

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

DISSERTATION

Die Wertigkeit von Verlaufsuntersuchungen der Dopamin-  
Transporter-Szintigrafie ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) bei Patienten mit  
unklarem Parkinson-Syndrom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Daulat Sara Taleb

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Abstract</b> .....	<b>7</b>
1.1 Englisch .....	7
1.1.1 Purpose .....	7
1.1.2 Methods .....	7
1.1.3 Results .....	7
1.1.4 Conclusion .....	8
1.2 Deutsch .....	8
1.2.1 Ziel .....	8
1.2.2 Methodik .....	8
1.2.3 Ergebnisse .....	9
1.2.4 Schlussfolgerung .....	9
<b>2 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
2.1 Symptome .....	10
2.2 Klassifikation .....	10
2.2.1 Unklares Parkinson Syndrom (Clinical Uncertain Parkinson Syndrome CUPS) .....	11
2.3 Epidemiologie .....	12
2.4 Pathophysiologie .....	12
2.5 Diagnostik .....	12
2.5.1 Dopaminerges System .....	13
2.5.2 DaTSCAN .....	13
2.5.3 Bedeutung der Auswertung und Einschränkungen .....	14
2.6 Fragestellung .....	14
<b>3 Material und Methodik</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patientenrekrutierung .....	15
3.2 Klinische Daten .....	15
3.3 SPECT Akquisition und Rekonstruktion .....	18
3.4 Bildverarbeitung .....	18
3.5 Visuelle Interpretation der Erstuntersuchung FP-CIT SPECT .....	18
3.6 Visuelle Interpretation der Verlaufsuntersuchung der FP-CIT SPECT .....	20
3.7 Statistische Analyse .....	20

3.8	Literaturrecherche.....	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
4.1	Auswertung der klinischen Daten.....	22
4.1.1	Untersuchungsdaten .....	22
4.1.2	Auswertung Fragebogen .....	23
4.2	Retrospektive visuelle Auswertung der Erstuntersuchung <sup>123</sup> I-FP-CIT-SPECT	26
4.3	Retrospektive visuelle Auswertung der Verlaufsuntersuchung <sup>123</sup> I-FP-CIT SPECT .....	27
4.4	Unklare <sup>123</sup> I-FP-CIT SPECT.....	29
4.5	Auswertung Fragebogen in Korrelation mit retrospektiver visueller Auswertung der <sup>123</sup> I-FP-CIT SPECT .....	30
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>31</b>
5.1	Bewertung des Studiendesigns.....	34
5.1.1	Patientenrekrutierung .....	34
5.1.2	Klinische Daten .....	34
5.1.3	SPECT Akquisition und Rekonstruktion und visuelle Auswertung .....	35
5.2	Schlussfolgerung .....	35
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstaatliche Versicherung .....</b>	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>43</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>44</b>

## **Vorwort**

Es wurden bereits Teile der Ergebnisse dieser Monografie in folgendem Artikel publiziert:

- Ivayla Apostolova, MD, Daulat S. Taleb, MD, Axel Lipp, MD, Imke Galazky, MD, Dennis Kupitz, PhD, Catharina Lange, MSc, Marcus R. Makowski, MD, Winfried Brenner, MD, Holger Amthauer, MD, Michail Plotkin, MD, und Ralph Buchert, PhD, Utility of Follow-up Dopamine Transporter SPECT With <sup>123</sup>I-FP-CIT in the Diagnostic Workup of Patients With Clinically Uncertain Parkinsonian Syndrome, *Clinical Nuclear Medicine*, 2017, 42: 589-594

Die genauen Anteile an der Publikation finden sich in der Anteilserklärung.

## **Abkürzungsverzeichnis**

APS = Atypisches Parkinson Syndrom

CBD = Corticobasale Degeneration

CT = Computertomografie

CVD = Cerebrovascular Disease

DAT = Dopamintransporter

ET = Essentieller Tremor

FP CIT = N-β-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-I-123-iodophenyl) nortropane

IPS = Idiopathisches Parkinson Syndrom

MSA = Multisystematrophie

Ncl. = Nucleus

PD = Parkinson's Disease (Morbus Parkinson) Synonym IPS

PS = Parkinson-Syndrom

PSP = Progressive Supranukleäre Blickparese

SPECT = Single-photon emission computed tomography

UCL = University College London

V.a. = Verdacht auf

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Fragebogen, der an die überweisenden Neurologen verschickt wurde. ...	17
Abbildung 2: Repräsentative Beispiele für den 7-Punkte-Score zur retrospektiven visuellen Interpretation von FP-CIT SPECT, mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (24) .....	19
Abbildung 3: Repräsentative Beispiele der Erstuntersuchung (links) und der dazugehörigen Verlaufsuntersuchung (rechts).....	28

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vergleich der Indikationen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung gemäß Befundbrief in der Patientenakte .....	22
Tabelle 2: Auflistung der Befunde der Erst- und Verlaufsuntersuchung gemäß Befundbrief in der Patientenakte, eingeteilt in normal, unklar und reduziert .....	23
Tabelle 3: Ergebnisse des Fragebogens (Verlauf der Diagnose).....	25
Tabelle 4: Retrospektive visuelle <sup>123</sup> I-FP-CIT SPECT Auswertung .....	29

# **1 Abstract**

## **1.1 Englisch**

### **1.1.1 Purpose**

Correct diagnosis of the idiopathic parkinsonian syndrome (IPS) can be challenging, especially in the early clinical phase. Clinically uncertain parkinsonian syndrome (CUPS) is an umbrella term for parkinsonian syndromes (PS) in which the clinical, symptom-based diagnosis is difficult, because symptoms are only mild or atypical. One out of five patients with suspected PS is categorized as CUPS. Dopamine transporter SPECT with <sup>123</sup>I-FP-CIT is approved to support the etiological diagnosis of CUPS by detecting (or excluding) degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system. <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT provides unambiguous findings in about 90% of CUPS. In the present study the benefit of a follow-up SPECT in the remaining 10% of cases with borderline findings was evaluated.

### **1.1.2 Methods**

The retrospective study included 141 patients aged 42- 88 years ( $65 \pm 10$  years) with at least one follow-up FP-CIT SPECT 6-58 months ( $22 \pm 14$  months) after the baseline SPECT. Retrospective visual assessment was performed by two experienced readers using a 7-point-score: normal, IPS-typical reduction type 1-3 of striatal FP-CIT uptake, atypical reduction, mild left-right asymmetry, mild-to-moderate global reduction. In addition, a questionnaire was sent to the neurologists who had referred the patients for the follow-up SPECT in order to obtain information about the clinical course.

### **1.1.3 Results**

Retrospective visual interpretation of the baseline <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT revealed an unambiguous finding (normal, typical or atypical reduction) in 76 patients (53.9 %). Normal uptake or a typical reduction at baseline was confirmed by follow-up SPECT in all patients. The baseline <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT revealed ambiguous findings (mild left-right asymmetry or mild-to-moderate global reduction) in 65 patients (46.1 %). Of these, 47 patients (72.3 %) presented with normal findings in the follow-up SPECT. Thirteen patients (20.0 %) showed IPS-typical progression suggesting nigrostriatal degeneration, the remaining 5 patients (7.7%) revealed an atypical reduction at follow-up.

### **1.1.4 Conclusion**

Follow-up  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT cannot be recommended in unambiguous cases with normal or IPS-typical reduction in the baseline SPECT. In ambiguous cases in the baseline SPECT, follow-up SPECT is useful for differentiation between neurodegenerative and non-neurodegenerative PS. However, a minor (physiological) left-right asymmetry of striatal  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT uptake must not be considered as ambiguous case in order to limit the follow-up SPECT to patients with clearly ambiguous results in the baseline SPECT.

## **1.2 Deutsch**

### **1.2.1 Ziel**

Die richtige Diagnosestellung ist insbesondere zu Beginn des idiopathischen Parkinson Syndroms (IPS) eine klinische Herausforderung. CUPS (Unklares Parkinson Syndrom – Clinical Uncertain Parkinson Syndrome) ist ein Oberbegriff für Parkinson Syndrome (PS), bei denen die klinische Diagnosestellung erschwert ist, wenn zum Krankheitsbeginn nur milde oder atypische Symptome bestehen. Einer von fünf Patienten mit Verdacht auf Parkinson Syndrom wird als CUPS diagnostiziert. Die Dopamintransporter SPECT mit  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT ist zur Unterstützung für die ätiologische Diagnose von CUPS durch Nachweis (oder Ausschluss) einer Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems zugelassen. Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT liefert eindeutige Ergebnisse in etwa 90% der CUPS. In der vorliegenden Studie wurde der Nutzen einer SPECT-Verlaufsuntersuchung in den verbleibenden 10% der Fälle mit grenzwertigen Befunden untersucht.

### **1.2.2 Methodik**

In der retrospektiven Studie wurden 141 Patienten zwischen 42 und 88 Jahren ( $65 \pm 10$  Jahren) mit mindestens einer Verlaufsuntersuchung der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT nach 6-58 Monaten ( $22 \pm 14$  Monaten) rekrutiert. Es erfolgte eine retrospektive visuelle Auswertung durch zwei erfahrene Befunder mit einem 7-Punkte Score: normal, IPS-typische Reduktion Typ 1-3 der striatalen FP-CIT Aufnahme, atypische Reduktion, milde links-rechts Asymmetrie und gleichmäßige Reduktion. Zusätzlich wurde ein Fragebogen bezüglich des klinischen Verlaufs an die Neurologen verschickt, die den Patienten zur Verlaufs-SPECT überwiesen hatten.

### **1.2.3 Ergebnisse**

Nach der retrospektiven visuellen Auswertung der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT wurden 76 Patienten (53,9 %) eindeutig als normal, mit typischer oder mit atypischer Reduktion bewertet. In allen Fällen wurden nach der Verlaufsuntersuchung eine normale Belegung oder eine typische Reduktion bestätigt. Bei 65 Patienten (46,1 %) gab es unklare Befunde in der Erstuntersuchung. Von diesen zeigten 47 Patienten (72,3 %) normale Befunde in der Verlaufs-SPECT. 13 Patienten (20,0 %) hatten einen IPS-typischen Progress, der eine nigrostriatale Degeneration vermuten lässt. Fünf Patienten (7,7 %) zeigten atypische Reduktionen in der Verlaufsuntersuchung.

### **1.2.4 Schlussfolgerung**

Eine Verlaufsuntersuchung der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT kann nicht empfohlen werden, wenn die Erstuntersuchung einen eindeutig normalen oder typisch pathologischen Befund für das idiopathische Parkinson Syndrom zeigt. Bei nicht eindeutigen Fällen in der Erstuntersuchungs-SPECT ist eine Verlaufsuntersuchung hilfreich, um zwischen neurodegenerativem und nicht-neurodegenerativem PS zu differenzieren. Eine geringfügige (physiologische) Links-Rechts-Asymmetrie der striatalen  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-Aufnahme sollte dabei nicht als Maß einer Unsicherheit interpretiert werden, um die Verlaufs-SPECT auf Patienten mit eindeutig unklarem Befund in der Erst-SPECT zu beschränken.

## 2 Einleitung

Bei der häufig im allgemeinen, alltäglichen Sprachgebrauch verwendeten Bezeichnung „Parkinson“ ist häufig nicht klar ersichtlich, wie sie definiert und wo die Grenzen gezogen werden. Oft wird damit nur die Erkrankung Morbus Parkinson oder das Synonym Idiopathisches Parkinson Syndrom (IPS) gemeint, aber viele weitere neurodegenerative Erkrankungen zeigen ähnliche oder identische Symptome und werden damit nicht erfasst. Daher hat sich die Bezeichnung des Parkinson Syndroms etabliert, die weiter gefasst und erkrankungsübergreifend definiert ist.

### 2.1 Symptome

Das Parkinson Syndrom ist definiert als Kombination aus mindestens zwei der Kardinalsymptome Ruhetremor, Bradykinesie und Rigor oder posturale Instabilität. Am häufigsten vertreten ist die Kombination aus Tremor und Rigor (1, 2). Man beobachtet bei den Patienten meist einen einseitigen Beginn der Symptome (3). In 70 % der Fälle ist der Tremor die häufigste Erstmanifestation.

Jedoch können auch andere atypische Symptome wie verlangsamte Beweglichkeit, eingeschränkte Gesichtsmimik, veränderte Sprechweise mit monotoner und leiser Stimme und Dysarthrie auftreten (1). Neben den typischen motorischen Symptomen können auch atypische Symptome wie Hyposmie, Verstopfung, Depressionen oder Schlafstörungen auftreten (4). Das Syndrom ist progredient mit einem stadienhaften Verlauf (3).

### 2.2 Klassifikation

Eingeteilt werden Parkinson-Syndrome in vier Gruppen nach Ätiologie:

1. **Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)** mit 75% am häufigsten, abhängig von der Ausprägung der Symptome eingeteilt in den akinetisch-rigiden Typ, den Äquivalenz-Typ und den Tremordominanz-Typ
2. **Genetische Formen des Parkinson-Syndroms**
3. **Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome APS)** wie Multisystematrophie (MSA) vom Parkinson-Typ (MSA-P), Demenz vom Lewy-Körper-Typ, progressive supranukleäre Blickparese (PSP) oder kortikobasale Degeneration (CBD)

- 4. Symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome:** wie medikamenteninduziert durch klassische Neuroleptika, durch Tumorerkrankungen oder anderweitige strukturelle neuronale Schädigungen (3).

### **2.2.1 Unklares Parkinson Syndrom (Clinical Uncertain Parkinson Syndrome CUPS)**

Gerade zu Beginn der Erkrankung ist die klinische Diagnosestellung oft eine Herausforderung. Die Patienten stellen sich oft mit atypischen oder nicht-motorischen Symptomen vor oder die Ausprägung der Symptome ist nicht eindeutig (5). Ein unklares Parkinson Syndrom (CUPS) wird definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- Nur eines der Kardinalsymptome wie Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität liegt zusammen mit einer Akinesie vor.
- Es treten zwei Kardinalsymptome ohne Akinesie auf.
- Atypische nicht motorische Symptome treten auf.
- Es besteht lediglich eine milde Symptomatik.
- Es gibt kein Ansprechen auf Dopaminsubstitution.
- Es erfolgt ein nur sehr langsamer oder kein Progress der Symptome.
- Die Patienten haben ein untypisches Alter. (5–7)

Ca. einer von fünf Patienten mit der Verdachtsdiagnose Parkinson Syndrom wird als unklares Parkinson (CUPS) diagnostiziert (5). Laut einer Studie nach Jeffrey zur diagnostischen Genauigkeit der Diagnosestellung von IPS bei unklaren PS war es Spezialisten für Bewegungsstörungen in 47 % der Fälle nicht möglich eine klinisch sichere Diagnose zu stellen. Bei allgemeinen Neurologen war die Rate mit 75 % der Fälle noch höher. Entscheidend dabei war, dass der Patient sich noch zu Anfang des Krankheitsverlaufs befunden hat (2). Die deutschen Leitlinien zum Idiopathischen Parkinson Syndrom empfehlen den frühen Einsatz der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT bei CUPS, um sicher eine nigrostriatale Degeneration zu identifizieren oder auszuschließen (3). Dennoch zeigen Studien, dass in 19 % der Fälle (22 von 118 Patienten) die klinische Diagnose nach einer <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT -Untersuchung weiterhin unklar ist (8).

## **2.3 Epidemiologie**

In Deutschland liegt die Prävalenz bei 108 bis 257 auf 100.000 Einwohner. IPS ist damit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in Deutschland (3). Die Patienten sind zu Beginn der Erkrankung meist zwischen 50 und 69 Jahre alt (1). Das IPS ist eine altersassoziierte Erkrankung und sehr selten vor dem 5. Lebensjahrzehnt. Die Prävalenz steigt mit dem Alter auf bis zu 4 % (9). Medikamenten-induziertes PS ist die zweithäufigste Ursache des PS in der älteren Bevölkerung in Entwicklungsländern (10).

## **2.4 Pathophysiologie**

Das Parkinson-Syndrom ist bedingt durch einen Mangel an dem Neurotransmitter Dopamin im Bereich der Substantia nigra und den Basalganglien. Konsekutiv entsteht ein Ungleichgewicht der Neurotransmitterkonzentrationen insbesondere mit einem Überschuss an Acetylcholin. Es kommt zu Störungen der Willkürmotorik.

Die Hauptsymptome wie Bradykinesie und Rigor treten nach einer Denervation der Substantia nigra auf, die mit einem Verlust von 60-80% der Dopamintransporter im Striatum einhergeht (4). In neuropathologischen Studien zeigte sich, dass bei Patienten mit einem atypischen Parkinson Syndrom (APS) eher eine globale und schwere striatale dopaminerge Degeneration im Ncl. caudatus und Putamen auftraten. Beim IPS war die striatale Degeneration im Putamen (11). Die Dopamintransporter (DAT) spielen eine entscheidende Rolle bei der extrazellulären Dopaminkonzentration und sind damit ein Marker für die normale neurologische Funktionsfähigkeit. Degenerative Veränderungen in der Substantia nigra und Striatum resultieren in einem Verlust der DAT-Konzentration. Diese DAT-Konzentration ist stark abhängig von der Dopaminkonzentration im Striatum. Damit macht es die DAT zu einem geeigneten Biomarker für das PS (12). Ein Verlust der DAT-Bindung am präsynaptischen Endknöpfchen im Striatum ist mit einem neurologischen Funktionsverlust verbunden, der typisch für das IPS ist (12).

## **2.5 Diagnostik**

Die Diagnose vom PS erfolgt klinisch. Die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Diagnose liegt zwischen zwei Monaten und 18 Jahren, abhängig von der Ausprägung der Symptomatik (12). Die Diagnosestellung ist eine Herausforderung und Fehldiagnosen sind häufig (2). Bei CUPS besteht die Tendenz der Überdiagnose vom IPS. Die Rate an

Fehldiagnosen von behandelnden Neurologen beträgt 10-20% (13). Die neuen Richtlinien der Federation of Neurological Societies and the European Section of Movement Disorder Society (EFNS/MDS-ES) empfehlen den Einsatz von Medikamententests (Levodopa und Apomorphin) nicht zur Diagnostik bei neuerkrankten Patienten mit PS (2). Goldstandard ist die Diagnose vom IPS post mortem durch eine neuropathologische Untersuchung (14).

### **2.5.1 Dopaminerges System**

DAT sind Natrium-Chlorid abhängige Proteine in der präsynaptischen Membran der dopaminergen Synapsen, die für den Rücktransport des Dopamins aus dem synaptischen Spalt in das präsynaptische Neuron zuständig sind (15). Die Konzentration an DAT ist in präsynaptischen PS wie IPS, MSA und PSP verringert. Beim Lewy-Körperchen-Typ kann die Konzentration sogar noch geringer sein (15).

### **2.5.2 DatSCAN**

Im Jahr 2000 wurde  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT von der European Medicines Agency (EMA) für die Diagnostik von CUPS zugelassen (12). Der kokainähnliche Radioligand  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT( $^{123}\text{I}$ )N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -(4-iodphenyl)nortroptan/ DatSCAN bindet an Dopamintransporter (16) und mittels SPECT werden die Gammastrahlen aus dem radioaktiven Zerfall der  $^{123}\text{I}$ -Markierung detektiert. Die Konzentration der DAT ist ein Marker für die präsynaptische dopaminerge Aktivität. Die Traceraufnahme ist insbesondere in den Basalganglien erhöht (3, 17).

Mit diesem bildgebenden Verfahren ist es nicht das Ziel, die Diagnose bei bereits klinisch sicher diagnostizierten Patienten zu bestätigen, sondern es geht um den geringen Anteil an CUPS und deren Einordnung in den Kreis der Erkrankungen mit Degeneration des nigrostriatalen Systems (3).

Die Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) empfiehlt die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT bei Patienten mit CUPS zur Differenzierung von Essentiellem Tremor (ET) und IPS. Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT zeigt normale DAT-Konzentrationen bei gesunden Probanden, Patienten mit ET oder medikamenteninduziertem PS, jedoch eine reduzierte striatale Anreicherung bei IPS, Demenz vom Lewy-Körper-Typ, MSA und PSP. Eine Unterscheidung zwischen den PS Untergruppen wie IPS, MSA oder PSP ist nicht möglich (2). Zudem ist die DAT-Bindung mit der klinischen Schwere der Symptomatik assoziiert (18).

Insbesondere Patienten mit V.a. PS oder mit atypischen Symptomen im frühen Verlauf können von der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT profitieren (12). Bereits vor Beginn der Symptome zeigt sich eine verringerte Traceranreicherung (19).

### **2.5.3 Bedeutung der Auswertung und Einschränkungen**

Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT hat eine zentrale Bedeutung für die Diagnostik und weitere Behandlung von Patienten mit nigrostriatraler Degeneration. Die diagnostische Sensitivität ist mit ca. 92% hoch (20). In Studien zeigte sich, dass sich nach der Untersuchung bei 63% der Patienten das Behandlungskonzept geändert hat (10). Die Verdachtsdiagnose änderte sich nach der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT bei 31% der Patienten (2). Das Ziel der Behandlung von Patienten sollte immer angepasst an deren klinische Bedürfnisse erfolgen.

Eine gesundheitsökonomische Untersuchung von 2008 zeigte, dass bei Patienten mit CUPS eine deutliche Kosteneinsparung möglich ist und sowohl unnötige Tests als auch Therapien reduziert werden können (22). Auch bereits medikamentös therapierte Patienten können untersucht werden. Die Antiparkinson-Medikationen wie Levodopa beeinflussen die Bindungsaffinität der DAT nicht und müssen vor einer  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT nicht abgesetzt werden (18).  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT ist nicht für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs indiziert (2).

## **2.6 Fragestellung**

In dieser retrospektiven Studie wird der Fokus auf die Patienten mit einem CUPS gelegt. Die Eindeutigkeit der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT liegt bei ca. 90 % (20). Damit bleibt eine Restunsicherheit bei ca. 10 % der Patienten, die unklaren Befunde zeigen. Diese retrospektive Arbeit soll beurteilen, inwieweit eine Verlaufsuntersuchung einer  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT Sicherheit bezüglich der Diagnose gibt und bei welchen initialen Befunden eine Verlaufsuntersuchung überhaupt einen Zusatznutzen erbringt. Zusätzlich wird der klinische Verlauf der Patienten mit in Betracht gezogen und beurteilt, da dieser als in-vivo-Goldstandard herangezogen werden kann.

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Patientenrekrutierung**

Es wurden retrospektiv Patienten von drei verschiedenen klinischen Standorten mit einer Klinik für Nuklearmedizin rekrutiert. Dazu zählten die Klinik für Nuklearmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, die Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg und die Nuklearmedizin im Vivantes MVZ (Medizinisches Versorgungszentrum) Friedrichshain. Durchsucht wurden die Datenbanken der drei Standorte nach Patienten, bei denen eine  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT durchgeführt wurde, um die Ursache des Parkinson Syndroms herauszufinden. Entscheidend war dabei, dass mindestens eine Verlaufsuntersuchung vorliegen musste. Diese Verlaufsuntersuchung sollte mit einem zeitlichen Abstand von mindestens sechs, jedoch maximal 60 Monaten nach der Erstuntersuchung durchgeführt worden sein. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens 40 Jahre alt waren. Es mussten für die Erst- und Verlaufsuntersuchung rekonstruierte Schnittbilder in digitaler Form für die Auswertung zur Verfügung stehen.

Zu Beginn wurden 187 Patienten identifiziert, bei denen mindestens zwei  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT durchgeführt wurden. Bei zehn Patienten war der Abstand zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung größer als 60 Monate, bei neun Patienten kleiner als sechs Monate. Fünf Patienten wurden ausgeschlossen, da sie unter 40 Jahre alt waren. Ein Patient musste ausgeschlossen werden, da schwere Bewegungsartefakte in der Erstuntersuchung bestanden und die Bilddaten nicht visuell ausgewertet werden konnten. Weitere 21 Patienten wurden ausgeschlossen, da von der Erstuntersuchung keine digitalen Bilddaten zur Verfügung standen.

Somit wurden 141 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen: von der Charité  $n = 77$  (54,6%), aus Magdeburg  $n = 60$  (42,6%) und von Vivantes  $n = 4$  (2,8%). 62 (44%) der Patienten waren Frauen und 79 (56%) Männer. Das Verfahren der retrospektiven Untersuchung wurde von den Instituten und deren Reviewboards genehmigt (Charité: EA1/276/14, Magdeburg 182/14) und erfüllen die Deklaration von Helsinki.

### **3.2 Klinische Daten**

Die klinischen Angaben zu den einzelnen Patienten wurden aus den Anforderungen in den medizinischen Datenbanken ermittelt. Zudem wurde ein eigens konzipierter

Fragebogen an die überweisenden Neurologen versandt, um zusätzliche klinische Informationen zu den einzelnen Patienten zu erhalten. Die Patienten wurden vorher schriftlich um die Einwilligung zur Auswertung sowohl Ihrer Bilddaten als auch um Einwilligung zur Kontaktaufnahme mit den überweisenden Neurologen gebeten. Dabei wurden die überweisenden Neurologen angeschrieben, die die Verlaufs-  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT angefordert hatten.

Folgender in Abbildung 1 dargestellter Fragebogen wurde an die überweisenden Neurologen verschickt.

**Stunde zum Nutzen von Verlaufsuntersuchungen bei der DAT-SPECT (AP: Dr. Ralph Buchert)**

**Patient** (Nachname, Vorname, Geburtsdatum): XXXX geb XXX

**Untersuchungsdatum:** Erste DAT-SPECT am XXX, zweite DAT-SPECT am XXX

- 1. Warum haben Sie bei diesem Patienten eine Dopamintransporter-SPECT (DAT-SPECT) Verlaufsuntersuchung veranlasst? Bitte Zutreffendes ankreuzen.**
- Befund der ersten DAT-SPECT nicht verfügbar
  - Die Verlaufsuntersuchung wurde vom Nuklearmediziner im Befundbrief zur ersten DAT-SPECT empfohlen
  - Zweifel am Befund der ersten DAT-SPECT
  - Unerwarteter Verlauf der Erkrankung

**2. Verlauf der Diagnose. Bitte in jeder Zeile das Zutreffende ankreuzen, soweit bekannt.**

Ihre klinische Diagnose ...	Morbus Parkinson oder Demenz mit Lewy- Körperchen	MSA-P (oder Mischtyp)	MSA-C	PSP	CBD	andere neurodegenerative Erkrankung	Cerebro- vaskuläre Erkrankung	Essentieller Tremor	nicht-neurodegenerative Ursache des Parkinson- Syndroms (Medikament, psychogen...)	unklar
... vor der ersten DAT-SPECT										
... unmittelbar nach der ersten DAT-SPECT										
... vor der zweiten DAT-SPECT										
... unmittelbar nach der zweiten DAT-SPECT										
... beim letzten Kontakt mit dem Patienten										

**3. Datum der letzten Vorstellung des Patienten bei Ihnen (Tag.Monat.Jahr):** .....

**4. Klinischer Subtyp:**  Tremor-dominant  akinetisch-rigid  Äquivalenz-Typ („gemischt“)  monosymptomatischer Ruhetremor

**5. Klinischer Verlauf der Bewegungsstörung seit der ersten DAT-SPECT:**

stark progredient  moderat progredient  status idem  Verbesserung

Abbildung 1: Fragebogen, der an die überweisenden Neurologen verschickt wurde.

### **3.3 SPECT Akquisition und Rekonstruktion**

Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT Bilder waren mit verschiedenen SPECT und SPECT/ CT Systemen akquiriert und rekonstruiert worden. Eine nachträgliche Harmonisierung der Rekonstruktionsparameter erfolgte nicht, da die Projektionsdaten in vielen Fällen nicht mehr verfügbar waren. Jedoch entsprachen die angewandten  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT Akquisitions- und Rekonstruktionsprotokolle, die Schwächungskorrektur nach Chang (18) eingeschlossen, in allen Fällen den aktuellen Leitlinien der SNM (15).

### **3.4 Bildverarbeitung**

Um die visuelle Interpretation zu unterstützen, wurden individuelle SPECT-Bilder stereotaktisch in den anatomischen Raum des Montreal Neurological Institute (MNI) normalisiert. Dies erfolgte mit dem „Normalize“ Werkzeug des Statistical Parametric Mapping Software Pakets (Version SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging at UCL, London). Die stereotaktische Normalisierung in den MNI-Raum beinhaltet affine Transformationen und Verzerrungen (nichtlineare Frequenz Cutoff: 25, nichtlineare Iterationen: 12, nichtlineare Regularisierung: 1)

### **3.5 Visuelle Interpretation der Erstuntersuchung FP-CIT SPECT**

Die retrospektive visuelle Interpretation der stereotaktisch normalisierten Baseline FP-CIT SPECT wurde nach dem folgenden 7-Punkte Score (Erweiterung des 4-Punkte Scores nach Benamer) durchgeführt (23):

- normal: vollständige, links-rechts symmetrische Darstellung beider Striata
- PD charakteristische Reduktion Typ 1: deutliche Reduktion in einem Putamen („big“ Effekt)
- PD charakteristische Reduktion Typ 2: deutliche Reduktion in beiden Putamina
- PD charakteristische Reduktion Typ 3: keine wesentliche Aufnahme in beiden Striata
- Milde Asymmetrie: asymmetrische Aufnahme im posterioren Putamen, aber nicht hinreichend stark ausgeprägt für PD charakteristische Reduktion Typ 1
- Gleichmäßige Reduktion: milde bis moderate Reduktion der striatalen FP-CIT-Aufnahme wobei Nucleus caudatus und Putamen gleich stark betroffen sind
- Andere Reduktion: Reduktion der Verfügbarkeit der striatalen DAT (Dopamintransporter) in einem für PD oder APS untypischen Muster,

beispielsweise ist die Reduktion mehr im Ncl. caudatus als im Putamen ausgeprägt oder ein Striatum fehlt ganz (das andere Striatum ist normal).

Repräsentative Beispiele sind in Abbildung 2 zu sehen:

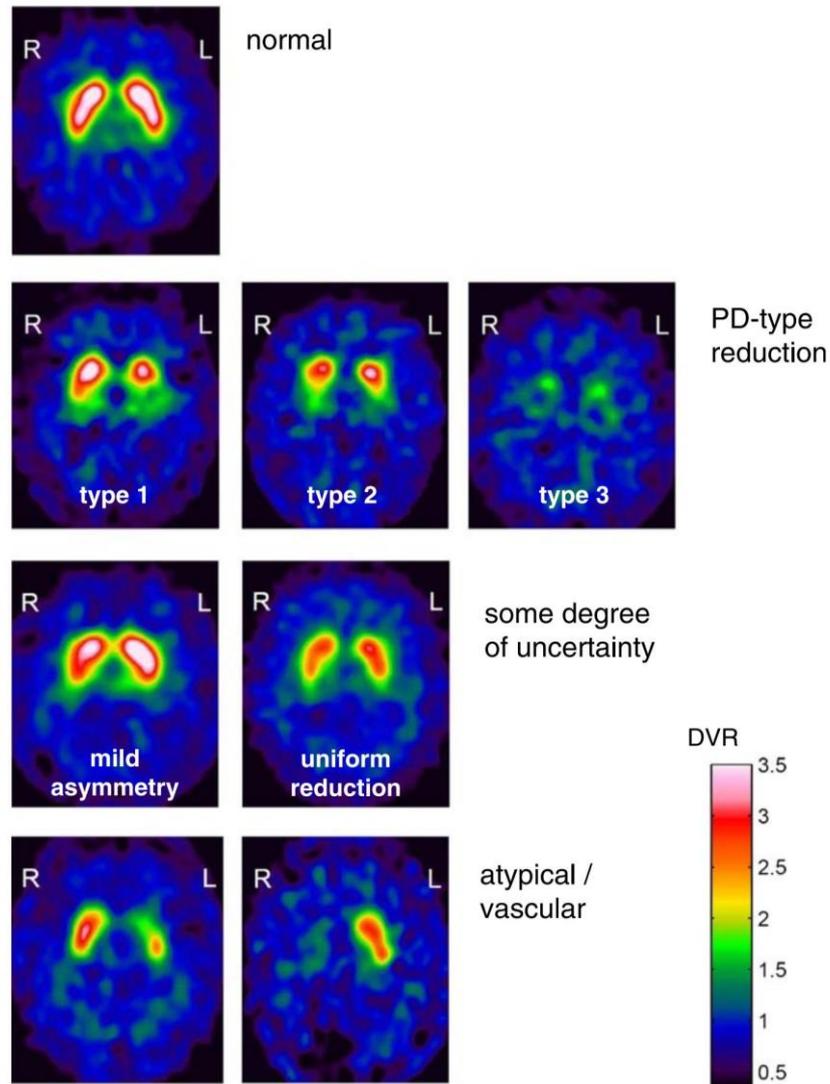


Abbildung 2: Repräsentative Beispiele für den 7-Punkte-Score zur retrospektiven visuellen Interpretation von FP-CIT SPECT, mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (24)

Das Grundprinzip der Einordnung in Milde Asymmetrie und Gleichmäßige Reduktion war, dass das FP-CIT SPECT Muster nicht typisch für neurodegeneratives PS im symptomatischen Stadium war, da angenommen wird, dass erst ab einem Verlust von mindestens 50 % der nigrostriatalen Neurone Symptome von Morbus Parkinson auftreten (25). Die visuelle Interpretation erfolgte durch zwei erfahrene Befunder für Nuklearmedizin in Konsens. Jeder der beiden Befunder hatte mindestens zehn Jahre

Erfahrung im Auswerten von FP-CIT SPECT (> 2000 Untersuchungen). Die Untersucher waren hinsichtlich der klinischen Informationen verblindet.

### **3.6 Visuelle Interpretation der Verlaufsuntersuchung der FP-CIT SPECT**

Für die retrospektive Interpretation der Verlaufsuntersuchung der FP-CIT SPECT wurden sowohl das stereotaktisch normalisierte Bild der Verlaufsuntersuchung als auch das stereotaktisch normalisierte Bild der Erstuntersuchung nebeneinander dargestellt (Abbildung 3). In Zusammenschau beider FP-CIT SPECT wurde der Patient in nichtneurodegeneratives, neurodegeneratives PS oder andere krankhafte Veränderung eingeteilt. Die Kategorie andere krankhafte Veränderung beinhaltet unter anderem Patienten mit einem FP-CIT Reduktionsmuster, das eher Hinweise auf vaskuläres PS gibt.

### **3.7 Statistische Analyse**

Gruppenunterschiede in Bezug auf kategoriale Variablen wurden durch Kreuztabellen und den  $\chi^2$ -Test beurteilt. Der Vergleich der metrischen Variablen zwischen den Gruppen wurde mit dem Mann-Whitney U Test oder dem Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, je nach Anzahl der Gruppen. Für die statistische Analyse wurde SPSS (Version 27; IBM Corp, Armonk, NY) verwendet. Statistische Signifikanz wurde bei einem zweiseitigen  $P \leq 0.05$  angesehen.

### **3.8 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche erfolgte mit der wissenschaftlichen Datenbank PubMed. Es wurden unter anderem Suchbegriffe wie „ioflupane OR FP-CIT OR datscan OR DAT-scan OR  $\beta$ -CIT OR [(dopamine transporter)] OR DAT] AND [(single photon emission tomography)] OR SPECT OR SPET) OR clinical uncertain parkinsonian syndrome or uncertain parkinsonian syndrome and datscan“ verwendet. Die Suche ergab über 5801 Einträge (letzte Suche 09.03.2021) von 2004 bis heute. Diese Ergebnisse wurden anhand der Titel und Abstracts ausgewählt und, ob die Volltexte über die Lizenz der Charité zugänglich waren. Zusätzlich wurde eine Rückwärtssuche bei einzelnen Artikeln durchgeführt. Schließlich blieben 63 Titel übrig. Diese wurden dann intensiv analysiert

und die zentralen Aspekte von 27 wurden verwendet. Zur Literaturverwaltung wurde Citavi 5 verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung der klinischen Daten

#### 4.1.1 Untersuchungsdaten

Die Patienten waren während der Erstuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT zwischen 41,7 und 87,8 Jahre alt ( $65,10 \pm 10,44$  Jahre).

Das Zeitintervall zwischen der Erst- und Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT betrug  $22,4 \pm 13,67$  Monate (zwischen 6,0 und 58,4 Monaten).

Bei der Auswertung der Indikation von Erst- und Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT zeigten sich ähnliche Häufigkeiten. Dabei handelt es sich um die klinischen Angaben, die der überweisende Neurologe in seine Anforderung geschrieben hat. Am häufigsten war die frühe Diagnose von Morbus Parkinson mit 122 Patienten (86,5%) bei der Erstuntersuchung und 116 Patienten (82,3 %) bei der Verlaufsuntersuchung. Eine detaillierte Auflistung ist in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1: Vergleich der Indikationen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung gemäß Befundbrief in der Patientenakte*

	<b>Indikation für Erstuntersuchung</b>		<b>Indikation für Verlaufsuntersuchung</b>	
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Frühe Diagnose von M. Parkinson</b>	122	86,5	116	82,3
<b>V.a. atypisches PS</b>	14	9,9	22	15,6
<b>Atypischer klinischer Verlauf</b>	5	3,5	3	2,1
<b>Gesamt</b>	141	100	141	100

Die Beurteilung der Erst- und Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT in den Befundbriefen in den Patientenakten wurden aufgearbeitet und in drei Kategorien eingeteilt: normal, unklar und eindeutig reduziert. Anhand der Befunde erfolgte die Einteilung in eine der drei Kategorien.

Die genauen Häufigkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt:

*Tabelle 2: Auflistung der Befunde der Erst- und Verlaufsuntersuchung gemäß Befundbrief in der Patientenakte, eingeteilt in normal, unklar und reduziert*

	<b>1. Befund</b>		<b>2. Befund</b>	
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
<b>Normal</b>	35	24,8	74	52,5
<b>Unklar</b>	77	54,6	10	7,1
<b>Reduziert</b>	29	20,6	57	40,4
<b>Gesamt</b>	141	100	141	100

Beim ersten Vergleich der Befundtexte fällt auf, dass sich die unklaren Befunde bei der Verlaufsuntersuchung deutlich von 54,6 % auf nur noch 7,1 % reduziert haben. Sowohl die Anzahl der als normal, als auch als eindeutig reduziert befundeten Patienten hat sich nach der zweiten Untersuchung erhöht.

Es erfolgte somit eine definitive Einteilung in einen Normalbefund oder eine Reduktion, wie bei einer Neurodegeneration der Traceraufnahme bei 131 Patienten (92,9 %). Nur 7,1 % hatten nach der Verlaufsuntersuchung einen unklaren SPECT-Befund.

Betrachtet man die Befundberichte genauer lässt sich dort ableiten, dass die Befundverfasser bei der Erstuntersuchung bei 68 Patienten (48 %) eine Verlaufsuntersuchung empfohlen hatten. Bei der Verlaufsuntersuchung wurde nur noch für sechs Patienten (4,3 %) eine weitere Verlaufsuntersuchung empfohlen.

#### **4.1.2 Auswertung Fragebogen**

Der konzipierte Fragebogen wurde an die Neurologen versandt, die die Verlaufsuntersuchung angefordert hatten. Von den 141 verschickten Fragebögen wurden 70 (49,6%) zurückgeschickt. Einige Fragebögen wurden nur teilweise ausgefüllt und die fehlenden Antworten variierten zwischen den unvollständig ausgefüllten Fragebögen.

Daher werden im Folgenden die Ergebnisse des Fragebogens als Prozentsatz der gültigen Antworten der betrachteten Frage angegeben, anstatt die absoluten Anzahlen der Patienten zu nennen. Die Prozentzahlen wurden gerundet.

Die erste Frage stellt den Grund für die Überweisung der Patienten zur Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT dar. Es wurden 65 gültige Antworten gegeben. 42 % der gültigen Antworten war eine Empfehlung des nuklearmedizinischen Befundes der Erstuntersuchung. 23 % der Neurologen hatten Zweifel am Befund der Erstuntersuchung, 22 % forderten eine Verlaufsuntersuchung an, da es einen unerwarteten klinischen Verlauf der Symptome gab, in 12 % der Fälle war der Befund der Erstuntersuchung nicht verfügbar und bei 2 % gab es einen klinischen Progress.

Bei der zweiten Frage sollten die überweisenden Neurologen ihre Verdachtsdiagnose zu unterschiedlichen Zeitpunkten nennen und ankreuzen. Dabei wurden fünf Zeitpunkte definiert. Die gültigen Antworten wurden nochmals kategorisiert und in Verdachtsdiagnose PS oder andere neurodegenerative Differenzialdiagnosen eingeteilt. Als unklar unter dem Aspekt der Verdachtsdiagnosen des PS wurden Ergebnisse des Fragebogens zusammengefasst, bei denen der Überweiser sich zwar sicher war, dass ein PS vorliegt, jedoch nicht genau differenziert werden kann, um welche Klassifikation es sich handelt. Oft wurden auch mehrere Diagnosen angekreuzt, diese wurden dann unter „Unklar“ zusammengefasst. Eine tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Ergebnisse des Fragebogens (Verlauf der Diagnose).

Zeitpunkt 1 = vor dem ersten DAT-SPECT, Zeitpunkt 2 = unmittelbar nach der ersten DAT-SPECT, Zeitpunkt 3 = vor der zweiten DAT-SPECT, Zeitpunkt 4 = unmittelbar nach der zweiten DAT-SPECT, Zeitpunkt 5 = beim letzten Kontakt mit dem Patienten. Angaben in Prozent. Absolute Häufigkeiten in Klammern. Gesamtanzahl der gültigen Antworten.

		Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4	Zeitpunkt 5
<b>Verdachtsdiagnose</b> <b>Parkinson Syndrom</b>	M. Parkinson	68,8 (44)	51,5 (34)	47,8 (33)	41,8 (28)	36,9 (37)
	CBD	3,1 (2)	1,5 (1)	2,9 (2)	1,5 (1)	1,5 (1)
	MSA-P			1,4 (1)	4,5 (3)	3,1 (2)
	MSA-C		3 (2)	1,4 (1)	1,5 (1)	1,5 (1)
	PSP					
	Unklar	28,1 (18)	43,9 (29)	46,4 (32)	50,7 (34)	56,9 (37)
	Gesamt	100 (64)	100 (66)	100 (69)	100 (67)	100 (65)
<b>neurodegenerative</b> <b>Differenzialdiagnose</b>	Andere neurodegenerative Erkrankung	13,4 (9)	7,5 (5)	11,6 (8)	7,6 (5)	12,3 (8)
	CVD	6 (4)	6 (4)	5,8 (4)	6,1 (4)	6,2 (4)
	ET	13,4 (9)	14,9 (10)	14,5 (10)	21,2 (14)	20 (13)
	Nicht neurodegeneratives PS	6 (4)	10,4 (7)	14,5 (10)	15,2 (10)	13,8 (9)
	Unklar	61,2 (41)	61,2 (41)	53,6 (37)	50 (33)	47,7 (31)
	Gesamt	100 (67)	100 (67)	100 (69)	100 (66)	100 (65)

Die Auswertung des Fragebogens bezüglich der Verdachtsdiagnosen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Tabelle 3) ergibt, dass sich die Anzahl der unklaren Fälle (neurodegenerative Differentialdiagnosen) im Verlauf bis nach der zweiten <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT reduziert hat. Es zeigt sich, dass die Anzahl der Fälle mit der Verdachtsdiagnose ET angestiegen ist. Jedoch lässt sich nicht sicher beurteilen, inwieweit die <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT-Auswertungen dafür verantwortlich sind. Zudem sind insbesondere in dem Bereich der Unterscheidung der klinischen Subkategorien des PS die bekannten Limitationen der DAT-SPECT ersichtlich.

Bei den 70 beantworteten Fragebögen erfolgte die letzte klinische Vorstellung der Patienten beim überweisenden Neurologen vom 01. Dezember 2003 bis zum 19. August 2016.

Wir ermittelten danach den Zeitraum zwischen Erstuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT und der letzten Vorstellung beim Neurologen. Demnach ergab sich ein Zeitraum zwischen Erstuntersuchung und letzter klinischer Vorstellung von  $42 \pm 25,25$  Monaten (9,9 -112,3 Monaten).

Bei der Angabe des klinischen Subtyps nach der Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT gab es 61 gültige Antworten. 43 % waren vom Typ tremor-dominant, 28% akinetisch-rigide, 16 % vom Äquivalenz-Typ und 13% monosymptomatischer Ruhetremor.

Bei der Frage des klinischen Verlaufs gab es 61 gültige Antworten. In 7 % war der klinische Verlauf stark progressiv, in 51 % moderat progressiv, in 30 % unverändert und in 13 % verbesserte sich die Symptomatik.

#### **4.2 Retrospektive visuelle Auswertung der Erstuntersuchung <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT**

Die retrospektive visuelle Beurteilung ergab bei der Erstuntersuchung, dass 25 (17,7 %) von den 141 Patienten als normal beurteilt wurden. 33 (23,4 %) der Patienten wurden als PD typische Reduktion Typ 1-3 bewertet, 18 (12,8 %) wurden als Andere Reduktion bewertet.

Somit wurden die <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT bei insgesamt 76 Patienten (53,9 %) eindeutig als normal oder eindeutig mit reduzierter Aufnahme des Tracers bewertet.

Bei den verbliebenen 65 Patienten (46,1 %) gab es durch die retrospektive visuelle Beurteilung unklare Befunde: 51 Patienten (36,2 %) zeigten eine links-rechts-asyymetrische Aufnahme im posterioren Putamen, die jedoch nicht ausreichend stark ausgeprägt war, um als Reduktion Typ 1 kategorisiert zu werden. 14 Patienten (9,9 %) zeigten eine milde bis moderate gleichmäßige Reduktion.

Zusammengefasst wurden diese visuellen Kategorien in eine Einteilung der nuklearmedizinischen diagnostischen Aussagemöglichkeiten. Demzufolge konnten

53,9% (76) der Patienten sicher beurteilt werden. Bei 41,6 % (65 Patienten) gab es bei der ersten <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT unklare Befunde.

### **4.3 Retrospektive visuelle Auswertung der Verlaufsuntersuchung <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT**

Das Zeitintervall zwischen Erst- und Zweituntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT war bei 34 Patienten (21,1 %) kleiner als zwölf Monate, bei 55 Patienten (39 %) größer als zwölf Monate und kleiner als 24 Monate. Bei 52 Patienten (36,9 %) war der Abstand zwischen den Untersuchungen größer als 24 Monate.

Bei der Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT zeigten sich bei der visuellen Auswertung 51 Patienten (36,2 %) als normal und 47 (33,3 %) als eindeutige Reduktion Typ 1-3. 14 Patienten (9,9 %) wurden als Andere Reduktion kategorisiert. Bei der Verlaufsuntersuchung wurden somit insgesamt 98 Patienten (56,5 %) als eindeutig normal oder mit eindeutig reduzierter Traceraufnahme bewertet. Bei den verbliebenen 43 Patienten (43,5 %) zeigten 26 (18,4 %) eine asymmetrische Aufnahme im posterioren Putamen, drei Patienten (2,1 %) eine gleichmäßige Reduktion und 14 Patienten (9,9 %) eine andere Reduktion der Traceraufnahme.

Beim direkten Vergleich zwischen der retrospektiven visuellen Auswertung der Erst- und Verlaufsuntersuchung wurde dann ermittelt, dass es bei 80 Patienten (56,7 %) keine Änderung des visuellen Scores gab. Bei 61 Patienten (43,3 %) änderte sich der visuelle Score nach der Verlaufsuntersuchung.

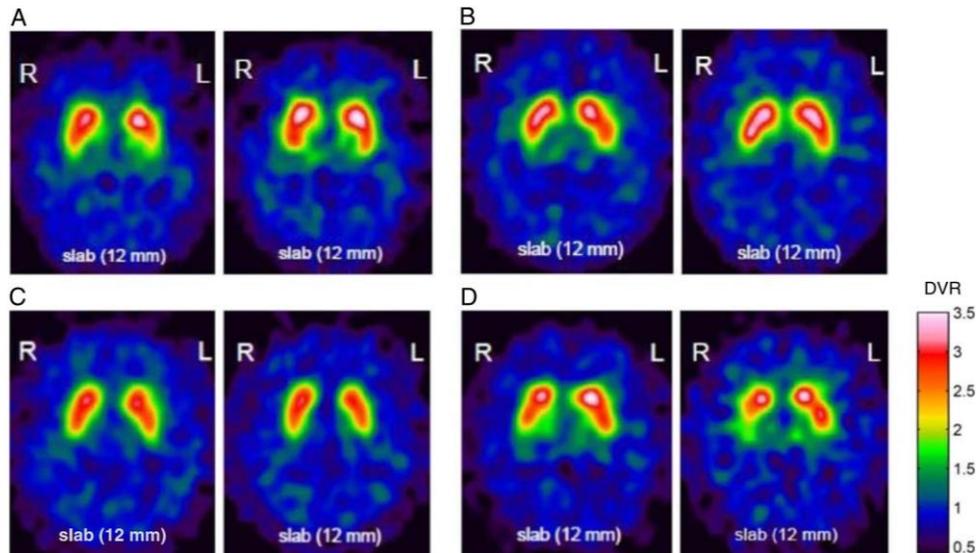


Abbildung 3: Repräsentative Beispiele der Erstuntersuchung (links) und der dazugehörigen Verlaufsuntersuchung (rechts).

Fall **A** und **B** zeigen eine milde Asymmetrie in der Erstuntersuchung und eine normale Traceraufnahme in der Verlaufsuntersuchung nach 18 (**A**) und nach 16 (**B**) Monaten. **C**: Gleichmäßige Reduktion bei Erst- und Verlaufsuntersuchung nach 48 Monaten, dieser Fall wurde als normal (keine Neurodegeneration) bewertet, da es keinen Progress gab. **D**: Milde Asymmetrie in der Erstuntersuchung und PD Reduktionstyp 1 im Verlauf nach 10 Monaten. Dieser Fall wurde als neurodegeneratives PS bewertet, da ein klarer Progress nachweisbar war. Mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc. (24)

Unter Betrachtung der Erst- und Verlaufsuntersuchung nebeneinander im direkten Vergleich wurde eine weitere finale Auswertung mit Einteilung in drei Kategorien (normal, neurodegeneratives PS oder atypische Andere) durchgeführt. Die Bewertung stimmte nicht immer mit dem visuellen Score der Verlaufsuntersuchung überein, sondern wurde in Zusammenschau beider Untersuchungen durch die Experten ermittelt. Diese ergab, dass 56 % (79) Patienten als normal bewertet wurden, 34 % (48) Patienten wurden als neurodegeneratives PS und 9,9 % (14) Patienten als atypische Andere bewertet. Vergleicht man darauf die visuellen Auswertungen der Erstuntersuchung mit Hilfe des 7-Punkte Score nach Benamer (23) mit dem finalen Score unter Betrachtung beider Untersuchungen im direkten Vergleich, lassen sich die Veränderungen in Tabelle 4 darstellen.

Tabelle 4: Retrospektive visuelle <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT Auswertung

Finaler Score als normal, neurodegeneratives PS oder Atypische Andere im Vergleich zum 7-Punkte Score der Erstuntersuchung (24)

Visueller Score Erstuntersuchung	Finaler Score			
	Normal	Neurodegeneratives PS	Atypische Andere	Gesamt
Normal	25	0	0	25
Reduktionstyp 1	0	8	0	8
Reduktionstyp 2	0	14	0	14
Reduktionstyp 3	0	11	0	11
Andere Reduktion	7	2	9	18
Milde Asymmetrie	39	10	2	51
Gleichförmige Reduktion	8	3	3	14
Gesamt	79	48	14	141

Patienten, die in der Erstuntersuchung sicher als normal bewertet wurden, blieben auch nach der Betrachtung der Verlaufsuntersuchung im finalen Score normal. Fälle, die eindeutig, dem Reduktionstyp 1-3 zugeordnet werden konnten, zeigten ebenfalls keine Veränderung in der Bewertung. Diese Patienten wurden sicher einem neurodegenerativem PS zugeordnet.

#### 4.4 Unklare <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT

Entscheidend war die Kategorisierung der Patienten in der Verlaufsuntersuchung, die in der Erstuntersuchung nicht eindeutig als normal oder eindeutig dem Reduktionstyp 1-3 zugeordnet werden konnten. Diese 65 Patienten (46,1%) wurden entweder als milde Asymmetrie oder gleichmäßige Reduktion kategorisiert und zunächst als Patienten mit unklaren Befunden zusammengefasst. Nach Zusammenschau mit der Verlaufsuntersuchung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT wurden davon 47 Patienten (72,2 %) als normal kategorisiert (Tabelle 4). Bei 13 Patienten (20 %) änderte die Verlaufsuntersuchung die Kategorisierung in neurodegeneratives PS und bei fünf Patienten (7,7 %) änderte sich die Einordnung in Atypische Reduktion (Tabelle 4).

#### **4.5 Auswertung Fragebogen in Korrelation mit retrospektiver visueller Auswertung der <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT**

Leider liegen zu den als atypische Andere kategorisierten Patienten (7,8%) mit unklaren Befunden in der Erstuntersuchung keine gültigen Antworten der Fragebögen über den klinischen Verlauf vor.

Von den gültig abgegebenen Antworten des Fragebogens zeigen von den 65 Patienten, die unklare Befunde in der Erstuntersuchung zeigten, 15 Patienten einen moderat progressiven Verlauf, bei 10 Patienten gab es keine Veränderungen und bei 5 gab es Verbesserungen. Bei den übrigen Patienten gab es keine Angaben.

Bei der Betrachtung der Angabe des klinischen Verlaufs in den Fragebögen zeigt sich, dass acht Patienten eine Verbesserung der Symptome zeigte. Von diesen Patienten waren bis auf zwei alle zuletzt als unklar eingestuft worden, jedoch sicher, dass ein PS vorliegt. Ein Patient wurde als PD definiert und bei einem Patienten gab es keine Angaben. Hinsichtlich der neurodegenerativen Differenzialdiagnosen gab es drei Fälle von ET, zwei Patienten mit nicht-neurologischer Ursache, einen unklaren Patienten und einen Patienten ohne Angaben. Betrachtet man diese Häufigkeiten könnte man klinisch eher eine nicht PS-typische Diagnose vermuten. Zieht man bei diesen Patienten die retrospektive visuelle Auswertung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT-Untersuchungen und damit den finalen Score hinzu, ergibt sich, dass alle acht Patienten als normal bewertet wurden. Zum Teil gab es in der Erstuntersuchung atypische Aufnahmemuster bei fünf Patienten. Nach finaler Betrachtung beider <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT-Auswertungen wurden alle als normal bewertet.

Bei vier Patienten zeigte sich klinisch ein starker Progress. In Hinblick auf die finale visuelle Auswertung, zeigen drei Patienten ein neurodegeneratives Bild und ein Patient einen Normalbefund, somit wurden alle sicher visuell bewertet.

31 Patienten zeigten klinisch einen moderaten Progress. In der finalen visuellen Beurteilung der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT zeigen 17 Patienten einen Normalbefund, 12 eine neurodegenerative Degeneration und zwei einen atypischen Befund.

## 5 Diskussion

Durch die Rekrutierung von Patientendaten aus drei verschiedenen nuklearmedizinischen Zentren, der Klinik für Nuklearmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg und der Nuklearmedizin im Vivantes MVZ (Medizinisches Versorgungszentrum) Friedrichshain, durch eine enge Kooperation konnte ein ausreichend großes Patientenkollektiv von 141 Patienten erreicht werden, um valide Ergebnisse zu erhalten. Es wurden Patienten ab einem Lebensalter von 40 Jahren gewählt, um repräsentativ das PS in seiner häufigsten Form, dem IPS, welches sich ab ca. 50 Jahren klinisch erstmanifestiert (1, 9), gerade zu Beginn der Erkrankung mit zu erfassen.

Bereits bei der Auswertung der ursprünglichen Befundtexte haben sich die unklaren <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT Befunde nach der Durchführung einer Verlaufsuntersuchung von 54,6 % auf 7,1 % reduziert. 92,9 % der Patienten konnten nach der Verlaufsuntersuchung sicher in normale oder eindeutig reduzierte Befunde eingeteilt werden.

Im Fokus dieser Studie standen die Patienten mit unklaren Befunden in der Erstuntersuchung. Es wurde eine retrospektive visuelle Auswertung durch die zwei erfahrenen Befunder basierend auf einem 7-Punkte-Score, der das Standardscore Schema nach Beamer (1) um „milde Asymmetrie“ und milde bis moderate „gleichmäßige Reduktion“ erweitert, durchgeführt. Diese zwei zusätzlichen Scores beschreiben zwei verschiedene Muster von striatalen FP-CIT Aufnahmen, die nicht typisch für neurodegeneratives PS im symptomatischen Stadium sind und daher mit einem gewissen Grad an Unsicherheit in Bezug auf die Interpretation als „normal“ oder „nigrostriatale Degeneration“ assoziiert sind.

Nach der retrospektiven visuellen Auswertung hatten von den 141 eingeschlossenen Patienten 65 Patienten (46,1 %) unklare Befunde in der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT Erstuntersuchung. Zieht man nun die Verlaufsuntersuchung hinzu und betrachtet die Erst- und Verlaufsuntersuchung im Vergleich wurde eine finale Auswertung durchgeführt und die Befunde der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT in normale, für neurodegeneratives PS typische oder atypische Befunde eingeteilt. Dabei wurden von den 65 Patienten 47 Patienten (73,4

%) als normal bewertet, 13 Patienten (20 %) als neurodegeneratives PS und fünf Patienten (7,7 %) als atypische Andere. Zusammenfassend wurden insgesamt 60 Patienten (92,3 %) visuell sicher als normal oder neurodegeneratives PS bewertet.

Laut den aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie beim Idiopathischen Parkinson Syndrom sollte in klinisch gut begründeten Verdachtsfällen für ein neurodegeneratives PS frühzeitig eine <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT -Untersuchung durchgeführt werden, um diese von anderen Bewegungsstörungen ohne nigrostriatale Degeneration zu unterscheiden (3). In dieser Studie zeigten Patienten mit normaler DAT-Verfügbarkeit oder typischem Reduktionsmuster der DAT (Reduktionstyp 1, 2, oder 3) in der Erstuntersuchung auch in der Verlaufsuntersuchungen keine Veränderungen in der Auswertung. Ähnliche Ergebnisse liefert eine Studie von Hauser (26). In diesen Fällen kann daher keine generelle Empfehlung für die Durchführung einer Verlaufsuntersuchung gegeben werden (24).

Die Mehrheit der Patienten ( $\geq 70$  %) mit geringem Ausmaß an Unsicherheit in der Erstuntersuchung der FP-CIT SPECT beispielsweise durch milde Links-rechts Asymmetrie oder durch gleichmäßige striatale Reduktion der DAT hatten in der Verlaufsuntersuchung normale Befunde und leiden daher nicht an einem Krankheitsbild mit nigrostriatale Degeneration. Jedoch zeigten auch bis zu 20 % der Patienten mit geringem Ausmaß an Unsicherheit in der Erstuntersuchung einen klaren Progress in der Verlaufsuntersuchung, was als ein Hinweis auf eine nigrostriatale Degeneration angesehen werden kann.

Das Auftreten von unklaren Befunden wie durch milde Links-rechts Asymmetrie oder durch gleichmäßige striatale Reduktion der DAT macht die Empfehlung einer Verlaufsuntersuchung in einigen Fällen sinnvoll. In dieser Untersuchung haben 20 % der Patienten von der Verlaufskontrolle profitiert. Dennoch sollte vorrangig die klinische Symptomatik der Patienten entscheidend darüber sein, ob eine Verlaufskontrolle notwendig ist.

Der Fragebogen sollte offen gebliebene klinische Fragen beantworten und insbesondere den klinischen Verlauf und deren Änderung nach der nuklearmedizinischen Bildgebung darstellen und als Referenz zur Bildgebung herangezogen werden. Es wurde ein Fragebogen gewählt, auf dem die überweisenden Neurologen hauptsächlich ankreuzen sollten, um das Ausfüllen zu erleichtern. Dennoch wurden nur 70 Fragebögen von 141

zurückgeschickt. Ein höheres eingeschlossenes Patientenkollektiv hätte den Anteil an ausgefüllten Fragebögen erhöht. Zum Teil wurden viele Patienten von demselben Neurologen überwiesen und es gab auch nach mehreren Anschreiben keine Rückmeldung. Grund dafür könnte unter anderem gewesen sein, dass das sorgfältige und korrekte Ausfüllen der Fragebögen für den überweisenden Neurologen zu umfangreich und zeitaufwändig war.

Bei der Bewertung des konzipierten Fragebogens wurde derjenige überweisende Neurologe als Adressat gewählt, der die Verlaufs-<sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT angefordert hatte. Insbesondere bei der Ermittlung der Verdachtsdiagnose an den verschiedenen Zeitpunkten, gab es oft unvollständige Antworten, was daran liegen könnte, dass sich der Patient nicht durchgehend in der Behandlung desselben Neurologen befunden hat. Zudem fiel auf, dass bei einigen Patienten das Datum der letzten klinischen Vorstellung vor dem Datum der Verlaufs-<sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT lag. Daher sind einige Aussagen bezüglich des längerfristigen Verlaufs nicht sicher auszuwerten. Eventuell hätte eine Kontaktierung weiterer behandelnder Kollegen noch einen zusätzlichen Informationsgewinn gebracht.

Die Rolle der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT hinsichtlich der Beurteilung des Krankheitsverlaufs nimmt immer mehr an Relevanz zu. Studien zum Krankheitsverlauf von Seibyl zeigen, dass Patienten mit immer wieder regelmäßig durchgeführten <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT Verlaufskontrollen eine signifikante Tracerreduktion um 5-11 % pro Jahr zeigten (27). Auch bezüglich des Vergleichs von Erst- und Verlaufsuntersuchung zeigt die Studie von Tolosa, dass die zweite Untersuchung bei der Diagnosestellung bei 87,5 % (7 von 8 Patienten) half, die vorher als unklar galten (8).

Schlussendlich zeigten in der retrospektiven visuellen Auswertung nur 46,1 % der eingeschlossenen Patienten unklare Befunde in der Erstuntersuchung. Das legt nahe, dass die Wiederholung der Untersuchung zu häufig durchgeführt wurde. Mögliche Ursachen schließen eine Überinterpretation von sehr kleinen Links-Rechts-Asymmetrien und Fehlinterpretation von vaskulären Läsionen als Hinweis für nigrostriatale Degeneration durch weniger erfahrene Befundverfasser ein. Vaskuläres PS zeigt in der <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT eine normale oder nur gering reduzierte Traceraufnahme, außer wenn ein Infarktareal direkt das Striatum betrifft. (15). Dies könnte der Grund für die behandelnden Neurologen gewesen sein, die Patienten zu einer

Wiederholungsuntersuchung der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT zu überweisen, da sich klinisch kein eindeutiger Progress zeigte, der typisch für eine neurodegeneratives Krankheitsbild wäre. Dies könnte auch bei der Auswertung der Fragebögen die hohe Anzahl der Patienten erklären, die eine Überweisung zu einer Verlaufskontrolle aufgrund von Zweifeln am Befund der Erstuntersuchung sowie unerwartetem klinischem Verlauf (45 %) erhalten haben. Durch intensive Schulungen der Befundung und Sensibilisierung für diese Thematik, auch durch anatomisch morphologische Bildgebung beispielsweise Magnetresonanztomografie-untersuchungen (MRT), um strukturelle Läsionen auszuschließen, sollten diese Punkte abgedeckt werden um unnötige hohe Anzahlen von falsch-positiven Interpretationen sowie Überdiagnostik zu vermeiden, was nicht nur den Nutzen  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT in der täglichen Patientenversorgung, sondern auch das Vertrauen der Neurologen in diese diagnostische Maßnahme limitieren würde (24).

## **5.1 Bewertung des Studiendesigns**

### **5.1.1 Patientenrekrutierung**

Das Zeitintervall von minimal sechs bis maximal 60 Monaten zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung wurde gewählt unter der Annahme, dass unter sechs Monaten bei neurodegenerativen PS ein zu geringer Unterschied oder Progress zur Erstuntersuchung vorliegt, der eine erneute  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT rechtfertigt. Studien zeigen, dass ein steter Abfall der striatalen DAT-Bindung mit der Dauer des PD und der Ausprägung der klinischen Symptome korreliert. Die maximale Zeitspanne von 60 Monaten wurde definiert, um eine annähernd vergleichbare Aufnahmemethode und damit verbunden bessere Vergleichbarkeit der Bilddaten zu erreichen. Entscheidend war dabei auch, dass zu allen Bilddaten digitale Rekonstruktionen vorliegen mussten.

### **5.1.2 Klinische Daten**

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen Erst- und Zweituntersuchung wurde die Indikation der jeweiligen Untersuchung eingeteilt in die Kategorien: V.a. frühe Diagnose von M. Parkinson, atypisches Parkinson Syndrom oder atypischer Verlauf. Die Kategorisierung wurde anhand der angegebenen Indikationen und Verdachtsdiagnosen durch die überweisenden Neurologen gewählt. Oft waren die klinischen Angaben der überweisenden Neurologen begrenzt.

Die Auswertung der Befunde wurde eingeteilt in eindeutig normal, unklar und eindeutig reduziert. Dies wurde gewählt, um die Befunde miteinander vergleichen zu können und die Veränderungen zwischen Erst- und Verlaufsuntersuchung besser zu bewerten.

Entscheidend bei den Befundtexten war, dass explizit erwähnt werden musste, dass eine Verlaufsuntersuchung empfohlen wird. Von Interesse wäre gewesen, was der Grund für diese Beurteilung gewesen ist. Wurde eine sicherere Einschätzung bei der Verlaufskontrolle erwartet, da der visuelle Befund schon Hinweise auf eine nigrostriatale Degeneration gab oder war der Befundverfasser hinsichtlich des visuellen Scores zu unsicher.

### **5.1.3 SPECT Akquisition und Rekonstruktion und visuelle Auswertung**

Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-SPECT wurde mit verschiedenen, standortabhängigen SPECT / CT Systemen durchgeführt und es wurden unterschiedliche Rekonstruktionsalgorithmen angewendet. Eine retrospektive Angleichung der SPECT-Bilder war nicht möglich, da die Projektionsdaten für die retrospektive Rekonstruktionen für viele Patienten nicht mehr verfügbar waren. Demzufolge konnte eine semiquantitative Analyse der striatalen DAT-Verfügbarkeit nicht durchgeführt werden, da semiquantitative Werte wie die spezifische Bindungsrate stark abhängig von der Bildakquisition und dem Rekonstruktionsprotokoll sind (24). Laut den Guidelines der Society of Nuclear Medicine gibt es keine Evidenz, ob in der klinischen Routineversorgung die Befundung durch den unerfahrenen Untersucher allein durch die visuelle, semiquantitative oder beide zusammen die besten Ergebnisse liefert (15). Daher wird geraten, dass die visuelle Auswertung im klinischen Alltag ausreichend ist. Die fehlende semiquantitative Auswertung kann demnach nicht als essentieller Mangel dieser Studie bewertet werden (24).

## **5.2 Schlussfolgerung**

Die  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT liefert bei ca. 90 % der Patienten mit klinisch unklarem Parkinson-Syndrom einen eindeutigen Befund (20). Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit eine SPECT-Verlaufsuntersuchung eine eindeutige Diagnosestellung bei den restlichen 10 % Patienten mit unklarem Befund in der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT erlaubt.

In 141 eingeschlossenen Patienten mit Verlaufs-SPECT zeigte die retrospektive visuelle Auswertung der Erstuntersuchung in über 50% der Fälle einen eindeutigen Befund, entweder eindeutig normal oder eindeutig reduziert. Die Verlaufs-SPECT änderte die

Beurteilung weder bei Normalbefund noch bei IPS-typischer Reduktion in der Erstuntersuchung. Demzufolge kann keine Empfehlung für eine Verlaufsuntersuchung bei eindeutig normalen oder IPS-typischen Befunden in der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT gegeben werden.

Der relativ hohe Anteil eindeutiger Befunde in der retrospektiven Auswertung der Erstuntersuchung sind zumindest anteilig durch Überinterpretation leichter physiologischer Variation in der  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT durch den erstbefundenden Arzt in der klinischen Routine zu erklären. Befunder sollten für dieses Problem sensibilisiert werden, um die Zahl falsch unklarer (und falsch positiver) Befunde zu verringern und damit unnötige Verlaufsuntersuchungen (und Fehldiagnosen) zu vermeiden.

In allen Fällen mit unklarem Befund in der Erstuntersuchung war nach der Verlaufsuntersuchung eine eindeutige Beurteilung möglich, sodass in diesen Fällen eine Verlaufsuntersuchung empfohlen werden kann.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17(5):427.
2. Jeffrey L. Cummings, MD, ScD, Michael J. Fine MD, Igor D. Grachev, MD, PhD, C. Rick Jarecke P, Meridith K. Johnson M, Phillip H. Kuo, MD, PhD, Joyce A. Oberdorf, Michael Rezak, MD, PhD, David E. Riley MD, Kenneth L. Schaecher, MD, FACP, CPC, and Daniel Truong MD. Effective and Efficient Diagnosis of Parkinsonism: The Role of Dopamine Transporter SPECT Imaging With Ioflupane I-123 Injection (DaTscan™ ). *Am J Manag Care* 2004; (20)::S97-S109.
3. Günther Deuschl, Wolfgang Oertel, Heinz Reichmann, Judith Dams, Richard Dodel. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Entwicklungsstufe S3 Langversion 2016 [cited 2021 Jan 8]. Available from: URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-010I\\_S3\\_Parkinson\\_Syndrome\\_Idiopathisch\\_2016-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-010I_S3_Parkinson_Syndrome_Idiopathisch_2016-06-abgelaufen.pdf).
4. Pagano G, Niccolini F, Politis M. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(4):371–5.
5. Kupsch AR, Bajaj N, Weiland F, Tartaglione A, Klutmann S, Buitendyk M, Sherwin P, Tate A, Grachev ID. Impact of DaTscan SPECT imaging on clinical management, diagnosis, confidence of diagnosis, quality of life, health resource use and safety in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes: a prospective 1-year follow-up of an open-label controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(6):620–8.
6. Buchert R, Buhmann C, Apostolova I, Meyer PT, Gallinat J. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(44):747–54.
7. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19(10):1175–82.
8. 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. *Mov Disord* 2007; 22(16):2346–51.

9. Lonneke M L de Lau, Monique M B Breteler. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology* 2006; 5(6):525–35.
10. Sadasivan S, Friedman JH. Experience with DaTscan at a tertiary referral center. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(1):42–5.
11. Kahraman D, Eggers C, Schicha H, Timmermann L, Schmidt M. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in 123I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2012; 259(2):251–60.
12. Ba F, Martin WRW. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(2):87–94.
13. Graebner AK, Tarsy D, Shih LC, Vanderhorst V, Kulkarni O, Kaplan S, Simon DK. Clinical Impact of 123I-Ioflupane SPECT (DaTscan) in a Movement Disorder Center. *Neurodegener Dis* 2017; 17(1):38–43.
14. Brigo F, Marinella A, Erro R, Tinazzi M. (1)(2)(3)IFP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014; 21(11):1369-e90.
15. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, Minoshima S, Rowe CC, Sabri O, Seibyl J, van Berckel BNM, Wanner M. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* 2012; 53(1):154–63.
16. Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, Janssen AG, Stoof JC, van Royen EA. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998; 39(11):1879–84.
17. Bartova P, Kraft O, Bernatek J, Havel M, Ressler P, Langova K, Herzig R, Skoloudik D. Transcranial sonography and (123)I-FP-CIT single photon emission computed tomography in movement disorders. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40(10):2365–71.
18. Jacques Darcourt & Jan Booij & Klaus Tatsch & Andrea Varrone & Thierry Vander Borght & Özlem L. Kapucu & Kjell Nägren & Flavio Nobili & Zuzana Walker & Koen Van

Laere. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; (37):443–50.

19. Batla A, Erro R, Stamelou M, Schneider SA, Schwingenschuh P, Ganos C, Bhatia KP. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long-term follow-up study. *Mov Disord* 2014; 29(14):1820–5.

20. Gayed I, Joseph U, Fanous M, Wan D, Schiess M, Ondo W, Won K-S. The impact of DaTscan in the diagnosis of Parkinson disease. *Clin Nucl Med* 2015; 40(5):390–3.

21. La Fuente-Fernandez R de. Role of DaTSCAN and clinical diagnosis in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(10):696–701.

22. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: From research setting to clinical practice. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(12):708–22.

23. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, Bruin K de, van Royen E, Speelman JD, Horstink MHIM, Sips HJWA, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, van der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. *Mov. Disord.* 2000; 15(3):503–10.

24. Apostolova I, Taleb DS, Lipp A, Galazky I, Kupitz D, Lange C, Makowski MR, Brenner W, Amthauer H, Plotkin M, Buchert R. Utility of Follow-up Dopamine Transporter SPECT With 123I-FP-CIT in the Diagnostic Workup of Patients With Clinically Uncertain Parkinsonian Syndrome. *Clin Nucl Med* 2017; 42(8):589–94.

25. Kuo PH, Lei HH, Avery R, Krupinski EA, Bauer A, Sherman S, McMillan N, Seibyl J, Zubal GI. Evaluation of an Objective Striatal Analysis Program for Determining Laterality in Uptake of (1)(2)(3)I-Ioflupane SPECT Images: Comparison to Clinical Symptoms and to Visual Reads. *J Nucl Med Technol* 2014; 42(2):105–8.

26. Hauser RA, Grosset DG. 123IFP-CIT (DaTscan) SPECT brain imaging in patients with suspected parkinsonian syndromes. *J Neuroimaging* 2012; 22(3):225–30.

27. Seibyl J, Jennings D, Tabamo R, Marek K. Neuroimaging trials of Parkinson's disease progression. *J Neurol* 2004; 251 Suppl 7:vII9-13.

## 7 Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Daulat Sara Taleb, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Die Wertigkeit von Verlaufsuntersuchungen der Dopamin-Transporter-Szintigrafie ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) bei Patienten mit unklarem Parkinson-Syndrom / The significance of follow-up dopamine transporter scintigraphy ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT) in patients with unclear Parkinson's syndrome 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

## 8 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Daulat Sara Taleb hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

- Ivayla Apostolova, MD, Daulat S. Taleb, MD, Axel Lipp, MD, Imke Galazky, MD, Dennis Kupitz, PhD, Catharina Lange, MSc, Marcus R. Makowski, MD, Winfried Brenner, MD, Holger Amthauer, MD, Michail Plotkin, MD, und Ralph Buchert, PhD, Utility of Follow-up Dopamine Transporter SPECT With 123I-FP-CIT in the Diagnostic Workup of Patients With Clinically Uncertain Parkinsonian Syndrome, Clinical Nuclear Medicine, 2017, 42: 589-594

Beitrag im Einzelnen: Zusammenstellung und Auswahl der Bilddaten in der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Vivantes Kliniken Berlin sowie visuelle Auswertung mithilfe zweier erfahrener Experten; Erstellung, Versand und Auswertung der Fragebögen für die Charité – Universitätsmedizin und Vivantes Kliniken Berlin, Einholen der schriftlichen Einwilligung von Patienten zur retrospektiven wissenschaftlichen Nutzung der klinischen Daten

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **9 Lebenslauf**

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

## **10 Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Brenner, Leiter der Klinik für Nuklearmedizin, bedanken, der mir die Promotion in seiner Abteilung ermöglicht hat.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Buchert, für die Idee zu dieser Dissertationsarbeit und die permanente und umfassende Unterstützung.

Einen großen Dank auch an die Klinik für Nuklearmedizin am Campus Virchow und Mitte für die freundliche Unterstützung bei der Beschaffung der notwendigen Patientendaten.

Schließlich möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und Schwester für ihre Geduld und uneingeschränkte Unterstützung bedanken.