-Syndrom

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	7	77	46
falsch	5	11	1
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	12	88	47

Tabelle 8: Kreuztabelle Früh- und Enddiagnose essenzieller Tremor

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	4	0	4
falsch	2	1	0
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	6	1	4

Aus den Tabellen 6, 7 und 8 lassen sich die Testgütekriterien für die klinischen Tests FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und Apomorphintest bei identischer Früh- und Verlaufsd Diagnose berechnen. Falsche Testergebnisse hatten somit in dieser Gruppe keinen Einfluss auf die Enddiagnose.

Für das FP-CIT-SPECT ergaben sich dabei folgende Werte, beim Grenzwert 3,5 zwischen IPS einerseits und PPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 81%, Spezifität 66%, positiver prädiktiver Wert 96%, negativer prädiktiver Wert 27%.

Für das IBZM-SPECT ergaben sich folgende Werte, beim Grenzwert 1,5 zwischen PPS einerseits und IPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 88%, Spezifität 61%, positiver prädiktiver Wert 73%, negativer prädiktiver Wert 80%.

Für den Apomorphintest ergaben sich folgende Werte, zwischen IPS einerseits und PPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 72%, Spezifität 98%, positiver prädiktiver Wert 98%, negativer prädiktiver Wert: 68%.

4.7 Überprüfung der Testgüte von SPECT und Apomorphintest bei unterschiedlicher Frühdiagnose und Verlaufsdiagnose

Berücksichtigt wurden in Tabelle 9, 10 und 11 alle Patienten, bei denen die Frühdiagnose verworfen wurde und bei denen die jeweilige Untersuchung durchgeführt worden war.

Tabelle 9: Kreuztabelle Enddiagnose idiopathischer M. Parkinson

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	3	0	2
falsch	0	4	2
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	3	4	4

Tabelle 10: Kreuztabelle Enddiagnose Parkinson-Plus-Syndrom

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	5	6	2
falsch	0	1	2
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	5	7	4

Tabelle 11: Kreuztabelle Enddiagnose essenzieller Tremor

Testergebnis	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	Apomorphintest
richtig	1	0	0
falsch	0	0	0
Gesamtzahl der durchgeführten Tests	1	0	0

Aus den Tabellen 9 bis 11 lassen sich die Testgütekriterien für die klinischen Tests FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und Apomorphintest bei unterschiedlicher Früh- und Verlaufsdiagnose berechnen.

Für das FP-CIT-SPECT ergaben sich somit folgende Werte, beim Grenzwert 3,5 zwischen IPS einerseits und PPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 100%, Spezifität 0%, positiver prädiktiver Wert 0%, negativer prädiktiver Wert 0%.

Für das IBZM-SPECT ergaben sich folgende Werte, beim Grenzwert 1,5 zwischen PPS einerseits und IPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 86%, Spezifität 0%, positiver prädiktiver Wert 60%, negativer prädiktiver Wert 0%.

Für den Apomorphintest ergaben sich folgende Werte, zwischen IPS einerseits und PPS und ET andererseits zu unterscheiden: Sensitivität 50%, Spezifität 50%, positiver prädiktiver Wert 50%, negativer prädiktiver Wert 50%.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Tabelle 12: Testgüte von Frühdiagnose, Apomorphintest, IBZM- und FP-CIT-SPECT

Testgütekriterium	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Frühdiagnose	95 %	91 %	95 %	91 %
Apomorphintest	72 %	85 %	87 %	69 %
IBZM-SPECT	59 %	81 %	72 %	71 %
FP-CIT-SPECT	94 %	57 %	93 %	57 %

Tabelle 13: Testgüte als Ausdruck des Nutzens der Zusatzdiagnostik bei identischer Früh- und Verlaufsdiagnose

Testgütekriterium	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Apomorphintest	81 %	66 %	96 %	27 %
IBZM-SPECT	88 %	61 %	73 %	80 %
FP-CIT-SPECT	72 %	98 %	98 %	68 %

Tabelle 14: Testgüte als Ausdruck des Nutzens der Zusatzdiagnostik bei unterschiedlicher Früh- und Verlaufsdiagnose

Testgütekriterium	Sensitivität	Spezifität	Positiver prädiktiver Wert	Negativer prädiktiver Wert
Apomorphintest	50 %	50 %	50 %	50 %
IBZM-SPECT	86 %	0 %	60 %	0 %
FP-CIT-SPECT	100 %	0 %	0 %	0 %

6 Diskussion

6.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Wir führten eine retrospektive Studie zur Überprüfung der Testgüte der Parkinsondiagnostik in einer Klinik für Bewegungsstörungen durch. Grundsätzlich ist eine retrospektive Studie zur Generierung von Hypothesen geeignet. Letzten Endes müssen zukünftig randomisierte multizentrische Studien zur Bestätigung unserer Zahlen durchgeführt werden. Jedoch lässt die hohe Übereinstimmung mit prospektiven Vergleichsstudien den Schluss zu, dass unsere Zahlen reliabel sind.

In unserer Studie wurden alle Patienten der Klinik für Nuklearmedizin eingeschlossen, bei denen im Untersuchungszeitraum eine SPECT zur Differenzialdiagnose eines Parkinsonsyndroms durchgeführt worden war. Insgesamt wurden 207 Patienten in der Studie erfasst. Die Patienten unseres Kollektivs zeigen die zu erwartende Altersverteilung für die jeweiligen Erkrankungen.

Auffällig ist die hohe Zahl an Patienten mit einer MSA im Patientenkollektiv ($n = 84$). Legt man den normalen Anteil von 10% der MSA an allen Parkinsonerkrankungen zu Grunde, würde man bei unserer Studienpopulation von 207 Patienten circa 20 Fälle von MSA erwarten (43). Mögliche Gründe für diese Divergenz sind zum einen die Einschlusskriterien der Studie. Nicht alle Patienten der Klinik für Bewegungsstörungen erhielten im Rahmen der Diagnosestellung eine SPECT-Untersuchung und wurden somit nicht in der Studie erfasst. Denkbar ist außerdem, dass bevorzugt „schwierige Fälle“ mit einer MSA eine SPECT-Diagnostik erhielten. Möglicherweise war es bereits durch die Vorauswahl der überweisenden Hausärzte zu einer Selektion des Patientenguts gekommen, was zu einer überproportional hohen Anzahl von MSA-Fällen führen könnte.

6.2 Technische Grenzen der SPECT

Grundsätzlich handelt es sich bei der SPECT um eine semiquantitative Methode, die es notwendig macht, dass jede durchführende Einrichtung ihre eigenen Normwerte bestimmt. Dies liegt in der Tatsache begründet, dass die Berechnungsgrundlagen auf Grund unterschiedlicher verwendeter Materialien oder Auswertungsmethoden von Zentrum zu Zentrum leicht variieren können. Mögliche Einflussgrößen sind z. B. die verwendeten Gammakameras, die Pixelgröße der Bilder oder die Auswahl der ROIs (regions of interest). Sind es bei der Wahl der Gammakameras und der Pixelgröße technische As-

pekte, die für Unterschiede in den Ergebnissen sorgen können, so kann bei der Berechnung des Quotienten die Auswahl der Vergleichsregion Einfluss auf das Ergebnis haben. Die möglichen Vergleichsregionen (Frontalkortex, Okzipitalkortex oder Zerebellum) sind zwar alle arm an D₂-Rezeptoren und -Transportern, jedoch ist die D₂-Dichte in jeder dieser Regionen unterschiedlich (75, 76). Dadurch kann es durch die Wahl von verschiedenen Bezugsregionen zu Unterschieden beim errechneten Quotienten kommen. Aus diesem Grund sollte sich die durchführende Einrichtung auf die immer gleiche Region festlegen, um standardisierte Bedingungen zu schaffen. Dies ist bei sämtlichen in diese Studie eingeflossenen Quotienten der Fall, die allesamt in Bezug auf den Frontalkortex berechnet wurden.

Jedoch kann eine auch nur geringe D₂-Hochregulierung in den Vergleichsregionen zu großen Ergebnisveränderungen führen (75, 76). Dies entzieht sich natürlicherweise dem Einfluss des Untersuchers; eine Standardisierung ist hier nicht möglich. Inwieweit dieser Faktor bei den vorliegenden Ergebnissen eine Rolle spielt, lässt sich im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht feststellen. Jedoch muss man diese mögliche Einflussgröße als Fehlerquelle bei der SPECT in Betracht ziehen.

Problematisch ist auch das korrekte Positionieren der ROI in die Schnittbilder. Die betroffene Region (Striatum) muss genau markiert werden, um verlässliche Werte zu erhalten. Außerdem sollten die ROIs in ihrer Größe möglichst identisch sein. Als Fehlerquelle bei der SPECT muss man deswegen die mögliche Abhängigkeit des Untersuchungsergebnisses vom durchführenden Untersucher in Betracht ziehen. Die Frage ist, inwieweit sich die mit der semiautomatisierten Methode erstellten Befunde reproduzieren lassen. Hierholzer et al. fanden in einer Follow-up-Studie von insgesamt 18 Patienten mit verschiedenen Parkinsonsyndromen beim durchgeführten IBZM-SPECT eine geringe Varianz in den Ergebnissen sowohl beim gleichen Untersucher (intraobserver variance $r = 0,992$) als auch zwischen mehreren Untersuchern untereinander (interobserver variance $r = 0,930$). Sie folgern daraus, dass es sich bei der semiautomatisierten Analyse des IBZM-SPECT um eine Methode mit großer Reproduzierbarkeit handelt (108). Lorenzo Bosquet et al. kamen beim FP-CIT-SPECT auf Grund des von ihnen errechneten Interobserver-Korrelationskoeffizienten (0,89–0,99) und einer Varianz von 3,24–5,61 bei 50 untersuchten Patienten mit verschiedenen Parkinsonsyndromen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass es sich beim FP-CIT-SPECT um eine Methode mit hoher Reproduzierbarkeit der Untersuchungsergebnisse handelt (109).

Trotz der Ergebnisse dieser beiden Studien bleibt diese Schwachstelle der Methode, das manuelle Einzeichnen der ROIs in das Schnittbild bei vielen Auswertern, erhalten. In den Richtlinien der European Association of Nuclear Medicine findet sich aus diesem Grund auch die Empfehlung, die Auswertung mit in Größe und Form standardisierten ROIs durchzuführen (75). Koch et al. untersuchten eine Computersoftware auf ihre Tauglichkeit zur Untersucher-unabhängigen automatisierten Auswertung von FP-CIT-Schnittbildern. Sie fanden eine hohe Korrelation zwischen den Ergebnissen der manuellen Auswertung und den Ergebnissen der Computer-standardisierten Methode. Mit der computergestützten Methode scheint eine objektive Auswertung der Schnittbilder möglich, die neben einem Zeitgewinn auch noch die gewünschte Unabhängigkeit der Auswertung vom Untersucher bringt. Zusätzlich lassen sich mit der Software große Datenmengen, z. B. im Rahmen von multizentrischen Studien, schneller bearbeiten (110).

Da die Berechnung des Quotienten aus spezifischer und unspezifischer Bindung an D₂-Transporter oder -Rezeptor zu falschen Ergebnissen führen kann, muss die visuelle Interpretation der Bilder als Analysemethode in Betracht gezogen werden. Die visuelle Interpretation kann über Rechts-links-Asymmetrien in der Tracerbindung oder über stark betroffene Regionen Auskunft geben (75). Fraglich ist jedoch, ob eine rein visuelle Bildanalyse zur richtigen Diagnose führt. Benamer et al. untersuchten die Zuverlässigkeit der visuellen Bildanalyse beim FP-CIT-SPECT in der Differenzialdiagnose von idiopathischem M. Parkinson einerseits und essenziellem Tremor und gesunden Probanden andererseits (58). Sie kamen für die klinische Diagnose „idiopathischer M. Parkinson“ auf eine Sensitivität des FP-CIT-SPECT von 97%; für die klinische Diagnose „essenzieller Tremor“ errechneten sie für das FP-CIT-SPECT eine Spezifität von 100%.

Pavics et al. zeigen in ihrer Arbeit aus dem Jahr 2000 die Gleichwertigkeit der semi-quantitativen Analyse von mit IBZM-SPECT generierten Bildern mit der visuellen Analyse (111). Sie fanden bei acht Patienten mit IPS und bei acht Patienten mit Parkinson-Plus-Syndromen eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden ($p < 0,01$). Jedoch ist die Zuverlässigkeit der rein visuellen Analyse von SPECT-generierten Bildern anzuzweifeln. In Anbetracht der vielen Quotienten im Grenzbereich zwischen pathologischem und nichtpathologischem Befund in unserer Arbeit ist fraglich, ob eine rein visuelle Analyse der semiquantitativen Analyse ebenbürtig sein kann, da schon die semiquantitative Analyse unseren Ergebnissen zufolge sowohl beim FP-CIT

als auch beim IBZM-SPECT eingeschränkt zuverlässig ist. Unsere Zahlen widersprechen besonders beim IBZM-SPECT den oben genannten vergleichbaren Studien, die dem SPECT allein betrachtet eine hohe Zuverlässigkeit zuschreiben.

6.3 IBZM-SPECT und FP-CIT-SPECT bei essenziellem Tremor, Parkinson-Plus-Syndromen und idiopathischem M. Parkinson

Die Parkinson-Plus-Syndrome (MSA, PSP, CBD) zeigen im Gegensatz zur idiopathischen Form des Parkinsonismus (IPS) nicht nur einen nigralen, sondern auch einen postsynaptischen striatalen Zellverlust. Dieser striatale Zellverlust führt dazu, dass diese Patienten in der Regel nicht auf eine L-Dopa-Substitutionstherapie ansprechen. Dies und die Tatsache, dass neben den klassischen Symptomen des Parkinsonismus noch andere neurologische Symptome zu finden sind, führen zu der Diagnose eines Parkinson-Plus-Syndroms. Jedoch ähneln die Parkinson-Plus-Syndrome dem idiopathischen M. Parkinson (IPS) vor allem in frühen Krankheitsstadien. Dadurch wird die Differenzialdiagnose zwischen PPS und IPS erschwert.

Genau in dieser Frühphase der Erkrankung ist ein IBZM-SPECT bei der Differenzierung hilfreich, da mit ihr die Darstellung eines postsynaptischen D₂-Rezeptorverlustes gelingt (97, 98). Dieser ist zwar bei den PPS, jedoch nicht beim IPS anzutreffen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass IBZM-SPECT jedoch nicht zuverlässig zwischen beiden Krankheitsgruppen unterscheiden kann. Unsere Auswertung ergab, dass das IBZM-SPECT in der Frühphase nur mit einer Sensitivität von 59% richtig ein IPS vorhersagen kann; jedoch ist das Ergebnis zu 81% spezifisch. Der positive und negative prädiktive Wert liegen bei uns bei 72% bzw. 71%. Bei Seppi et al. (80) lag die Sensitivität mit 80% höher als bei uns, jedoch die Spezifität nur bei 71%. Der positive prädiktive Wert lag bei Seppi et al. bei 72%, die negative Prädiktion bei 80%. Pöpperl et al. (81) kamen sowohl bei manueller als auch bei computerunterstützter Auswertung der Schnittbilder auf höhere Werte für Sensitivität und Spezifität (manuell: 85% bzw. 90%; computerunterstützt: 87% bzw. 90%) als die vorliegende Arbeit.

Jedoch weist unsere Studie eine deutlich größere Studienpopulation von n = 172 Patienten auf als die beiden Vergleichsstudien. Unsere Zahlen bestätigen außerdem frühere Studien, die zeigen, dass das IBZM-SPECT alleine nur unzureichend zwischen PPS und IPS unterscheiden kann. Besonders in der frühen Erkrankungsphase erweist sich

die begrenzte Möglichkeit des Verfahrens, geringste Rezeptorverluste darzustellen. Wenning et al. zeigten in zwei Studien, dass bei MSA-Patienten der nigrale Zellverlust dem striatalen Rezeptorverlust vorangehen kann und somit die Klinik eines akinetisch-rigiden Syndroms zusammen mit nichtpathologischem BG/FC-Quotient im IBZM-SPECT fälschlicherweise auf ein IPS hinweist (112, 113). Vogels et al. belegten des Weiteren, dass auch Erkrankungen außerhalb des Formenkreises Parkinsonismus mit einem D₂-Rezeptorverlust einhergehen können (114). Volkow et al. zeigten eine physiologisch verringerte D₂-Bindung bei alten Patienten in Folge des normalen Alterungsprozesses (115).

Während wir die Verfälschung unserer Resultate durch andere Erkrankungen außerhalb des Formenkreises Parkinsonismus durch die Einschlusskriterien der Studie (Enddiagnose IPS, PPS, ET) weitestgehend ausgeschlossen haben, können die Funde von Wenning et al. und Volkow et al. jedoch sehr wohl auch bei den in unserer Studie erfassten Patienten einen Einfluss ausgeübt haben. Da das IBZM-SPECT im Regelfall zeitnah nach Stellung der Frühdiagnose durchgeführt wurde, kann es auf Grund noch nicht nachweisbaren striatalen Zelluntergangs im IBZM-SPECT zu falsch positiven Befunden gekommen sein, die auf ein IPS statt auf eine MSA hinweisen. Des Weiteren ist auch ein Einfluss des natürlichen Alterungsprozesses mit konsekutiver Verringerung der D₂-Rezeptorbindung bei unserer Studienpopulation nicht auszuschließen. Hierdurch wird deutlich, dass die Bildgebung mittels SPECT nie allein zur Diagnose eines Parkinsonsyndroms herangezogen werden darf, sondern vielmehr nur zur Erhärtung einer anhand klinischer Symptome gestellten Verdachtsdiagnose genutzt werden kann. Ebenso kann nach den Ergebnissen unserer Studie der Einsatz von SPECT als Screeningmethode zur Früherkennung von Parkinsonerkrankungen innerhalb einer Population auf Grund der Einschränkungen von Sensitivität in frühen Krankheitsstadien und mangelnder Spezifität nicht befürwortet werden.

Neben den Parkinson-Plus-Syndromen gilt der essenzielle Tremor (ET) als eine der häufigsten Fehldiagnosen in der klinischen Differenzialdiagnose des M. Parkinson (IPS) (58, 59). Vor allem in der Frühphase des M. Parkinson mit unilateralem Tremor bei nur leicht ausgeprägtem akinetisch rigidem Syndrom kann es zu falsch negativen Befunden im Sinn eines ET kommen.

Mit Hilfe des FP-CIT-SPECT gelingt die funktionelle Darstellung der striatalen Dopamintransporter. Deren Anzahl ist nach heutigem pathophysiologischem Verständnis beim

IPS auf Grund nigralen Zelluntergangs im Gegensatz zum ET vermindert. Dies äußert sich in einer erniedrigten Dopamintransporterbindung von FP-CIT. Wie in 1.8.5 dargestellt, gilt das FP-CIT-SPECT nach Studien von Benamer et al. (58) und Lorenzo Bosquet et al. (59) als Methode von hoher Sensitivität und Spezifität, zwischen IPS und ET zu unterscheiden. Die von uns vorgestellten Befunde bestätigen die Ergebnisse dieser Studien. Jedoch war es in unserer Studienpopulation (53 Patienten) von insgesamt n = 7 Patienten mit der Enddiagnose ET bei n = 3 zu falsch positiven Befunden im Sinne eines IPS gekommen, weshalb die Spezifität nur bei 53% liegt. Sie fällt damit geringer aus als in den Vergleichsstudien (Benamer et al., Lorenzo Bosquet et al.: Spezifität = 100%).

Unsere Zahlen zeigen, dass das FP-CIT-SPECT, wie in Vorstudien dargestellt, eine gute Methode ist, ein Dopamintransporterdefizit auch in frühen Erkrankungsphasen des IPS mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erkennen. Jedoch widersprechen unsere Zahlen der Aussage, dass es sich beim FP-CIT-SPECT um eine Methode mit hoher Spezifität handelt. Vielmehr machen unsere Ergebnisse deutlich, dass eine sichere Abgrenzung des IPS vom essenziellen Tremor mit Hilfe des FP-CIT-SPECT auf Grund der methodischen Ungenauigkeit alleine nicht möglich ist. Zwar handelt es sich bei den beiden Vergleichsstudien um prospektive Studien, und die Studienpopulation in Lorenzo Bosquets Studie entsprach in der Größe etwa der unsrigen. Jedoch fanden in seiner Studie auch Patienten mit medikamentös induziertem Parkinsonismus Berücksichtigung. Die Einflüsse von medikamentös induziertem Parkinsonismus auf die Dopamintransporterkapazität sind unklar. Benamer untersuchte in seiner Studie zwar eine größere Anzahl von Patienten. Es ist dennoch anzuzweifeln, ob eine rein visuelle Analyse von mit SPECT generierten Bildern ausreichend ist, minimale Dopamintransporterverluste in der Frühphase einer Parkinsonerkrankung mit hoher Sicherheit zu erkennen.

6.4 Diskussion der Ergebnisse des Apomorphintests

Wie in 6.3 deutlich wurde, ist die SPECT, auf Grund geringer Sensitivität und Spezifität beim IBZM-SPECT und auf Grund geringer Spezifität beim FP-CIT-SPECT, zur Diagnosestellung bei den Parkinson- und Tremorsyndromen alleine unzureichend. Um die Vorhersagekraft des Apomorphintests für das Ansprechen einer L-Dopa-Substitution zu bestimmen, untersuchten Hughes et al. in einer Metaanalyse sieben Studien (68). Fünf Studien wurden zur Untersuchung der Vorhersagesicherheit einer erfolgreichen L-Dopa-Therapie herangezogen. Die Patienten waren an den Parkinsonsyndromen IPS, MSA, PSP und CBD erkrankt. Insgesamt sagte das Apomorphintestergebnis in 90% der Fälle bei einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 92% ein Ansprechen einer dopaminergen Therapie richtig voraus. Der positive Vorhersagewert lag bei 95%; der negative Vorhersagewert, also der Ausschluss eines Ansprechens einer L-Dopa-Therapie, lag bei 92%. In einer weiteren Analyse von sechs Studien wurden die Vorhersagewerte von Patienten aller Erkrankungsstadien mit den Vorhersagewerten aus drei Studien von De-novo-Parkinsonpatienten verglichen. Diese waren, so sagt der Begriff „de novo“, noch nicht mit Levodopa behandelt worden.

Bei den insgesamt 222 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsstadien lag der positive Vorhersagewert für das Ansprechen auf L-Dopa bei 97%, der negative Vorhersagewert betrug 63%. Der Therapieerfolg wurde somit in 88% der Fälle richtig vorhergesagt, Sensitivität und Spezifität betrug jeweils 88%.

Bei den 129 De-novo-Patienten lag die positive Vorhersage bei 96%. War der Test negativ ausgefallen, lag die Wahrscheinlichkeit eines Nichtansprechens auf L-Dopa bei 60%. Insgesamt wurde das Ansprechen auf L-Dopa in 83% der Fälle bei De-novo-Patienten vorhergesagt, Sensitivität und Spezifität lagen bei 80% bzw. 90%.

Die positive Prädiktion liegt bei De-novo-Patienten also etwas niedriger als bei der Gruppe der Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsstadien (83% bei De-novo-Patienten versus 88% bei Patienten aller Krankheitsstadien).

In unserer Studie maßen wir die Gütekriterien des Apomorphintests an der richtigen Vorhersage eines IPS in der Differenzialdiagnose zu PPS und ET im Langzeitverlauf. Bei insgesamt n = 141 von n = 207 war ein Apomorphintest mit dieser Fragestellung durchgeführt worden. Wir errechneten eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 85% des Apomorphintests für das richtige Erkennen von IPS in der Enddiagnose. Somit

liegt unser Ergebnis zwischen den Ergebnissen der Vergleichsstudien von 67% für De-novo-Patienten und 85% für Patienten mit verschiedenen Parkinsonsyndromen. Im Gegensatz dazu entspricht die von uns errechnete Spezifität (85%) in etwa der aus den Vergleichsstudien.

Jedoch unterschieden wir bei der Auswahl der Studienpopulation nicht zwischen De-novo-Patienten und schon mit L-Dopa vorbehandelten Patienten. Unsere Zahlen spiegeln somit mehr den klinischen Alltag einer Spezialambulanz für Bewegungsstörungen wider, wo sowohl schon behandelte als auch unbehandelte Patienten zum Patientengut gehören.

Angesichts der Tatsache, dass die Durchführung des Apomorphintests vom ganzen Ärztekollegium der Spezialambulanz vorgenommen wurde, kann eine Interratervariabilität Grund für die geringere Sensitivität als in den Vergleichsstudien sein.

6.5 Diskussion der Frühdiagnose

Um die Diagnosesicherheit in der Frühphase der Erkrankung zu verbessern, wurden klinische Diagnosekriterien festgelegt, die die Verlässlichkeit der Diagnosen bei den Parkinsonsyndromen steigern sollten. Anlass hierzu waren mehrere Studien Anfang der 1990er Jahre gewesen, die ergaben, dass die Diagnosesicherheit des IPS bei unbefriedigenden 76% lag (116, 117).

2001 stellten Hughes et al. eine Studie von 100 Patienten mit klinisch diagnostiziertem IPS vor (118). Die Diagnose war anhand neuropathologischer Untersuchung post mortem überprüft worden. Es ergab sich eine Übereinstimmung der neuropathologischen mit der klinischen Diagnose in 90% der Fälle. In den meisten falsch diagnostizierten Fällen lag eine MSA vor (6 Fälle). Hinzu kamen 2 Fälle von nicht erkannter PSP und 2 Fälle von Parkinsonismus anderer Ursache (vaskulär und post-enzephalitisch). Jedoch hatte sich die Diagnosesicherheit für IPS im Vergleich zu den Vorstudien von 76% deutlich auf 90% gesteigert. Verantwortlich für diese Steigerung in der Diagnosesicherheit in der Frühphase ist sicherlich die konsequente Anwendung der festgelegten klinischen Diagnosekriterien.

Bei den Patienten, die an einem Parkinson-Plus-Syndrom oder essenziellem Tremor erkrankt waren, bestätigte sich die Frühdiagnose in 9 von 104 Fällen im Verlauf nicht. Aus diesen Zahlen errechnen sich für die Sensitivität 91%, für die Spezifität 95% und

für den positiven bzw. negativen Vorhersagewert von 91% respektive 95% für das Erkennen eines Parkinson-Plus-Syndroms bzw. essenziellen Tremors.

Somit wurde in unserer Spezialambulanz in 93% der Fälle die Frühdiagnose korrekt gestellt. Hughes et al. zeigten in einer Studie, dass die Sensitivität der Diagnosesicherheit von IPS bei 91,1% und die Spezifität bei 98,4% lag (119). Hierfür waren 143 Patienten einer vergleichbaren Spezialambulanz für Bewegungsstörungen erfasst worden. Der positive Vorhersagewert für die klinische Diagnose von IPS liegt bei Hughes et al. bei 98,6%. Insgesamt war in 85% die klinische Diagnose korrekt gestellt worden, wobei die Sensitivitäten für MSA und PSP bei 88,2% und 84,2% betragen.

Unsere Studie bestätigt die Zahlen von Hughes et al. aus dem Jahr 2002, die eine hohe Übereinstimmung der klinischen Diagnose mit neuropathologischen Post-mortem-Befunden zeigen und somit die Vorteile einer Diagnosestellung im Rahmen von Spezialambulanzen für Bewegungsstörungen bestätigen. Jedoch müssen trotz der großen Übereinstimmung zwischen unseren und Hughes' Ergebnissen einige Unterschiede berücksichtigt werden.

In der von uns durchgeführten retrospektiven Studie wählten wir die Enddiagnose des jeweiligen Patienten als Goldstandard. Als Enddiagnose galt die klinische Diagnose im Krankheitsverlauf. Jedoch kann man an der Wahl der Enddiagnose als Goldstandard der Studie folgende Punkte kritisieren:

Auch für die in unsere Studie eingeflossenen Enddiagnosen gelten die unter 1.8.1 beschriebenen Einschränkungen in der Diagnosesicherheit bei den Parkinsonsyndromen. Die große Übereinstimmung der Zahlen unserer Studie mit den Ergebnissen von Hughes et al. (2002) legt jedoch nahe, dass eine autoptisch gesicherte Enddiagnose zuverlässiger ist. Diese Einschränkung ist eine potenzielle Fehlerquelle jeder nicht autoptisch gesicherten Studie.

Trotz der unterschiedlichen Wahl des Goldstandards zeigt die hohe Übereinstimmung der Ergebnisse unserer Studie mit denen von Hughes et al. (119), dass die in unserer Spezialambulanz gestellte klinische Frühdiagnose als Arbeitshypothese zuverlässig ist.

Der konsequente Einsatz der Konsensusrichtlinien führt zu dem hohen Prozentsatz an richtigen Frühdiagnosen in der klinischen Diagnose der Parkinsonsyndrome. Dies belegt ein Vergleich mit den Zahlen für die Diagnosesicherheit aus Vorstudien. So liegt unsere Diagnosesicherheit deutlich über der von Anfang der 1990er Jahre (76%)

(117, 118), als die klinische Diagnose noch häufig ohne die Verwendung einheitlicher Diagnosestandards gestellt wurde. Mit unseren Zahlen liegen wir noch deutlich über den 90% Diagnosesicherheit einer Studie von Hughes et al. (2001) (119). In seiner Studie wurden zwar die Konsensuskriterien in der Diagnosestellung angewendet, jedoch wurden die Befunde nicht nur von Spezialisten für Bewegungsstörungen, sondern auch von Internisten, Fachärzten für Geriatrie und Allgemeinneurologen gestellt.

6.6 Diskussion des Nutzens der Zusatzdiagnostik in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome

Wir unterschieden bei unserer Auswertung zwischen der Patientengruppe, bei der die Frühdiagnose aufrechterhalten werden konnte, und der Gruppe, bei der die Frühdiagnose verworfen wurde. Unsere Zahlen zeigen für beide Gruppen eine hohe Testgüte für die Zusatzdiagnostik mittels SPECT und Apomorphintest in der Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome. Jedoch liegen in der Gruppe mit veränderter Verlaufsdia gnose die Werte der Testgütekriterien unter denen mit identischen Früh- und Verlaufsdia gnosen. Einzig das FP-CIT scheint zuverlässig zu sein, die falsche Frühdiagnose in die richtige Verlaufsdia gnose zu lenken (Sensitivität 100%). Sie liegt damit höher als bei identischer Früh- und Verlaufsdia gnose (Sensitivität 72%) und stellt somit gerade in Fällen mit schwieriger initialer Diagnose ein zuverlässiges Mittel dar. Die Aussagekraft unserer Zahlen ist jedoch durch die niedrige Zahl von durchgeführten Tests (n = 9) limitiert. An dieser Stelle wäre eine größere Stichprobe wünschenswert gewesen.

Das IBZM-SPECT zeigt eine in beiden Gruppen nahezu gleiche Sensitivität (88% bei identischer versus 86% bei unterschiedlicher Verlaufsdia gnose). Nach unserer Studie ist das IBZM-SPECT somit auch in Fällen einer diffizilen Frühdiagnose zuverlässig. Auch in diesem Fall zeigt sich eine niedrige Fallzahl (n = 11) bei der Gruppe der verworfenen Frühdiagnosen, was zu einer Beeinträchtigung der Aussagekraft unserer Studie führen kann.

Es stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit dieser Zusatzuntersuchungen. Wie wir in unserer Studie gezeigt haben, liegt deren Zuverlässigkeit in beiden Gruppen niedriger als die Zuverlässigkeit der klinischen Frühdiagnose allein. Denkbar ist zum Beispiel eine

falsche Richtungsweisung in der Diagnosestellung durch einen falsch positiven oder falsch negativen Testbefund bei der SPECT oder beim Apomorphintest.

Der Nutzen der SPECT liegt auch in der Tatsache begründet, dass sie in der Frühphase einer Parkinsonerkrankung neben der PET die einzige Möglichkeit einer Bildgebung ist, da sich mittels CT und MRT erst in späteren Krankheitsstadien die jeweiligen Läsionen nachweisen lassen (71, 72). Im Gegensatz zur PET handelt es sich bei der SPECT um ein Verfahren mit niedrigem Kosten- und Zeitaufwand. Somit ist sein Einsatz in der klinischen Routine zu befürworten (75, 76). Auch wenn die Diagnose der Parkinsonsyndrome nach wie vor nach dem klinischen Bild im Verlauf gestellt wird, ergänzt die Bildgebung mittels SPECT sinnvoll die Diagnostik.

Wir konnten zeigen, dass sich der Apomorphintest durch eine hohe Testgüte auszeichnet und auch in der Frühdiagnose einen großen Nutzen hat, die klinisch gestellte Frühdiagnose in die richtige Richtung zu lenken. Er erfüllt somit mit hoher Zuverlässigkeit die in den Stufen 2 und 3 der Brain-Bank-Kriterien definierte Rolle, eine gute bzw. fehlende initiale L-Dopa-Response der Parkinsonsymptomatik aufzuzeigen. Jedoch liegt der Nutzen des Apomorphintests nicht nur darin, ein zentrales Dopamindefizit aufzuzeigen. Er bietet vielmehr die Möglichkeit festzustellen, ob ein Patient von einer dopaminergen Therapie profitieren wird (68).

6.7 Das „vaskuläre Parkinsonsyndrom“ als mögliche Ursache für Fehlbefunde bei Frühdiagnose, SPECT und Apomorphintest

Das vaskuläre Parkinsonsyndrom (im Folgenden: VPS) ist eine seltene Differenzialdiagnose unter den Parkinsonsyndromen. Foltynie et al. geben die Häufigkeit des VPS mit 3–6% aller Parkinsonsyndrome an (120). Damit ist das VPS z. B. seltener als die MSA. Patienten mit einem VPS wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt. Dies liegt zum einen an der geringen Zahl von Fällen in der Studienpopulation ($n = 2$). Auch hier wird (wie im Fall der MSA) eine deutliche Diskrepanz zwischen der zu erwartenden und der tatsächlichen Anzahl von Fällen deutlich. Bei $n = 207$ Patienten unserer Population wären circa 10 Patienten mit einem VPS zu erwarten gewesen. Möglicherweise wurden jedoch Patienten mit einem vermuteten VPS keiner SPECT-Diagnostik zugeführt, da die Rolle der SPECT in der Differenzialdiagnose zwischen VPS und idiopathischem M. Parkinson noch nicht endgültig definiert ist.

Ebersbach et al. und Tzen et al. fordern beim Dopamintransporter-SPECT des VPS mit schleichendem Beginn eine normale bis leicht verminderte Radionuklidanreicherung (121, 122). Beim VPS mit akutem oder subakutem Beginn findet sich in der Regel ein vollständiger Signalverlust im Infarktareal, so genannte „Punch-out-Läsionen“ (123). Die Diagnose „vaskuläres Parkinsonsyndrom“ stützt sich auf das Vorhandensein von Bradykinese und mindestens einem weiteren der Symptome Rigidität, Ruhetremor und posturale Instabilität. Diese Symptome müssen, im CT oder MRT nachweisbar, im Zusammenhang mit ursächlich wirksamen vaskulären Läsionen stehen (124).

Grundlage differenzialdiagnostischer Überschneidungen zwischen IPS und VPS ist zum einen die hohe Inzidenz zerebraler Mikroangiopathien bei Patienten ohne die klinischen Zeichen eines Parkinsonsyndroms sowie das positive Ansprechen auf L-Dopa bei einer Subpopulation von VPS-Patienten (124).

Untersuchungen über Veränderungen der Dopaminrezeptoren beim VPS gibt es kaum. Therashi et al. untersuchten den D₂-Rezeptorstatus mittels PET bei insgesamt neun Patienten mit VPS und fanden einen weitgehend unveränderten Rezeptorstatus (125). Diese Richtwerte galten als Grundlage für Plotkin et al., die in einem „case report“ von vier Patienten mit gesichertem VPS berichten, bei denen sowohl ein FP-CIT als auch ein IBZM-SPECT durchgeführt worden waren (126). Bei zwei von diesen Patienten fand man neben normalen Dopamintransporterkapazitäten eine asymmetrische Reduktion der Dopaminrezeptoren. Diese Reduktion korreliert gut mit der negativen Levodopa-response, die beide Patienten zeigten. Lässt man den normalen FP-CIT- Befund außer Acht und betrachtet man nur den reduzierten Rezeptorstatus, so erfüllen beide Patienten die SPECT-Kriterien für ein neurodegeneratives Parkinsonsyndrom.

Plotkin et al. fanden bei einem dritten Patienten nach einseitigem Mediainfarkt erwartungsgemäß auf der betroffenen Seite die von Marshall et al. beschriebenen „Punch-out-Läsionen“ (123). Jedoch fand sich beidseits eine reduzierte Dopaminrezeptorkapazität, obwohl auf der vom Infarkt nicht betroffenen Seite im CT keine Gefäßläsionen nachweisbar waren. Die Dopamintransporter zeigten mit Betonung der infarzierten Seite ebenfalls eine reduzierte Kapazität. Die wahrscheinlichste Erklärung für die nachweisbare Reduktion auf der „gesunden“ Seite ist nach Plotkin et al. eine im CT nicht nachweisbare Mikroangiopathie. War die richtige Diagnose im vorliegenden Fall durch die klinisch eindeutige Infarzierung einfach zu stellen, wird jedoch auch deutlich, dass durch im CT nicht nachweisbare mikroangiopathische Gefäßläsionen eine Fehl-

deutung der SPECT-Aufnahme nicht unwahrscheinlich ist. Bei isolierter Betrachtung von Rezeptor- und Transporterstatus ist eine Befundung in Richtung idiopathischer M. Parkinson oder Parkinson-Plus-Syndrom denkbar. Dies kann auch bei in unserer Studie berücksichtigten Patienten der Fall gewesen sein.

Als weitere Fehlerquelle ist das gleichzeitige Auftreten eines idiopathischen M. Parkinson und eines VPS möglich. Plotkin et al. zeigen dies am Beispiel eines vierten Patienten, der trotz nur einer kleinen unilateralen lakunären Läsion eine beidseitige Verringerung der Dopamintransporterkapazität aufwies. Die Rezeptorzahl war dagegen nur auf der Seite mit Lakune reduziert. Die Autoren sehen als wahrscheinlichste Erklärung für diese Konstellation eine Infarzierung der einen Seite, bei gleichzeitig vorliegendem idiopathischem M. Parkinson der anderen Seite. Im konkreten Fall unserer Studie ist es durchaus denkbar, dass bei einigen der erfassten Patienten ein IPS oder PPS gleichzeitig mit einem VPS aufgetreten ist. Eine Berücksichtigung von CT- oder MRT-Befunden fand nicht statt.

Die Aussagekraft der von Plotkin et al. vorgestellten Fälle ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da die Übertragung auf eine Gesamtpopulation von Patienten mit VPS auf Grund der geringen Fallzahl (4) kaum möglich erscheint. Jedoch macht die Studie auch deutlich, welche SPECT-Konstellationen bei Patienten mit VPS möglich sind. Im konkreten Fall unserer retrospektiven Studie ist somit die Falschdiagnose eines idiopathischen M. Parkinson oder eines Parkinson-Plus-Syndroms bei eigentlich vorliegendem VPS oder auch umgekehrt denkbar. Legt man die von Foltynie et al. angegebenen 3–6% des VPS als Anteil an allen Parkinsonsyndromen zu Grunde, so liegt nahe, dass die klinisch gestellte Frühdiagnose in unserer Studie durch das Vorliegen eines VPS in die falsche Richtung gelenkt wird. Zum anderen kann das eigentliche Vorliegen eines VPS die Erklärung für einige der falsch positiven oder falsch negativen SPECT- oder Apomorphintestbefunde sein. Deshalb muss man fordern, SPECT und Apomorphintest nie isoliert, sondern vielmehr in Kombination mit CT- und MRT-Befund zu betrachten.

6.8 Schlussfolgerungen

Mit unserer Studie haben wir die diagnostische Genauigkeit der in der Parkinsondiagnostik verwendeten klinisch-symptomatischen Diagnosstellung, des Apomorphin-

tests und der funktionellen Bildgebung mit SPECT untersucht sowie den Nutzen der Zusatzdiagnostik in der klinischen Praxis dargestellt.

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse früherer Studien, die für die klinische Frühdiagnose eine hohe Testgüte und für Apomorphintest und SPECT eine gute Testgüte aufzeigten. Es gelang uns zu zeigen, dass die Zusatzdiagnostik von hohem Nutzen ist, die klinisch gestellte Frühdiagnose zu erhärten. Des Weiteren zeigten wir, dass die Zusatzdiagnostik in den wenigen Fällen, in denen die Frühdiagnose verworfen wurde, zuverlässig ist und die Verlaufsdiagnose in die richtige Richtung lenken kann.

Kausale Zusammenhänge lassen sich im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht beweisen. Jedoch ist unsere Studienpopulation von 207 Patienten groß im Vergleich mit anderen teils prospektiven Vergleichsstudien ähnlicher Fragestellung und legt eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse nahe.

Als Goldstandard wählten wir die Enddiagnose im Verlauf. Diese war im Durchschnitt nach einer fünfjährigen Erkrankungsdauer gestellt worden. Die Tatsache, dass deren Zuverlässigkeit nie die einer autoptisch gesicherten Diagnose erreichen kann, ist bei einer retrospektiven Studie nicht zu umgehen.

Noch ist es nicht möglich, die SPECT als Screening in der Parkinsondiagnostik zu verwenden. Hierfür ist die Methode zu wenig sensitiv und spezifisch. Ihre Rolle in der Diagnose des VPS sowie neu diskutierten Formen des Parkinsonismus wie der neuen Variante der PSP und der SCA muss in weiteren Studien untersucht werden.

Der Apomorphintest ist eine preisgünstige Untersuchung, die nicht nur auf ein IPS hinweisen, sondern auch therapeutisch wegweisend sein kann. Als Basis für eine weitergehende Diagnostik muss nach unseren Ergebnissen weiterhin die klinische Untersuchung gelten. Sie ist sowohl SPECT als auch dem Apomorphintest überlegen.

Der in der Klinik für Bewegungsstörungen angewandte Algorithmus aus initialer klinischer Untersuchung und anschließender erweiterter apparativer Zusatzdiagnostik ist unseren Ergebnissen zufolge ein sinnvoller Weg zur richtigen Diagnosestellung im Langzeitverlauf.

7 Zusammenfassung

Zielsetzung

Die Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome idiopathischer M. Parkinson (IPS), progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Multisystematrophie (MSA), cortikobasale Degeneration (CBD) sowie des essenziellen Tremors (ET) kann den behandelnden Neurologen vor allem in der Frühphase der Erkrankung vor Schwierigkeiten stellen. Neben der rein klinisch gestellten Frühdiagnose kommen in der klinischen Praxis der Apomorphintest und die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) zur Anwendung.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Zuverlässigkeit der Parkinsondiagnostik an einer Klinik für Bewegungsstörungen in der Frühphase der Erkrankung. Wir überprüften, inwieweit sich die klinische Initialdiagnose idiopathischer M. Parkinson (IPS) gemessen am Langzeitverlauf bestätigte. Des Weiteren untersuchten wir die Zuverlässigkeit von Apomorphintest und SPECT. Zum Schluss überprüften wir den Nutzen der Zusatzdiagnostik bei Patienten, bei denen die gestellte Frühdiagnose beibehalten oder verworfen werden musste.

Methodik

Insgesamt wurden in der vorliegenden Studie 207 Patienten erfasst, die vom Zeitpunkt der Einführung der SPECT 1995 bis zum Stichtag der Datenerhebung in Behandlung an der Klinik für Bewegungsstörungen der Charité und an einem Parkinsonsyndrom bzw. essenziellem Tremor erkrankt waren.

Zur Errechnung der diagnostischen Güte der Frühdiagnose, des Apomorphintests und der SPECT wurden Kreuztabellen generiert, in denen das jeweilige Untersuchungsergebnis der Diagnose im Langzeitverlauf gegenübergestellt wurde.

Zur Darstellung der Relevanz der Zusatzdiagnostik wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltete alle Patienten, bei denen die gestellte Frühdiagnose im Verlauf bestätigt wurde. Die zweite Gruppe beinhaltete alle Patienten, bei denen die Frühdiagnose im Verlauf revidiert werden musste. Diese beiden Gruppen wurden den Ergebnissen der Zusatzdiagnostik in Kreuztabellen gegenübergestellt.

Ergebnisse

Die klinisch gestellte Frühdiagnose erweist sich mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 91% als sehr zuverlässig.

Die Zusatzdiagnostik zeichnet sich unseren Ergebnissen zufolge durch eine hohe Testgüte aus (Apomorphintest: Sensitivität = 72%, Spezifität = 85%; FP-CIT-SPECT: Sensitivität = 94%, Spezifität = 57%; IBZM-SPECT: Sensitivität = 59%, Spezifität = 81%).

In der Patientengruppe mit identischer Früh- und Verlaufsdiagnose zeigte die Zusatzdiagnostik folgende Ergebnisse bei der Testgüte: FP-CIT-SPECT: Sensitivität = 81%, Spezifität = 66%; IBZM-SPECT: Sensitivität = 88%, Spezifität = 61%; Apomorphintest: Sensitivität = 72%, Spezifität = 98%.

In der Gruppe der Patienten mit unterschiedlicher Früh- und Verlaufsdiagnose kamen wir zu folgenden Ergebnissen: FP-CIT-SPECT: Sensitivität = 100%, Spezifität = 0%; IBZM-SPECT: Sensitivität = 86%, Spezifität = 0%, Apomorphintest: Sensitivität = 50%, Spezifität = 50%.

Schlussfolgerung

Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse früherer Studien, die für die klinische Frühdiagnose eine hohe Testgüte und für Apomorphintest und SPECT eine gute Testgüte errechneten. Die Zusatzdiagnostik ist von hohem Nutzen, die klinisch gestellte Frühdiagnose zu erhärten und in die richtige Richtung zu lenken.

Als Basis für eine weitergehende Diagnostik muss weiterhin die klinische Untersuchung gelten. Sie ist sowohl SPECT als auch dem Apomorphintest überlegen.

Der in der Klinik für Bewegungsstörungen angewandte Algorithmus aus initialer klinischer Untersuchung und anschließender erweiterter Zusatzdiagnostik ist unseren Ergebnissen zufolge ein sinnvoller Weg zur richtigen Diagnosestellung im Langzeitverlauf.

8 Literaturverzeichnis

- 1 Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 Spring; 14(2):223-36.
- 2 Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques deductions relatives à la pathogenie des troubles du tonus musculaire et de maladie de Parkinson. Thèse de Paris no 293.
- 3 Sigwald J, Bovet D, Dumont G. Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrate de diethylamioethyl-N-thiodephenylalanine. *Rev Neurol* 1946;78:581.
- 4 Carlsson A, Linqvist M, Magnusson T. 3-4-Dihydroxyphenylalanine and 5-Hydroxytryptophan as reserpin antagonists. *Nature* 1957;180:1200.
- 5 Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-Phenylalanin (L-Dopa)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wien Klin Wochenschr* 1961;73:787-88.
- 6 Barbeau A. L-Dopa-Therapy in Parkinson's disease: nine years. *Can Med Assoc J* 1961;101:791-6.
- 7 Kapp W. The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1992 (suppl);38:1-6.
- 8 Martila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease - an overview. *J Neural Transm* 1981;51:135-48.
- 9 Van Camphausen S, Bornschein B, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):473-90.
- 10 Bernheimer H, Birkmayer W, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20(4):415-55.
- 11 Seemann P, Niznik H. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J* 1990;4:2737-44.
- 12 Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
- 13 Gibb WR, Lees AJ. The significance of the Lewy Body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989;15(1):27-44.
- 14 Dahlstrom A, Wigander A, Lundmark K, Gottfries C-G, Carvey P M, McRae A. Investigations on auto-antibodies in Alzheimer's and Parkinson's diseases, using defined neuronal cultures. *J Neural Transm* 1990;29:195-206.
- 15 Chen S, Le WD, Xie WL, et al. Experimental destruction of substantia nigra initiated by Parkinson's disease immunoglobulines. *Arch Neurol* 1998;55:1075-80.

- 16 Walker RH, Spiera H, Brin MF, Olanow CW. Parkinsonism associated with Sjogrens syndrome: Three cases and a review of literature. *Mov Disord* 1999;14:262-8.
- 17 Golbe LI, Miller DC, Duvoisin RC. Paraneoplastic degeneration of the substantia nigra with dystonia and parkinsonism. *Neurology* 1998;38(suppl 1):314.
- 18 Huang CC, Chu NS, Lu CS, Chen RS, Calne DB. Long term progression in chronic manganese: ten year follow-up. *Neurology* 1998;50:698-700.
- 19 Uitti RJ, Snow BJ, Shinotoh H, et al. Parkinsonism induced by solvent abuse. *Ann Neurol* 1994;35:616-9.
- 20 Bhatt MH, Elias MA, Mankodi AK. Acute and reversible Parkinsonism due to organophosphate pesticide intoxication: five cases. *Neurology* 1999;52:1467-71.
- 21 Sanchez-Ramos JR, Hefti F, Weiner WJ. Paraquat and Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:728.
- 22 Snyder SH, D'Amato RJ. A neurotoxin relevant to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:250-8.
- 23 Ahlskog JE. Challenging conventional wisdom: The etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;3:271-82.
- 24 Sofic E, Lange KW, Jellinger K, Riederer P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1992;142:128-30.
- 25 Vieregge P, Friedrich HJ, Röhl A, Ulm G, Heberlein I. Multifactorial etiology of idiopathic Parkinson disease. A case control study. *Nervenarzt* 1994;65(6):390-5.
- 26 Ben-Shlomo Y, Finnan F. The epidemiology of Parkinson's disease in the republic of Ireland: observations from routine data sources. *Ir Med J* 1993;86(6):190-4.
- 27 Mirsattari SM, Power C, Nath A. Parkinsonism with HIV infection. *Mov Disord* 1998;13:684-9.
- 28 Lopez OL, Berthier ML, Backer JT, Boller F. Creutzfeld-Jakob disease with features of obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: the role of cortical-subcortical systems. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997;10:120-4.
- 29 Nisipeanu P, Paleacu D, Korczyn AD. Infectious and postinfectious Parkinsonism. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders: neurologic principles and practice*. New York: McGraw-Hill, 1997:303-13.
- 30 Hicks AA, Petursson H. A susceptibility gene for late-onset idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52(5):549-55.
- 31 Hofer A, Gasser T. New aspects of genetic contributions to Parkinson's disease. *J Mol Neurosci* 2004;24(3):417-24.
- 32 Mueller JC, Fuchs J, Hofer A. Multiple regions of alpha-synuclein are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005;57(4):535-41.

- 33 Kumar S, Bhatia M. Sleeping disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:775-81.
- 34 Calne DB, Snow BJ. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992(suppl):125-7.
- 35 Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
- 36 Rao G, Fisch L. Does this patient have Parkinson's disease? *JAMA* 2003;289:347-53.
- 37 Colcher A, Simuni T. Clinical manifestations of Parkinson's disease. *Med Clin North Am.* 1999;83(2):327-52
- 38 Gelb DJ, Oliver E. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
- 39 Albanese A. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:23-6
- 40 Wenning GK, Michlmayr S. Empfehlungen zur Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen. *Akt Neurol* 2001;28:256-60.
- 41 AJ Hughes, Colosimo C, Kleedorfer B. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *JNNP* 1992;55:1009-13.
- 42 Wenning GK, Diem A. Atypische Parkinsonsyndrome. *Akt Neurol* 2001;28:242-5.
- 43 Quinn N. Multiple system atrophy, the nature of the beast. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 Jun;suppl:78-89.
- 44 Fillan G, Kahle PJ. Alpha-synuclein transgenic mice: relevance to multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005;suppl 12:S64-6.
- 45 Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336(10):696-702.
- 46 Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998;121:589-600.
- 47 Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133-47.
- 48 Gilman S, Low PA, Quinn N. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-8.
- 49 Morris HR, Lees AJ. Neurofibrillary tangle Parkinsonian disorders - tau pathology and tau genetics. *Mov Disord* 1999;14:731-6.
- 50 Litvan I, Mangone CA. Natural history of progressive supranuclear palsy and clinical predictors of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:731-6.
- 51 Kompoliti K, Goetz CG. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1998;55:1099-102.
- 52 Litvan I, Agid Y. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996;47:1-9.

- 53 Stover NP, Watts RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2001;21(1):49-58.
- 54 Watts RL, Mirra SS, Richardson EP. Corticobasal ganglionic degeneration. In: Mardsen CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. 3rd ed. London: Butterworths-Heinemann, 1994:282-99.
- 55 Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999;10:1969-74.
- 56 Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor - the most common movement disorder in older people. *Age Ageing* 2006 Jul;35(4):344-9.
- 57 Koller WC. Alcoholism in essential tremor. *Neurology* 1983;33:1074-6.
- 58 Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of Parkinsonism and essential tremor using visual assessment of (123 I)-FP-CIT-SPECT imaging: the (123 I)-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15(3):503-10.
- 59 Lorenzo Bosquet C, Miquel Rodriguez F, Roca Bielsa I, et al. Differential diagnosis of Parkinsonism using dopamine transporters brain SPECT. *Med Clin* 2004;122(9):325-8.
- 60 Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in PD: a clinicopathological study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
- 61 Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32(suppl):S125-7.
- 62 Gibb WR. Accuracy in the clinical diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Postgrad Med J* 1988;64(751):345-51.
- 63 Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson - a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
- 64 Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel W. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992;49(11):1131-4.
- 65 Barker R, Duncan J, Lees AJ. Subcutaneous apomorphine as a diagnostic test for dopaminergic responsiveness in Parkinsonian syndromes. *Lancet* 1990;1:675-8.
- 66 Oertel WH, Gasser T, Ipisch R, et al. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness. *Lancet* 1989;1:1262-3.
- 67 Eggert K, Oertel WH. Apomorphintest. *Akt Neurol* 2005;32:45-9.
- 68 Hughes AJ. Apomorphine test in the assessment of Parkinsonian patients: a meta-analysis. *Adv Neurol* 1999;80:363-8.
- 69 Hughes AJ, Lees AJ, Stern GM. Challenge tests to predict the dopaminergic response in untreated Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:1723-5.
- 70 Bonucelli U, Piccini P, Del Dotto P, et al. Apomorphine test in de novo Parkinson's disease. *Funct Neurol* 1992;7:295-8.

- 71 Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43 (suppl 6):6-16.
- 72 Schwarz J, Kraft E, Vogl T, et al. Relative quantification of signal on T2-weighted images in the basal ganglia: limited value in differential diagnosis of patients with Parkinsonism. *Neuroradiology* 1999;41:124-7.
- 73 Wagner HN, Burns HRF, Dannals DF, Wong DF. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 1983;221:1264-6.
- 74 Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, et al. Graphical, kinetic and equilibrium analyses of the in vivo 123-I-beta-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:982-94.
- 75 Tatsch K (coordinator), Asenbaum S, Bartenstein P, et al. European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for Brain Neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D₂ receptor ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):BP 23-9.
- 76 Tatsch K (coordinator), Asenbaum S, Bartenstein P, et al. European Association of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for Brain Neurotransmission SPET using (123)I- dopamine labelled D₂ receptor ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):BP 30-5.
- 77 Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic 123-I-beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-98.
- 78 Rinne JO, Kuikka JT, Bergström KA, Rinne UK. Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease studied with (123)I-beta-CIT SPECT. *Parkinson Relat Disord* 1995;1:47-51.
- 79 Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with (123)I-Beta-CIT SPECT. *J Neural Transm* 2000;107:543-52.
- 80 Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and 123-I IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(12):1438-45.
- 81 Pöpperl G, Radau P. Diagnostic performance of a 3-D automated quantification method of dopamine D₂ receptor SPECT studies in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Nucl Med Commun* 2005;26(1):39-43.
- 82 Costa DC, Verhoeff NPLG, Cullum ID, et al. In vivo characterization of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123 I in humans. *J Nucl Med* 1990;16:813-6.
- 83 Crawley JCW, Smith T, Zanelli GD, Oldland SRD, Owen F, Veall N. Dopamine receptors in the human brain imaged with a new ligand labelled with 123 I. *Clin sci* 1986;70:53.
- 84 Kessler R, Ansari M, Schmidt D, et al. High affinity dopamine receptor radioligands. 123 I epipride, a potent and specific radioligand for the characterization of striatal and extrastriatal dopamine receptors. *Life Sci* 1991;49:617-28.

- 85 Kornhuber J, Brücke T, Angelberger P, Asenbaum S, Podreka I. SPECT imaging of dopamine receptors with [¹²³I] epipride: characterization of uptake in the human brain. *J Neural Transm Gen Sect* 1995;101:95-103.
- 86 Kung M-P, Liu B-L, Billings J, Yang Y, Murphy RA, Alavi A. The characterization of IBF as a new selective dopamine D₂-receptor imaging agent. *J Nucl Med* 1990;31:648-54.
- 87 Neumeyer JL, Wang S, Gao Y. N-w-fluoroalkyl analogs of (1R)-2beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 1994;37:1558-61.
- 88 Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, et al. Radiosynthesis of (18F)N-3-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)nortropane and the first human study with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004.
- 89 Booj J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon-emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26(2):171-82.
- 90 Brooks DJ. Functional Imaging of Movement Disorders. In: Joseph J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and Movement Disorders*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998:991-1016.
- 91 Laruelle M, D'Souza CD, Baldwin RM, et al. Imaging D₂ receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:162-74.
- 92 Larisch R, Meyer W, Klimke A. Left-right asymmetry of striatal D₂ receptors. *Nucl Med Commun* 1998;19:781-87.
- 93 Azarayan AV, Clock BJ, Rosenberger JG, Cox BM. Transient upregulation of muopioid receptor mRNA levels in nucleus accubens during chronic cocaine administration. *Can J Physiol* 1998;76:278-83.
- 94 Eberling JL, Bankiewicz KS, Jordan S, Brocklin HF van, Jagust WJ. PET studies of functional compensation in a primate model of Parkinson's disease. *Neuroreport* 1997;18:2727-33.
- 95 Rinne JO, Laihinen A, Rinne UK, et al. PET study on striatal dopamine D₂ receptor changes during the progression of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:134-8.
- 96 Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, et al. 123-I-Iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de-novo Parkinsonism. *Neurology* 1992;42:556-61.
- 97 Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, et al. 123-I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de-novo Parkinsonism. *Mov Disord* 1998;13:16-9.
- 98 Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH. 123-I-Iodobenzamide binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with Parkinsonism and previous dopaminergic therapy. *Mov Disord* 1997;12:898-902.
- 99 Rinne JO, Laihinen A, Lonnberg P, Marjamaki P, Rinne UK. A postmortem study on striatal dopaminereceptors in Parkinson's disease. *Brain Res* 1991;556:117-22.

- 100 Laruelle M, Iyer RN, Al-Tikriti MS, et al. Microdialysis and SPECT measurements of amphetamine-induced dopamine release in nonhuman primates. *Synapse* 1997;25:1-14.
- 101 Booij J, Kom P, Linszen DH, Royen EA van. Assessment of endogenous dopamine release by methylphenidate challenge using iodine-123-iodobenzamide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24:674-7.
- 102 Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K. Iodine-123-iodobenzamide binding in Parkinsonism: reduction by dopamine agonists but not L-Dopa. *J Nucl Med* 1996;37:1112-5.
- 103 Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's disease striatum. *Synapse* 1991;9:43-9.
- 104 Niznik HB, Fogel EF, Fassos F, Seeman P. The dopamine transporter is absent in Parkinsonian putamen and reduced in caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192-8.
- 105 Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, et al. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: An 18-F-dopa PET study. *Neurology* 1992;42:1554-60.
- 106 Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997;38:1-6.
- 107 Habraken JB, Booij J, Slomka P, et al. Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 1999;40(7):1091-7.
- 108 Hierholzer J, Cordes M, Venz S, et al. Loss of dopamine-D₂ receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med* 1998;39(6):954-60.
- 109 Lorenzo Bosquet C, Cuberas Borros G, Miquel Rodriguez F, et al. Quantitative evaluation of 123I-FP-CIT SPECT: validation of a semiautomated method. *Rev Esp Med Nucl* 2005;24(4):221-3.
- 110 Koch W, Radau PE, Hamann C, et al. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 2005;46:1109-18.
- 111 Pavics L, Dibo G, Ambrus E, Sera T, Vecsei L, Csernay L. Initial experiences with 123-iodine-IBZM neuroreceptor scintigraphy in extrapyramidal disorders. *Orv Hetil* 2000 May 14;141(20):1073-7.
- 112 Wenning GK, Quinn N, Magalhaes M, Mathias C, Daniel SE. "Minimal change" multiple system atrophy. *Mov Disord* 1994;9:161-6.
- 113 Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:160-6.
- 114 Vogels OJM, Oyen WJG, van Engelen BGM, Padberg GWAM, Horstink MWIM. Decreased striatal dopamine-receptor binding in sporadic ALS: glutamate hyperactivity? *Neurology* 1999;52:1275-7.
- 115 Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Ann Neurol* 1998;44:143-7.

- 116 Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in Parkinsonism - a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
- 117 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* 1992;55:181-4.
- 118 Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-9.
- 119 Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of Parkinsonian syndromes in specialist movement disorder service. *Brain* 2002;4:861-70.
- 120 Foltynie T, Werner P, Holl B, et al. Vascular Parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:1- 7.
- 121 Ebersbach G, Poewe W. Das vaskuläre Parkinsonsyndrom. *Nervenarzt* 2006;77:139-47.
- 122 Tzen KY, Lu CS, Yen TC, et al. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by (99m) Tc-TRODAT- 1. *J Nucl Med* 2001;42:408-13.
- 123 Marshall V, Grossert D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18:1415-23.
- 124 Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular Parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-40.
- 125 Terashi H, Nagata K, Hirata Y, et al. Study on dopamine D₂ binding capacity in vascular Parkinsonism. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:659-64.
- 126 Plotkin M, Amthauer H, Quill S, et al. Imaging of dopamine transporters and D₂ receptors in vascular Parkinsonism: a report of four cases. *J Neural Transm* 2005;112:1355-61.

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Axel Lipp für seine kritische Begleitung und Beratung beim Verfassen dieser Dissertation. Der gleiche Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. Guy Arnold, der mir vor allem in der Endphase wertvolle Hinweise zur Verbesserung und Fertigstellung geliefert hat.

Des Weiteren gilt mein Dank meinem Schwager, Herrn Christopher Frey, für das sorgfältige Korrekturlesen.

Mein besonderer Dank ist an meine Eltern Bettina und Reinhard Mohr gerichtet, die mir das Studium und diese Dissertation ermöglicht haben.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Thomas Mohr, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Die Früh- und Differenzialdiagnose der Parkinsonsyndrome in einer Klinik für Bewegungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und des Apomorphintests“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum, Ort

Unterschrift