

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss von cerebrovaskulären Läsionen auf striatale
Dopamintransporter und D2-Rezeptoren bei Patienten
mit Parkinsonismus**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Elisabeth Johanna Funke
aus Berlin

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

	Inhaltsverzeichnis	2
	Abbildungsverzeichnis	5
	Tabellenverzeichnis	6
	Abkürzungsverzeichnis	7
1	Zusammenfassung	8
2	Abstract	10
3	Einleitung	
3.1	Vaskuläres Parkinson-Syndrom	12
3.1.1	Klinische Charakteristika eines VPS	12
3.1.2	Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie und Parkinsonismus	13
3.1.3	Hirnfarkte und Parkinsonismus	14
3.2	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson).....	14
3.2.1	Diagnostische Tests eines Morbus Parkinson oder eines Parkinson-Syndroms.....	15
3.3	Bildgebende Verfahren.....	16
3.3.1	¹²³ I-FP-CIT-SPECT.....	17
3.3.2	¹²³ I-IBZM-SPECT	18
3.3.3	SPECT-Befunde eines IPS und VPS	18
4	Fragestellung	20
5	SAE und Parkinsonismus	
5.1	Patienten und Methodik	22
5.1.1	Patienten	22
5.1.2	Methodik	23
5.1.2.1	MRT-Bildgebung.....	23
5.1.2.2	SPECT-Bildgebung	23

5.1.2.3	Datenerfassung	24
5.1.2.4	Statistische Auswertung	25
5.2	Ergebnisse	26
5.2.1	Demographische Daten SAE vs. IPS	26
5.2.2	Klinische Symptomatik SAE vs. IPS	28
5.2.3	Ergebnisse der ¹²³ I-FP-CIT-SPECT	32
5.2.4	Patientencharakteristika in der SAE-Gruppe in Abhängigkeit von den SPECT-Ergebnissen.....	37
5.3	Diskussion	41
5.3.1	Interpretation der eigenen Daten.....	41
5.3.2	Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten	41
5.3.3	Limitation der Arbeit.....	44
5.3.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	44
6	Hirnfarkte und Parkinsonismus	
6.1	Patienten und Methodik	45
6.1.1	Patienten	45
6.1.2	Methodik	46
6.1.2.1	SPECT-Bildgebung	46
6.1.2.2	Auswertung.....	46
6.2	Ergebnisse	48
6.2.1	Demographische Daten	48
6.2.2	Ergebnisse der ¹²³ I-FP-CIT- und ¹²³ I-IBZM-SPECT	51
6.2.2.1	Striatum-Infarkte	51
6.2.2.2	Mesencephalon-Infarkte	51
6.2.2.3	Mediateilinfarkte	51
6.3	Diskussion	56
6.3.1	Interpretation der eigenen Daten.....	56
6.3.2	Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten	57
6.3.3	Limitation der Arbeit.....	61
6.3.4	Schlussfolgerung und Ausblick.....	61

7	Literaturverzeichnis	62
8	Anhang	70
	Selbstständigkeitserklärung	71
	Anteilserklärung	72
	Lebenslauf	73
	Publikationen.....	75
	Danksagung.....	76

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Dopaminerge Synapse	17
Abbildung 2. 77-jährige Patientin	33
Abbildung 3. 71-jährige Patientin	33
Abbildung 4. 83-jährige Patientin	52
Abbildung 5. 59-jährige Patientin	53
Abbildung 6. 80-jähriger Patient.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Patientencharakteristika SAE vs. IPS.....	27
Tabelle 2.	Klinische Charakteristika der Patienten mit SAE und Parkinsonismus vs. IPS-Patienten.....	29
Tabelle 3.	Klinische Unterschiede SAE vs. IPS.....	31
Tabelle 4.	¹²³ I-FP-CIT-BQ bei Patienten mit SAE und Parkinsonismus vs. IPS-Patienten	34
Tabelle 5.	Gruppenstatistik der ¹²³ I-FP-CIT-Ergebnisse: P + SAE vs. IPS	36
Tabelle 6.	Patientencharakteristika der Subgruppen innerhalb der SAE-Gruppe	38
Tabelle 7.	Klinische Daten in der Subgruppe „SAE und DAT-Defizit“	39
Tabelle 8.	Klinische Daten in der Subgruppe „SAE ohne DAT-Defizit“	39
Tabelle 9.	Vergleich klinischer Daten zwischen den Subgruppen „SAE mit DAT-Defizit“ vs. „SAE ohne DAT-Defizit“	40
Tabelle 10.	Patientencharakteristika in den Infarkt-Gruppen	49
Tabelle 11.	Klinische Charakteristika in den Infarkt-Gruppen	50
Tabelle 12.	Ergebnisse der ¹²³ I-IBZM- und ¹²³ I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Striatum-Infarkten	54
Tabelle 13.	Ergebnisse der ¹²³ I-IBZM- und ¹²³ I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Mesencephalon-Infarkten	55
Tabelle 14.	Ergebnisse der ¹²³ I-IBZM- und ¹²³ I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Mediateilinfarkten.....	55

Abkürzungsverzeichnis

BQ	Bindungsquotient
CT	Computertomographie
DAT	Dopamin-Transporter
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
H&Y	Hoehn & Yahr-Skala
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
M.	Morbus
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
n	Anzahl
NC	Nucleus caudatus
Nr.	Nummer
Pat.	Patient
PS	Parkinson-Syndrom
SD	Standardabweichung
SPECT	Single-Photon-Emissionstomographie
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VPa	Akut progressives, vaskuläres Parkinson-Syndrom
VPi	Schleichend voranschreitendes, vaskuläres Parkinson-Syndrom
VPS	Vaskuläres Parkinson-Syndrom
vs.	versus

1 Zusammenfassung

Einleitung

Die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) ebenso wie Infarkte im Gehirn beeinträchtigen die Funktionalität des nigrostriatalen Systems und können ein vaskuläres Parkinson-Syndrom (VPS) verursachen. Die Differenzierung eines VPS von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) bei Patienten mit einer SAE oder Infarkten stellt sich in der klinischen Routine als schwierig dar.

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, Dopamintransporter (DAT) von Patienten mit Parkinsonismus und einer SAE zu untersuchen sowie Befunde der DAT-SPECT und D2-Rezeptor-SPECT von Patienten mit Hirninfarkt und Parkinsonismus zu evaluieren.

Methodik

In der ersten Teilarbeit wurden 15 konsekutive Patienten mit parkinsonoiden Symptomen und SAE mit 15 retrospektiv ausgewählten "matched pairs" (IPS, keine Auffälligkeiten in der MRT) verglichen.

In der zweiten Teilarbeit analysierten wir Ergebnisse der DAT- und D2-Rezeptor-SPECT bei zwölf konsekutiven Patienten mit einem Parkinsonismus und Hirninfarkten unter Beteiligung des nigrostriatalen Systems.

Ergebnisse

In der ersten Teilarbeit fanden wir ein DAT-Defizit bei 9/15 Patienten in der SAE-Gruppe, während alle 15 Patienten in der IPS-Gruppe verminderte DAT aufwiesen. Bindungsquotienten (BQ) für das Putamen kontralateral zur betroffenen Seite waren in der SAE-Gruppe signifikant höher als in der IPS-Gruppe. Eine Asymmetrie im Putamen, die der Caudatum-zu-Putamen-Werte ebenso wie die kontralateralen Caudatum-zu-Putamen-Werte waren bei IPS-Patienten ohne SAE signifikant höher.

In der zweiten Teilarbeit fand sich ein bi- oder unilaterales DAT-Defizit bei 11/12 Patienten mit Hirninfarkten. Sechs dieser elf Patienten zeigten eine D2-Rezeptor-

Schädigung (fünf mit striatalen Infarkten). Bei den übrigen Patienten ließ sich ein intakter D2-Rezeptorstatus feststellen.

Schlussfolgerung

Patienten mit IPS ohne Auffälligkeiten in der MRT zeigen eine deutlich niedrigere DAT-Dichte, höhere Asymmetrie im Putamen sowie niedrigere Caudatum-zu-Putamen-Werte als Patienten mit SAE und Parkinsonismus. Dies deutet darauf hin, dass zumindest ein Teil der Patienten mit SAE und Parkinson-Symptomen keine nigrostriatale Degeneration aufweisen und an einem VPS leiden.

Die SPECT kann bei Patienten mit Hirninfarkten wichtige Informationen zum Status des nigrostriatalen Systems liefern, welche in der Differenzialdiagnostik zwischen einem M. Parkinson und einem VPS eingesetzt werden können.

Es bedarf weiterer, prospektiver Studien, um die Sachlage der bildgebenden Differentialdiagnostik im Bereich VPS vs. IPS zu vertiefen.

2 Abstract

Aim

Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE) as well as infarctions in the cerebrum can affect the nigrostriatal system and presumably cause vascular parkinsonism (VPS). However, in patients with SAE or with infarcts the differentiation of VPS from idiopathic Parkinson's disease (IPS) is challenging. The aim was to examine the striatal dopamine transporter (DAT) density in patients with parkinsonism and SAE as well as DAT SPECT and D2 receptor SPECT in patients with cerebral infarctions.

Methods

The first study compared 15 consecutive patients with parkinsonian symptoms and SAE with 15 retrospectively chosen, matched patients with diagnosis of IPS without any abnormalities in MRI.

The second study was focused on results of DAT- and D2-receptor-SPECT in patients with parkinsonism and cerebral infarcts with involvement of the nigrostriatal system.

Results

In the first study we observed a DAT deficit in 9/15 patients of the SAE-group. In contrast, all patients from the IPS-group showed a reduced DAT binding. Binding ratios (BR) of putamen contralateral to the side of the more affected limb were significantly higher in patients with SAE vs. patients in the IPS-group. BR for putaminal asymmetry and asymmetry caudate-to-putamen as well as contralateral caudate-to-putamen BR were significantly higher in the IPS group.

In the second study we have found a bi- or unilateral DAT deficit in 11/12 patients in the infarction-group; six of those eleven patients (five with striatal infarcts) had a significant D2 receptor deficit on the side of the infarction.

Conclusion

DAT deficit was less pronounced in patients with SAE and parkinsonism than in patients with IPS without any abnormalities in the MRI. Our results suggest that at least a part of the patients with parkinsonism and SAE have no nigrostriatal degeneration and suffer from a VPS.

D2 receptor SPECT and DAT SPECT in patients with cerebral infarctions provides important information in differentiation between an IPS and a VPS.

In the diagnosis of VPS vascular risk factors should be considered more intensively. According to a syndrome-oriented therapy, medication management should be changed (antihypertensive/rheological agents rather than L-dopa). A potential role of DAT and D2 receptor SPECT in the differential diagnosis of VPS and IPS requires more assessments within prospective studies.

3 Einleitung

3.1 Vaskuläres Parkinson-Syndrom

Das vaskuläre Parkinson-Syndrom (VPS) wird durch cerebrovaskuläre Läsionen in der weißen Substanz verursacht. Im Jahr 1929 stellte Critchley die Hypothese auf, dass der Parkinsonismus durch vaskuläre Ereignisse ausgelöst wird (1). Die wissenschaftliche Diskussion über den Begriff des VPS dauert bis heute an. Das Vorhandensein vaskulärer Läsionen im Cerebrum, die mit Hilfe von Computertomographie (CT) und/oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) verifiziert werden, ist ein essentielles Kriterium in der Diagnostik des VPS. Zijlmans et al. haben in einer Gruppe von Patienten mit klinischem Verdacht auf ein VPS MRT-Untersuchungen durchgeführt und nachgewiesen, dass diese Patienten signifikant mehr subkortikale cerebrovaskuläre Läsionen aufwiesen als IPS-Patienten oder gesunde Kontrollen (2).

Beim vaskulären Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine sekundäre Form der Parkinson-Erkrankung. Es wird vermutet, dass das vaskuläre Parkinson-Syndrom lediglich einen Anteil von circa 0,2 % bis 6 % an allen Parkinson-Syndromen (PS) ausmacht (3-7).

Bis heute ist es nicht gelungen, einheitliche Kriterien dieses atypischen Parkinson-Syndroms für den allgemeinen Klinikalltag zu konstituieren. Rigor und/oder Hypokinesie der unteren Körperhälfte („lower body parkinsonism“) sowie frontale Gangstörungen, aber ebenso das schlechte Ansprechen auf L-Dopa weisen auf ein VPS hin (8).

Die vorliegenden Literaturdaten legen die Vermutung nahe, dass es sich beim vaskulären Parkinson-Syndrom um eine eigenständige Parkinson-Erkrankung handelt und dass es eine vom idiopathischen Parkinson-Syndrom und anderen atypischen PS abgrenzbare Erscheinungsform ist.

3.1.1 Klinische Charakteristika eines VPS

Klinisch präsentiert sich das VPS durch einen teilweise plötzlichen, oft auch stockenden und schnell progredienten Beginn der Symptomatik. Die Symptome

treten beidseitig symmetrisch unter Bevorzugung der Beine ("lower body parkinsonism") auf und zeigen ein schlechtes Ansprechen auf eine L-Dopa-Medikation (9, 10).

Zijlmans und seine Kollegen formulierten folgende klinische Kriterien für die Diagnose eines VPS (11):

- 1) Vorhandensein von Bradykinesie und mindestens eines der folgenden Symptome: Ruhetremor, Rigor oder posturale Instabilität, die weder durch visuelle noch vestibuläre, cerebelläre oder propriozeptive Dysfunktionen ausgelöst sind
- 2) Cerebrovaskuläre Erkrankung, die mittels Bildgebung festgestellt wurde (CT oder MRT)
- 3) Korrelation zwischen den oben genannten Kriterien

Zijlmans et al. empfahlen die Klassifikation in Untergruppen. Obwohl man keine klaren klinischen Unterschiede feststellen konnte, beschrieb Zijlmans et al. Patienten mit einem akut progressiven Beginn des Parkinsonismus (VPa) und Patienten mit einem schleichenden und schrittweise voranschreitenden Krankheitsauftreten (VPi) (11). Der VPi manifestiert sich typischerweise mit einem beidseitigen Krankheitseintritt eines "lower body parkinsonism" (Bein-betonter Parkinsonismus) und ist vergesellschaftet mit multiplen und diffus verteilten subkortikalen und periventrikulären Läsionen der weißen Substanz (12). Das Bild des VPa entsteht durch das Auftreten strategischer Infarkte, die thalamocorticale Bahnen involvieren und eher klinische Symptome auf der Körperseite verursachen, die sich kontralateral zum Infarktgebiet befinden (11).

3.1.2 Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie und Parkinsonismus

Die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE, Morbus Binswanger) beschreibt ein mikroangiopathisches Geschehen der weißen Hirnsubstanz. Sie wird häufig bei älteren Patienten beobachtet (13), die vaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Die chronische arterielle Hypertonie stellt den größten pathogenetischen Faktor der Erkrankung dar (14). Kumulative Mikroangiopathien können das nigrostriatale System schädigen und ein VPS verursachen (15, 16). Vermutlich führt die SAE zur

Unterbrechung thalamo-kortikaler Bahnen (12, 16). Die klinische Differenzierung eines VPS von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) bei Patienten mit SAE ist häufig erschwert (11).

3.1.3 Hirninfarkte und Parkinsonismus

Infarkte, die strategisch wichtige Nervenbahnen des nigrostriatalen Systems involvieren, können zu einem VPS führen (17). Bisher ist eine Reihe von Fällen publiziert worden, die das Auftreten eines Parkinsonismus beschreiben, nachdem der/die Patient/in einen strategischen Infarkt im Bereich des Striatums erlitten hat (12). Es wird diskutiert, ob fokale vaskuläre Läsionen der Basalganglien eine präsynaptische Denervation und die Unterbrechung striato-pallido-thalamischer Nervenbahnen zur Folge haben können und diese wiederum klinisch im Sinne eines Parkinson-Syndroms in Erscheinung tritt (12, 16). Trotz dieser Hypothesen ist lediglich von einer geringen Prävalenz eines VPS (2,5 – 3%) an der Gesamtheit der striatalen Infarkte auszugehen (5, 12).

3.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson)

Es ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen im Alter (Prävalenz von 100-200/100000 Einwohner in Deutschland) und stellt mit 75 % die größte Gruppe aller Parkinson-Syndrome dar (18).

Das IPS ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren Genese noch nicht abschließend geklärt ist. Ätiologisch sind bei einem Teil der Patienten unter anderem genetische Gründe verantwortlich. Ebenso stehen Umwelttoxine und (seit kurzem) auch Prionen unter dem Verdacht, die Parkinson-Krankheit auslösen zu können (19). Die Neurodegeneration beschränkt sich nicht ausschließlich auf dopaminerge Zellen im Bereich der Substantia nigra, sondern umfasst in einem aufsteigenden Prozess erst den unteren Hirnstamm, dann den dorsalen Vagus Kern, anschließend den Locus coeruleus bis hin zur Substantia nigra (20). Erst ein Zelluntergang von 70 % der dopaminergen Neurone initiiert die volle Ausbildung klassischer Parkinson-Symptome. Der Zelluntergang wird von einem Ausbilden von Lewy-Körperchen begleitet (19), die sich morphologisch als intrazelluläre Einschlusskörperchen zeigen.

Die klinische Diagnose eines M. Parkinson wird beim Vorhandensein einer Hypokinesie und mindestens eines der folgenden Symptomen gestellt:

Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität (21).

Zudem werden fakultative Begleitsymptome wie sensorische Symptome (Dysästhesien und Schmerzen), vegetative Symptome (Störungen von Blutdruck, Temperaturregulation, Harnblasenfunktion und sexuellen Funktionen), psychische Symptome (vor allem Depression) und kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien Demenz) beschrieben, die bereits früh auf ein IPS hinweisen können (21). Die präsymptomatische Phase wird zu 90 % begleitet von Funktionsverlusten des Riechsinnes und dem Auftreten einer Rapid-Eye-Movement-Verhaltensstörung (Agitationen im REM-Schlaf im Gegensatz zur Muskelatonie bei Gesunden) (19).

Behandlungsmöglichkeiten stellen die medikamentöse Therapie (bspw. L-Dopa oder Dopaminagonisten), die operative tiefe Hirnstimulation oder supportive, verhaltensmodifizierende Verfahren dar (19). Die Einleitung der Parkinson-Therapie sollte rechtzeitig und altersgerecht begonnen werden.

3.2.1 Diagnostische Tests eines Morbus Parkinson oder eines Parkinson-Syndroms

Im Jahr 1987 wurde erstmals durch die Arbeitsgruppe um Stanley Fahn eine Skala zur Erfassung der motorischen Leitsymptome eines Morbus Parkinson als auch seiner typischen Begleitsymptome wie kognitive Störungen, Depression oder vegetative Störungen beschrieben (22). Der UPDRS-Test (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) dient der Verlaufsbeobachtung eines Morbus Parkinson. Patienten können sowohl im „On“- als auch im „Off“-Zustand untersucht werden. So kann die Auswirkung von L-Dopa auf den klinischen Zustand festgehalten werden.

Eine weitere Stadieneinteilung findet anhand der 1967 eingeführten Hoehn- & Yahr-Skala statt (23). Sie beschreibt den Schweregrad der Erkrankung in Bezug auf die motorischen Symptome (Stadium 0/ keine Anzeichen einer Erkrankung – Stadium 5/ auf den Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig).

3.3 Bildgebende Verfahren

Die CT bzw. MRT werden zum Ausschluss von Differentialdiagnosen eingesetzt. Eine solche Bildgebung wird mindestens ein Mal im Rahmen der Diagnostik empfohlen. Dabei dienen die genannten bildgebenden Maßnahmen dem Ausschluss eines Normaldruckhydrocephalus, einer Raumforderung oder cerebrovaskulären Pathologien. Die MRT wird zudem hinzugezogen, wenn der Verdacht auf ein nicht-idiopathisches PS (wie die MSA/Multisystematrophie, eine PSP/Progressive supranukleäre Blickparese oder die CBD/Corticobasale Degeneration) gestellt wird (18). Im Kontext des VPS ist die CT, vor allem aber die MRT essentiell wichtig, um cerebrovaskuläre Läsionen zu detektieren.

Die nuklearmedizinischen Verfahren wie die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) haben die Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome erheblich vorangetrieben. Die SPECT-Untersuchung ist ein emissions-computertomographisches Verfahren, das in-vivo die Verteilung eines radioaktiv markierten, spezifischen Liganden mit Hilfe einer Gammakamera misst. Die verwendeten Radiopharmaka passieren zunächst die Blut-Hirn-Schranke und binden anschließend an ihre spezifischen Zielstrukturen. Um die Fixierung der Liganden im Gewebe zu ermöglichen, muss ein sogenanntes Bindungsequilibrium erreicht werden, das ein Gleichgewicht zwischen der Bindung an die Zielstruktur und der Dissoziation von ihr darstellt. SPECT-Untersuchungen benötigen deshalb einen gewissen Zeitraum zwischen Injektion und Aufnahme der Bilder (bspw.: ^{123}I -FP-CIT nach ca. vier Stunden, ^{123}I -IBZM nach etwa 90 Minuten) (24).

Zur Beurteilung der Dopamin-Transporter (DAT) stehen z.B. folgende Radiopharmaka zur Verfügung: ^{123}I - β -CIT, ^{123}I -FP-CIT, ^{123}I -IPT oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT. Viele der vorgestellten Radiotracer sind nicht allgemein erhältlich und können daher nicht eingesetzt werden. Eine Ausnahme stellt ^{123}I -FP-CIT (DaTSCAN®) dar, das in Europa zugelassen ist (25). Für die Untersuchung der Postsynapse (also der D2-Dopamin-Rezeptoren) können bspw. ^{123}I -IBZM oder ^{123}I -Epididrid genutzt werden. ^{123}I -IBZM ist der einzige in Deutschland kommerziell verfügbare Tracer.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Radiopharmaka ^{123}I -FP-CIT und ^{123}I -IBZM verwendet.

Mit Hilfe dieser Darstellungsmethoden kann die Integrität des nigrostriatalen Systems beurteilt werden. Die folgende Abbildung (Abb. 1) veranschaulicht das System der dopaminergen Synapse (24).

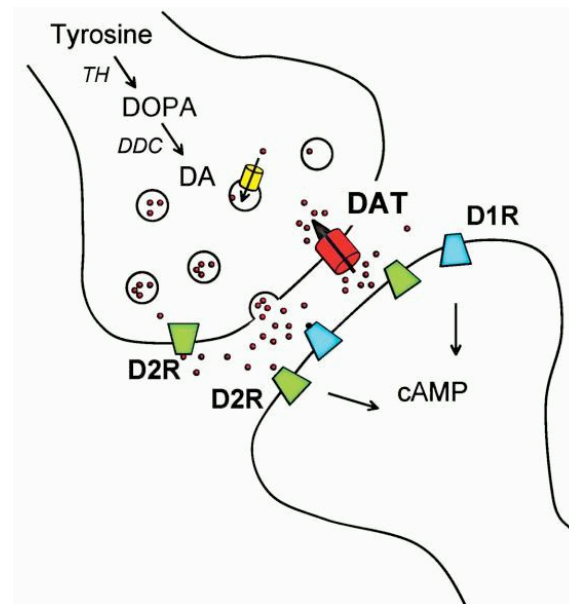


Abbildung 1. Dopaminerge Synapse (24)

Dopamin (DA) wird präsynaptisch synthetisiert. Freigesetztes Dopamin wirkt an Dopamin-Rezeptoren vom D1- und D2-Subtyp (D1R, D2R). D1- und D2-Rezeptoren sind postsynaptisch an GABA-ergen Neuronen lokalisiert. Dopamin wird durch den Dopamintransporter (DAT) in das präsynaptische Terminal zurückgepumpt.

3.3.1 ^{123}I -FP-CIT-SPECT

In der vorliegenden Arbeit wird der präsynaptische Teil der dopaminergen Synapse in-vivo mit dem folgenden Liganden untersucht: ^{123}I -N-w-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan (^{123}I -FP-CIT). Das Radiopharmazeutikum ^{123}I -FP-CIT ist ein Kokain-Analogen, das mit hoher Affinität spezifisch an die präsynaptischen DAT bindet.

Auf diesem Weg erlaubt die ^{123}I -FP-CIT-SPECT die Untersuchung der DAT, deren striatale Expression sowohl bei Patienten mit einem IPS als auch bei neurodegenerativen atypischen Parkinson-Syndromen herunterreguliert ist (24). Der DAT-Status bei VPS-Patienten zeigt sich häufig normal (24, 26). So fand sich in der Arbeit von Gerschlager et al. in der Gruppe der VPS-Patienten lediglich eine

Reduktion der DAT um 1,2 %, während die IPS-Patienten eine Reduktion um 40,8 % zeigten (jeweils verglichen mit einem Normalkollektiv) (26). Durch die hohe Sensitivität der ^{123}I -FP-CIT-SPECT für den Nachweis der nigrostriatalen Degeneration (97 – 98 %) können neurodegenerative PS bereits im Frühstadium detektiert werden (27, 28).

3.3.2 ^{123}I -IBZM-SPECT

Mit Hilfe des ^{123}I -Iodbenzamid (^{123}I -IBZM) kann der postsynaptische Anteil des dopaminergen Systems gezielt in-vivo untersucht werden. Das Radiopharmazeutikum IBZM beruht auf dem Prinzip eines mit 123-Jod markierten D2-Rezeptor-Liganden und ermöglicht somit die Darstellung der Integrität der dopaminergen Postsynapse. Die ^{123}I -IBZM-SPECT-Untersuchung ergibt beim IPS typischerweise einen Normalbefund. Interessanterweise können die D2-Rezeptoren (bei unbehandelten Patienten) eine vermehrte striatale ^{123}I -IBZM-Dichte zeigen (bedingt durch eine up-Regulation postsynaptischer D2-Rezeptoren im Frühstadium der Erkrankung) (24, 27, 29).

3.3.3 SPECT-Befunde eines IPS und VPS

Das IPS zeichnet sich durch eine Reduktion der striatalen Dopamintransporter aus. Mit einer Sensitivität und Spezifität von rund 96% wurde in der Gruppe von klinisch diagnostizierten IPS-Patienten ein signifikant vermindertes ^{123}I -FP-CIT-Uptake (verglichen mit einem Normalkollektiv sowie Patienten, die an einem Essentiellen Tremor litten) gesehen (30). Die Arbeitsgruppe Benamer et al. verwendete eine definierte Einteilung nach folgenden Maßgaben (striatales ^{123}I -FP-CIT-Uptake):

Normal: bilaterales, weitgehend symmetrisches Tracer-Uptake im Putamen und Nucl. caudatus

Abnormales Bild, Grad 1: Asymmetrisches Uptake mit normalem oder fast normaler putaminaler Aktivität in einer Hemisphäre, das contralaterale Putamen zeigt eine deutliche Reduktion der DAT-Dichte

Abnormales Bild, Grad 2: Signifikante, bilaterale Verminderung des putaminalen Uptakes mit einer auf die Ncll. caudati begrenzten Aktivität

Abnormales Bild, Grad 3: Bilateral fehlendes Uptake, das beide Putamina sowie Ncll. Caudati betrifft

Der D2-Rezeptorstatus beim VPS ist häufig heterogen (24). Ein abnormales postsynaptisches ¹²³I-IBZM-Uptake spricht gegen ein IPS und für das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms (27). Im Falle eines pathologischen D2-Rezeptorstatus sollte ein VPS als mögliche Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (10).

Bis heute fokussierten sich nur wenige Studien auf die Rolle der Nuklearmedizin und ihrer Bildgebung bei Patienten mit VPS. Erste Ergebnisse sind von Boecker et al. (31) und anderen Autoren publiziert worden (10, 26, 28, 32, 33). Es konnte gezeigt werden, dass das VPS den präsynaptischen Teil der dopaminergen Synapse in Fällen von plötzlich einsetzendem Parkinsonismus beeinflussen kann, ebenso wie es beim IPS beobachtet wurde (31).

Später durchgeführte Studien konnten jedoch eine signifikant höhere DAT-Dichte bei Patienten mit VPS im Vergleich zu denen mit einem IPS zeigen (26, 32, 34). Beide Arbeitsgruppen beschrieben erhaltende oder lediglich leicht reduzierte DAT-Dichten beim VPS.

Lorberboym et al. widersprechen der oben genannten These (35). Alle von ihnen untersuchten Patienten zeigten klinische Zeichen eines VPS, aber ebenso eine signifikante Reduktion der DAT-Bindung. Die Autoren verwehren sich dem Konzept eines VPS als einer eigenständigen Entität - unverwechselbar von einem IPS - und weisen auf das Co-Auftreten cerebrovaskulärer Läsionen bei IPS-Patienten hin, bei denen durchaus eine DAT-Minderung auftreten kann.

4 Fragestellung

Es ist häufig schwierig, die Befunde von Patienten mit Parkinson-Symptomen und einer positiven MRT- oder CT-Untersuchung richtig einzuschätzen. Wird der Parkinsonismus durch den „klassischen“ Morbus Parkinson mit einhergehender Degeneration der Neurone im Bereich der Substantia nigra ausgelöst oder handelt es sich um eine Affektion der neuronalen Übertragungen durch vaskuläre Geschehnisse – seien sie nun mikro- oder makroskopischer Natur? Der vorliegenden Arbeit liegt die Fragestellung zugrunde, ob SPECT-Untersuchungen die Differenzialdiagnose zwischen einem M. Parkinson und einem vaskulären Parkinson-Syndrom ermöglichen. Des Weiteren legten wir Wert auf eine bildgebende Unterscheidung der vaskulären Erkrankungsmuster im Gegensatz zum IPS. Dabei orientierten wir uns an der Einteilung von Zijlmans und seinen Kollegen (11) und untersuchten zwei Patientengruppen: die erste mit einem Parkinsonismus und größeren Infarkten sowie eine zweite mit Patienten, die an einem Parkinsonismus und einer diffusen SAE litten. Sowohl der Korrelation zwischen einer SAE und einem DAT-Defizit als auch der von Infarkten in der Diagnostik von DAT- und D2-Rezeptoren wurden bis jetzt keine spezifische Beachtung geschenkt.

In der ersten Teilarbeit untersuchten wir SPECT-Daten von Patienten mit einem Parkinsonismus und einer SAE und verglichen diese mit den SPECT-Untersuchungsergebnissen von IPS-Patienten.

In dieser Studie wurde die Integrität des präsynaptischen Anteils des nigrostriatalen Systems bei Patienten mit Parkinsonismus und erwiesener SAE untersucht. Hierbei war es unser Ziel, herauszustellen, ob eine SAE für parkinsonoide Symptome ohne begleitendes DAT-Defizit verantwortlich sein kann.

In der zweiten Teilarbeit wurden unterschiedliche makroangiopathische, cerebrovaskuläre Ereignisse und ihre Auswirkungen auf den prä- und/oder postsynaptischen Teil des nigrostriatalen Systems untersucht. Hierfür wurden Patienten mit dem klinischen Verdacht auf ein VPS mittels SPECT untersucht. Bei jedem Patienten erfolgte zum einen die SPECT-Untersuchung der Dopamintransporter (^{123}I -FP-CIT) und zum anderen die SPECT-Untersuchung der D2-Rezeptoren (^{123}I -IBZM). Zuvor wurden bei den eingeschlossenen Patienten vaskuläre Läsionen (Hirninfarkte) in einer MRT- oder CT-Untersuchung detektiert.

Das Ziel dieser Teilarbeit war es, zu klären, ob Hirninfarkte zu Beeinträchtigungen der D2-Rezeptoren und DAT führen können.

5 SAE und Parkinsonismus

5.1 Patienten und Methodik

5.1.1 Patienten

Diese retrospektive Studie schließt 15 konsekutive Patienten ein. Im ersten Schritt wurden die Krankenakten aller Patienten analysiert, welche im Zeitraum von 02/2001 bis 03/2010 durch die Klinik für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Charité, Berlin in die Kliniken für Nuklearmedizin Charité zur Durchführung einer DAT-SPECT zugewiesen wurden. Im zweiten Schritt wurden von dieser Gruppe alle Patienten ausgewählt, bei denen mittels MRT eine SAE in der Klinik für Radiologie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin, verifiziert wurde.

Als Einschlusskriterium der SAE-Patienten galt ein Parkinson-Syndrom gemäß den Kriterien der U.K. Parkinson's Disease Society Brain Bank (5).

Bei allen Patienten wurden der UPDRS-Status (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Teil III), Hoehn & Yahr-Skala sowie L-Dopa-Test (Verbesserung der klinischen Symptome nach UPDRS, Teil III um mindestens 30 % des Ausgangswertes) erhoben. Daneben wurden die klinischen Symptome erfasst. Zudem wurden das Alter der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, die Krankheitsdauer bei der Untersuchung sowie das Geschlecht für die Studie berücksichtigt.

Als Referenzgruppe dienten 15 retrospektiv ausgewählte, geschlechts- sowie altersgematchte Patienten mit der klinischen Diagnose eines IPS. Die Diagnose der IPS-Patienten stützte sich auf Kriterien der U.K. Parkinson's Disease Society Brain Bank und auf ein positives Ansprechen auf L-DOPA von > 30 % (festgestellt mit Hilfe des UPDRS-Scores, Teil III). Kein Patient der Referenzgruppe zeigte Auffälligkeiten in der MRT.

Die unten aufgeführten Kriterien galten in beiden Gruppen als retrospektive Ausschlusskriterien für die Untersuchungen:

- Patienten mit Hirntumoren, Hydrocephalus, Enzephalitis
- Patienten, die einer juristischen Einschränkung unterlagen

- Patienten, die unter langfristiger Medikation mit Neuroleptika oder Dopamin-Agonisten standen und bei denen die Medikation während der SPECT-Untersuchungen nicht abgesetzt werden konnte

5.1.2 Methodik

5.1.2.1 MRT-Bildgebung

Die Studie wurde mit einer schnellen Gradientenechosequenz bei folgenden Sequenzparametern durchgeführt: T1 mit TR 8,2 ms, TE 1,8 ms, Flip: FOV: Matrix: Schichtdicke 1 mm, Auflösung 0,8 mm x 0,7 mm x 2 mm. Bei der T2 gewichteten Aufnahme wurde das Spinsystem mit Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenzen (FLAIR) und folgenden Parametern vorbehandelt: TR 11000 ms, TI 250 ms, TE 125 ms, Auflösung 0,9 mm x 0,8 mm, Schichtdicke 5 mm.

Die MRT-Bildgebung des Schädels wurde unter Verwendung einer Kopfspule mit einem 1,5-Tesla-MRT (1,5 Tesla Signa, General Electric, Milwaukee, USA, oder 1,5 Tesla Philips Gyroscan ACS NT, Philips, Best, Holland) oder mit einem Hochfeld-3,0-Tesla-MRT (3,0 Tesla Signa, General Electric, Milwaukee, USA) durchgeführt.

Es wurden T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenzen sowie T1-gewichtete MP-RAGE- (magnetization prepared rapid acquired gradient echo) und FLAIR-Sequenzen akquiriert. Die MP-RAGE-Sequenzen wurden ohne sowie nach einer intravenösen Kontrastmittelapplikation von Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering AG, Berlin) mit einer Dosierung von 0,1 mmol/kg Körpergewicht erfasst.

Bei allen Patienten lagen MRT-Bilder in sagittaler, axialer und transversaler Schichtung vor.

5.1.2.2 SPECT-Bildgebung

Für die Aufnahme wurde das Radiopharmakon ^{123}I -N-w-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan (^{123}I -FP-CIT) in der Dosis von 150 – 185 MBq verwendet.

Nachdem die Schilddrüsenfunktion mittels oraler Gabe von 1000 mg Perchlorat geblockt wurde, erfolgte eine intravenöse Injektion von ^{123}I -FP-CIT. Die SPECT-Akquisition startete vier Stunden nach der Gabe von ^{123}I -FP-CIT.

Die SPECT-Untersuchung wurde mit einer drei- bzw. zweiköpfigen, rotierenden Gammakamera (Multispect 3/Multispect 2, Siemens) durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte in einem „step and shoot“-Modus mit 120 Projektionswinkeln über 360° (Matrixgröße 128 x 128). Das Energiefenster (20 %) wird auf 159 keV zentriert. Transversale, coronale und sagittale Schichten (Dicke 3,5 mm) werden mittels eines Butterworth-Filters rekonstruiert (cut-off-Frequenz 0,38 Nyquist 6. Ordnung). Die rekonstruierte In-Plane-Bildauflösung beträgt 13 Millimeter FWHM.

5.1.2.3 Datenerfassung

Für die Auswertung wurden die ¹²³I-FP-CIT-SPECT-Daten auf einen HERMES®-Arbeitsplatz übertragen und unter Verwendung der BRASS™ Software (HERMES-Medical Solutions; Stockholm, Schweden) analysiert. Die einzelnen Scans wurden automatisch an ein Normaltemplate angepasst, das zuvor in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Charité, Berlin, erzeugt wurde. Für die Erzeugung der Templates wurden SPECT-Daten von zwölf Patienten (6f, 6m; durchschnittliches Alter 62 ± 3 Jahre) mit der abschließenden klinischen Diagnose eines essentiellen Tremors verwendet. Für die Berechnung des ¹²³I-FP-CIT-Bindungsquotienten wurde eine völlig automatisierte, vom Untersucher unabhängige Aufzeichnung verwendet. Die spezifischen Bindungsquotienten (BQ) für das Striatum, den Nucleus caudatus und das Putamen wurden unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{BQ} = (\text{spezifische Bindung} - \text{nicht-spezifische Bindung}) / \text{nicht-spezifische Bindung}$$

Für die Berechnung der DAT-Bindung (BQ für ¹²³I-FP-CIT), wurde der Lobus occipitalis als Bezugsregion mit einer unspezifischen Tracer-Bindung verwendet. Der spezifische BQ eines Patienten wurde mit dem eines normalen Templates verglichen, und die Werte als pathologisch eingestuft, die zwei Standardabweichungen (SD) überschritten. Die BQ-Werte wurden als kontralateral und ipsilateral zur Seite der stärker betroffenen Extremität gruppiert. Bei Patienten mit symmetrischen motorischen Symptomen wurde die Seite als „kontralateral“ betrachtet, auf der die Bewegungseinschränkungen zuerst wahrzunehmen waren.

5.1.2.4 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SPSS V. 10 durchgeführt und erstellt (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Sämtliche ermittelten numerischen Gruppenergebnisse wurden als Mittelwerte mit Angabe der Standardabweichungen (SD) angegeben.

Nachdem die BQ-Werte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests auf Normalverteilung überprüft wurden, sind die Unterschiede bezüglich des Alters, Geschlechts, der Krankheitsdauer und der DAT-Dichte zwischen beiden Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben analysiert worden. Außerdem wurde der exakte Fisher-Test verwendet, um die SPECT-Ergebnisse der Patienten mit IPS vs. Patienten, die an einer SAE und Parkinsonismus leiden, zu vergleichen (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$). Demographische Unterschiede innerhalb der Gruppe der SAE-Patienten in Abhängigkeit des SPECT-Befundes wurden ebenfalls mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben getestet (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$). Der Effekt der klinischen Häufigkeit der Symptome wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson errechnet.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Demographische Daten SAE vs. IPS

Zur Zeit der erhobenen Befunde betrug das durchschnittliche Alter der SAE-Patienten (n = 15) $69,9 \pm 13,3$ Jahre. Das durchschnittliche Alter der IPS-Patienten (n = 15) lag bei $71,3 \pm 11,9$ Jahren (Tabelle 1). Beide Gruppen zeigten keinen statistisch relevanten Unterschied ($p = 0,27$). Die Untersuchung der Krankheitsdauer bei Untersuchung zwischen beiden Gruppen (SAE: $30,47 \pm 33,99$ Monate; IPS: $21,40 \pm 14,18$ Monate) ergab ebenso keinen statistisch relevanten Unterschied ($p = 0,35$).

Tabelle 1. Patientencharakteristika SAE vs. IPS

Gruppe	n	♂/♀ (Prozent)	Alter in Jahren (± SD)	Signifikanz (p)	Krankheitsdauer in Monaten (± SD)	Signifikanz (p)
SAE + P	15	9/6 (60/40%)	69,9 (± 13,3)		30,47 (± 33,99)	
IPS	15	9/6 (60/40%)	71,3 (± 11,9)	0,267	21,40 (± 14,18)	0,349

P: Parkinsonismus; n: Anzahl; SD: Standardabweichung; ** signifikantes Ergebnis p ≤ 0,05

5.2.2 Klinische Symptomatik SAE vs. IPS

Die SAE-Patienten litten vor allem unter Gangschwierigkeiten sowie posturaler Instabilität und unter Bradykinesie/Rigor. 13 von 15 Patienten zeigten einen Rigor und/oder axiale Symptome und alle SAE-Patienten präsentierten bradykinetische Symptome (Tabelle 2). Die Symptome eines Tremors (6/15 Patienten) traten deutlich seltener auf. Ein Patient zeigte dabei einen Halte-, Intentions- sowie Ruhetremor, ein weiterer Patient einen Halte- und einen Ruhetremor. Jeweils zwei Patienten zeigten einen Halte- oder Ruhetremor (Tabelle 2).

Vier der insgesamt 15 Patienten präsentierten einen prädominanten „lower body“ Parkinsonismus, sieben von ihnen einen positiven L-Dopa-Test (positives Ansprechen > 30 %) (Tabelle 2).

Fünf der 15 Patienten zeigten ein symmetrisches Auftreten der Symptome, zehn von 15 eine Lateralisation der Symptomatik.

Die klinischen Symptome in der IPS-Gruppe präsentierten sich folgendermaßen: der Tremor als Symptom trat bei acht von 15 Patienten auf. Vorherrschend waren axiale Symptome (12/15 Patienten), Rigor (11/15 Patienten) und Bradykinesie (15/15 Patienten).

Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie lagen uns zwar alle Daten zur Symptomatik vor (Tremor, Rigor, Bradykinesie, axiale Symptome), jedoch konnten die Testergebnisse bezüglich des UPDRS, der Hoehn & Yahr-Skala sowie des L-Dopa-Tests nur teilweise erhoben werden. Der Hoehn & Yahr-Status lag bei 13 von 15 Patienten vor, der UPDRS-Status bei acht von 15 Patienten.

Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der beobachteten Symptome zwischen der SAE- und der IPS-Gruppe vor (Tabelle 3).

Tabelle 2. Klinische Charakteristika der Patienten mit SAE und Parkinsonismus (Nr. 1-15) vs. IPS-Patienten (Nr. 16-30)

SAE	Extremität	betroffene Seite	HY	UPDRS	L-Dopa-Test	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)	
									6/15	13/15
1	OU	R > L	2	KD	+		+	+		+
2	U	R = L	2	7/108	+		+	+		+
3	OU	L	2	10/108	+	+ H	+	+		+
4	OU	R > L	2	KD	KD		+	+		+
5	OU	R > L	2-3	21/108	+	+ RH I	+	+		
6	OU	R > L	2	KD	+	+ RH	+	+		+
7	U	R = L	3	KD	-		+	+		+
8	OU	R = L	KD	KD	KD		+	+		
9	OU	R = L	2	16/108	KD	+ H		+		+
10	OU	R	KD	KD	KD		+	+		+
11	U	R > L	4	50/108	KD	+ R	+	+		+
12	OU	L	2-3	14/108	-		+	+		+
13	OU	R > L	2	32/108	+	+ R	+	+		+
14	U	R = L	2-3	KD	+			+		+
15	OU	L > R	2	12/108	-		+	+		+
Gesamt							6/15	13/15	15/15	13/15

HY: Hoehn & Yahr; OU: obere und untere Extremität; U: untere Extremität; R/L: rechts/links; KD: keine Daten; + positiv, - negativ; H: Halte-tremor, R: Ruhetremor, I: Intentionstremor

Fortsetzung Tabelle 2

IPS	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)	
				8/15	12/15
16	+	+	+		
17			+		+
18		+	+		
19		+	+		+
20	+	+	+		+
21	+	+	+		+
22	+	+	+		+
23			+		+
24	+		+		+
25			+		
26	+	+	+		+
27		+	+		+
28	+	+	+		+
29	+	+	+		+
30		+	+		+
Gesamt	8/15	11/15	15/15		12/15

Tabelle 3. Klinische Unterschiede SAE vs. IPS

	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)
SAE + P (n)	6/15	13/15	15/15	13/15
IPS (n)	8/15	11/15	15/15	12/15
Signifikanz	0,464	0,361	- ⁽¹⁾	0,624
Chi²-Test				

n: Anzahl; ** signifikantes Ergebnis $p \leq 0,05$; ⁽¹⁾ Chi²-Test nicht sinnvoll aufgrund konstanter Symptomausprägung

5.2.3 Ergebnisse der ^{123}I -FP-CIT-SPECT

Die quantitativen Ergebnisse der ^{123}I -FP-CIT SPECT sind in der Tabelle 4 aufgeführt. Tabelle 5 zeigt den Vergleich der ^{123}I -FP-CIT-Bindungsquotienten in der SAE- und der IPS-Gruppe. Gemäß dem exakten Fisher-Test ($p = 0,01$) fand sich ein DAT-Defizit in mindestens einer striatalen Subregion in der SAE-Gruppe kontralateral zur klinisch betroffenen Körperseite (9/15 Patienten, 60 %) signifikant seltener als in der IPS-Gruppe (15/15 Patienten, 100 %). Die BQ für das Putamen auf der Seite, die sich kontralateral zur klinisch ausgeprägten Körperseite befindet, waren bei Patienten mit einer SAE ($1,20 [\pm 0,74]$) grenzwertig höher als jene der IPS-Gruppe ($0,77 [\pm 0,33]$); dieser Unterschied zeigte eine Signifikanz von $p = 0,05$.

Die Tabelle 5 verdeutlicht zudem, dass die BQ-Werte für das ipsilaterale Putamen ($p = 0,25$), beide Nuclei caudati (rechts: $p = 0,55$ und links: $p = 0,63$) und beide Striata (rechts: $p = 0,12$ und links: $p = 0,27$) in der SAE-Gruppe tendenziell höher lagen; diese Differenz erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Zudem konnten wir eine signifikant größere Asymmetrie der putaminalen Werte ($p = 0,04$) sowie der Caudatum-zu-Putamen-Werte ($p = 0,03$) und signifikant höhere kontralaterale Caudatum-zu-Putamen-Werte ($p = 0,05$) bei Patienten mit IPS ohne SAE feststellen. Die BQ des ipsilateralen Caudatus-zu-Putamens ($p = 0,93$) und die Werte für die Asymmetrie im Bereich des Nucleus caudatus ($p = 0,86$) erreichten keine statistische Signifikanz.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen repräsentative Beispiele von SPECT-Befunden einer Patientin aus der SAE-Gruppe bzw. eines Patienten aus der IPS-Gruppe.

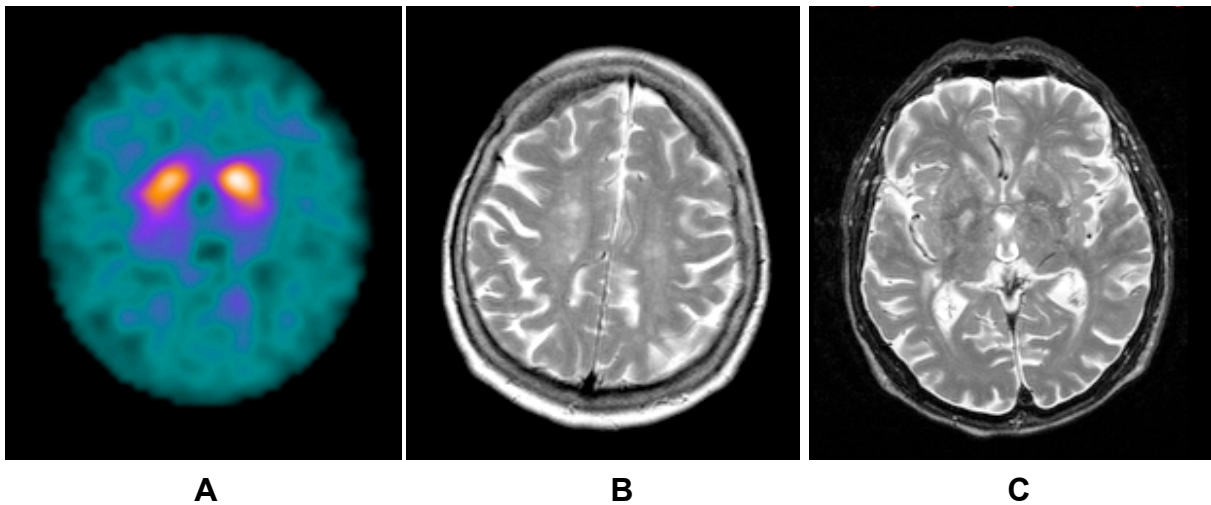


Abbildung 2. Eine 77-jährige Patientin (Pat. 13) mit Rigor, Tremor und kleinschrittigem Gang seit ca. fünf Jahren. Die Symptomatik stellte sich rechtsseitig betont dar. Positiver L-DOPA-Test, jedoch kaum Ansprechen auf die Langzeittherapie mit L-DOPA. In der cMRT (B, C) Nachweis einer ausgeprägten mikroangiopathischen Leukencephalopathie (SAE). Die ^{123}I -FP-CIT SPECT (A) zeigt einen bilateralen DAT-Mangel, putaminal betont.

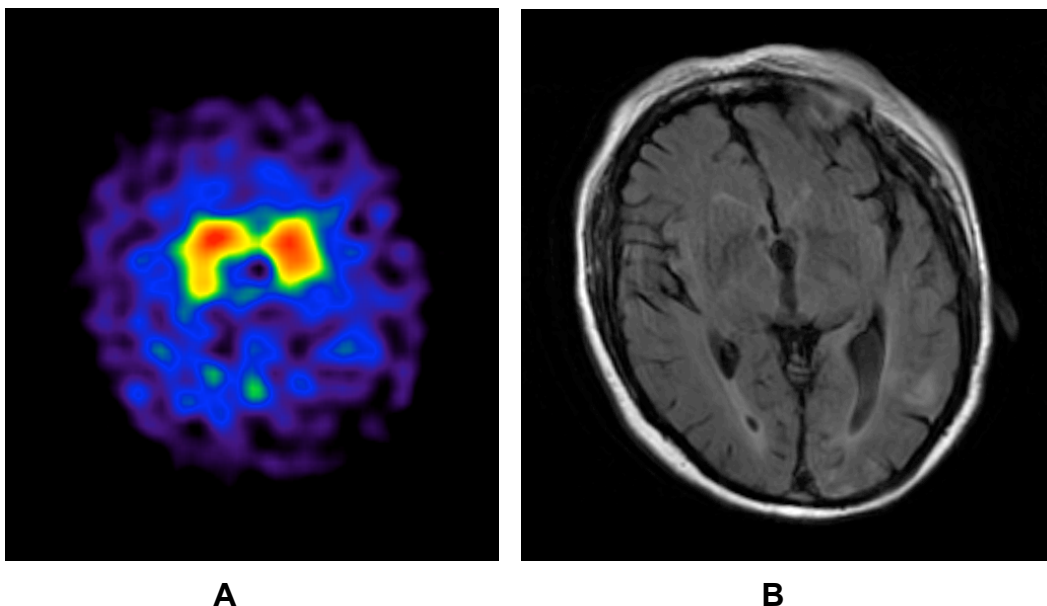


Abbildung 3. Eine 71-jährige Patientin (Pat. 22) mit beidseitigem Tremor, Gangstörung und Rigor seit etwa einem Jahr. Die ^{123}I -FP-CIT-SPECT (A) zeigt eine verminderte DAT-Dichte in beiden Putamina. Unauffälliger Befund der cMRT (B).

**Tabelle 4. ¹²³I-FPP-CIT-BQ (Z-Werte) bei Patienten mit SAE und Parkinsonismus (Nr. 1-15)
vs. IPS-Patienten (Nr. 16-30)**

SAE	Striatum contra	Striatum ipsi	NC contra	NC ipsi	Putamen contra	Putamen ipsi
1	0,67 (-5,96)**	0,72 (-5,92)**	0,83 (-3,48)**	0,77 (-4,56)**	0,46 (-6,15)**	0,61 (-5,50)**
2	0,64 (-6,27)**	0,28 (-7,52)**	0,81 (-4,41)**	0,37 (-4,87)**	0,45 (-6,07)**	0,16 (-7,23)**
3	0,72 (-5,95)**	0,70 (-5,85)**	0,96 (-3,93)**	0,93 (-3,20)**	0,45 (-6,05)**	0,52 (-5,94)**
4	1,95 (-0,86)	1,96 (-0,93)	1,82 (-0,48)	1,97 (-0,56)	1,88 (-1,14)	1,82 (-1,15)
5	0,45 (-6,84)**	1,05 (-4,62)**	0,53 (-4,40)**	1,11 (-3,40)**	0,38 (-6,44)**	0,90 (-4,45)**
6	0,56 (-6,40)**	0,72 (-5,93)**	0,66 (-3,99)**	0,99 (-3,81)**	0,41 (-6,34)**	0,45 (-6,05)**
7	2,49 (1,20)	2,50 (1,35)	2,19 (0,18)	2,18 (0,59)	2,50 (1,29)	2,56 (1,29)
8	1,96 (-0,93)	1,90 (-1,05)	1,83 (-1,00)	1,86 (-0,39)	1,94 (-0,72)	1,79 (-1,46)
9	1,69 (-2,01)*	2,08 (-0,31)	1,69 (-1,47)	1,98 (0,00)	1,63 (-1,84)	2,00 (-0,71)
10	1,71 (-1,82)	1,68 (-2,05)*	1,62 (-1,11)	1,44 (-2,32)*	1,62 (-2,05)*	1,72 (-1,52)
11	0,64 (-6,10)**	0,80 (-5,61)**	0,73 (-3,80)**	1,06 (-3,57)**	0,53 (-5,90)**	0,50 (-5,87)**
12	2,03 (-0,65)	2,05 (-0,43)	1,59 (-1,80)	1,94 (-0,15)	2,24 (0,35)	1,95 (-0,87)
13	1,40 (-3,03)**	1,39 (-3,22)**	1,52 (-1,41)	1,42 (-2,39)*	1,23 (-3,43)**	1,31 (-2,99)*
14	1,27 (-3,74)**	1,30 (-3,46)**	1,55 (-1,94)	1,51 (-1,42)	0,94 (-4,30)**	0,99 (-4,28)**
15	1,42 (-3,12)**	1,34 (-3,27)**	1,27 (-2,87)*	1,57 (-1,25)	1,40 (-2,66)*	1,01 (-4,20)**

NC: Nucleus caudatus; contra/ipsi: contralateral/ipsilateral; * Z-Wert < -2,00: signifikant verminderter Bindungsquotient; ** Z-Wert

< -3,00: hoch signifikant verminderter Bindungsquotient

Fortsetzung Tabelle 4

IPS	Striatum contra	Striatum ipsi	NC contra	NC ipsi	Putamen contra	Putamen ipsi
16	0,93 (-4,93)**	1,22 (-3,91)**	1,20 (-2,38)*	1,68 (-1,52)	0,68 (-5,38)**	0,81 (-4,76)**
17	0,86 (-5,38)**	0,94 (-4,90)**	0,86 (-4,25)**	0,93 (-3,18)**	0,81 (-4,75)**	0,89 (-4,63)**
18	0,93 (-5,08)**	1,26 (-3,61)**	1,20 (-3,11)**	1,37 (-1,85)	0,71 (-5,12)**	1,10 (-3,88)**
19	0,98 (-4,98)**	1,28 (-3,52)**	1,13 (-3,36)**	1,48 (-1,54)	0,79 (-4,82)**	1,09 (-3,93)**
20	1,03 (-4,71)**	1,27 (-3,56)**	1,53 (-2,02)*	1,65 (-1,02)	0,53 (-4,71)**	0,88 (-4,68)**
21	0,58 (-6,33)**	0,62 (-6,35)**	0,71 (-3,86)**	0,63 (-5,01)**	0,51 (-5,97)**	0,63 (-5,41)**
22	1,60 (-2,39)*	1,53 (-2,52)*	1,82 (-1,56)	1,48 (-1,54)	1,35 (-2,84)*	1,44 (-2,69)*
23	1,22 (-3,75)**	1,26 (-3,75)**	1,39 (-1,81)	1,14 (-3,30)**	1,07 (-4,00)**	1,26 (-3,16)**
24	0,90 (-5,02)**	0,97 (-4,93)**	1,04 (-2,86)**	0,94 (-3,99)**	0,75 (-5,13)**	0,86 (-4,57)**
25	0,42 (-7,14)**	0,86 (-5,20)**	0,61 (-5,07)**	0,94 (-3,16)**	0,25 (-6,78)**	0,69 (-5,36)**
26	1,45 (-2,98)*	1,71 (-1,79)	1,87 (-0,88)	1,75 (-0,71)	0,98 (-4,16)**	1,51 (-2,45)*
27	1,15 (-4,04)**	1,24 (-3,85)**	1,53 (-1,37)	1,58 (-1,85)	0,78 (-5,02)**	0,91 (-4,40)**
28	0,81 (-5,39)**	0,91 (-5,17)**	0,98 (-3,04)**	1,90 (-3,30)**	0,60 (-5,66)**	0,65 (-5,33)**
29	1,63 (-2,26)*	1,72 (-1,77)	1,71 (-1,40)	1,88 (-0,32)	1,44 (-2,53)*	1,52 (-2,41)*
30	0,41 (-6,99)**	0,44 (-7,08)**	0,45 (-4,62)**	0,43 (-5,67)**	0,35 (-6,54)**	0,40 (-6,22)**

Tabelle 5. Gruppenstatistik der ¹²³I-FP-CIT-Ergebnisse: P+SAE vs. IPS

	Gruppe	Mittelwert (± SD)	Signifikanz (p)
Striatum contra	P + SAE	1,30 (± 0,66)	0,122
	IPS	0,99 (± 0,38)	
Striatum ipsi	P + SAE	1,36 (± 0,65)	0,273
	IPS	1,14 (± 0,36)	
NC contra	P + SAE	1,30 (± 0,51)	0,553
	IPS	1,20 (± 0,44)	
NC ipsi	P + SAE	1,40 (± 0,53)	0,629
	IPS	1,32 (± 0,46)	
Putamen contra	P + SAE	1,20 (± 0,74)	0,053**
	IPS	0,77 (± 0,33)	
Putamen ipsi	P + SAE	1,22 (± 0,72)	0,248
	IPS	0,98 (± 0,34)	
Caudatum-zu-Putamen contra	P + SAE	1,29 (± 0,42)	0,048**
	IPS	1,65 (± 0,49)	
Caudatum-zu-Putamen ipsi	P + SAE	1,39 (± 0,50)	0,934
	IPS	1,41 (± 0,54)	
Asymmetrie Caudatum	P + SAE	-7,13 (± 31,81)	0,861
	IPS	-8,96 (± 23,96)	
Asymmetrie Putamen	P + SAE	-0,99 (± 36,43)	0,036**
	IPS	-25,82 (± 23,54)	
Asymmetrie Caudatum-zu-Putamen	P + SAE	-6,26 (± 25,61)	0,026**
	IPS	17,17 (± 28,69)	

NC: Nucleus caudatus; contra/ ipsi: contralateral/ ipsilateral zur klinisch betroffenen Seite;

P: Parkinsonismus; t-Test: ** signifikantes Ergebnis $p \leq 0,05$

5.2.4 Patientencharakteristika in der SAE-Gruppe in Abhängigkeit von den SPECT-Ergebnissen

Da sich bei der Analyse der Ergebnisse herausstellte, dass in der SAE-Gruppe etwa 40% der Patienten ein DAT-Defizit zeigten, untersuchten wir nachträglich, inwieweit die Subgruppen mit/ohne DAT-Defizit in Hinblick auf klinische Symptomatik differierten. Hierfür verglichen wir demographische Daten und Symptome dieser Subgruppen.

Die SAE-Patienten, die ein DAT-Defizit in der SPECT aufwiesen ($n = 9$), hatten ein durchschnittliches Alter von $60,9 \pm 16,5$ Jahren (siehe Tabelle 6). Das Alter in der Gruppe ohne DAT-Defizit ($n = 6$) betrug $68,2 \pm 11,3$ Jahre. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,329$). Die Krankheitsdauer zwischen den beiden Gruppen differierte (mit DAT-Defizit: 44,1 Monate vs. ohne DAT-Defizit: 10,0 Monate): Es ergab sich eine signifikant längere Krankheitsdauer bei den SAE-Patienten mit einem DAT-Defizit als bei Patienten ohne ein solches DAT-Defizit ($p = 0,029$).

Tabelle 6. Patientencharakteristika der Subgruppen innerhalb der SAE-Gruppe

Gruppe	n	Alter in Jahren (± SD)	Signifikanz (p)	Krankheitsdauer in Monaten (± SD)	Signifikanz (p)
SAE mit DAT-Defizit	9	60,89 (± 16,53)		44,11 (± 37,34)	
SAE ohne DAT-Defizit	6	68,17 (± 11,30)	0,330	10,00 (± 12,84)	0,029**

n: Anzahl; SD: Standardabweichung, ** signifikantes Ergebnis $p \leq 0,05$

Die klinischen Symptome beider Subgruppen sind in den Tabellen 7 und 8 aufgetragen. Es liegt kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Symptome vor (Tabelle 9).

Tabelle 7. Klinische Daten in der Subgruppe „SAE und DAT-Defizit“

Pat.	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)
1		+	+	+
2		+	+	+
3	+	+	+	+
5	+	+	+	
6	+	+	+	+
11	+	+	+	+
13	+	+	+	+
14			+	+
15		+	+	+
Gesamt	5/9	8/9	9/9	8/9

Tabelle 8. Klinische Daten in der Subgruppe „SAE ohne DAT-Defizit“

Pat.	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)
4		+	+	+
7		+	+	+
8		+	+	
9	+		+	+
10		+	+	+
12		+	+	+
Gesamt	1/6	5/6	6/6	5/6

Tabelle 9. Vergleich klinischer Daten zwischen den Subgruppen „SAE mit DAT-Defizit“ vs. „SAE ohne DAT-Defizit“

	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)
DAT-Defizit (n)	5/9	8/9	9/9	8/9
Kein DAT-Defizit (n)	1/6	5/6	6/6	5/6
Signifikanz Chi²-Test	0,132	0,756	- ⁽¹⁾	0,756

n: Anzahl; ** signifikantes Ergebnis $p \leq 0,05$; ⁽¹⁾ Chi²-Test nicht sinnvoll aufgrund konstanter Symptomausprägung

5.3 Diskussion

5.3.1 Interpretation der eigenen Daten

In der SAE-Studie fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. Tatsächlich konnten wir ein DAT-Defizit von nur 60 % (9/15) der Patienten aus der SAE-Gruppe nachweisen. Demgegenüber zeigte sich eine reduzierte DAT-Dichte bei allen Patienten aus der IPS-Gruppe. Diese Differenz war signifikant. Überdies erbrachte der Vergleich der kontralateralen putaminalen ^{123}I -FP-CIT-BQ – deren Verminderung eine nigrostriatale Degeneration belegt – zwischen den gematchten Paaren eine allenfalls grenzwertig höhere DAT-Dichte in der SAE-Gruppe. Außerdem fanden wir einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der kontralateralen Caudatum-zu-Putamen Werte, der Asymmetrie im Bereich des Putamens sowie der Asymmetrie der Caudatum-zu-Putamen Werte in der Gruppe der IPS-Patienten. Die IPS-Patienten zeigten eine signifikant höhere Asymmetrie der DAT-Dichte im Bereich der Putamina sowie pathologische, kontralaterale Caudatum-zu-Putamen Werte.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass parkinsonoide Symptome bei zumindest einem Teil von SAE-Patienten (40 % in der Gruppe) mit einer Mikroangiopathie in Verbindung gebracht werden können - ohne dass eine nigrostriatale Degeneration vorliegt. Folglich könnten Patienten mit Parkinson-Symptomen, die an einer SAE erkrankt sind, aber in der SPECT eine regelrechte DAT-Dichte aufweisen, an einem VPS leiden (34).

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Studie die erste systematische Arbeit, die den DAT-Status bei Patienten mit einem Parkinsonismus und einer SAE untersuchte.

5.3.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten

Vorherige Studien lassen eine mögliche Rolle der DAT-SPECT im Rahmen der Differentialdiagnostik zwischen einem Morbus Parkinson und einem VPS erkennen (9, 10, 27, 28, 32, 36). Erhaltene oder lediglich leicht verminderte DAT bei Patienten mit einem VPS wurden bereits zuvor beschrieben. Hingegen wurde bei IPS-Patienten typischerweise eine verminderte DAT-Dichte beobachtet (10, 26, 36).

Unsere Ergebnisse folgen Arbeiten von Zijlmans und Mitarbeitern, bei denen ein DAT-Defizit von SAE-Patienten wesentlich symmetrischer auftrat als das DAT-Defizit von IPS-Patienten (37, 38).

Auf die mögliche Co-Existenz einer cerebrovaskulären Erkrankung und eines IPS wurde bereits hingewiesen (5, 39). Interessanterweise, zeigten zwischen 22 % und 44 % der IPS-Patienten ischämische Läsionen (40) - mehr als solche bei gesunden Kontrollen (5, 8, 40-42). Vaskuläre Läsionen sind nicht spezifisch für ein VPS. Neu aufgetretene Läsionen können den Verlauf des vorbestehenden IPS ändern oder ein zuvor subklinisches IPS manifest erscheinen lassen.

Dies wird von Untersuchungen bestätigt, die darauf hindeuten, dass Patienten mit einem IPS und periventrikulären Hyperintensitäten ein schwerwiegenderes Fortschreiten der Erkrankung sowie eine kürzere Krankheitsdauer zeigen (39, 41, 43). Der Zusammenhang zwischen der Mikroangiopathie und der Neurodegeneration ist dennoch nicht abschließend geklärt. So fanden Ghebremedhin und seine Kollegen (44) hingegen zu den zuvor zitierten Studien eine inverse Korrelation zwischen der Schwere der Lewy Body Pathologie (45) in der Gruppe der IPS-Patienten und makroangiopathischen, cerebrovaskulären Läsionen. Diese Beobachtung passt zu den Ergebnissen unserer Studie (tatsächlich fanden wir bei Patienten mit SAE ein signifikant geringeres DAT-Defizit).

Des Weiteren besteht eine klare Evidenz dafür, dass VPS-Patienten häufiger Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertension oder einen Diabetes mellitus aufweisen (46-50). Zusätzlich deutet ein erhöhtes Alter bei Erstdiagnose eines Parkinsonismus auf ein VPS hin (1, 8, 46, 47, 50).

Allerdings konnte keine Korrelation zwischen der Klinik und der Lokalisation oder Anzahl der Läsionen ausgemacht werden (41, 42, 51).

Eine Unterform eines VPS stellt das VPi dar, welches mit multiplen und diffusen subcorticalen und periventrikulären Läsionen in der weißen Substanz vergesellschaftet ist (9, 11, 12). Klinisch manifestiert sich das VPi typischerweise mit einem bilateralen Auftreten eines „lower body“ Parkinsonismus. Vier der 15 Patienten in unserer SAE-Gruppe zeigten klinisch einen „lower body“ Parkinsonismus – diese Patienten leiden möglicherweise an einem VPi.

Die SAE-Patienten, die ein DAT-Defizit in der SPECT zeigten, wiesen eine längere Krankheitsdauer auf. Dies kann daran liegen, dass es zu einer Neurodegeneration kam, die durch die zunehmenden vaskulären Läsionen ausgelöst worden war und über die längere Krankheitsdauer weiter voranschritt. Interessanterweise folgen unsere Ergebnisse denen eines signifikant reduzierten DAT-Status bei Patienten mit einem VPS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (32, 37).

Es kann sich bei diesen Patienten allerdings auch um eine Koexistenz eines idiopathischen Parkinson-Syndroms und einer SAE handeln, ohne dass ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Pathologien vorliegt.

So gibt es Stimmen gegen das Konzept eines VPi als eine eigenständige Entität: in einer ¹²³I-FP-CIT-Studie an 20 Patienten mit einem klinisch diagnostizierten VPS zeigten 55% der Patienten ein DAT-Defizit im Sinne einer Neurodegeneration (35). Diese Patienten litten vermutlich an einem neurodegenerativen Parkinsonsyndrom. Die Autoren weisen auf das Co-Auftreten cerebrovaskulärer Läsionen bei älteren IPS-Patienten hin (35).

Unsere Studie hingegen liefert Hinweise darauf, dass ein Parkinsonismus möglicherweise durch subkortikale Läsionen der weißen Substanz ausgelöst werden kann, die nicht direkt das nigrostriatale System betreffen und nicht mit einem DAT-Defizit assoziiert sind (32).

In Studien an größeren Patientenkollektiven präsentierten VPi-Patienten vorwiegend Gangstörungen und eine posturale Instabilität; ein Tremor als Symptom trat in den Hintergrund (9, 11, 50, 52).

Die klinische Unterscheidung eines IPS von einem durch eine SAE induzierten Parkinson-Syndrom kann im individuellen Fall allerdings sehr schwierig sein. Mindestens drei histologisch gesicherte Fälle eines VPi sind in der Literatur dokumentiert (53). Es handelte sich um Patienten mit einem Parkinsonismus, bei denen in der Autopsie der Beweis einer SAE erbracht wurde. Eine nigrostriatale Degeneration wurde bei diesen Patienten ausgeschlossen. Wegweisend für die Diagnose des VPS konnte retrospektiv letztendlich nur eine Reihe an vaskulären Risikofaktoren sein (wie zu Beispiel das Vorliegen einer Hypertonie, eines Diabetes

mellitus, transienter ischämischer Attacken oder das eines ischämischen Schlaganfalls).

In unserer Studie wurde ebenfalls keine signifikante Differenz der SAE- und IPS-Gruppen hinsichtlich klinischer Symptome beobachtet.

5.3.3 Limitation der Arbeit

Eine wesentliche Limitation unserer Arbeit war der retrospektive Charakter. Deshalb lagen uns nicht in allen Fällen komplette klinische Daten vor.

Zukünftige, prospektive Studien wären hilfreich, um klinische Daten mit den DAT-SPECT-Befunden bei Patienten mit einem wahrscheinlichen VPS zu vergleichen.

Hierfür wäre eine systematische Erfassung von MRT-Befunden und deren Vergleich mit SPECT-Ergebnissen in einer größeren Gruppe von Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines IPS erforderlich. Wünschenswert wäre auch eine standardisierte MRT-Untersuchung mit quantitativem Ansatz (z.B. unter Anwendung von standardisierten MRT-Scores (54, 55)), welche bei unserer retrospektiven Arbeit nicht möglich war. Alle Patienten sollten ebenfalls über einen längeren Zeitraum in einer spezialisierten neurologischen Klinik beobachtet werden.

5.3.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend liefert unsere Studie Hinweise darauf, dass parkinsonoide Symptome bei zumindest einem Teil von Patienten mit Leukencephalopathie durch eine SAE bedingt sind - ohne dass eine nigrostriatale Degeneration vorliegt (34).

Es sollte eine genauere, differentialdiagnostische Beurteilung von Patienten mit dem Verdacht auf ein VPS erfolgen, indem vaskulären Risikofaktoren mehr Bedeutung zugewiesen wird. Damit ergeben sich gegebenenfalls therapeutische Konsequenzen im Sinne einer syndromorientierteren Therapie (L-Dopa vs. Antihypertensiva oder Rheologika).

6 Hirninfarkte und Parkinsonismus

6.1 Patienten und Methodik

6.1.1 Patienten

Eingeschlossen wurden zwölf konsekutive Patienten mit einem Parkinsonismus und dem Verdacht auf ein VPS, welche im Zeitraum von 10/2001 bis 08/2009 mit einer ^{123}I -FP-CIT-SPECT und einer ^{123}I -IBZM-SPECT untersucht wurden. Alle Patienten wurden durch die Klinik für Bewegungsstörungen der Neurologischen Klinik, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Charité, Berlin, akquiriert und in der Klinik für Nuklearmedizin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Charité, Berlin untersucht.

Die Patienten wurden auf klinische Symptome, Krankheitsdauer, betroffene Seite, UPDRS-Score, Hoehn & Yahr und L-Dopa-Test (positives Ansprechen bei > 30 %) in der Klinik für Bewegungsstörungen untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten wurden in der MRT (n = 11) und/oder CT (n = 1) Hirninfarkte diagnostiziert, welche das nigrostriatale System involvierten: lakunäre Infarkte im Bereich des Striatums (n = 7), des Mesencephalons (n = 2) oder Mediateilinfarkte (n = 3) Die Patienten erhielten zeitnah (Abstand < 3 Mo) eine ^{123}I -FP-CIT-SPECT- und ^{123}I -IBZM-SPECT-Untersuchung.

Die unten aufgeführten Kriterien galten als retrospektive Ausschlusskriterien für die Untersuchungen:

- Patienten mit Hirntumoren, Hydrocephalus, Enzephalitis
- Patienten, die einer juristischen Einschränkung unterlagen
- Patienten, die unter langfristiger Medikation mit Neuroleptika oder Dopamin-Agonisten standen und bei denen die Medikation während der SPECT-Untersuchungen nicht abgesetzt werden konnte

6.1.2 Methodik

6.1.2.1 SPECT-Bildgebung

Für die Aufnahme wurden die beiden Radionuklide ^{123}I -N-w-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan (^{123}I -FP-CIT) und ^{123}I -Iodbenzamid (^{123}I -IBZM) benutzt, welche jeweils in der Dosis von 150 – 185 MBq verabreicht wurden. Nachdem die Schilddrüsenfunktion mittels oraler Gabe von 1000 mg Perchlorat geblockt wurde, wurden die Radiopharmaka ^{123}I -FP-CIT und das ^{123}I -IBZM intravenös injiziert. Die SPECT-Akquisition startete vier Stunden nach der intravenösen Gabe von ^{123}I -FP-CIT und 1,5 Stunden nach Injektion von ^{123}I -IBZM. Dopaminagonisten wurden mindestens sieben Tage vor der ^{123}I -IBZM-Untersuchung ausgesetzt (mit Ausnahme von Cabergolin, das vier Wochen zuvor abgesetzt werden musste).

Die SPECT-Untersuchung wurde mit einer dreiköpfigen, rotierenden Gammakamera (Multispect 3, Siemens) oder mit einer zweiköpfigen Gammakamera (Multispect 2, Siemens) durchgeführt. Die Aufnahme erfolgte in einem „step and shoot“-Modus mit 120 Projektionswinkeln über 360° (Matrixgröße 128 x 128). Das Energiefenster (20 %) wird auf 159 keV zentriert. Transversale, coronale und sagittale Schichten (Dicke 3,5 mm) werden mittels eines Butterworth-Filters rekonstruiert (cut-off-Frequenz 0,38 Nyquist 6. Ordnung). Die rekonstruierte In-Plane-Bildauflösung beträgt 13 Millimeter FWHM.

6.1.2.2 Auswertung

Für die Auswertung wurden die ^{123}I -FP-CIT-SPECT- und ^{123}I -IBZM-SPECT-Daten auf einen HERMES®-Arbeitsplatz übertragen und unter Verwendung der BRASS™ Software (HERMES Medical Solutions; Stockholm, Schweden) analysiert. Die einzelnen Scans wurden automatisch an ein Template angepasst, das zuvor in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Charité, Berlin, erzeugt wurde. Für die Erzeugung der Templates wurden SPECT-Daten von zwölf Patienten (6f, 6m; durchschnittliches Alter 62 ± 3 Jahre) mit der abschließenden klinischen Diagnose eines essentiellen Tremors verwendet. Für die Berechnung des ^{123}I -FP-CIT- und ^{123}I -IBZM-SPECT-Bindungsquotienten wurde eine völlig automatisierte, vom Untersucher unabhängige Aufzeichnung verwendet, bei der gezeigt werden konnte, dass sie der

manuellen ROI-Quantifizierung überlegen ist. Die spezifischen Bindungsquotienten (BQ) für das Striatum, den Nucleus caudatus und das Putamen wurden unter Verwendung der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{BQ} = (\text{spezifische Bindung} - \text{nicht-spezifische Bindung}) / \text{nicht-spezifische Bindung}$$

Für die Berechnung der DAT-Bindung (BQ für ^{123}I -FP-CIT), wurde der Lobus occipitalis als Bezugsregion mit einer unspezifischen Tracer-Bindung verwendet. Die D2-Rezeptor-Bindung (BQ für ^{123}I -IBZM) wurde mit dem Lobus frontalis als Bezugsregion berechnet. Der spezifische BQ eines Patienten wurde mit dem eines normalen Templates verglichen und die Werte als pathologisch eingestuft, die zwei Standardabweichungen (SD) überschritten. Die BQ-Werte wurden als kontralateral und ipsilateral zur Seite des betroffenen Körperteils gruppiert. Bei Patienten mit symmetrischen, motorischen Symptomen wurde die Seite als „kontralateral“ betrachtet, auf der die Bewegungseinschränkungen im Verlauf der Erkrankung zuerst wahrzunehmen waren.

^{123}I -IBZM-Untersuchungen basieren auf gemessenen Werten im Bereich des Striatums. Aufgrund eines niedrigeren Kontrastes zwischen der Zielregion und dem extrastriatalen Hintergrund, der ebenfalls D2-Rezeptoren beinhaltet (im Gegensatz zu DAT, die extrastriatal nicht vorkommen), ist die Statistik der subregionalen Analyse ungenau.

Bei allen Patienten wurden demographische und klinische Daten erhoben. Die Ergebnisse der SPECT-Untersuchungen wurden mit den Befunden der MRT/CT und mit den klinischen Daten verglichen.

Für die Auswertung wurden die untersuchten Patienten in drei Subgruppen unterteilt. Die Einteilung erfolgte nach Infarktlokalisierung, um Unterschiede in der Klinik und in Befunden der Bildgebung besser beurteilen zu können.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Demographische Daten

Zur Zeit der SPECT-Untersuchungen betrug das durchschnittliche Alter in der Infarkt-Gruppe (n = 12) $60,3 \pm 20,18$ Jahre. Die mittlere Krankheitsdauer der Patienten bei Untersuchung lag bei $38,08 \pm 42,4$ Jahre. Detailliertere Angaben zur Alterstruktur und Krankheitsdauer in den Subgruppen sind in der Tabelle 10 enthalten.

Vorrangige klinische Symptome sind in der Tabelle 11 aufgetragen und stellten sich in Form eines Rigor (8/12 Patienten) und axialer Beschwerden (8/12 Patienten) dar, gefolgt von einer Bradykinesie (7/12 Patienten) und einem Tremor (6/12 Patienten). Aufgrund des retrospektiven Designs dieser Studie sind die Daten zum UPDRS-Status unvollständig (bei 6 von 12 Patienten lagen keine Daten diesbezüglich vor).

Tabelle 10. Patientencharakteristika in den Infarkt-Gruppen

Subgruppen*	n	♂/♀ (Prozent)	Alter in Jahren (± SD)	Krankheitsdauer in Monaten (SD)
Gesamt	12	8/4 (67/33%)	60,3 (± 20,18)	38,08 (± 42,40)
Striatum	7	4/3 (57/43%)	59,1 (± 21,98)	41,43 (± 38,08)
Mesencephalon	2	2/0 (100/0%)	47 (± 28,28)	66 (± 84,85)
Media	3	2/1 (67/33%)	72 (± 2)	11,67 (± 8,51)

* Unterteilung in Subgruppen nach Lokalisation des Infarkts; n: Anzahl; SD: Standardabweichung

Tabelle 11. Klinische Charakteristika in den Infarkt-Gruppen

Pat.	betroffene Seite	HY	UPDRS	L-Dopa-Test (pos. > 30%)	Tremor	Rigor	Bradykinesie	Axiale Symptome (Gangstörung oder posturale Instabilität)		
								6/12	8/12	7/12
1	R	3	48/108	+	X	X	X	X		
2	R	1	11/108	-	X					
3	L	2-3	KD	-	X	X	X	X		
4	L	2	KD	-		X		X		
5	R	3	KD	-		X	X	X		
6	R=L	3	KD	-	X			X		
7	R	1	7/108	-		X	X			
8	L	1	12/108	-		X				
9	R	3	KD	-	X		X	X		
10	R	4	KD	-	X					
11	R=L	3	25/108	-		X	X	X		
12	R=L	3	12/108	-		X	X	X		
Gesamt					6/12	8/12	7/12	8/12		

R: rechts; L: links; HY: Hoehn & Yahr; KD: keine Daten; + positiv; - negativ

6.2.2 Ergebnisse der ¹²³I-FP-CIT- und ¹²³I-IBZM-SPECT

Ein bi- oder unilaterales DAT-Defizit fand sich bei 11/12 Patienten (siehe Tabellen 12-14). Fünf dieser elf Patienten zeigten eine D2-Rezeptor-Schädigung kontralateral zu der klinisch betroffenen Seite, bei den übrigen Patienten ließ sich kontralateral ein intakter D2-Rezeptorstatus feststellen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Patienten für die drei Subgruppen getrennt angegeben.

6.2.2.1 Striatum-Infarkte

Vier der sieben Patienten mit Striatum-Infarkten zeigten ein DAT-Defizit und eine deutliche D2-Rezeptoren-Schädigung auf der Infarktseite. Zwei andere Patienten wiesen intakte D2-Rezeptoren kontralateral zur klinisch betroffenen Seite auf (davon zeigte ein Patient ein unilaterales DAT-Defizit, ein anderer Patient eine regelrechte DAT-Dichte). Ein weiterer Patient mit einem intakten D2-Rezeptor-Status auf der kontralateralen Seite zeigte ein bilaterales DAT-Defizit (und eine allenfalls grenzwertige, ipsilaterale D2-Rezeptor-Schädigung) (Tabelle 12).

In der Abbildung 4 werden die Untersuchungsergebnisse eines repräsentativen Patienten mit striatalem Infarkt veranschaulicht.

6.2.2.2 Mesencephalon-Infarkte

Bei den beiden Patienten mit Mesencephalon-Infarkt fand sich ein unilaterales DAT-Defizit (kontralateral zur klinisch betroffenen Seite), jeweils ohne D2-Rezeptor-Schädigung (Tabelle 13). Die Abbildung 5 zeigt Befunde der bildgebenden Untersuchungen exemplarisch.

6.2.2.3 Mediateilinfarkte

In der Gruppe der Mediateilinfarkte (n = 3) fand sich ein intakter D2-Rezeptor-Status bei zwei Patienten kontralateral zur klinisch betroffenen Seite (ein Patient zeigte ein allenfalls grenzwertig unilaterales D2-Rezeptor-Defizit ipsilateral zur klinisch betroffenen Seite). Das DAT-Muster der zwei Patienten stellte sich heterogen dar: ein Patient mit beidseitigem DAT-Defizit, ein anderer Patient mit unilateralem DAT-

Defizit (kontralateral zur klinisch betroffenen Seite) (Tabelle 14). Der dritte Patient mit einem Mediateilinfarkt (unter Beteiligung des Striatums) zeigte ein bilaterales D2-Rezeptoren-Defizit mit regelrechter DAT-Dichte (Abbildung 6).

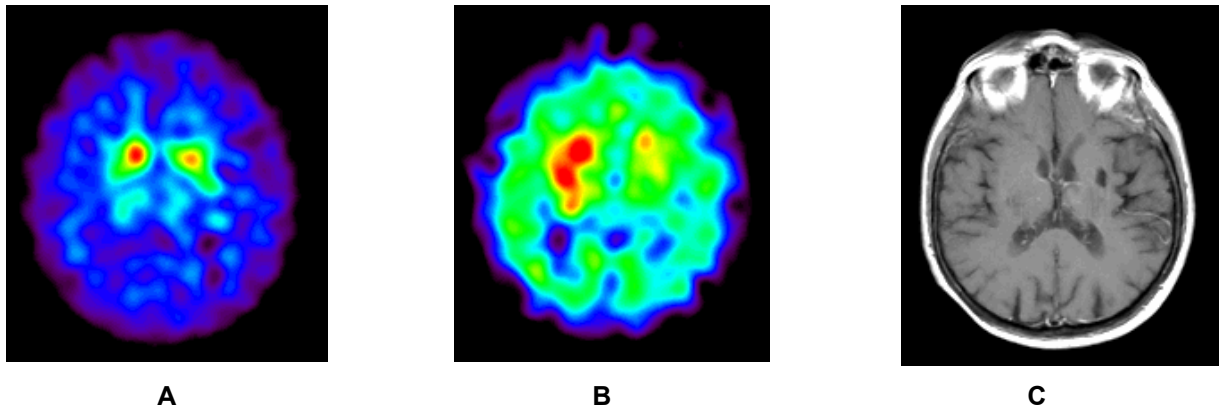


Abbildung 4. Eine 83-jährige Patientin (Pat. 1), Hypokinesie und Tremor seit etwa 15 Jahren. In der MRT (C) Nachweis eines lakunären Infarkts in der Capsula interna sowie Putamen links. Positiver L-DOPA Test, jedoch kaum Ansprechen auf die Langzeittherapie mit L-DOPA. Die I-123-FP-CIT SPECT (A) zeigt einen bilateralen DAT-Mangel, putaminal betont. Die I-123-IBZM SPECT (B) demonstriert intakte D2-Rezeptoren im rechten Striatum und eine ausgeprägte D2-Rezeptorenschädigung im linken Striatum. Diagnose: Kombination aus IPS und VPS.

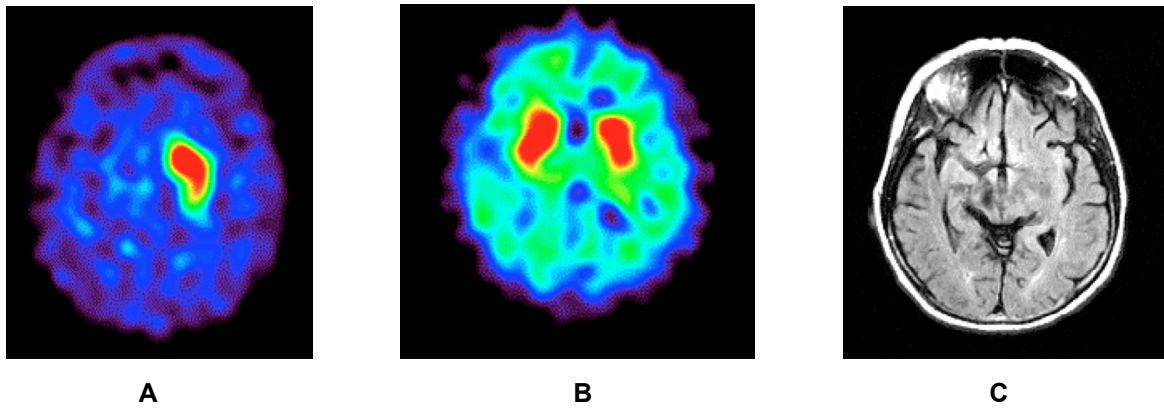


Abbildung 5. Eine 59-jährige Patientin, seit vier Monaten neu aufgetretener linksseitiger Arm- und Beintremor sowie spastische Hemiparese links. Die ^{123}I -FP-CIT SPECT (A) zeigt eine fehlende DAT-Dichte im rechten Striatum bei regelrechter DAT-Dichte im linken Striatum. Die ^{123}I -IBZM SPECT (B) zeigt eine unauffällige D2-Rezeptoren-Bindung in beiden Striata. In der MRT (C) Nachweis eines lakunären Infarkts im rechten Mesencephalon. Diagnose: VPS.

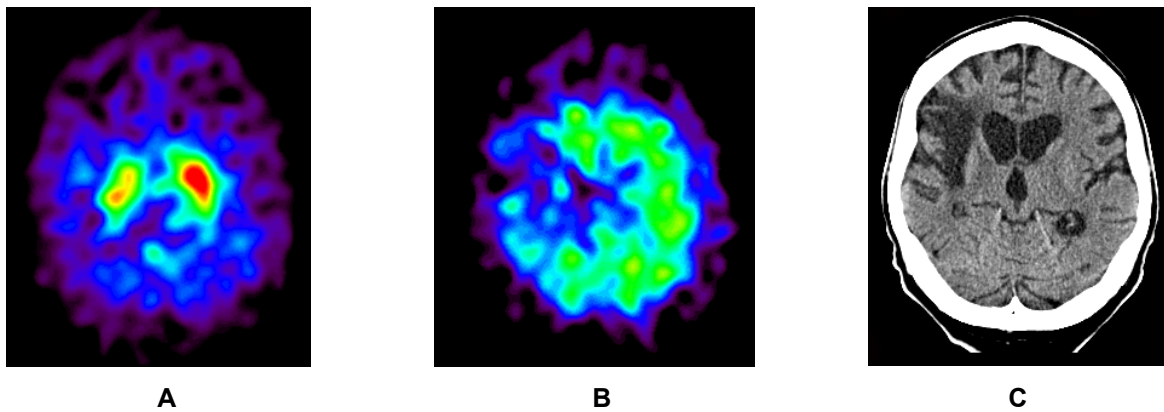


Abbildung 6. Ein 80-jähriger Patient mit linksseitig betontem, hypokinetisch-rigidem Syndrom und einem dementiellen Syndrom. Die Symptomatik präsentierte sich zwei Wochen nach einem in der CT nachgewiesenen Media-Infarkt rechts (C). Negativer L-DOPA-Test. Die ^{123}I -FP-CIT SPECT (A) zeigt eine verminderte Nuklidbelegung im Bereich des rechten Striatums. In der ^{123}I -IBZM SPECT (B) konnten eine fehlende Nuklidbelegung in beiden Basalganglien sowie ein extrastriales D2-Rezeptoren-Defizit im Infarktgebiet festgestellt werden. Diagnose: VPS.

Tabelle 12. Ergebnisse der ¹²³I-IBZM- und ¹²³I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Striatum-Infarkten

Pat. betr. Seite MRT	Kl. betr. Seite	IBZM		FP-CIT				Putamen contra	Putamen ipsi	
		Striatum contra	Striatum ipsi	Striatum contra	Striatum ipsi	NC contra	NC ipsi			
1	L	R	0,51 (-2,07)*	0,89 (0,47)	0,81 (-5,40)**	1,06 (-4,56)**	0,96 (-3,09)**	1,37 (-2,53)*	0,60 (-5,66)**	0,74 (-5,02)**
2	R = L	L	1,95 (7,67)	2,14 (9,26)	1,53 (-2,68)*	1,69 (-1,89)	1,46 (-2,25)*	1,59 (-1,20)	1,46 (-2,43)*	1,66 (-1,92)
3	L > R	R	0,24 (-3,99)**	0,40 (-2,85)*	1,27 (-3,56)**	1,26 (-3,78)**	1,05 (-2,83)*	1,20 (-3,11)**	1,31 (-3,16)**	1,16 (-3,51)**
4	L	R = L	0,56 (-1,74)	0,52 (-2,02)*	1,27 (-3,55)**	1,69 (-2,02)*	1,12 (-2,61)*	1,98 (-0,51)	1,23 (-3,43)**	1,35 (-2,82)*
5	L	R	0,28 (-3,70)**	1,01 (1,31)	1,47 (-2,76)*	3,41 (4,92)	1,65 (-1,00)	3,36 (4,08)	1,17 (-3,65)**	3,37 (4,38)
6	R	L	0,17 (-4,43)**	0,77 (-0,30)	0,36 (-7,41)**	2,56 (1,59)	0,29 (-6,14)**	2,44 (1,38)	0,29 (-6,63)**	2,51 (1,11)
7	L > R	R = L	1,00 (1,32)	0,88 (0,40)	1,64 (-2,10)*	1,81 (-1,53)	1,47 (-1,57)	1,88 (-0,84)	1,65 (-1,95)	1,69 (-1,62)

NC: Nucleus caudatus; contra/ipsi: contralateral/ipsilateral; Kl. betr.: klinisch betroffene; R/L: rechts/links; * Z-Wert < -2,00: signifikant
verminderter Bindungsquotient; ** Z-Wert < -3,00: hoch signifikant verminderter Bindungsquotient

Tabelle 13. Ergebnisse der ¹²³I-IBZM- und ¹²³I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Mesencephalon-Infarkten

		IBZM			FP-CIT					
Pat.	betr. Seite MRT	Kl. betr. Seite	Striatum contra	Striatum ipsi	Striatum contra	Striatum ipsi	NC contra	NC ipsi	Putamen contra	Putamen ipsi
8	L > R	R	0,67 (-0,99)	0,61 (-1,45)	0,83 (-5,33)**	2,33 (0,57)	0,86 (-3,40)**	2,35 (0,71)	0,70 (-5,31)**	2,20 (0,22)
	R	R	0,63 (-1,23)	0,60 (-1,53)	2,14 (-0,08)	1,25 (3,80)	2,05 (0,19)	1,23 (-3,00)**	2,10 (-0,34)	1,16 (-3,52)**

NC: Nucleus caudatus; contra/ipsi: contralateral/ipsilateral; Kl. betr.: klinisch betroffene; R/L: rechts/links; * Z-Wert < -2,00: signifikant verminderter Bindungsquotient; ** Z-Wert < -3,00: hoch signifikant verminderter Bindungsquotient

Tabelle 14. Ergebnisse der ¹²³I-IBZM- und ¹²³I-FP-CIT-SPECT bei Patienten mit Mediatellinfarkten

		IBZM			FP-CIT						
Pat.	betr. Seite MRT	Kl. betr. Seite	Striatum contra	Striatum ipsi	Striatum contra	Striatum ipsi	Striatum ipsi	NC contra	NC ipsi	Putamen contra	Putamen ipsi
10	R	L	2,62 (12,24)	2,52 (11,95)	1,23 (-3,89)**	1,61 (-2,19)*	1,04 (-3,65)**	1,37 (-1,86)	1,23 (-3,25)**	1,72 (-1,70)	
	L	R	0,36 (-3,14)**	0,38 (-2,98)*	1,94 (-0,89)	1,95 (-0,97)	1,84 (-0,44)	1,96 (-0,59)	1,99 (-0,75)	1,88 (-0,92)	
12	R	R = L	0,54 (-1,89)	0,52 (-2,01)*	0,71 (-5,99)**	0,66 (-6,02)**	0,82 (-4,38)**	0,82 (-3,51)**	0,57 (-5,62)**	0,48 (-6,09)**	

NC: Nucleus caudatus; contra/ipsi: contralateral/ipsilateral; Kl. betr.: klinisch betroffene; R/L: rechts/links; * Z-Wert < -2,00: signifikant verminderter Bindungsquotient; ** Z-Wert < -3,00: hoch signifikant verminderter Bindungsquotient

6.3 Diskussion

6.3.1 Interpretation der eigenen Daten

In der zweiten Teilstudie konzentrierten wir uns auf die Untersuchung von DAT und D2-Rezeptoren bei Patienten mit Parkinsonismus und Hirninfarkten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten mit Hirninfarkten - je nach Lokalisation der Infarktläsion - sowohl eine präsynaptische Schädigung (DAT-Defizit) als auch eine postsynaptische Schädigung (D2-Rezeptorschädigung) eintreten kann. Die D2-Rezeptoren-SPECT liefert bei Patienten mit Hirninfarkten eine wichtige Information über den Status des postsynaptischen nigrostriatalen Systems liefert und kann in Kombination mit der DAT-SPECT für die Differenzialdiagnose zwischen einem M. Parkinson und einem VPS sowie für die Wahl der geeigneten Therapie hilfreich sein.

In der Gruppe der Patienten mit striatalen Infarkten fanden sich unterschiedliche SPECT-Muster. Insgesamt sechs der sieben Patienten zeigten ein DAT-Defizit. Bei vier von diesen sechs Patienten fand sich eine D2-Rezeptor-Schädigung auf der Seite, die sich kontralateral zur klinisch betroffenen Seite darstellte. Es ist anzunehmen, dass diese vier Patienten an einem VPS erkrankt sind.

Patient Nr. 4 zeigte ein bilaterales DAT-Defizit - bei weitgehend intaktem D2-Rezeptorstatus, wobei auch Parkinson-Symptome beidseits nachweisbar waren. Bei dem Patienten Nr. 2 zeigte sich eine unilaterale DAT-Schädigung bei intaktem D2-Rezeptorstatus. Wir mutmaßen, dass diese beiden Patienten an einem Morbus Parkinson (vermutlich ohne Zusammenhang mit dem Infarkt) leiden.

Bei einem Patienten (Nr. 7) fand sich ein intakter DAT- und D2-Rezeptor-Status, so dass in diesem Fall keine nigrostriatale Degeneration nachweisbar war und daher bildgebend kein Parkinson-Syndrom objektivierbar ist.

Bei zwei Patienten mit Mediateilinfarkten zeigte sich keine D2-Rezeptoren-Schädigung, während unterschiedliche DAT-Defizite vorlagen (ein Patient mit unilateralem DAT-Defizit, ein anderer mit einer beidseitigen DAT-Schädigung). In beiden Fällen ist ein vorbestehendes IPS nicht auszuschließen. Der dritte Patient dieser Gruppe zeigte eine beidseitige Schädigung der D2-Rezeptoren bei intaktem DAT-Status - in diesem Fall kann ein IPS ausgeschlossen werden. Der rechtsseitige Hirninfarkt erklärt das bilaterale

D2-Rezeptor-Defizit nicht. Eine medikamenteninduzierte D2-Rezeptoren-Blockade ist anhand der Aufzeichnungen in der Krankenakte ausgeschlossen worden. Eine mögliche Erklärung wären kleinere, aber funktionell relevante Infarkte, die in der CT nicht detektiert werden konnten (die Durchführung einer MRT war aufgrund eines Schrittmacher-Implantates nicht möglich).

Betrachtet man die beiden Patienten mit Mesencephalon-Infarkten, so sind D2-Rezeptoren erwartungsgemäß intakt, während DAT auf der Infarktseite isoliert betroffen sind (als Hinweis auf ein VPS). Bei einem dieser Patienten (Fall 9) zeigte sich jedoch paradoxerweise eine Tremorsymptomatik auf der Infarktseite.

6.3.2 Vergleich eigener Ergebnisse mit den vorliegenden Literaturdaten

Vergleichbare Studien über die D2-Rezeptor-Struktur bei VPS- und IPS-Patienten sind rar (10, 28, 33, 36). Die Kombination von intakten DAT und asymmetrisch betroffenen D2-Rezeptoren wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits publiziert (10). Diese Daten unterstützen die Durchführung beider SPECT-Untersuchungen bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines VPS.

Obwohl die D2-Rezeptoren-SPECT in der Differentialdiagnostik zwischen einem IPS und atypischen PS eine relativ niedrige Treffsicherheit erreicht und ihr zusätzlicher Nutzen deshalb in Frage gestellt wird (36), kann diese Untersuchung bei dem Verdacht auf eine vaskulär bedingte Schädigung des nigrostriatalen Systems hilfreich sein. Es werden Informationen über den Status von striatalen D2-Rezeptoren akquiriert und Vorhersagen über die Wirksamkeit dopaminergener Medikation möglich (10, 28, 36).

Allerdings fanden Terashi et al. keine Verbindung zwischen dem klinischen Bild von VPS-Patienten und der D2-Rezeptor-Dichte (gemessen mittels ^{11}C -NMSP-PET) (56).

Die Wertigkeit der D2-Rezeptor-SPECT in der Diagnostik von einem VPS kann zum jetzigen Zeitpunkt angesichts der wenigen Publikationen noch nicht abschließend beurteilt werden.

Aus klinischer Sicht ergibt sich die Frage, inwieweit im Einzelfall der kausale Zusammenhang zwischen Hirninfarkten und parkinsonoiden Symptomen besteht. Es wird u.a. die Frage aufgeworfen, ob vaskuläre Ereignisse eine bereits existierende nigrostriatale Degeneration verschlechtern oder gar auslösen können. Mehrere Studien

liefern Hinweise auf die Assoziation zwischen cerebrovaskulären Erkrankungen und dem Risiko, an milden parkinsonoiden Symptomen zu leiden (57-59).

Einen Hinweis darauf, dass Infarkte mit nigrostriataler Beteiligung einen Parkinsonismus auslösen können, liefert der von Murrow et al. publizierte Fallbericht: In diesem Fall zeigten post-mortem Untersuchungen bei einem Patienten mit typischer Parkinson-Symptomatik lakunäre Infarkte im Bereich des Mittelhirns und der Basalganglien, aber keinen Hinweis auf eine Neurodegeneration in der Substantia nigra (60).

Es ist anzunehmen, dass dem VPa unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge zugrunde liegen. In unserem Patientenkollektiv schwankte die DAT-Bindung bei den Infarktpatienten je nach Lokalisation und Ausdehnung stark. Diese Ergebnisse sprechen für unterschiedliche Prozesse auf neuronaler Ebene innerhalb des VPa, die zu unterschiedlichen bildgebenden Mustern führen (47).

Von der Arbeitsgruppe um Nakane und seine Kollegen konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit striatalen Infarkten kurze Zeit nach einem abgelaufenen Infarkt degenerative Symptome in der ipsilateralen Substantia nigra zeigten (61). Die Autoren nehmen an, dass die Zerstörung der nigrostriatalen Bahnen aufgrund vaskulärer Ereignisse zu einer retrograden Degeneration der nigralen Neurone führt. Dieses Phänomen wird mit einem Verlust der GABA-Konzentration erklärt, welcher zuvor im Rattenmodell beobachtet wurde (62). Ein nigraler Zellverlust wurde ebenso bei vier Patienten mit extensiven sich makro- sowie mikroskopisch darstellenden, vaskulären Schädigungen im Bereich des Putamens, des Globus pallidus und im Bereich des Thalamus nachgewiesen (11).

Die pathophysiologische Hypothese, dass vaskuläre Ereignisse der weißen Substanz die Verbindung zwischen dem primär motorischen und dem supplementär-motorischen Kortex vom Cerebellum und den Basalganglien unterbrechen (26), wurde von einigen Autoren unterstützt (47, 63, 64). Diese Daten deuten darauf hin, dass Schädigungen der basalganglionären-thalamo-corticalen Regelkreise für einen Parkinsonismus bei VPS-Patienten verantwortlich sein können. Die Hypothese, dass IPS und VPS durch unterschiedliche pathophysiologische Ereignisse ausgelöst werden, wird somit gestützt.

Das Auftreten eines vermeintlichen VPa innerhalb der Gruppe von Infarktpatienten scheint weiter rar: lediglich 9 % von 240 untersuchten Fällen mit bilateralen Infarkten im Bereich der Basalganglien zeigten einen Parkinsonismus (65).

Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Studie von Peralta und Kollegen, der aus initial 622 Patienten mit Schlaganfällen 27 Patienten mit striatalen Infarkten filterte, von denen lediglich ein Patient an einem Parkinsonismus litt (3,7 %) (12). Bei diesem Patienten trat ein DAT-Defizit im Bereich des stattgehabten Infarktes auf. Eine präsynaptische Denervation in diesem Bereich, die sich als klinisch relevanter Parkinsonismus auswirkt, wurde vermutet. Es ist jedoch hervorzuheben, dass die Prävalenz eines Parkinsonismus, der nach einem striatalen Infarkt auftritt, gering ist und weiterhin die Frage besteht, warum die Mehrheit der striatalen Infarkte keine parkinsonoiden Symptome hervorruft (12).

Andererseits konnte in einer Studie mit einem Follow-up von drei Jahren beobachtet werden, dass ein Drittel der untersuchten Patienten mit cerebralen Infarkten im Verlauf parkinsonoide Symptome aufwiesen (66).

Das Auftreten von plötzlich einsetzenden, parkinsonoiden Symptomen wie auch das Vorliegen von Risikofaktoren für einen ischämischen Infarkt innerhalb dieser Gruppe wurde von Boecker und Mitarbeitern beschrieben (31). Zudem konnten Remissionen des Parkinsonismus in der Gruppe des VPS gesehen werden (67).

Vaamonde et al. sprechen sich dafür aus, dass sowohl klinische Untersuchungen als auch bildgebende Verfahren genutzt werden sollten, um die unterschiedlichen Arten eines möglichen VPS zu differenzieren. Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass SPECT-Untersuchungen die Diagnose eines möglichen VPS bestätigen können.

Der Vorteil der SPECT besteht darin, dass die Funktionalität der dopaminergen Synapse in vivo untersucht werden kann. In Kenntnis über die Aktivität der dopaminergen Transporter und Rezeptoren hat der behandelnde Arzt die Möglichkeit, Vorhersagen über das Ansprechen einer medikamentösen Therapie zu erheben.

So wurde in dem Fallbericht von Plotkin et al. von einem VPS-Patienten berichtet, der bei vaskulär bedingtem D2-Defizit eine fehlende L-Dopa-Responsivität aufwies – als Hinweis auf eine Korrelation zwischen dem bildgebenden und dem klinischen Befund (10).

In unserer Studie konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen dem D2-Rezeptorstatus und dem Ansprechen auf die L-Dopa-Therapie gefunden werden.

Vielmehr zeigen unsere Ergebnisse (negative L-Dopa-Responsivität bei intaktem D2-Rezeptorstatus: fünf Patienten; negative L-Dopa-Responsivität bei D2-Rezeptor-Defizit: sechs Patienten; positive L-Dopa-Responsivität bei D2-Rezeptor-Defizit: ein Patient), dass die D2-Rezeptor-SPECT keine verlässliche Voraussage über den Erfolg der dopaminergen Therapie erlaubt.

Ebersbach und Poewe stellen folgende Hypothese auf: Ein Therapieversuch mit L-Dopa ist bei klinischem und bildgebendem Verdacht auf ein vaskuläres Parkinson-Syndrom gerechtfertigt, wobei die Erfolgsaussichten umso besser sein dürften, je ähnlicher die klinische Präsentation einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung ist (68). Je deutlicher die differentialdiagnostische Beurteilung von vaskulären und idiopathischen Parkinson-Syndromen eingegrenzt wird, umso gezielter kann der Krankheitsverlauf im Sinne einer syndromorientierten Therapie (L-Dopa vs. Antihypertensiva oder Rheologika) beeinflusst werden.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen vor allem hinsichtlich der postsynaptischen D2-Rezeptor-Beteiligung bei VPS-Patienten keine abschließende Bewertung zu und erfordern prospektive klinische Studien. Es sollten größere Patientenkollektive erfasst und ausgewertet werden.

Aufgrund der Inhomogenitäten im Bereich der D2-Rezeptor-SPECT kommt ebenso die Erwägung der FDG-PET-Analyse als Alternative in Frage (69). Neue Studien belegen die Wertigkeit der FDG-PET in der Parkinson-Bildgebung, obgleich diskutiert wird, dass die FDG-PET keine Hilfestellung für die Therapievorhersage geben kann (70).

Die viel diskutierte Entität der "Scans ohne Hinweis auf ein dopaminerges Defizit" (englisch: scans without evidence of dopaminergic deficit, SWEDDs) erweitert das Feld der Differentialdiagnose in Bezug auf Patienten mit einem Parkinsonismus, aber intaktem DAT-Status (71-76). Möglicherweise beinhalten SWEDDs jene Patienten mit einem VPS, die bis jetzt nicht mit Hilfe einer MRT als solche diagnostiziert worden sind. Unsere Daten leiten die Konsequenz ab, die Korrelation von SPECT-Befunden mit Ergebnissen morphologisch orientierter Verfahren (MRT, CT) zu berücksichtigen. Im Einzelfall kann dieser Vergleich wichtige differentialdiagnostische Hinweise liefern.

6.3.3 Limitation der Arbeit

Eine wesentliche Einschränkung unserer Studie (wie auch der meisten Studien, in denen bildgebende Verfahren in der Parkinson-Diagnostik validiert werden) ist die fehlende histologische Verifizierbarkeit der Ergebnisse. Ein Goldstandard für die abschließende Beurteilung der Studien lässt sich schlussendlich nur mit Hilfe von post-mortem Untersuchungen einhalten. Studien, die diesem Goldstandard gerecht werden, sind jedoch rar (11).

Des Weiteren sollte bedacht werden, dass die bildgebenden Verfahren an technische Grenzen im Sinne einer eingeschränkten Auflösung stoßen.

So geben MRT- sowie SPECT-Untersuchungen aufgrund möglicherweise mangelnder Details lediglich Ergebnisse hoher Wahrscheinlichkeit an, nicht jedoch Resultate absoluter Sicherheit. Kontroll-Patienten könnten ebenso an vaskulären Läsionen leiden, wie auch VPS-Patienten zusätzlich kleinste Läsionen unbemerkt besitzen können. Die Auflösung von Gammakameras, die heutzutage für die Untersuchungen benutzt werden, ermöglicht es dem Untersucher nicht, kleinste Veränderungen zu erfassen.

6.3.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend ist es sinnvoll und hilfreich, bei der Differenzierung eines VPa von einem IPS bei vorliegenden Hirninfarkten auf die prä- und postsynaptische SPECT-Untersuchung zurückgreifen zu können. Unterschiedliche pathologische Befundmuster beider Untersuchungsarten können die endgültige Diagnose verändern (10). Bei dem Verdacht auf ein VPa müssen unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge erwogen werden; die Prognose scheint verschieden und das Ansprechen auf eine dopaminerge Medikation variiert (32).

7 Literaturverzeichnis

1. Critchley M. Arteriosclerotic Parkinsonism. *Brain*. 1929;52:23-83.
2. Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology*. 1995;45(12):2183-8.
3. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Neurology*. 1999;52(6):1214-20.
4. Foltynie T, Barker R, Brayne C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology*. 2002;21(1):1-7.
5. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
6. Trenkwalder C, Schwarz J, Gebhard J, et al. Starnberg trial on epidemiology of Parkinsonism and hypertension in the elderly. Prevalence of Parkinson's disease and related disorders assessed by a door-to-door survey of inhabitants older than 65 years. *Archives of neurology*. 1995;52(10):1017-22.
7. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1997;62(1):10-5.
8. Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism. *Archives of neurology*. 1999;56(1):98-102.
9. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age and ageing*. 2005;34(2):114-9.
10. 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(10):1355-61.

11. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2004;19(6):630-40.
12. Peralta C, Werner P, Holl B, et al. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm*. 2004;111(10-11):1473-83.
13. Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I, et al. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease). Computed tomographic, nuclear magnetic resonance, and clinical correlations. *Archives of neurology*. 1985;42(10):951-9.
14. Haberl RL, Schreiber AK. Morbus Binswanger und andere vaskuläre Demenzen Demenzen in Theorie und Praxis. In: Förstl H, editor.: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 65-84.
15. Hsieh CF, Tung CS, Shih PY, et al. Cerebral hemosiderosis as a causative factor of vascular parkinsonism. *Acta neurologica Taiwanica*. 2005;14(4):201-7.
16. Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen: Thieme; 2011.
17. Tolosa E, Borghet TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (123I-Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(16):2346-51.
18. Parkinson K. Leitlinie Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie: Thieme; 2008.
19. Nebel A. Dysarthrie und Dysphagie bei Morbus Parkinson : 10 Tabellen / Adelheid Nebel ; Günther Deuschl. Unter Mitarb. von Hermann Ackermann. Stuttgart ; New York, NY : Thieme2008.
20. Braak H, Bohl JR, Muller CM, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's

disease reconsidered. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(12):2042-51.

21. Eggert K, M OWH, Reichmann H. et al. Leitlinie Parkinson-Syndrome Diagnostik und Therapie. In: Parkinson K, editor. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008. p. 82-112.

22. Fahn S, Elton RL, Committee UD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M: *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Florham Park, NJ: Macmillan. 1987;2:153-63.

23. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.

24. Pirker W. SPECT in der Diagnostik neurologischer Erkrankungen
Klinische Neuropsychologie. 2006:217-27.

25. K. Tatsch PB, P. Brust, H. H. Coenen, F. Grünwald, T. Kuwert, B. J. Krause, O. Sabri. SPECT-Untersuchungen mit dem ¹²³I-markierten Dopamintransporter Liganden FP-CIT (DaTSCAN). *Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin*. 2007.

26. Gerschlag W, Bencsits G, Pirker W, et al. [¹²³I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2002;17(3):518-23.

27. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, et al. Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm*. 2005;112(5):677-92.

28. Hesse S, Oehlwein C, Barthel H, et al. Possible impact of dopamine SPECT on decision-making for drug treatment in Parkinsonian syndrome. *J Neural Transm*. 2006;113(9):1177-90.

29. Verstappen CC, Bloem BR, Haaxma CA, et al. Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [¹²³I]IBZM and [¹²³I]FP-CIT SPECT study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(4):502-7.

30. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2000;15(3):503-10.
31. Boecker H, Weindl A, Leenders K, et al. Secondary parkinsonism due to focal substantia nigra lesions: a PET study with [18F]FDG and [18F]fluorodopa. *Acta neurologica Scandinavica*. 1996;93(6):387-92.
32. Tzen KY, Lu CS, Yen TC, et al. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by (99m)Tc-TRODAT-1. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2001;42(3):408-13.
33. Terashi H, Nagata K, Hirata Y, et al. [Study on dopamine D2 binding capacity in vascular parkinsonism]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2001;41(10):659-64.
34. Funke E, Kupsch A, Buchert R, et al. Impact of subcortical white matter lesions on dopamine transporter SPECT. *J Neural Transm*. 2013.
35. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, et al. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(10):1688-93.
36. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *European neurology*. 2008;59(5):258-66.
37. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. [123I] FP-CIT spect study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(9):1278-85.
38. Zijlmans JC. The role of imaging in the diagnosis of vascular parkinsonism. *Neuroimaging clinics of North America*. 2010;20(1):69-76.
39. Rektor I, Goldmund D, Sheardova K, et al. Vascular pathology in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(1):24-9.

40. Patel M, Coutinho C, Emsley HC. Prevalence of radiological and clinical cerebrovascular disease in idiopathic Parkinson's disease. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2011;113(10):830-4.
41. Piccini P, Pavese N, Canapicchi R, et al. White matter hyperintensities in Parkinson's disease. Clinical correlations. *Archives of neurology*. 1995;52(2):191-4.
42. Jellinger KA. Prevalence of cerebrovascular lesions in Parkinson's disease. A postmortem study. *Acta neuropathologica*. 2003;105(5):415-9.
43. Inzelberg R, Bornstein NM, Reider I, et al. Basal ganglia lacunes and parkinsonism. *Neuroepidemiology*. 1994;13(3):108-12.
44. Ghebremedhin E, Rosenberger A, Rub U, et al. Inverse relationship between cerebrovascular lesions and severity of lewy body pathology in patients with lewy body diseases. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2010;69(5):442-8.
45. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of aging*. 2003;24(2):197-211.
46. Santangelo G, Vitale C, Trojano L, et al. Differential neuropsychological profiles in Parkinsonian patients with or without vascular lesions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(1):50-6.
47. Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta neurologica Scandinavica*. 2001;104(2):63-7.
48. Chang CM, Yu YL, Ng HK, et al. Vascular pseudoparkinsonism. *Acta neurologica Scandinavica*. 1992;86(6):588-92.
49. Antonini A, Vitale C, Barone P, et al. The relationship between cerebral vascular disease and parkinsonism: The VADO study. *Parkinsonism & related disorders*. 2012;18(6):775-80.
50. Benitez-Rivero S, Marin-Oyaga VA, Garcia-Solis D, et al. Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(2):122-9.

51. Reider-Groswasser I, Bornstein NM, Korczyn AD. Parkinsonism in patients with lacunar infarcts of the basal ganglia. *European neurology*. 1995;35(1):46-9.
52. Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25(2):149-56.
53. Mark MH, Sage JI, Walters AS, et al. Binswanger's disease presenting as levodopa-responsive parkinsonism: clinicopathologic study of three cases. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1995;10(4):450-4.
54. Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, et al. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(12):2827-33.
55. Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:31-6.
56. Terashi H, Nagata K, Hirata Y, et al. Study on dopamine D2 binding capacity in vascular parkinsonism. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*. 2001;41(10):659-64.
57. Reitz C, Trenkwalder C, Kretschmar K, et al. Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild Parkinsonism in the elderly. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(11):1914-9.
58. Vaamonde J, Flores JM, Gallardo MJ, et al. Subacute hemispherical parkinsonism in 5 patients with infarcts of the basal ganglia. *J Neural Transm*. 2007;114(11):1463-7.
59. Morgan JC, Sethi KD. Midbrain infarct with parkinsonism. *Neurology*. 2003;60(12):E10.
60. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ, et al. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. *Neurology*. 1990;40(6):897-900.
61. Nakane M, Teraoka A, Asato R, et al. Degeneration of the ipsilateral substantia nigra following cerebral infarction in the striatum. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(3):328-32.

62. Nakayama H, Tamura A, Kanazawa I, et al. Time-sequential change of amino acid neurotransmitters--GABA, aspartate and glutamate--in the rat basal ganglia following middle cerebral artery occlusion. *Neurological research*. 1990;12(4):231-5.
63. Thompson PD, Marsden CD. Gait disorder of subcortical arteriosclerotic encephalopathy: Binswanger's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1987;2(1):1-8.
64. Tohgi H, Takahashi S, Abe T, et al. Symptomatic characteristics of parkinsonism and the width of substantia nigra pars compacta on MRI according to ischemic changes in the putamen and cerebral white matter: implications for the diagnosis of vascular parkinsonism. *European neurology*. 2001;46(1):1-10.
65. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain : a journal of neurology*. 1994;117 (Pt 4):859-76.
66. van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(1):89-95.
67. Tolosa ES, Santamaria J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. *Neurology*. 1984;34(11):1516-8.
68. Ebersbach G, Poewe W. [Vascular parkinsonian syndrome]. *Der Nervenarzt*. 2006;77(2):139-44, 46-7. Das vaskuläre Parkinson-Syndrom.
69. Derlin T, Afzal W, Wilke F, et al. IBZM SPECT and FDG PET in the differential diagnosis of Parkinsonian syndromes: comparison with respect to inter-rater agreement. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2010;49(4):139-47.
70. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. [18F]FDG-PET is superior to [123I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*. 2012.
71. Sixel-Doring F, Liepe K, Mollenhauer B, et al. The role of (123)I-FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: a critical assessment of 125 cases. *Journal of neurology*. 2011;258(12):2147-54.

72. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Annals of neurology*. 2003;54(1):93-101.
73. Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *Journal of neural transmission Supplementum*. 2006(70):419-26.
74. Fahn S. Parkinson disease, the effect of levodopa, and the ELLDOPA trial. Earlier vs Later L-DOPA. *Archives of neurology*. 1999;56(5):529-35.
75. Marek K, Jennings D, Seibyl J. Dopamine agonists and Parkinson's disease progression: what can we learn from neuroimaging studies. *Annals of neurology*. 2003;53 Suppl 3:S160-6; discussion S6-9.
76. Bain PG. Dystonic tremor presenting as parkinsonism: long-term follow-up of SWEDDs. *Neurology*. 2009;72(16):1443-5.

8 Anhang

Selbstständigkeitserklärung

„Ich, Elisabeth Johanna Funke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Einfluss von cerebrovaskulären Läsionen auf striatale Dopamintransporter und D2-Rezeptoren bei Patienten mit Parkinsonismus“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung

Elisabeth Funke hatte folgenden Anteil an der vorgelegten Publikation:

Publikation:

Funke E, Kupsch A, Buchert R, Brenner W, Plotkin M. Impact of subcortical white matter lesions on dopamine transporter SPECT. Journal of Neural Transmission 2013 Jan 24. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen: Mitwirkung an der konzeptionellen Planung dieser Studie und eigenständige Erhebung der Primärdaten. Mitwirkung bei der Durchführung der statistischen Auswertung. Arbeitsteilige Auswertung der Daten mit dem Letztautor. Selbstständige Literaturrecherche sowie Manuskripterstellung.

An dieser Arbeit hat Frau Funke einen Eigenanteil von 70 %.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationen

Impact of subcortical white matter lesions on dopamine transporter SPECT

Funke E, Kupsch A, Buchert R, Brenner W, Plotkin M

J Neural Transm. 2013 Jul; 120(7): 1053-60. Epub 2013 Jan 24

Kongressbeitrag (Poster)

1. M. Plotkin, E. Funke, L. Geworski, A. Kupsch
DAT SPECT und D2-Rezeptoren SPECT bei vaskulärem Parkinson-Syndrom
DGN: 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin P 28,
Leipzig, 2009
2. E. Funke, A. Kupsch, F. Klostermann, G. Ebersbach, R. Buchert, W. Brenner, M.
Plotkin
DAT und D2-Rezeptoren bei Patienten mit Hirninfarkten und Parkinsonismus
DGN: 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin P 73,
Leipzig, 2010
3. E. Funke, A. Kupsch, F. Klostermann, R. Buchert, I. G. Steffen, W. Brenner, M.
Plotkin
DAT-SPECT bei Patienten mit SAE und Parkinsonismus
DGN: 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin P 7,
Leipzig, 2011
4. E. Funke, A. Kupsch, F. Klostermann, R. Buchert, I. G. Steffen, W. Brenner, M.
Plotkin
DAT-SPECT in patients with parkinsonism and SAE
EANM: 24th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine
P 288, Birmingham, 2011

Danksagung

Großer Dank gilt zuallererst meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Michail Plotkin, Leiter des Instituts für Nuklearmedizin Vivantes Mitte/Nord, der mich über den langen Zeitraum stets unterstützte und jederzeit für Fragen ein offenes Ohr hatte. Ich danke ihm für seine konstruktive Kritik und die zahlreichen Hilfestellungen während unserer wissenschaftlichen Zusammenarbeit. Der offene Umgang mit seinem exzellenten Wissen und seiner hohen Kompetenz haben diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht.

Besonderer Dank gilt ebenso Herrn Dr. rer. nat. Ralph Buchert für die produktive wissenschaftliche Zusammenarbeit. Ich bedanke mich für die stets hilfsbereite und freundliche Unterstützung in allen statistischen und praktisch-physikalischen Fragen.

Für die klinische Hilfestellung und intensiven Ratschläge danke ich Herrn Prof. Dr. med. Andreas Kupsch sehr. Seine hervorragende Fachkenntnis war von großer Bedeutung für das Gelingen dieser Arbeit.

Ich bedanke mich zudem bei Herrn Prof. Dr. med. Winfried Brenner, Klinikdirektor der Klinik für Nuklearmedizin, Charité Berlin, für die Möglichkeit, die Arbeit an allen Standorten der Charité - Universitätsmedizin Berlin, uneingeschränkt durchführen zu können.

Zuletzt danke ich meiner Familie herzlichst für ihre fortwährende Unterstützung und ihren motivierenden Rückhalt.