

Evaluation der semiquantitativen Auswertung der Jod-123-FP-CIT-SPECT unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Schwächungskorrektur nach Chang

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Verena Peters

aus Viersen

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. H.-J. Biersack

2. Gutachter: Prof. Dr. U. Wüllner

Tag der Mündlichen Prüfung: 27.05.2010

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn,

Direktor: Prof. Dr. H.-J. Biersack

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1 Einleitung und Fragestellung | 5 |
| 2 Patienten und Methodik | 10 |
| 2.1 Studiendesign und Durchführung | 10 |
| 2.2 I-123-FP-CIT-SPECT, Verarbeitung der Rohdaten, Festlegung der regions of interest (ROI) | 12 |
| 2.3 Berechnung der spezifischen Bindung | 15 |
| 2.4 Erstellung eines Normkollektivs und neuer Normwerte | 16 |
| 2.5 Auswertung mittels Literaturnormwerten und eigener Normwerte | 16 |
| 2.6 Statistik | 17 |
| 3 Ergebnisse | 18 |
| 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs | 18 |
| 3.2 Darstellung der NNDE Patienten zur Erstellung des Normkollektivs | 25 |
| 3.3 Beschreibung der dem Normkollektiv zugeordneten IPS Patienten | 26 |
| 3.4 Beschreibung der dem Normkollektiv zugeordneten APS Patienten | 26 |
| 3.5 Berechnung der spezifischen Bindung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | 27 |
| 3.6 Berechnung der spezifischen Bindung ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | 28 |
| 3.7 Validierung der unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu erstellten Normwerte | 28 |
| 3.8 Validierung der ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu erstellten Normwerten | 29 |
| 3.9 Validierung der Auswertung mittels Literatur-Normwerten | 30 |
| 3.10 Gegenüberstellung der drei Patientengruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | 31 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3.11 | Gegenüberstellung der drei Patientengruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | 32 |
| 3.12 | Vergleich der Auswertung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang sowie ohne die Verwendung dieser Korrektur | 33 |
| 4 | Diskussion | 37 |
| 4.1 | Gesamtkollektiv | 37 |
| 4.2 | Klinische Diagnose des IPS | 37 |
| 4.3 | Diagnose des IPS mittels I-123-FP-CIT-SPECT | 38 |
| 4.4 | Wirtschaftlicher Aspekt der I-123-FP-CIT-SPECT | 38 |
| 4.5 | Welche Diagnose als Referenz zur semiquantitativen Auswertung? | 39 |
| 4.6 | Limitierungen der Referenz-Diagnose | 39 |
| 4.7 | Möglichkeiten der Differentialdiagnose mittels I-123-FP-CIT-SPECT | 41 |
| 4.8 | Häufigkeit der Einzeldiagnosen im Kollektiv | 43 |
| 4.9 | Normkollektiv zur Erstellung institutseigener Normwerte | 43 |
| 4.10 | Visuelle versus semiquantitative Auswertung | 44 |
| 4.11 | Notwendigkeit institutseigener Normwerte | 44 |
| 4.12 | Semiquantitative Auswertung mittels anhand eines eigenen Normkollektivs erstellter Normwerte | 45 |
| 4.13 | Problem der Datenaquisition mittels ROI-Schablonen | 46 |
| 4.14 | Ausblick: neue Software zur vollautomatischen Datenaquisierung | 46 |
| 4.15 | Einflussfaktoren auf die semiquantitative Auswertung | 47 |
| 4.16 | Schwächungskorrektur nach Chang | 47 |
| 5 | Zusammenfassung | 49 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 51 |
| 7 | Lebenslauf | 59 |

Abkürzungsverzeichnis

APS Atypisches Parkinsonsyndrom

Beta-CIT (2 beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane)

CBD Cortico-basale Degeneration

DAT Dopamintransporter

FP-CIT (N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) tropane)

IBZM [¹²³I]-3-Jodo-6-methoxybenzamin

IPS Idiopathisches Parkinsonsyndrom

LBD Lewy-Body-Demenz

MIBG ¹²³I-Methyljodbenzylguanidin

MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridin)

MSA Multisystematrophie

NNDE Nicht-Neurodegenerative Erkrankung

PSP Progressive supranukleäre Blickparese

SPECT Single-Photon-Emission-Computed-Tomography

1 Einleitung und Fragestellung

Erstmals beschrieb der englische Mediziner James Parkinson 1817 in seinem Bericht „An Essay on Shaking Palsy“ das nach ihm benannte Krankheitsbild. Parkinsonsyndrome sind definiert durch das Vorliegen einer Akinese und eines weiteren Kardinalsymptoms wie Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität. Fakultativ können sensorische, vegetative und kognitive Symptome wie Dysästhesien, Schmerzen, Störungen des Blutdrucks (meist orthostatische Hypotonie) und der Harnblasenfunktion auftreten. Häufig kommt es zur Depression (45%) (Lemke, 2008) und zu kognitiven Einbußen (Demenz in 28,6% der Fälle) (Riedel et al., 2008), die die häufig schwierige Differentialdiagnose zu Erkrankungen wie z.B. dem Morbus Alzheimer erklären. Das Parkinsonsyndrom kann bei vielen Erkrankungen auftreten. In 75% der Fälle handelt es sich um die idiopathische Form (idiopathisches Parkinsonsyndrom, IPS), die von anderen Parkinsonsyndromen aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie und damit verbundenen anderen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten abgegrenzt werden muss. Das idiopathische Parkinsonsyndrom zeichnet sich klinisch durch eine asymmetrische Symptomatik, einen langsam progredienten Verlauf, Ruhetremor, gutes Ansprechen auf L-Dopa und ein Ausbleiben von Zusatzsymptomen aus (Eggert et al., 2007). Davon zu unterscheiden sind Parkinsonsyndrome (PS) anderer Ursache, wie das seltene **familiäre Parkinsonsyndrom** (PARK 1-8, 10, 11) sowie die **symptomatischen Parkinsonsyndrome**. Hierzu zählen insbesondere das medikamenteninduzierte (durch klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalzium-Antagonisten: Cinnarizin, Flumarizin), das toxininduzierte (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan, MPTP), das metabolische (M.Wilson oder Hypoparathyreoidismus) und das vaskuläre PS. Ferner müssen **andere neurodegenerative Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik** wie Multisystematrophie (MSA), Cortico-basale Degeneration (CBD), progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und Lewy-Body-Demenz (LBD), welche sich durch eine rasche Progredienz und fehlendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie auszeichnen, abgegrenzt werden. Diese werden häufig unter dem Begriff „atypische Parkinsonsyndrome (APS)“ subsumiert. **Das idiopathische Parkinsonsyndrom** oder der „Morbus Parkinson“ ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung, in deren Verlauf es durch Verlust dopaminerger Neurone der Substantia nigra Pars compacta zu einem gestörten Zusammenspiel der komplexen Modulation von Bewegungen des extrapyramidal-motorischen Systems kommt. Die von der Substantia nigra Pars compacta ausgehenden dopaminergen Neurone sind für die normale Funktion der Basalganglien unentbehrlich. Sie ziehen zum Striatum, welches aus

Nucleus Caudatus und Putamen besteht, und modulieren die vom Kortex eintreffenden Informationen. Die Basalganglien sind vor allem für komplexe und aus eigenem Willen erfolgende Bewegungsabläufe verantwortlich (Schmidt et al., 2005).

Die Früh- und Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome allein anhand der Klinik bereitet selbst erfahrenen Spezialisten Schwierigkeiten. Nur 76% der Parkinsondiagnosen konnten pathologisch bestätigt werden (Rajput et al., 1991). Gerade hinsichtlich eines frühen Therapiebeginns, der den Progress der Krankheit durch neuroprotektiv wirkende Medikamente verlangsamen könnte (Riederer et al., 2002, Scherfler et al., 2007, Seibyl et al., 2005, Seibyl, 2008) und auch zur Vermeidung unnötiger Therapiekosten und Belastungen des Patienten ist die Früh- und Differentialdiagnose aber von großer Bedeutung. Einen wertvollen Beitrag zur Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome leistet die in dieser Arbeit untersuchte I-123-FP-CIT-SPECT. Die Darstellung der in den 90er Jahren erstmals mit Radioliganden wie FP-CIT (N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) tropane) (Neumeyer et al., 1996) markierten präsynaptischen Dopamintransporter (DAT) mittels Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT) erhielt daher einen Zuwachs an Bedeutung. Geeignete Radioliganden für den Dopamintransporter (DAT) sind Kokainanaloga wie N-(3-iodopropen-2-yl)-2betacarbomethoxy-3beta-(4-chlorophenyl)-tropan (IPT), beta-CIT (2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane) und FP-CIT (N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl) tropane).

Die SPECT ist ein diagnostisches Verfahren, welches zur Beurteilung der Funktion verschiedener Organe die Verteilung eines i.v. applizierten Radiopharmakons zeigt. Um Radio-Tracer wie Iod-123 oder Technetium-99m in ausgesuchten Körperregionen anzureichern, bindet man sie an chemische Substanzen (Radioliganden), die mit hoher Affinität an die gesuchten Rezeptoren binden (Masdeu et al., 1994). SPECT-Kameras kreisen in einem Winkel von 360 Grad um die betreffende Körperregion und detektieren mittels eines Szintillationskristalls die emittierte Strahlung. Die vom Gammaquant ausgelösten Lichtblitze werden in ihrer Position und Intensität registriert und mittels eines Rechnersystems in ein digitales Bild umgewandelt. Mittels gefilterter Rückprojektion oder iterativer Verfahren werden tomographische Bilder rekonstruiert, die visuell beurteilt werden können. Zur semiquantitativen Auswertung können Regions of interest (ROI) definiert werden. Im Falle der I-123-FP-CIT-SPECT lässt sich mit Hilfe der ROI-Technik die spezifische Bindung des Striatum bestimmen, mit deren Hilfe eine semiquantitative Auswertung gelingt. Die visuelle Beurteilung stellt bisher im klinischen Alltag eine bisweilen ausreichende, leicht durch-

zuführende Möglichkeit der Auswertung dar (Ortega Lozano et al., 2007). Im Zweifelsfall und zu wissenschaftlichen Zwecken ist jedoch zusätzlich die semiquantitative Auswertung erforderlich (Walker et al., 2007). Auch die Leitlinien zur I-123-FP-CIT-SPECT der European Association of Nuclear Medicine (EANM) fordern zwingend die semiquantitative Auswertung. Dies wurde bisher auf der Grundlage von Normalwerten aus der Literatur durchgeführt (Tatsch et al., 1999). Aufgrund unterschiedlicher Kamera-Systeme und Aquisitionsmodi ist die Übertragbarkeit solcher, häufig aus gepoolten Daten entstandener Werte allerdings limitiert, was den Wunsch nach instituts- und kameraindividuellen Normwerten aufkommen lässt.

Teil der zur Rekonstruktion und zur semiquantitativen Auswertung nötigen Weiterverarbeitung der Rohdaten ist die Schwächungskorrektur nach Chang. Hierbei werden Abbildungsfehler korrigiert, die durch die größere Schwächung derjenigen Photonen entstehen, die im Zentrum des Gehirns emittiert werden, im Vergleich zu denen, die in der Peripherie emittiert werden (Chang, 1978). Die Evaluation dieser und anderer methodischer Verbesserungen der Datenprozessierung und der semiquantitativen Auswertung ist Gegenstand aktueller Forschung und ein wichtiger Schritt zur Optimierung der I-123-FP-CIT-SPECT. Diese Untersuchung hat nicht nur zum Verständnis der Pathophysiologie des Morbus Parkinson beigetragen, sondern bietet heute eine valide Hilfe im klinischen Alltag bei der Abgrenzung von IPS zu zuweilen anspruchsvollen Differentialdiagnosen, wie dem essentiellen Tremor. Eine aktuelle Indikation ist auch die Differentialdiagnose des Morbus Alzheimer zur Lewy-Body-Demenz (Benamer TS et al., 2000, 38 McKeith et al. 2007, Walker et al., 2007, Ceravolo et al., 2004, Colloby et al., 2005, Marshall et al., 2006). Die beim IPS und anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik, wie MSA, PSP, CBD und LBD auftretende striatale Verminderung der DAT-Verfügbarkeit lässt sich mit hoher Spezifität und Sensitivität mittels der I-123-FP-CIT-SPECT nachweisen (Benamer TS et al., 2000, Ortega Lozano et al., 2007). Catafau et al. konnten 2004 anhand einer Stichprobe von 118 Patienten mit klinisch unklaren Parkinsonsyndromen zeigen, dass sich in 52% der Fälle die Diagnose nach der SPECT Untersuchung änderte.

Zur Lösung des Problems der zur semiquantitativen Auswertung nötigen fehlenden institutsspezifischen Normwerte und zur Evaluierung der Schwächungskorrektur nach Chang sind die Ziele dieser Arbeit

- a) Charakterisierung des in der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn mittels I-123-FP-CIT-SPECT untersuchten Patientenkollektivs
- b) Normalbefunde aus den 108 vorhandenen Untersuchungen zu extrahieren und anhand der neurologischen Diagnose zu verifizieren
- c) Die semiquantitative Auswertung der Normalbefunde, mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang, sowie die Erstellung eines Normkollektivs anhand der Mittelwerte und der Standardabweichung
- d) Die Normwerte anhand einer entsprechenden Anzahl gleichartig ausgewerteter Untersuchungen von IPS und APS Patienten zu validieren.
- e) Den Einfluss der Schwächungskorrektur nach Chang auf die statistische Qualität der semiquantitativen Auswertung zu evaluieren.

2 Patienten und Methodik

Berücksichtigt wurden alle Patienten, die zwischen 2000 und 2006 eine I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn erhalten hatten. Es erfolgte die Erfassung der Daten aus den entsprechenden archivierten Akten und anschließend die statistische Auswertung.

2.1 Studiendesign und Durchführung

Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Studie über Patienten, die eine I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn erhalten haben.

Die Patienten sollten folgende Kriterien erfüllen:

- Durchführung einer I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung mittels der Doppelkopf-SPECT-Kamera PICKER Prism (Fa. Picker International, Cleveland, Ohio, USA – im Folgenden „PICKER Prism“ genannt) oder der Doppelkopf-SPECT-Kamera e.cam duet der Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany, im Folgenden „e.cam“ genannt.
- Vorliegen der durch den Neurologen bestätigten zur Parkinsonsymptomatik führenden Diagnose.

Eingeschlossen wurden nur die Patienten, welche die oben genannten Kriterien erfüllten.

Die Datensuche erfolgte aus Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, der Klinik für Neurologie und der überweisenden Neurologen. Zuerst wurden alle Patienten, bei denen in der Zeit von 2000 bis 2006 eine I-123-FP-CIT-SPECT durchgeführt wurde, aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn herausgesucht. Die entsprechenden Krankenakten wurden aus den Archiven der Klinik entnommen und auf Richtigkeit kontrolliert. In der mittels der Software Excel Version 2003 der Firma Microsoft Inc., Redmond, USA erstellten Datenbank wurden folgende Patientendaten festgehalten: Identifikationscode, Geschlecht, Alter, zuweisender Neurologe oder Hausarzt, Kameraart (PICKER Prism oder e.cam), Diagnose des schriftlichen I-123-FP-CIT-SPECT Befundes, codiert in folgender Form: 0 = keine

Verminderung der Dopamintransporter, 1 = V.a. neurodegenerative Erkrankung, stärkere Verminderung rechts, 2 = V.a. neurodegenerative Erkrankung, stärkere Verminderung links, 3 = V.a. neurodegenerative Erkrankung, beidseitige Verminderung. Außerdem die Anzahl der Counts pro Region of interest (ROI) der folgenden Regionen: Ncl. Caudatus, Putamen, Striatum, Occipital je rechts und links. Patienten, bei denen nicht alle Informationen vorlagen, wurden ausgeschlossen. Die neurologische Diagnose, die ursächlich zu der Parkinsonsymptomatik führte, wurde in der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Bonn herausgesucht bzw. bei den zuweisenden Neurologen erfragt. Die aktuelle, zur Parkinsonsymptomatik führende Diagnose, welche unter Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse gestellt wurde, wurde hierbei berücksichtigt.

Die mittels der PICKER Prism angefertigten Aufnahmen wurden aus technischen Gründen lediglich visuell ausgewertet und deshalb nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen (siehe Punkt 2.3). Die mittels der e.cam erstellten Aufnahmen wurden neben der visuellen auch einer semiquantitativen Auswertung unterzogen. Die dazu verwendeten Schablonen zur Festlegung der regions of interest (ROI) sind in Größe, Form und Rotation nicht veränderbar und legen die ROI in identischer Weise fest. Nach manueller Reangulation der Schnittebenen und Verarbeitung der Rohdaten (siehe Punkt 2.2) mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang wurde die spezifische Bindung ermittelt (siehe Punkt 2.4). Aus den vorhandenen Daten der mittels der e.cam Kamera erstellten Aufnahmen extrahierten wir gesichert diagnostizierte IPS, APS und NNDE (Nicht Neurodegenerativ Erkrankte) Patienten. Diese werteten wir einmal unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang und ein weiteres Mal ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang erneut aus. Anschließend zogen wir die Daten zur statistischen Auswertung mittels der Software SPSS Version 15.0 der Firma SPSS inc., Chicago, Illinois heran.

Mittels der Daten der NNDE Patienten wurde ein institutseigenes Normkollektiv erstellt. Hierzu wurden die Mittelwerte der spezifischen Bindung rechts und links je ROI und die Standardabweichung ermittelt. Als Normgrenze gilt der Mittelwert ± 2 Standardabweichungen. Zu den NNDE Patienten wurden gesichert diagnostizierte IPS und APS Patienten nach Alter und Geschlecht zugeordnet. Die spezifische Bindung der Parkinson- und Non-Parkinsonpatienten wurde mit Normwerten aus der Literatur und im Vergleich dazu mit den mittels Normkollektiv erstellten

Normwerten jeweils mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang evaluiert, und die Signifikanz der Werte wurde eruiert.

2.2 I-123-FP-CIT-SPECT, Verarbeitung der Rohdaten, Festlegung der regions of interest (ROI)

Verarbeitung der Rohdaten

Mit der Zwei-Kopf-Gammakamera e.cam wurden Aufnahmen nach institutsinternem Standard mit folgenden in der Tabelle ersichtlichen Parametern angefertigt:

| | |
|--|-----------------|
| Kamera | Siemens e.cam |
| Kollimator | LEHR |
| Radius | 13 cm |
| Zoom | 1,23 |
| Matrix | 128 x 128 |
| Rekonstruktion | FBP |
| Filter | Butterworth 0,6 |
| Pixelgröße | ~3,89 mm |
| Die Schwächungskorrektur erfolgte mit der Methode nach Chang mit einem Schwächungskoeffizienten von 0,11/cm. | |

Tabelle 1: Technische Parameter der e.cam Zweikopf-Kamera

Die erhaltenen Rohdaten wurden in drei Schritten nach Standardvorgaben umgewandelt:

- Rekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion.
- Filterung mittels eines Glättungsfilters, 2-D Butterworth Pre-Filter mit einer Cut-Off-Frequenz von 0.6 Nyquist (0.6/cm) und einem Powerfaktor von 8; dieser Filter glättet Rauschen oder Unregelmäßigkeiten im Hintergrund und eliminiert Störfrequenzen.
- Die Verluste durch unterschiedliche Gewebsabschwächung wurden mittels der Schwächungskorrektur nach Chang ausgeglichen. Hierzu werden Schwächungen mittels einer

ellipsenförmigen Maske, die über die Schnitte gelegt wird, und mit einem bestimmten Schwächungskoeffizienten, hier = 0.11/cm, der die Zählraten je nach Abstand zum Aufnahme-erand erhöht, ausgeglichen.

Die normalisierten Rohdaten wurden manuell reanguliert, um Lageverkippen in allen drei Ebenen zu korrigieren. Die transversale Ebene wurde parallel zur AC-PC-Linie (anteriore Commissur - posteriore Commissur) festgelegt und in Schichten von 3 mm Dicke rekonstruiert. Für die semiquantitative Analyse wurden die drei transaxialen Schnitte mit der höchsten striatalen Anreicherung von I-123-FP-CIT summiert.

In dieser Arbeit wird die Auswertung mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang verglichen.

Die Datenprozessierung an der PICKER Prism erfolgte analog dem genannten Vorgehen bei der e.cam.

Festlegung der regions of interest (ROI)

Zur Auswertung der mittels der e.cam angefertigten Aufnahmen liegen standardmäßige Schablonen für Ncl. Caudatus, Putamen, Striatum und occipitale Referenzregionen vor, welche im Rahmen der Auswertung positioniert werden müssen. Die durchschnittlichen Counts pro Pixel wurden zur Ermittlung der spezifischen Bindung herangezogen.

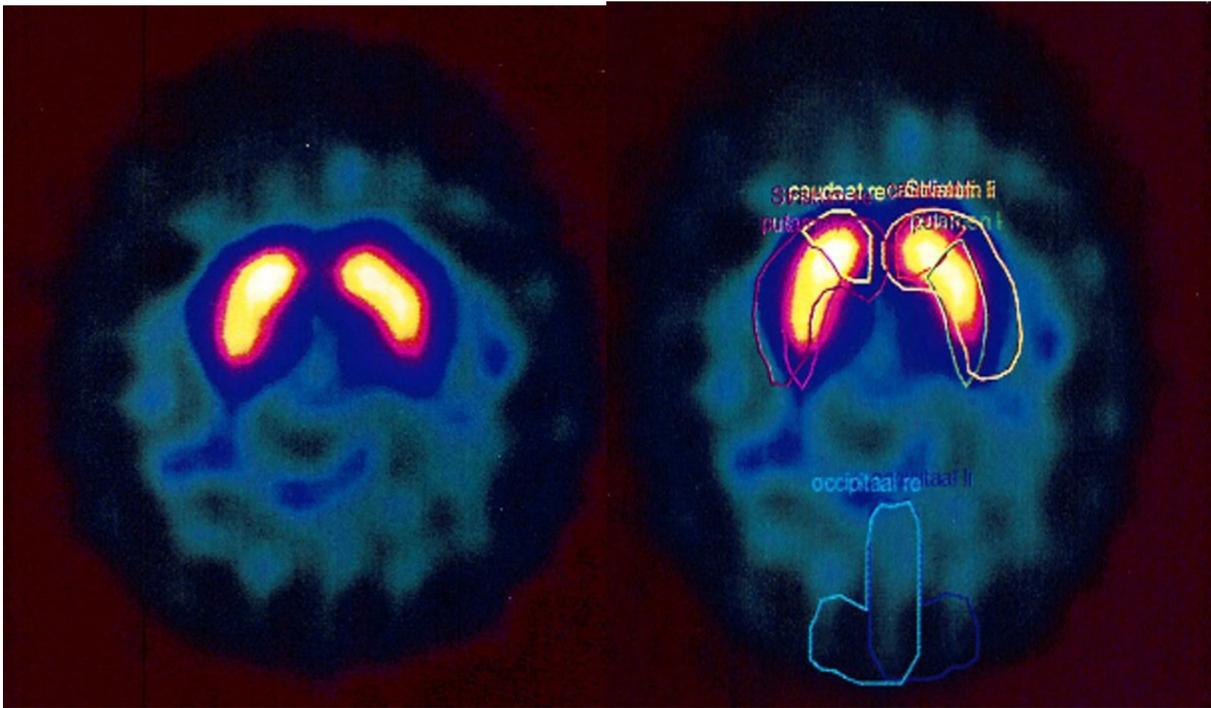


Abb. 1: Die I-123-FP-CIT-SPECT- Aufnahmen zeigen eine normale DAT- Verfügbarkeit der Basalganlien, links; Darstellung ohne ROI- Schablonen, rechts; mit positionierten ROI- Schablonen

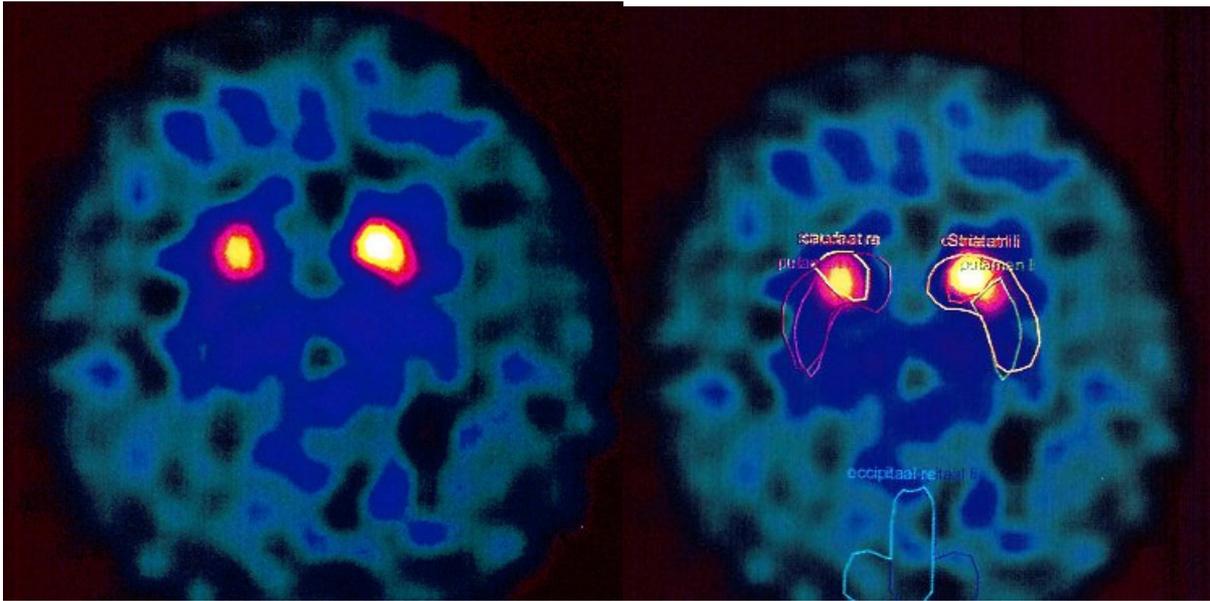


Abb. 2: I-123-FP-CIT-SPECT- Aufnahmen bei einem Patienten mit IPS. Es zeigt sich eine starke Verminderung der DAT- Verfügbarkeit der Basalganglien vor allem im Bereich des Putamens, links; Darstellung ohne ROI- Schablonen, rechts; mit positionierten ROI- Schablonen

2.3 Berechnung der spezifischen Bindung

Zur Ermittlung der spezifischen Bindung muss zunächst die unspezifische Hintergrundaktivität bestimmt werden. Dazu eignet sich im Falle der Dopamintransport (DAT) -Darstellung die occipitale Region (O), da hier die geringste Dichte an DAT im Gehirn postuliert wird. Es werden zwei regions of interest (ROI), die in ihrer Größe und Form etwa dem Striatum entsprechen, rechts und links festgelegt. Die Aktivität wird in Zählereignissen Counts/Pixel gemessen. Zur Berechnung der spezifischen Bindung werden von den mittleren registrierten Ereignissen in den zu untersuchenden Regionen die mittleren gemessenen Counts in den occipitalen Referenzregionen subtrahiert und das Ergebnis durch die mittlere Aktivität in der Referenzregion dividiert $((C-O)/O)$, $(P-O)/O)$, $(S-O)/O)$ (Koch et al., 2007). Die so gewonnen Daten können mit Normwerten verglichen werden, die mittels Normkollektiv oder Phantommessungen ermittelt oder aus der Literatur entnommen werden.

2.4 Erstellung eines Normkollektivs und neuer Normwerte

Zur Erstellung des Normkollektivs wurden aus dem Gesamtkollektiv der an der e.cam untersuchten Patienten diejenigen Patienten extrahiert, die in der neurologischen Diagnostik weder ein IPS noch eine andere neurodegenerative Erkrankung, die mit einem DAT-Verlust einhergeht, aufwiesen und die zusätzlich visuell keine Verminderung der DAT Verfügbarkeit im I-123-FP-CIT-SPECT zeigten. Die Diagnosen, die hier zur Parkinsonsymptomatik geführt hatten, wie essentieller Tremor (ET), Motoneuronerkrankungen oder auch spinocerebelläre Ataxie, ließen keine DAT-Verminderung erwarten. Aus der spezifischen Bindung ((C-O)/O), (P-O)/O), (S-O)/O)) rechts und links wurden jeweils die Mittelwerte aus beiden Werten und die Standardabweichung gebildet. Als normwertig wurde das Intervall „Mittelwert +/-2 Standardabweichung“, mit dem das Konfidenzintervall von 95% erfasst wird, definiert (Koch et al., 2007).

2.5 Auswertung mittels Literaturnormwerten und eigener Normwerte

Die Werte der spezifischen Bindung der IPS und APS Patienten wurde analog den NNDE Patienten gebildet. Die sich daraus ergebenden Werte für Ncl. Caudatus, Putamen, Striatum und der Referenzregion occipital wurden in einer Datenbank festgehalten. Zur Bewertung wurden die aus der Literatur bekannten Normwerte (Tatsch et al., 1999) und die mittels Normkollektiv neu errechneten Normwerte jeweils zum einen unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang und zum anderen ohne deren Verwendung benutzt. Pathologisch war dabei ein Wert kleiner als die untere Normgrenze, also eine Verminderung der DAT-Verfügbarkeit. Die Sensitivität und Spezifität der beiden Verfahren zur Diagnosestellung wurde ermittelt. Dabei galt die vom Neurologen für die Parkinsonsymptomatik ursächliche Diagnose als Standard.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software SPSS Version 15.0 für Windows des Herstellers SPSS inc., Chicago, Illinois. Für den Vergleich der 3 Patientengruppen (IPS, APS und NNDE Patienten) bezüglich der Messergebnisse der spezifischen Bindung der ROI für Ncl. Caudatus, Putamen und Striatum mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse verwendet. Ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied, so wurde ein Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt. Für alle statistischen Tests galt eine Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art von 5%. Die graphische Darstellung der DAT-Verfügbarkeit erfolgte mittels Box- and Whisker- Plots, wobei die Messergebnisse der spezifischen Bindung der ROI jeweils für Ncl. Caudatus, Putamen und Striatum im Vergleich mit / ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang sowie im Vergleich der drei Patientengruppen dargestellt wurden.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Gesamtkollektiv besteht aus 108 Patienten, die in der Zeit von 2000 bis 2006 eine I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Bonn erhalten haben. In folgender Tabelle sind Identifikationscode, Geschlecht, Alter, vom Neurologen bestätigte zur Parkinsonsymptomatik führende klinische Diagnose und die verwendete Kamera aufgeführt.

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|----|------------|-------|--|------------------------------------|
| 2 | m | 71 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 4 | m | 56 | V.a. idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 12 | m | 72 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 13 | m | 77 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 17 | w | 77 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 21 | w | 53 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 22 | m | 85 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 25 | m | 44 | klin. V.a. idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 28 | m | 64 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 29 | w | 66 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, Astrozytom | 1 |
| 30 | w | 64 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 31 | m | 68 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|-----------|-------------------|--------------|--|---|
| 33 | w | 74 | idiopathisches Parkinsonsyndrom V.a. medikamenteninduziert nicht bestätigt | 1 |
| 38 | m | 56 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 42 | m | 66 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, vask. Enzephalopathie | 1 |
| 44 | m | 71 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 45 | w | 69 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 46 | m | 74 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 47 | w | 76 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 48 | m | 63 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 50 | w | 66 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 52 | w | 78 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 59 | m | 62 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 62 | m | 44 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, Borreliose | 1 |
| 64 | m | 66 | Idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 65 | w | 70 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 66 | m | 72 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 70 | w | 64 | V.a. leichtes idiopathisches Parkinsonsyn., kaum Beschwerden | 1 |
| 72 | m | 62 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 74 | m | 67 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 77 | w | 66 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 79 | w | 62 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 82 | m | 64 | Idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 83 | m | 74 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, Tremor | 1 |
| 85 | w | 77 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|-----------|-------------------|--------------|---|---|
| 89 | m | 44 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 94 | m | 54 | Idiopathische Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 96 | m | 58 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 80 | w | 69 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 1 |
| 3 | m | 75 | Gangataxie, Bandscheibenvorfall | 1 |
| 6 | w | 73 | essentieller Tremor | 1 |
| 10 | m | 74 | unklare Diagnose | 1 |
| 11 | w | 41 | unklare Diagnose | 1 |
| 14 | m | 63 | essentieller Tremor | 1 |
| 15 | w | 77 | kein Parkinson, unklar, V.a. Alzheimer | 1 |
| 18 | w | 72 | Motoneuronerkrankung | 1 |
| 19 | w | 81 | medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom | 1 |
| 24 | m | 53 | MSA, MIBG unauffällig | 1 |
| 26 | m | 70 | Lewy-Body-Demenz | 1 |
| 34 | m | 71 | Tremor, neurodegenerative Ursache ausgeschlossen | 1 |
| 35 | m | 59 | MSA vom cerebellären Typ | 1 |
| 36 | m | 69 | PSP vom Parkinsontyp | 1 |
| 37 | m | 65 | fragiles X-Tremor-Ataxie-Syndrom | 1 |
| 39 | m | 74 | Cortiko-basale Degeneration, Tauopathie | 1 |
| 51 | m | 54 | unklar, V.a. MSA, neoplast. n. M. Hodgkin | 1 |
| 54 | m | 66 | MSA vom cerebellären Typ, MIBG unauffällig | 1 |
| 55 | w | 84 | unklar, neurodegenerative Ursache ausgeschlossen | 1 |
| 56 | m | 70 | Cortiko-basale Degeneration, V.a. PSP | 1 |
| 61 | w | 67 | MSA vom Parkinsontyp, Nachweis mittels IBZM vermin. Speicherung | 1 |
| 69 | m | 59 | essentieller Tremor | 1 |

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|-----------|-------------------|--------------|--|---|
| 76 | w | 75 | Normaldruckhydrozephalus | 1 |
| 78 | m | 78 | V.a. MSA, IBZM vermindert | 1 |
| 86 | m | 69 | V.a. PSP, mäßiges Ansprechen auf Medikamente, Symptome untypisch | 1 |
| 88 | w | 78 | Normaldruckhydrozephalus | 1 |
| 23 | w | 65 | Kopftremor, klin. kein Parkinson | 1 |
| 27 | m | 72 | kein Parkinson, V.a. vaskuläre Enzephalopathie | 1 |
| 32 | m | 74 | Depression, unklarer Tremor, psychogen o. medikamenteninduziert | 1 |
| 49 | w | 68 | Unklar, neurodegenerative Ursache ausgeschlossen | 1 |
| 60 | w | 70 | Depression, generalisierte Tremorerkrankung mit dystonem Kopftremor, Stimmtremor und Gangstörung, orthostatischer Tremor, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 67 | w | 52 | Depression, unklar | 1 |
| 73 | m | 75 | zerebrale Mikroangiopathie | 1 |
| 75 | m | 75 | spinocerebelläre Ataxie, spricht auf Medikamente an | 1 |
| 90 | m | 77 | V.a. atypischer Parkinson, evtl. medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom | 1 |
| 91 | m | 83 | Parkinson oder orthostatischer Tremor | 1 |
| 9 | w | 88 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 16 | w | 76 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 41 | m | 70 | idiopathischer Parkinson, spricht auf Medikamente an | 2 |
| 53 | w | 75 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 57 | w | 77 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 63 | m | 85 | idiopathischer Parkinson, spricht auf Medikamente an | 2 |

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|-----------|-------------------|--------------|---|---|
| 84 | w | 42 | Parkinsonsyndrom, MIBG unauffällig | 2 |
| 92 | m | 55 | Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 2 |
| 93 | m | 70 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 95 | w | 81 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 98 | m | 68 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 2 |
| 99 | w | 64 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 102 | m | 68 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 103 | m | 72 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 104 | w | 73 | idiopathisches Parkinsonsyndrom, spricht auf Medikamente an | 2 |
| 107 | m | 54 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 108 | w | 70 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 109 | w | 50 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 112 | m | 44 | beginnender M. Parkinson, nuklearmedizinisch bestätigt, familiäre Belastung | 2 |
| 113 | m | 70 | idiopathisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 1 | m | 78 | Normaldruckhydrozephalus | 2 |
| 5 | w | 86 | Tremor unklarer Genese, spricht auf Medikamente an | 2 |
| 8 | m | 75 | essentieller Tremor | 2 |
| 43 | m | 57 | MSA vom cerebellären Typ, MIBG unauffällig | 2 |
| 58 | w | 45 | Fusion HWK 3/4, disseminierter entzündlicher Prozess | 2 |
| 71 | m | 55 | unklar, I-123-FP-CIT-SPECT vor und nach Lithiumtherapie Studie | 2 |
| 97 | w | 79 | unklarer Tremor | 2 |
| 100 | m | 70 | medikamenteninduziertes Parkinsonsyndrom | 2 |

| ID | Geschlecht | Alter | Klinische Diagnose | Kameraart 1: e.cam 2: Picker |
|-----|------------|-------|---|------------------------------------|
| 101 | w | 73 | Lewy-Body-Krankheit mit Parkinsonsyndrom | 2 |
| 110 | w | 72 | V.a. essentiellen Tremor | 2 |
| 111 | w | 75 | V.a. familiären Tremor | 2 |
| 7 | m | 74 | fokale Dystonie, spricht nicht auf Medikamente an, Cortiko-basale Degeneration, atypisches Parkinsonsyndrom | 2 |
| 105 | w | 75 | Depression | 2 |
| 106 | m | 73 | Mikroangiopathie, Enzephalopathie | 2 |
| | | | | |

Tabelle 2: ID, Geschlecht, Alter, klinische Diagnose und Kameraart des Gesamtkollektivs von 108 Patienten

Das Kollektiv besteht aus 63 Männern und 45 Frauen im Alter von 67 +/- 10 Jahren in einer Spanne von 40-87 Jahren; die Hälfte der Patienten liegt in einem Altersbereich von 63 bis 74 Jahren. 34 Aufnahmen wurden mit der PICKER Prism-Kamera und 74 mit der e.cam-Kamera angefertigt.

Folgende Diagnosen hatten im Einzelnen zur Parkinsonsymptomatik geführt:

- 59 Patienten mit Idiopathischem Parkinsonsyndrom (25w, 34m)
- 13 Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie MSA (n=7, 1w, 6m), PSP (n=2, beide m), CBD(n=2, beide m), LBD (n=2, 1w, 1m) und
- 23 Patienten bei denen andere Krankheiten vorlagen, mit den Diagnosen
 - 4 essentieller Tremor (ET) (2m, 2w)
 - 2 orthopädische Erkrankungen, Bandscheibenvorfall (BSV), Halswirbelkörper Fusion (1m, 1w)
 - 1 Motoneuronerkrankung (1w)

- 2 medikamenteninduziertes PS (1m, 1w)
- 4 nicht weiter spezifizierter Tremor (1m,3w)
- 6 unklar, neurodegenerative Erkrankung unwahrscheinlich (3m, 3w)
- 1 fragiles X-Tremor Ataxie (1m)
- 3 Normaldruckhydrozephalus (NPH) (1m, 2w)
- 13 Patienten mit unklarer Diagnose
 - In 4 Fällen lag keine eindeutige neurologische Diagnose vor
 - In den anderen Fällen lag eine Erkrankung vor, bei der derzeit noch umstritten ist, ob eine DAT-Verminderung erwartet wird oder nicht, wie Depression (n=4, 3w, 1m) oder vaskulärer Parkinson (n=4, 1w, 3m) oder eine spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (1m) (Günther et al., 2004)

Nach Abzug der 34 mittels der PICKER Prism Kamera angefertigten Aufnahmen konnten aus dem Kollektiv von 74 e.cam Aufnahmen nach Neuauswertung mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang die Diagnosen der Patienten verifiziert werden. Die Daten wurden extrahiert und zur statistischen Auswertung herangezogen. Dabei handelte es sich um 16 Männer und 10 Frauen im Alter von 69 +/- 9,9 Jahren in einer Spanne von 40-85 Jahren. Im Einzelnen wurden folgende Patienten zur statistischen Auswertung herangezogen;

| | Anzahl | männlich | weiblich | Alter |
|-----------------|--------|----------|----------|------------|
| insgesamt e.cam | 26 | 16 | 10 | 69 +/- 9,9 |
| IPS | 9 | 5 | 4 | 70 +/-10 |
| APS | 8 | 7 | 1 | 68 +/-7 |
| NNDE | 9 | 4 | 5 | 69 +/-12 |

Tabelle 3: Anzahl, Geschlecht und Alter der zur statistischen Auswertung herangezogenen Patienten

3.2 Darstellung der NNDE Patienten zur Erstellung des Normkollektivs

Zur Erstellung eines Normkollektivs konnten letztlich 9 NNDE Patienten im Alter zwischen 40 und 84 Jahren herangezogen werden. Es handelte sich um 4 Männer und 5 Frauen im Alter von 69 +/- 12 Jahren. Folgende Diagnosen wurden vom behandelnden Neurologen als ursächlich für die Symptomatik verifiziert:

- 1 ET (m)
- 4 ohne definitive Diagnose, kein Anhalt für eine neurodegenerative Erkrankung (1m, 3w)
- 1 Motoneuronerkrankung (w)
- 1 nicht weiter spezifizierter Tremor, neurodegenerative Erkrankung unwahrscheinlich (m)
- 1 spinocerebelläre Ataxie (m)
- 1 V.a. Morbus Alzheimer (w)

3.3 Beschreibung der dem Normkollektiv zugeordneten IPS Patienten

Von den 39 der e.cam untersuchten Patienten mit IPS wurden 9 alters- und geschlechtsentsprechend dem Normkollektiv zugeordnet. Es handelte sich im Einzelnen um 5 Männer und 4 Frauen im Alter von 70 +/-10 Jahren.

| ID Normkollektiv | Geschlecht | Alter | ID IPS | Geschlecht | Alter |
|------------------|------------|-------|--------|------------|-------|
| 10 | m | 73 | 13 | m | 76 |
| 11 | w | 40 | 21 | w | 52 |
| 14 | m | 62 | 38 | m | 56 |
| 15 | w | 77 | 17 | w | 76 |
| 18 | w | 72 | 33 | w | 74 |
| 34 | m | 71 | 12 | m | 71 |
| 49 | w | 68 | 45 | w | 69 |
| 55 | w | 84 | 22 | m | 85 |
| 75 | m | 74 | 46 | m | 74 |

Tabelle 4: IPS Patienten und Normkollektivpatienten nach Alter und Geschlecht zugeordnet

3.4 Beschreibung der dem Normkollektiv zugeordneten APS Patienten

Nach der semiquantitativen Auswertung der e.cam Aufnahmen mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang konnten aus technischen Gründen nur 8 der vorhandenen 11 Aufnahmen verwertet werden. Im Einzelnen handelte es sich um Patienten mit folgenden Erkrankungen: 4 MSA (1w, 3m), 2 PSP Patienten (m), 1 CBD (m) und 1 LBD (m).

| ID Normkollektiv | Geschlecht | Alter | ID APS | Geschlecht | Alter |
|------------------|------------|-------|--------|------------|-------|
| 11 | w | 40 | 24 | m | 52 |
| 34 | m | 71 | 26 | m | 70 |
| 18 | w | 72 | 36 | m | 69 |
| 14 | m | 62 | 54 | m | 66 |
| 10 | m | 73 | 56 | m | 70 |
| 49 | w | 68 | 61 | w | 67 |
| 15 | w | 77 | 78 | m | 77 |
| 75 | m | 74 | 86 | m | 69 |

Tabelle 5: APS Patienten und Normkollektivpatienten nach Alter und Geschlecht zugeordnet

3.5 Berechnung der spezifischen Bindung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

Unter Einbeziehung der 9 NNDE Patienten, deren klinisch-neurologische Diagnosen eine normwertige I-123-FP-CIT-SPECT nahe legen, wurden folgende Normwerte anhand der Mittelwerte aus den Einzelwerten rechts und links und den Mittelwerten dieser Werte und der Addition und Subtraktion von je 2 Standardabweichungen unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu errechnet:

| Neue Normwerte | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|----------------|------------|--------------------|---------|---------|
| Ncl. Caudatus | 3,26 | +/-0,67 | 1,92 | 4,59 |
| Putamen | 3,14 | +/-0,61 | 1,91 | 4,36 |
| Striatum | 2,64 | +/-0,57 | 1,50 | 3,77 |

Tabelle 6: Mittels eigenen Normkollektivs erstellte neue Normwerte unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

3.6 Berechnung der spezifischen Bindung ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

Unter Einbeziehung der oben genannten 9 NNDE Patienten, wurden anschliessend in identischer Vorgehensweise folgende Normwerte, ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu errechnet:

| Neue Normwerte ohne Schwächungskorrektur nach Chang | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|---|------------|--------------------|---------|---------|
| Ncl. Caudatus | 2,43 | +/- 0,57 | 1,29 | 3,56 |
| Putamen | 2,46 | +/- 0,56 | 1,34 | 3,57 |
| Striatum | 1,98 | +/- 0,5 | 0,98 | 2,99 |

Tabelle 7: Mittels des eigenen Normkollektivs erstellte neue Normwerte, ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

3.7 Validierung der unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu erstellten Normwerte

Hierzu wurde die Übereinstimmung zwischen der semiquantitativen Auswertung und der klinisch-neurologischen Diagnose untersucht. Es wurden 26 Patienten in die Neubewertung der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung an der e.cam anhand der neuen Normwerte eingeschlossen. Dabei ergab sich, dass 7 von 9 IPS Patienten richtig erkannt wurden. 7 von 8 APS Patienten richtig erkannt wurden und alle 9 NNDE Patienten ebenfalls richtig erkannt wurden. IPS wurde anhand der Neuauswertung mittels des eigenen Normkollektivs mit einer Sensitivität von 0,77, APS mit einer Sensitivität von 0,875 richtig als krank erkannt. Die Spezifität lag bei 1.

| Ergebnis nach neuen Normwerten | richtig positiv | richtig negativ | falsch positiv | falsch negativ |
|--------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| IPS | 7 | 0 | 0 | 2 |
| APS | 7 | 0 | 0 | 1 |
| NNDE | 0 | 9 | 0 | 0 |

Tabelle 8: Ergebnis der Auswertung mit Hilfe der neuen, mittels des eigenen Normkollektivs erstellten Normwerte, unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

3.8 Validierung der ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang neu erstellten Normwerten

Ebenfalls wurde die Übereinstimmung zwischen der semiquantitativen Auswertung und der klinisch-neurologischen Diagnose ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang evaluiert. Die oben genannten 26 Patienten wurden in die Neubewertungen der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung an der e.cam anhand der neuen Normwerte eingeschlossen. Dabei ergab sich, dass 4 von 9 IPS Patienten, 7 von 8 APS Patienten und alle 9 NNDE Patienten richtig erkannt wurden. IPS wurde anhand der Neuauswertung mittels des eigenen Normkollektivs mit einer Sensitivität von 0,44, APS mit einer Sensitivität von 0,875 richtig als krank erkannt. Die Spezifität lag bei 1.

| Ergebnis nach Normwerten ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | richtig positiv | richtig negativ | falsch positiv | falsch negativ |
|--|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| IPS | 4 | 0 | 0 | 5 |
| APS | 7 | 0 | 0 | 1 |
| NNDE | 0 | 9 | 0 | 0 |

Tabelle 9: Ergebnis der Auswertung mit Hilfe der neuen, mittels des eigenen Normkollektivs erstellten Normwerte, ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

3.9 Validierung der Auswertung mittels Literatur-Normwerten

In der klinischen Routine wurden bisher zur semiquantitativen Auswertung aus der Literatur bekannte Standardnormwerte verwendet, siehe (Tab. 10).

| Literaturnormwerte | Mittelwert | Standardabweichung | Minimum | Maximum |
|--------------------|------------|--------------------|---------|---------|
| Caudatus | 3,64 | +/-0,265 | 3,11 | 4,17 |
| Putamen | 3,02 | +/-0,28 | 2,46 | 3,58 |
| Striatum | 3,23 | +/-0,25 | 2,73 | 3,73 |

Tabelle 10: Verwendete Literaturnormwerte

Bei der untersuchten Übereinstimmung zwischen der semiquantitativen Auswertung mit Hilfe der bisher verwendeten Literatur-Normwerte und der klinisch-neurologischen Diagnose ergab sich, dass alle 9 IPS Patienten richtig erkannt wurden, ebenso wurden alle 8 APS Patienten sowie 7 von 9 NNDE Patienten richtig erkannt. Zwei NNDE Patienten, die einen Normalbefund erwarten ließen, zeigten eine Verminderung in der I-123-FP-CIT-SPECT, wurden also falsch positiv bewertet. IPS und PAS wurden mittels der Literatur-Normwerte mit einer Sensitivität von 1 richtig erkannt, NNDE Patienten, die einen I-123-FP-CIT-SPECT-Normalbefund erwarten ließen, wurden mit einer Spezifität von 0,77 als Normalbefunde richtig erkannt.

| Ergebnis nach Literaturnormwerten | richtig positiv | richtig negativ | falsch positiv | falsch negativ |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| IPS | 9 | 0 | 0 | 0 |
| APS | 8 | 0 | 0 | 0 |
| NNDE | 0 | 7 | 2 | 0 |

Tabelle 11: Ergebnis der Auswertung mittels Literaturnormwerte

3.10 Gegenüberstellung der drei Patientengruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

Für den Vergleich der 3 Patientengruppen (IPS, APS und NNDE Patienten) bezüglich der Messergebnisse der spezifischen Bindung der ROI für Ncl. Caudatus, Putamen und Striatum unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse verwendet. Ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied, so wurde ein Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni durchgeführt. Für alle statistischen Tests galt eine Fehlerwahrscheinlichkeit erster Art von 5%. Signifikante Unterschiede ergaben sich bei folgenden Vergleichen: Werte für Ncl. Caudatus, Putamen und Striatum zwischen den IPS, APS und NNDE Patienten. Einzig bei den Werten für das Putamen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verminderung bei IPS Patienten und APS Patienten nachweisen.

| Abhängige Variable | (I) Krankheitsstatus | (J) Krankheitsstatus | Statistik | | | | |
|--------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------|-------------|------------------------|-------------|
| | | | Mittlere Differenz (I-J) | Standardfehler | Signifikanz | 95% Konfidenzintervall | |
| | | | Untergrenze | Obergrenze | Untergrenze | Obergrenze | Untergrenze |
| Caudatus | NNDE | IPS | ,867(*) | ,2699 | ,012 | ,170 | 1,563 |
| | | APS | 1,762(*) | ,2782 | ,000 | 1,044 | 2,480 |
| | IPS | NNDE | -,867(*) | ,2699 | ,012 | -1,563 | -,170 |
| | | APS | ,895(*) | ,2782 | ,011 | ,177 | 1,613 |
| | APS | NNDE | -1,762(*) | ,2782 | ,000 | -2,480 | -1,044 |
| | | IPS | -,895(*) | ,2782 | ,011 | -1,613 | -,177 |
| Putamen | NNDE | IPS | 1,556(*) | ,2727 | ,000 | ,852 | 2,260 |
| | | APS | 2,211(*) | ,2811 | ,000 | 1,486 | 2,937 |
| | IPS | NNDE | -1,556(*) | ,2727 | ,000 | -2,260 | -,852 |
| | | APS | ,656 | ,2811 | ,086 | -,070 | 1,382 |
| | APS | NNDE | -2,211(*) | ,2811 | ,000 | -2,937 | -1,486 |
| | | IPS | -,656 | ,2811 | ,086 | -1,382 | ,070 |
| Striatum | NNDE | IPS | 1,0278(*) | ,23251 | ,001 | ,4274 | 1,6281 |
| | | APS | 1,6795(*) | ,23966 | ,000 | 1,0607 | 2,2983 |
| | IPS | NNDE | -1,0278(*) | ,23251 | ,001 | -1,6281 | -,4274 |
| | | APS | ,6517(*) | ,23966 | ,037 | ,0329 | 1,2706 |
| | APS | NNDE | -1,6795(*) | ,23966 | ,000 | -2,2983 | -1,0607 |
| | | IPS | -,6517(*) | ,23966 | ,037 | -1,2706 | -,0329 |

Tabelle 12: Mehrfachvergleiche spezifische Bindung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang Test: Bonferroni Basiert auf beobachteten Mittelwerten. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe .05 signifikant.

3.11 Gegenüberstellung der drei Patientengruppen mittels einfaktorieller Varianzanalyse und Einzelgruppenvergleich mittels Post-hoc-Test nach Bonferroni ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang

Mittels der oben genannten Vorgehensweise wurden die drei Patientengruppen ebenfalls ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang verglichen. Dabei zeigten sich für die Messergebnisse der ROI für Ncl. Caudatus und Striatum kein signifikanter Unterschied zwischen den IPS und den NNDE Patienten. Der Wert für das Putamen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Verminderung bei IPS und NNDE Patienten. APS Patienten zeigten auch ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang signifikante Unterschiede in der Verminderung der DAT-Verfügbarkeit im Vergleich zu IPS und NNDE Patienten.

| Abhängige Variable | (I) Krankheitsstatus | (J) Krankheitsstatus | Mittlere Differenz (I-J) | Standardfehler | Signifikanz | 95% Konfidenzintervall | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------|-------------|------------------------|------------|
| | | | Untergrenze | Obergrenze | | Untergrenze | Obergrenze |
| Caudatus ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | NNDE | IPS | ,2111 | ,21461 | 1,000 | - ,3430 | ,7652 |
| | | APS | 1,3628(*) | ,22122 | ,000 | ,7916 | 1,9340 |
| | IPS | NNDE | -,2111 | ,21461 | 1,000 | -,7652 | ,3430 |
| | | APS | 1,1517(*) | ,22122 | ,000 | ,5805 | 1,7229 |
| | | NNDE | -1,3628(*) | ,22122 | ,000 | -1,9340 | -,7916 |
| IPS | IPS | -1,1517(*) | ,22122 | ,000 | -1,7229 | -,5805 | |
| Putamen ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | NNDE | IPS | ,9500(*) | ,24206 | ,002 | ,3250 | 1,5750 |
| | | APS | 1,8368(*) | ,24950 | ,000 | 1,1926 | 2,4810 |
| | IPS | NNDE | -,9500(*) | ,24206 | ,002 | -1,5750 | -,3250 |
| | | APS | ,8868(*) | ,24950 | ,005 | ,2426 | 1,5310 |
| | | NNDE | -1,8368(*) | ,24950 | ,000 | -2,4810 | -1,1926 |
| IPS | IPS | -,8868(*) | ,24950 | ,005 | -1,5310 | -,2426 | |
| Striatum ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang | NNDE | IPS | ,428 | ,1933 | ,111 | -,071 | ,927 |
| | | APS | 1,331(*) | ,1992 | ,000 | ,817 | 1,846 |
| | IPS | NNDE | -,428 | ,1933 | ,111 | -,927 | ,071 |
| | | APS | ,904(*) | ,1992 | ,000 | ,389 | 1,418 |
| | | NNDE | -1,331(*) | ,1992 | ,000 | -1,846 | -,817 |
| IPS | IPS | -,904(*) | ,1992 | ,000 | -1,418 | -,389 | |

Tabelle 13: Mehrfachvergleiche spezifische Bindung ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang Bonferroni Basiert auf beobachteten Mittelwerten. Die mittlere Differenz ist auf der Stufe .05 signifikant.

3.12 Vergleich der Auswertung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang sowie ohne die Verwendung dieser Korrektur

Zum Vergleich der Auswertung unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang und ohne deren Verwendung bietet sich die graphische Darstellung der DAT-Verfügbarkeit mittels Box and Whisker Plots an. Dabei werden die Messergebnisse der spezifischen Bindung der ROI jeweils für Ncl. Caudatus, Putamen und Striatum im Vergleich unter und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang, sowie im Vergleich der drei Patientengruppen dargestellt. Die Box entspricht dem Bereich in dem die mittleren 50% der Daten liegen. Dies sind die Werte zwischen dem 25%- und dem 75% Perzentil, der Median wird durch einen schwarzen Strich innerhalb der Box dargestellt. Die horizontalen Striche der Whisker außerhalb der Box zeigen das Maximum und Minimum. Etwaige Ausreißer werden mittels kleiner Kreise und extreme Werte werden mittels Stern dargestellt. Die Box gibt einen Eindruck über die Streuung der Daten. Liegen die Boxen in verschiedenen Ebenen und berühren sich nicht, sind die Werte signifikant verschieden.

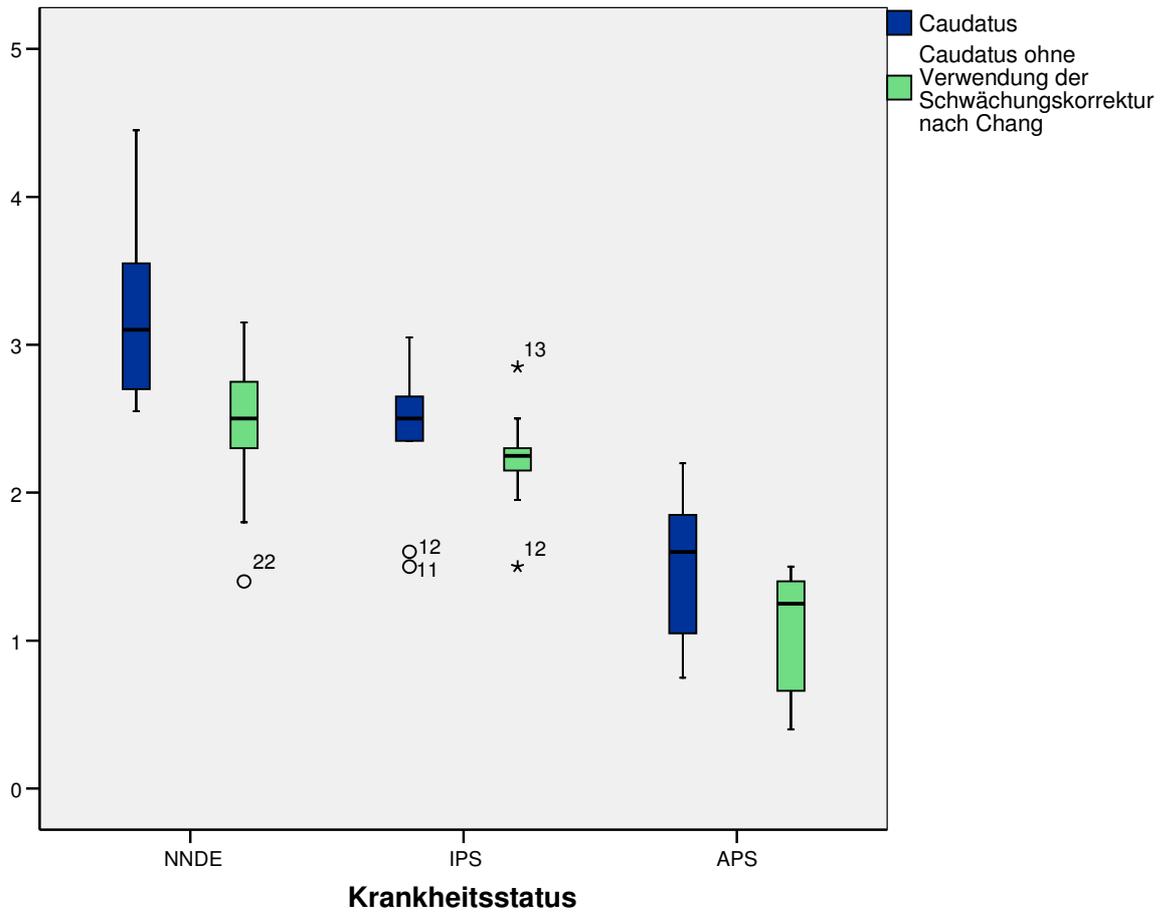


Abb. 3: Box Plot Auswertung der spezifischen Bindung im Nucl. Caudatus der drei Patientengruppen im Vergleich mit (blau) und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang (grün). In der Grafik zeigt sich, dass die DAT-Verfügbarkeit im Nucl. Caudatus der IPS Patienten und der APS Patienten im Gegensatz zur DAT-Verfügbarkeit der NNDE Patienten deutlich vermindert ist. In allen drei Patientengruppen, insbesondere aber im Vergleich der IPS und NNDE Patienten erkennt man Unterschiede in der Auswertung unter und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang.

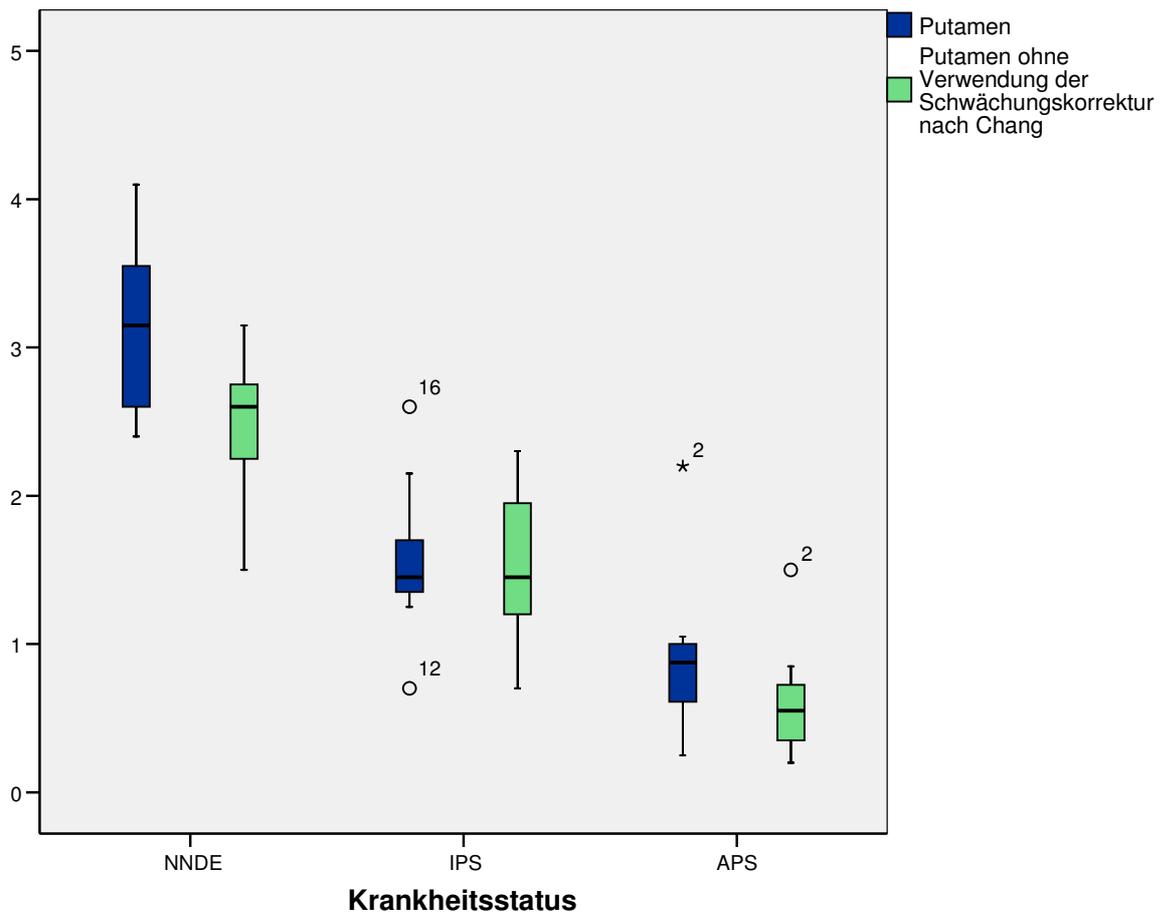


Abb. 4: Box Plot Auswertung der spezifischen Bindung im Putamen der drei Patientengruppen im Vergleich mit (blau) und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang (grün). Die im Putamen im Vergleich zum Ncl Caudatus noch stärker ausgeprägte DAT-Verminderung bei IPS- und APS-Patienten zeigt zwischen allen drei Patientengruppen signifikante Unterschiede. Ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang zeigt sich auch hier ein deutlicher Unterschied.

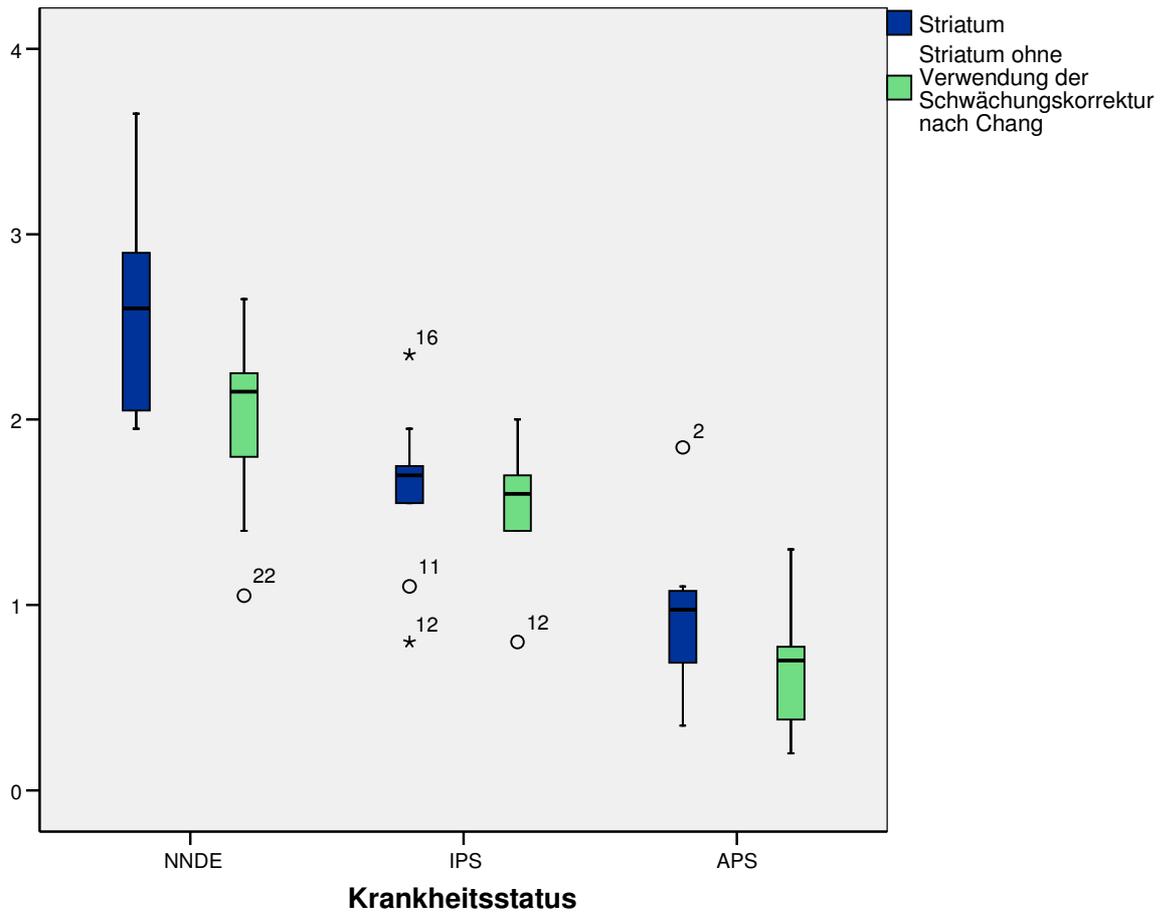


Abb. 5: Box Plot Auswertung der spezifischen Bindung im Striatum der drei Patientengruppen im Vergleich mit (blau) und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang (grün). Man erkennt in der Grafik eine verminderte DAT-Verfügbarkeit im Striatum der IPS- und verstärkt der APS-Patienten. Die Auswertung ohne Verwendung der Schwächungskorrektur bedingt in allen drei Patientengruppen veränderte Werte.

4 Diskussion

4.1 Gesamtkollektiv

Ein Hauptziel dieser Studie war es, das Gesamtkollektiv der Patienten, die eine I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung in der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn erhalten haben, zu erfassen und zu charakterisieren. Weiterhin sollte ein Normalkollektiv zusammengestellt werden, mit dessen Hilfe Normalwerte für die semiquantitative Auswertung erstellt werden sollten. Ferner sollte der Einfluss der Schwächungskorrektur nach Chang auf die semiquantitative Auswertung evaluiert werden.

4.2 Klinische Diagnose des IPS

Die Diagnose der Parkinsonsyndrome allein anhand der Klinik bereitet selbst erfahrenen Spezialisten Schwierigkeiten. In der Literatur wird von einer Sensitivität von über 90% bei der Diagnosestellung durch erfahrene Spezialisten für Bewegungsstörungen, und von 50-75% bei Allgemeinärzten gesprochen (Hughes et al., 2002; Hughes et al., 1992b; Meara et al., 1999; Schrag et al., 2002). Durch die Verwendung von selektierenden Diagnosekriterien wie asymmetrischer Beginn und kein Vorliegen atypischer Symptome konnte die Sensitivität von 76% auf 93% erhöht werden. Diese Verbesserung geht aber auf Kosten der mittels dieser Methode fälschlicherweise nicht diagnostizierten, aber pathologisch bestätigten Parkinsonpatienten, die 32% der Fälle ausmachen (Hughes et al., 1992b). Schrag et al. konnten 2002 feststellen, dass 15% der Parkinsonpatienten nicht die Diagnosekriterien erfüllen, und dass 19% der Patienten, welche die Kriterien erfüllen, nicht als Parkinsonpatienten diagnostiziert worden waren. Auch Meara et al. bestätigten 1999 die Problematik der klinischen Diagnosestellung und empfehlen das Hinzuziehen eines erfahrenen Spezialisten.

4.3 Diagnose des IPS mittels I-123-FP-CIT-SPECT

Die I-123-FP-CIT-SPECT kann eine entscheidende Hilfe zusätzlich zur klinischen Diagnostik leisten. Die bei dem IPS auftretende striatale Verminderung der DAT-Verfügbarkeit lässt sich mit hoher Spezifität und Sensitivität mittels I-123-FP-CIT-SPECT nachweisen (Benamer TS et al., 2000). Auch die Reproduzierbarkeit Test/Retest ist gegeben (Seibyl et al., 1997). Die Höhe der DAT Verfügbarkeit korreliert mit der Schwere der Erkrankung und exponentiell mit der Dauer der Erkrankung (Schwarz et al., 2004); die jährliche DAT Abnahme beträgt bei IPS Patienten 6-11%, im Gegensatz dazu bei Gesunden 0,8%/Jahr, was eine Verlaufsbeobachtung ermöglicht. Marshall et al. postulierten 2006 in einer Studie, dass bei 4-14% der Patienten mit klinischer Parkinsondiagnose die Diagnose durch einen normwertigen I-123-FP-CIT-SPECT-Befund in Frage gestellt werden musste.

4.4 Wirtschaftlicher Aspekt der I-123-FP-CIT-SPECT

Die immer vielfältiger werdende technische Verbesserung der Auswertung und die damit verbundene erhöhte Sicherheit der Diagnostik ist gerade in Hinblick auf vermeidbare Fehl- und Spät Diagnosen, die in Zeiten finanzieller Knappheit der Ressourcen unbedingt vermieden werden sollten, von großer Relevanz und erfordert einen zuverlässigen, an heutigen wissenschaftlichen Erkenntnissen orientierten Standard. Beim IPS handelt es sich um eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland, die Prävalenz liegt bei 100-200/100000 und steigt mit dem Alter (bei 65jährigen liegt sie bei 1800/100000), daher ist aufgrund der sich verändernden Altersstruktur in Zukunft mit einer noch höheren Prävalenz zu rechnen. Schon vor Beginn motorischer Symptome und auch bei klinisch noch einseitigen Symptomen lässt sich eine DAT-Verminderung nachweisen; daher ist bei Verdacht auf IPS, z.B. bei familiärer Belastung, genetischer Veranlagung oder ersten Frühsymptomen, eine Frühdiagnose möglich (Scherfler et al., 2007, Marek et al., 1996). Da das Auftreten von Spätkomplikationen einen großen Teil der Krankheitskosten und Morbidität ausmacht, muss ein mögliches Aufhalten der Progredienz durch frühzeitige adäquate Therapie Ziel sein, gerade weil es sich bei dem IPS um eine unheilbare Erkrankung handelt, bei der darüber hinaus eine Wirkungsfluktuation der medikamentösen Therapie beobachtet wird. In einer Kostenanalyse von Keller et al. zeigte sich, dass die Medikamentenkosten mit 87% den größten Anteil der direkten Kosten der Therapie von durchschnittlich 591,05 Euro pro Monat

ausmachen. In die Gesamtkosten spielen auch die klinisch falsch positiv diagnostizierten Fälle (20%) mit ein. Im Kontext des schweren Eingriffes in die Lebensplanung bei einer solchen Diagnosestellung für den Einzelnen, und im Hinblick auf die o. g. Kosten pro Monat und Patient, erweist sich die SPECT-Untersuchung daher bereits im Laufe eines Behandlungsjahres als ökonomisch sinnvoll.

4.5 Welche Diagnose als Referenz zur semiquantitativen Auswertung?

Zur Evaluation der I-123-FP-CIT-SPECT sowie zur Erstellung eines Normkollektivs war eine Referenzdiagnose nötig. In der Literatur wird die klinische Diagnose als Standard zur Evaluation der I-123-FP-CIT-SPECT genutzt (Weiner WJ, 2008). Wir entschieden uns dazu, die zum Studienzeitpunkt aktuelle, unter Zusammenschluss aller Untersuchungsergebnisse vom Neurologen oder einem anderen weiterbehandelnden Arzt gestellte, zur Parkinsonsymptomatik führende Diagnose als Referenz zu werten.

4.6 Limitierungen der Referenz-Diagnose

Die aktuelle zum Zeitpunkt der Studie gestellte Diagnose wurde gewählt. Evtl. Änderungen der Diagnose – sei es bedingt durch neu aufgetretene Symptome im Krankheitsverlauf oder auch durch den I-123-FP-CIT-SPECT-Befund – konnten nicht erfasst werden. Da die behandelnden Ärzte keine einheitlichen Diagnosekriterien zu bestimmten Zeiten im Krankheitsverlauf zu verwenden pflegten, war es unmöglich, durchgängig Diagnosen zu verschiedenen Zeitpunkten zu ermitteln. Interessant wäre es gewesen, den Ausschluss der Differentialdiagnosen im Verlauf der Erkrankung und insbesondere durch die I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung nachzuvollziehen, was aber leider aufgrund der oben genannten Probleme nicht möglich war.

In einigen Fällen bleibt die Diagnose selbst unter Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse sowohl der klinischen als auch der I-123-FP-CIT-SPECT, vorerst unklar. Grund hierfür war einerseits das Vorliegen von Erkrankungen, bei denen wissenschaftlich umstritten ist, ob eine DAT-Verminderung erwartet wird, wie Depression oder Vaskulärer Parkinson.

Die DAT Verfügbarkeit wird in einigen Arbeiten bei einer Depression als reduziert beschrieben (Meyer et al., 2001, Neumeister et al., 2001), andere Untersuchungen zeigten aber teils sogar eine vermehrte DAT Affinität bei Depressiven im Gegensatz zu Gesunden (Brunswick et al., 2003, Newberg et al., 2007, Amsterdam et al., 2007).

In einem Fall (m) lag eine spinocerebelläre Ataxie Typ 6 vor. Bei Typ 2,3,17 ist eine DAT-Verminderung beschrieben, nicht aber bei Typ 6 (Günther et al., 2004).

Andererseits besteht teilweise die bereits oben beschriebene Schwierigkeit der klinischen Diagnosefindung, so dass in einigen Fällen keine klinische Referenzdiagnose vorlag. In 4 Fällen konnte der weiterbehandelnde Neurologe oder andere Arzt selbst unter Berücksichtigung aller Untersuchungsergebnisse sich noch nicht auf eine Diagnose festlegen. Zugrunde liegende mögliche Differentialdiagnosen waren in diesen Fällen: ein Tremor bei dem eine neurodegenerative Erkrankung nicht auszuschließen war (1w), ein atypisches Parkinsonsyndrom, welches auch medikamenteninduziert sein könnte (1m), ein Parkinsonsyndrom oder Orthostathischer Tremor (1w) und CBD in der Differentialdiagnose zu Dystonie (1m). Ein medikamenteninduziertes PS geht nicht mit einer DAT-Verminderung einher (Tolosa et al., 2003). Auch bei der Dopa-responsiven Dystonie ist keine Änderung der DAT-Verfügbarkeit im Vergleich mit gesunden Kontrollen beschrieben (Jeon et al., 1998). Trotz dieser Hinweise, die mittels der I-123-FP-CIT-SPECT gefunden werden konnten, konnte der behandelnde Arzt sich auf keine Diagnose festlegen und plante weitere Untersuchungen, wie z.B. Test auf Ansprechen auf Medikamente.

Die bestätigende Diagnose des IPS kann nur pathologisch gestellt werden. Die Aussagekraft unserer Studie wäre mittels einer neuropathologischen post mortem Bestätigung der Diagnose noch zu verbessern gewesen. Da uns keine Befunde des Pathologen vorlagen, muss – wie auch in der Literatur – als generell anerkannt geltende Methode von der in der Zusammenschau der Untersuchungsergebnisse gestellten klinischen Diagnose ausgegangen werden (Eggert et al., 2007, Dethy et al., 2008)..

4.7 Möglichkeiten der Differentialdiagnose mittels I-123-FP-CIT-SPECT

In der Evaluation der I-123-FP-CIT-SPECT gelten heute die Differentialdiagnostik dopaminerg neurodegenerativer Erkrankungen in Unterscheidung zu nicht-dopaminerg-neurodegenerativen Erkrankungen als evident, insbesondere die Differentialdiagnose Essentieller Tremor (ET) vs. Idiopathisches Parkinsonsyndrom und ferner die Differentialdiagnose Morbus Alzheimer vs. Lewy-Body-Demenz (Walker et al., 2007, Ceravolo et al., 2004, Colloby et al., 2005, Benamer TS et al., 2000).

Im Gesamtkollektiv unserer Studie konnte in 23 Fällen eine dopaminerg neurodegenerative Erkrankung ausgeschlossen werden. Die I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung leistet hier einen entscheidenden Beitrag zur Diagnosefindung. Die Abgrenzung eines IPS von einem ET ohne dopaminerge Neurodegeneration gelingt mittels I-123-FP-CIT-SPECT mit 97%iger Sicherheit (Benamer et al., 2000). Marshall et al. konnten 2006 in einer Follow-Up-Studie 2,4 Jahre nach Erhebung eines normwertigen I-123-FP-CIT-SPECT-Befundes die Richtigkeit der Diagnose in 97% der Fälle bestätigen. Auch andere oder atypische Tremorsyndrome lassen sich abgrenzen (Künstler et al., 2000). Von den Patienten, bei denen in unserer Untersuchung eine neurodegenerative Erkrankung ausgeschlossen werden konnte, hatte in 4 Fällen essentieller Tremor und in weiteren 4 Fällen nicht weiter spezifizierter Tremor zur Parkinsonsymptomatik geführt. Ursächlich für die Parkinsonsymptomatik in den übrigen Fällen waren die folgenden Diagnosen: Normaldruckhydrozephalus (NPH), orthopädische Erkrankungen wie Bandscheibenvorfall oder Halswirbelkörperperfusion, Motoneuronenerkrankung, medikamenteninduziertes PS und fragile X-Tremor Ataxie. In der Literatur wird keine Verminderung der DAT-Verfügbarkeit bei Vorliegen eines Normaldruckhydrozephalus beschrieben (Hesse et al., 2007, Ouchi et al., 2007). Ein Zusammenhang der anderen genannten Erkrankungen mit einer DAT-Verminderung ist nicht beschrieben. Im klinischen Alltag erwies sich die I-123-FP-CIT-SPECT als Methode der Wahl zur Abgrenzung eines dopaminerg-neurodegenerativ bedingten PS zu nicht-dopaminerg-neurodegenerativ bedingten Erkrankungen und Tremorsyndromen (Hesse et al. 2005).

Probleme bereitet die Differentialdiagnose der neurodegenerativen Erkrankungen mit DAT-Verminderung wie MSA, PSP, CBD und LBD zum IPS. Allein anhand der I-123-FP-CIT-SPECT wird die Differentialdiagnose nicht empfohlen, kann aber Hinweise geben (Hesse et al., 2007).

Bei der MSA und PSP zeigt sich im I-123-FP-CIT-SPECT im Vergleich zum IPS eine symmetrische, das ganze Striatum betreffende Abnahme der Dopamintransporter (Im et al., 2006, Varrone et al., 2001). Es liegen aber auch Studien vor, die keinen Unterschied zum IPS feststellen können (Hesse et al., 2006) und in denen die DAT Verminderung auch bei MSA und PSP asymmetrisch ist (Hozumi et al., 2004). Daher lässt sich allein mittels I-123-FP-CIT-SPECT sowohl eine MSA als auch eine PSP nicht vom IPS unterscheiden. Der DAT Verlust erfolgt bei MSA und PSP schneller (15%/Jahr) als bei IPS (Pirker et al., 2002), was bei einer Verlaufskontrolle Hinweis geben könnte. Auch bei der CBD ist die DAT Verfügbarkeit im Gegensatz zum IPS in Ncl.Caudatus und Putamen gleichmäßig reduziert (Klaffke et al 2006). Durch die DAT Verminderung lässt sich die CBD von anderen Demenzformen wie fronto-temporaler Demenz und Morbus Alzheimer unterscheiden. Es kann aber auch trotz negativem DAT Befund eine CBD vorliegen (Walker et al., 2007). Zusammenfassend ist festzustellen, dass die I-123-FP-CIT-SPECT bisher keine eindeutige Hilfe in der Unterscheidung der verschiedenen dopaminerg-neurodegenerativen Erkrankungen liefert, wohl aber in der Unterscheidung zu nicht-dopaminerg-neurodegenerativen Erkrankungen wie dem essentiellen Tremor oder nicht dopaminerg-neurodegenerativen Demenzsyndromen wie dem Morbus Alzheimer. In unserem Institut sowie in der Literatur wird zur weiteren Differentialdiagnostik z.B. die IBZM-SPECT oder die myokardiale MIBG-Szintigraphie empfohlen (Hesse et al., 2007, Braune et al., 2000).

Die nosologische Trennung zwischen Lewy Body Demenz (LBD) und dem IPS mit Demenz wird laut Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zunehmend angezweifelt. Trotz kontroverser Diskussion gelten bis heute die 1996 nach der Internationalen Konsensuskonferenz von McKeith et al. publizierten Diagnosekriterien (Eggert et al., 2007). Bei der LBD kommt es zu einem Auftreten eines Parkinson-Syndroms schon zu Beginn, erst im Verlauf oder gar nicht. Als Unterscheidungskriterium gilt die 1-Jahres-Regel, nach der Fälle, in denen die Demenz mehr als ein Jahr nach dem Parkinson-Syndrom auftritt, unter „Morbus Parkinson mit Demenz“ klassifiziert werden. Beide Erkrankungen weisen Veränderungen in der I-123-FP-CIT-SPECT auf (Mc Keith et al., 2007). Die DAT Verminderung ist bei LBD mehr symmetrisch (Walker et al., 2004). Ob es einen Unterschied in der I-123-FP-CIT-SPECT der LBD zum IPS gibt, ist nicht klar (O'Brien et al., 2004, Ransmayr et al., 2001). Die Differentialdiagnose zum Morbus Alzheimer gelingt jedoch ohne Probleme, da hier keine wesentliche DAT Verminderung vorliegt, und eignet

sich gut zu Differentialdiagnose demenzieller Syndrome (McKeith et al 2007, Punhal Riobóo et al., 2007, Walker et al., 2007).

4.8 Häufigkeit der Einzeldiagnosen im Kollektiv

Die Häufigkeit der Diagnosen wurde im Zusammenhang mit Geschlecht und Alter der Patienten erfasst. Die Anzahl von 108 Patienten lässt eine Orientierung der Verteilung der Diagnosen zu. In 59 Fällen wurde ein IPS und in 13 Fällen eine andere neurodegenerative Erkrankung wie MSA (n=7), PSP (n=2), CBD (n=2) oder LBD (n=2) verifiziert. Beim Idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) handelt es sich um eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 100-200/100 000 Einwohnern in Deutschland (Eggert et al., 2005). Auch im hier evaluierten Patientenkollektiv zeigte sich häufig ein IPS; bei 59 der 108 Patienten konnte ein idiopathisches Parkinsonsyndrom verifiziert werden. Andere neurodegenerative Erkrankungen wie z.B. MSA (4,4/100 000), hier: (n=7), und PSP (6-7/100 000), hier: (n=2) waren deutlich seltener. Somit spiegelte das Patientenkollektiv eine ähnliche Verteilung der Diagnosehäufigkeiten wieder. Hierzu muss erwähnt werden dass es sich bei unserem Kollektiv ja um ausgewählte Patienten, bei denen aufgrund einer Parkinsonsymptomatik eine I-123-FP-CIT-SPECT Untersuchung angeraten wurde, handelt und das Kollektiv daher nicht mit der Allgemeinbevölkerung verglichen werden kann. Trotzdem zeigt sich auch hier eine ähnliche Verteilung.

4.9 Normkollektiv zur Erstellung institutseigener Normwerte

Zur statistischen Evaluation der semiquantitativen Auswertung im Vergleich unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang und ohne diese wurden aus folgenden Gründen 26 Patienten herangezogen. Es wurden zwei Kamerasysteme verwendet; Kamera PICKER Prism Fa. Picker International, Cleveland, Ohio, USA oder Doppelkopf-SPECT-Kamera e.cam der Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. Die mittels der Picker Prism Kamera erhaltenen Aufnahmen konnten nicht statistisch evaluiert werden, da die ROI manuell mittels eines Cursors anhand eines anatomischen Atlas eingezeichnet wurden und somit keine untersucherunabhängigen, vergleich- und wiederholbaren Ergebnisse, die sich zur statistischen Auswertung eignen, erzielt werden konnten. Auch in der Literatur wird die Aussagekraft der manuellen Auswertever-

fahren als eingeschränkt eingeschätzt (Radau et al., 2002). Somit konnte das Normkollektiv lediglich für die mittels der e.cam Kamera angefertigten Untersuchungen angelegt werden. Dieses Vorgehen ist auch insofern sinnvoll als dass zur Aquisition der den I-123-FP-CIT-SPECT Aufnahmen später nur noch dieses Auswertesystem eingesetzt wird.

4.10 Visuelle versus semiquantitative Auswertung

Die visuelle Beurteilung ist ein wichtiger Teil der orientierenden Analyse der Aufnahmen. Genauer und zur statistischen Evaluation geeignet ist die semiquantitative Auswertung mittels regions of interest (ROI), welche Laruelle et al. 1993 beschrieben. Sie belegt die DAT Verminderung bei neurodegenerativen Erkrankungen (Benamer et al., 2000). Mit hoher Spezifität (95%) und Sensivität (90%) lässt sich die Diagnose eines dopaminerg-neurodegenerativ bedingten Parkinsonsyndroms stellen (Ortega Lozano et al., 2007). Der intra- und interpersonelle untersucherspezifische Fehler bei Wiederholung der semiquantitativen Auswertung ist gering; die Sensitivität der IPS-Diagnose verringerte sich von 97% auf 95%, die Spezifität der ET-Diagnose von 100% auf 93% (Benamer et al., 2000). Im Zweifelsfall und zu wissenschaftlichen Zwecken, um Ergebnisse zu erzielen, die einer untersucherunabhängigen Wiederholung statistisch standhalten können, ist eine semiquantitative Auswertung nötig (Tatsch et al., 2002, Linke et al., 2000). Daher schlossen wir in dieser Studie zur wissenschaftlichen Evaluation der Auswertung nur die semiquantitativ ausgewerteten Ergebnisse der mittels der e.cam Kamera angefertigten Aufnahmen ein.

4.11 Notwendigkeit institutseigener Normwerte

Der Stellenwert der Untersuchung in der Differentialdiagnostik der verschiedenen neurodegenerativen Parkinsonsyndrome und die technische Auswertung ist aufgrund des Fehlens einheitlicher Normwerte, die unabhängig von Kamera, Auswerteverfahren und Untersucher verwendet werden können, nach derzeitiger Literatur nicht gesichert. Die bestehenden Normwerte basieren auf gepoolten Daten einer begrenzten Anzahl von Patienten bei denen die Aufnahmen mit verschiedenen Kamerasystemen angefertigt wurden. Da die Kameras technisch deutlich differieren und die Aquisitionsprotokolle unterschiedlich gestaltet sind, besteht der Bedarf an klinikseigenen kameraspezifischen Normwerten. Die in diese Studie einbezogenen 26 Patienten, bei denen ein IPS,

ein APS oder NNDE vorlag wurden zuerst anhand von aus der Literatur entnommenen Normwerten ausgewertet (Tatsch et al., 1999). Hierbei zeigte sich eine Sensitivität von 1 und eine Spezifität von 0,77. Zwei der 9 klinisch verifizierten nicht neurodegenerativ erkrankten Non-Parkinsonpatienten zeigten eine Verminderung der DAT-Verfügbarkeit und waren demnach falsch negativ. Dies lässt vermuten, dass die Literaturnormwerte evtl. nicht adäquat für die hier verwendete Kamera und Datenaquisition und -auswertung sind.

4.12 Semiquantitative Auswertung mittels anhand eines eigenen Normkollektivs erstellter Normwerte

Zur Evaluation wurden anhand des eigenen Normkollektivs nach bekanntem Standard mittels Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen Normwerte erstellt. Anhand eines eigenen Normkollektivs erstellte Normwerte sollen die Auswertung optimieren und sie inter- und intrauntersucherunabhängig, vergleich- und wiederholbar machen. Sie stellen so einen wichtigen Schritt in der Qualitätssicherung dar. In der hier durchgeführten Untersuchung ergaben sich vergleichsweise hohe Standardabweichungen, welche dadurch bedingt sein könnten, dass evtl. Ausreißer (in zwei Fällen zeigten sich verringerte Werte) aufgrund der geringen Anzahl der NNDE Patienten nur eingeschränkt eliminiert werden konnten. Da zur statistisch korrekten Auswertung ein Konfidenzintervall von Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen verwendet werden muss, zeigen die so erhaltenen Normwerte ein größeres Normwertintervall als die Literaturnormwerte (Koch et al., 2007). Die so gewonnen Ergebnisse zeigten eine geringere Sensitivität (Literaturnormwerte: 1, neue Normwerte IPS: 0,77, APS: 0,875) und eine größere Spezifität (Literaturnormwerte: 0,77, neue Normwerte: 1). Dies ist durch das erwähnte weite Konfidenzintervall und die geringe Anzahl der Patienten bedingt und könnte durch weitere groß angelegte Studien verbessert werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass das gleiche Kamerasystem mit den gleichen technischen Einstellungen (siehe Methodik, Punkt 2.2) unter Verwendung identischer ROI und der Schwächungskorrektur nach Chang Voraussetzung sein müssen. Interessant ist das noch ausstehende Ergebnis einer aktuellen Studie der European Association of Nuclear Medicine (EANM). Dort wurde vor einigen Monaten ein Projekt zur Erstellung und Evaluierung einer Normal-Datenbasis begonnen, in dem die Daten von insgesamt 15 Kliniken aus 10 EU-Ländern anhand von mehr als 150 nicht dopaminerg-neurodegenerativ erkrankter Personen evaluiert werden.

4.13 Problem der Datenaquisition mittels ROI-Schablonen

Die bei dem Kamerasystem e.cam verwendeten festgelegten ROI, die in Form und Größe unveränderlich sind, vermeiden den untersucherabhängigen Fehler durch manuelle Einzeichnung der ROI und machen die Untersuchung somit wiederhol- und vergleichbar. Ein Problem dieser Methode ist, dass keine Rücksicht auf anatomisch gegebene Unterschiede der Patientengehirne genommen werden kann. Für kleine Gehirne sind die ROI unter Umständen zu groß und für große zu klein. Als problematisch stellte sich insbesondere die ROI für das Striatum heraus, die größer als die Summe der Einzel-ROI für Putamen und Ncl. Caudatus war. Somit fiel der Wert für das Striatum niedriger aus als der größengewichtete Mittelwert. Eine Verbesserung könnte durch erneute Festlegung der ROI anhand einer entsprechend großen Anzahl von vorhergehenden CT oder MRT Aufnahmen mittels genauer Ausmessung der Form und Größe der anatomischen Strukturen und Errechnung der Mittelwerte, evtl. auch mittels der Gesamtgehirngröße angepassten verschiedenen ROI erlangt werden. Hierzu sind weitere Studien nötig. Eine andere heute mögliche Option ist die standardmäßige vorhergehende CT oder MRT Aufnahme eines jeden Patienten, sowie eine Fusion dieser Aufnahmen mit den I-123-FP-CIT-SPECT Aufnahmen. Damit können auch fehlende morphologische Informationen, die besonders bei pathologischen Befunden durch z.B. vaskuläre Erkrankungen interessant wären, ergänzt werden (Hesse et al., 2006). Dagegen sprechen erhöhte Kosten sowie eine weitere Untersuchung und im Falle der CT Untersuchung hinzu kommende Strahlenexposition des Patienten. Die durch die Platzierung der ROI-Schablonen, die Auswahl und Anzahl der verwendeten Schichten und die manuelle Platzierung der Ellipse zu Schwächungskorrektur gegebene restliche Untersucherabhängigkeit, wird in der Literatur mit 2% Variation beziffert (Morton et al. 2006).

4.14 Ausblick: neue Software zur vollautomatischen Datenaquisierung

In der Literatur werden heute neuere Softwareprogramme diskutiert, mittels derer nicht nur eine zwei- sondern dreidimensionale Berechnung der dann Volumes of interest (VOI) genannten Strukturen möglich ist. Diese Neuentwicklung zeigt gute Ergebnisse, welche die bisherige Methode aber nicht grundlegend überholen, da die Ergebnisse der automatisierten Auswertung mit denen der manuellen linear korrelieren (Morton et al., 2006). Die automatisierte 3D-Auswertung

der Untersuchung von Phantomen mit verschiedenen Kameras zeigte eine lineare Korrelation der wahren und gemessenen Quotienten. Man könnte einen so errechneten Korrekturfaktor auch auf die Patientenuntersuchung anwenden und zu institutsunabhängigen Auswertungen kommen (Koch et al., 2006). Erste Versuche einer institutsunabhängigen Software (SPM oder BasGan), bei der einmal eine vorherige Phantommessung notwendig ist, zeigen gute Erfolge (Kas et al., 2007, Calvini et al., 2007).

4.15 Einflussfaktoren auf die semiquantitative Auswertung

Weitere Faktoren, die in die Validität der Normwerte hereinspielen und bisher unbeachtet blieben, sind Einflüsse auf die DAT Verfügbarkeit wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI und Medikation. Das in der Literatur beschriebene häufigere Vorliegen eines IPS bei Männern zeigte sich auch hier; von 59 Parkinsonpatienten waren 34 männlich und 25 weiblich (Shulman 2007, Haaxma et al., 2007). Laut einer Studie von Schillaci et al., 2005, in der SPECT Aufnahmen vor und nach einer 6 wöchigen Pause der L-Dopa Einnahme gemacht wurden, zeigte sich kein Unterschied. Auch in anderen Studien konnte keine Beeinflussung durch die Medikation festgestellt werden (Piperkova et al., 2006). Es liegen aber auch Studien vor, in denen eine Beeinflussung der DAT Verfügbarkeit durch L-Dopa beobachtet wurde (Gutmann et al., 2001). In unserer Studie wurde das Absetzen der dopaminergen Medikation auch im Hinblick auf die Belastung des Patienten durch auftretende Symptome nicht empfohlen. Eine Verminderung der Dopamintransporter mit zunehmendem Alter ist bekannt, nach Garcia et al., 2005 aber statistisch nicht signifikant und unterliegt starken individuellen Schwankungen, so dass von einem Korrekturfaktor, der das Alter mit einbezieht, abgesehen wird.

4.16 Schwächungskorrektur nach Chang

In dieser Studie wurden alle Patienten einmal unter Verwendung und einmal ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang ausgewertet. Entscheidende Befunde des Vergleichs dieser Messungen mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse durch Post-Hoc-Test nach Bonferro-ni (ANOVA) waren:

1. Unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen in allen ROI. Einzig bei den Werten für das Putamen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verminderung bei IPS und APS Patienten nachweisen, was den erwarteten Ergebnissen entspricht. Es kann eine vermehrte Reduktion der DAT-Verfügbarkeit im Putamen bei IPS vorliegen, welche aber nicht zwingend vorliegen muss und sich im Krankheitsverlauf angleicht (Filippi et al., 2005).
2. Im Gegensatz dazu zeigte die Auswertung ohne die Benutzung der Schwächungskorrektur keinen signifikanten Unterschied der Werte für Ncl. Caudatus und Striatum zwischen den IPS Patienten und den NNDE Patienten. Die Differentialdiagnose IPS zu NNDE ist anhand der genannten Strukturen ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang nicht sicher stellbar. Im Gegensatz dazu zeigten APS Patienten auch ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang signifikante Unterschiede in der Verminderung der DAT-Verfügbarkeit im Vergleich zu IPS und NNDE Patienten.
3. Die Mittelwerte der Normwerte und die Standardabweichung waren ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang geringer. Die Auswertung ohne Schwächungskorrektur zeigte eine geringere Sensitivität beim IPS (neue Normwerte unter Verwendung der Schwächungskorrektur IPS: 0,77, APS: 0,875, im Vergleich ohne die Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang IPS: 0,44, APS: 0,875) und eine identische Spezifität (neue Normwerte: 1, ohne Schwächungskorrektur nach Chang: 1).

Mittels eines Schwächungskoeffizienten, der die Zählraten je nach Abstand zum Aufnahmerand erhöht, wird die Schwächung, die durch Verluste durch unterschiedliche Gewebisdichte entsteht, ausgeglichen. Die signifikanten Unterschiede in der Diagnosesicherheit belegen die unbedingte Notwendigkeit der Verwendung dieser Schwächungskorrektur. Rajeevan et al., 1998 stellte eine moderate Verbesserung der absoluten Messwerte unter Verwendung der Schwächungskorrektur fest. Im Vergleich der Messwerte der spezifischen Bindung der Parkinsonpatienten und gesunden Kontrollpatienten zeigte sich ein leichter Unterschied. Auch Kim et al., 2003 bestätigen eine Verbesserung der Auswertung. In unsere Untersuchung wurden Normwerte im Vergleich unter und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur erstellt und ein verifiziertes Patientenkollektiv anhand dieser ausgewertet und verglichen. Dies wurde in dieser Form bisher nicht untersucht, und betont als Konsequenz die Notwendigkeit der routinemäßigen Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang.

5 Zusammenfassung

Die funktionelle Untersuchung des präsynaptischen dopaminergen Systems mittels der I-123-FP-CIT-SPECT hat in der Differentialdiagnose des idiopathischen Parkinsonsyndroms aufgrund der guten Diagnosemöglichkeiten und der erhöhten allgemeinen Verfügbarkeit der Untersuchung und der Radiopharmaka zunehmend an Bedeutung gewonnen. Gerade im Hinblick auf eine sichere Frühdiagnose und die dadurch mögliche adäquate frühzeitige medikamentöse Therapie, die ein Fortschreiten der Erkrankung aufhalten könnte, und im Hinblick auf die steigende Prävalenz ist die Standardisierung der Untersuchung notwendig, um inter- und intrauntersucherunabhängige, vergleich- und wiederholbare Ergebnisse zu erlangen.

Zu diesem Zweck war ein Hauptziel dieser retrospektiven Studie, die 108 Patienten, die zwischen 2000 und 2006 in der Klinik- und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn eine I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung erhalten haben, zu erfassen und unter besonderer Berücksichtigung der Schwächungskorrektur nach Chang anhand der mittels eines eigenen Normkollektivs erstellten Normwerte die Untersuchung verifizierter, an idiopathischem oder an atypischem Parkinsonsyndrom erkrankter Patienten zu evaluieren.

Es erfolgte die Erfassung der Daten aus den entsprechenden archivierten Akten, und anschließend die statistische Untersuchung hinsichtlich der Zusammenhänge von Sensitivität und Spezifität unter und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang und im Vergleich der drei Patientengruppen; der an idiopathischem oder an atypischem Parkinsonsyndrom erkrankten Patienten und der nicht-neurodegenerativ erkrankten Patienten. Die Diagnosen der 108 Patienten des Gesamtkollektivs wurden anhand der klinisch-neurologischen Diagnosen verifiziert und im Zusammenhang mit dem Alter, Geschlecht und I-123-FP-CIT-SPECT-Befund erfasst. Es wurden zwei Kamerasysteme verwendet: die Doppelkopf-Kamera „PICKER Prism“ der Fa. Picker International, Cleveland, Ohio, USA sowie die Doppelkopf-SPECT-Kamera „e.cam“ der Fa. Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany. Aufnahmen, die mittels der Kamera Picker Prism angefertigt wurden, konnten nur visuell ausgewertet werden und wurden deshalb nicht in die statistische Auswertung einbezogen. Bei den mittels der e.cam Kamera angefertigten Aufnahmen liegen vorgefertigte Schablonen zur Festlegung der ROI vor, die den untersucherabhängigen Fehler minimieren.

Es wurden 9 nicht-neurodegenerativ-erkrankte (NNDE) Patienten aus dem Kollektiv isoliert. Die Normalbefunde wurden extrahiert und semiquantitativ mit und ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang ausgewertet. Zur Erstellung eines Normkollektivs wurden Normwerte anhand des Mittelwertes ± 2 Standardabweichungen erstellt. Den NNDE Patienten wurden 9 Patienten mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) und die vorhandenen 8 Patienten mit atypischem Parkinsonsyndrom (APS) zugeordnet. IPS Patienten und APS Patienten wurden auf gleiche Weise extrahiert, verifiziert und anhand der Literaturnormwerte und im Vergleich anhand der mittels Normkollektiv ermittelten Normwerte mit/ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang semiquantitativ ausgewertet. Die so gewonnen Ergebnisse zeigten eine geringere Sensitivität (Literaturnormwerte: 1, neue Normwerte unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang IPS: 0,77, APS: 0,875, ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang IPS: 0,44, APS: 0,875) und eine größere Spezifität (Literaturnormwerte: 0,77, neue Normwerte unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang: 1, ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang: 1).

Anhand einer Gegenüberstellung der drei Patientengruppen wurde die Signifikanz der Werte und die Schwächungskorrektur nach Chang mittels der einfaktoriellen Varianzanalyse durch Post-Hoc-Test nach Bonferroni (ANOVA) evaluiert. Entscheidendes Ergebnis des Vergleichs dieser Messungen war: Unter Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen in allen ROI. Einzig bei den Werten für das Putamen ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Verminderung bei IPS und APS Patienten nachweisen, was den erwarteten Ergebnissen entspricht. Im Gegensatz dazu zeigte die Auswertung ohne die Benutzung der Schwächungskorrektur keinen signifikanten Unterschied der Werte für Ncl. Caudatus und Striatum zwischen den IPS und NNDE Patienten. APS Patienten zeigten auch ohne Verwendung der Schwächungskorrektur nach Chang signifikante Unterschiede in der Verminderung der DAT-Verfügbarkeit im Vergleich zu IPS und NNDE Patienten. Die Sensitivität der Diagnose veränderte sich ohne Schwächungskorrektur negativ.

Dieser signifikante Unterschied in der Diagnosesichtheit belegt eindeutig die unbedingte Notwendigkeit der Verwendung der Schwächungskorrektur. Dies wurde in dieser Form bisher nicht untersucht, und unterstreicht die Notwendigkeit des routinemäßigen Einsatzes der Schwächungskorrektur nach Chang.

6 Literaturverzeichnis

Amsterdam JD, Newberg AB. A preliminary study of dopamine transporter binding in bipolar and unipolar depressed patients and healthy controls. *Neuropsychobiology*. 2007; 55: 167-170

Barthel H, Hesse S, Dannenberg C, Rössler A, Schneider D, Knapp WH, Dietrich J, Berrouschot J. Prospective value of perfusion and X-ray attenuation imaging with single-photon emission and transmission computed tomography in acute cerebral ischemia. *Stroke*. 2001; 32: 1588-1597

Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, 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: 503-510

Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*. 2000; 54: 1877-1888

Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wöber C, Müller C, Po-dreka I. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*. 1997; 50: 9-24

Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A. Greater availability of brain dopa-mine transporters in major depression shown by [99m Tc]TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1836-1841

Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1240-1253. Epub 2007

Catafau AM, Tolosa E. DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2004; 19: 1175-1182

Ceravolo R, Volterrani D, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi C, Logi C, Tognoni G, Manca G, Mariani G, Bonuccelli U, Murri L. Presynaptic nigro-striatal function in a group of Alzheimer's disease patients with parkinsonism: evidence from a dopamine transporter imaging study. *J Neural Transm.* 2004; 111: 1065-1073. Epub 2004

Colloby SJ, Williams ED, Burn DJ, Lloyd JJ, McKeith IG, O'Brien JT. Progression of dopa-minergic degeneration in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia assessed using 123I-FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 1176-1185

Dethy S, Hambye AS. [123I-FP-CIT (DaTSCAN) scintigraphy in the differential diagnosis of movement disorders] *Rev Med Brux.* 2008; 29: 238-247

Eggert K, Baas H, Deuschl G, Dodel R, Franke S, Gasser T, Klockgether T, Reichmann H, Trenkwalder C, Wüllner U, Oertel WH. Das Kompetenznetz Parkinson. *Nervenheilkunde* 2007; 26: 239-240

Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, Schillaci O. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun.* 2005; 26: 421-426

Günther P, Storch A, Schwarz J, Sabri O, Steinbach P, Wagner A, Hesse S. Basal ganglia involvement of a patient with SCA 17--a new form of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *J Neurol.* 2004; 251: 896-897.

Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJ, Leenders KL, Eshuis S, Booij J, Dluzen DE, Horstink MW. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78: 819-824

Hesse S, Oehlwein C, Barthel H, Schwarz J, Polster D, Wagner A, Sabri O. Possible impact of dopamine SPECT on decision-making for drug treatment in Parkinsonian syndrome. *J Neural Transm.* 2006; 113: 1177-1190

Hozumi I, Piao YS, Inuzuka T, Matsuyama Z, Yamada Y, Hara A, Hirose T, Tsuchiya K, Takahashi H. Marked asymmetry of putaminal pathology in an MSA-P patient with Pisa syndrome. *Mov Disord.* 2004; 19: 470-472

Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1992; 42: 1142-1146

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002; 125: 861-870

Im JH, Chung SJ, Kim JS, Lee MC. Differential patterns of dopamine transporter loss in the basal ganglia of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: analysis with [(123)I]IPT single photon emission computed tomography. *J Neurol Sci.* 2006; 244: 103-109

Jeon BS, Jeong JM, Park SS, Kim JM, Chang YS, Song HC, Kim KM, Yoon KY, Lee MC, Lee SB. Dopamine transporter density measured by [123I]beta-CIT single-photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol.* 1998; 43: 792-800

Kim KM, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita M, Innis RB, Iida H. Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med.* 2003; 44: 512-519

Klaffke S, Kuhn AA, Plotkin M, Amthauer H, Harnack D, Felix R, Kupsch A. Dopamine transporters, D2 receptors, and glucose metabolism in corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2006; 21: 1724-1727

Koch W, Hornung J, Hamann C, Pöpperl G, Tatsch K. Equipment-independent reference values for dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT. *Nuklearmedizin*. 2007; 46: 107-111

Koch W, Radau PE, Hamann C, Tatsch K. Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1109-1118

Koch W, Radau PE, Münzing W, Tatsch K. Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33: 495-502

Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS, Sybirska EH, Zimmermann RC, Wisniewski G, Neumeier JL, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [¹²³I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse*. 1993; 13: 295-309

Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkman J. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004; 251: 24-27

Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 21-25

Linke R, Gostomzyk J, Hahn K, Tatsch K. [¹²³I]IPT binding to the presynaptic dopamine transporter: variation of intra- and interobserver data evaluation in parkinsonian patients and controls. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27: 1809-1812

Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP. [¹²³I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996; 46: 231-237

Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Successful antiparkinsonian medication withdrawal in patients with Parkinsonism and normal FP-CIT SPECT. *Mov Disord*. 2006; 21: 2247-2250

Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun.* 2006; 27: 933-937

Masdeu JC, Brass LM, Holman BL, Kushner MJ. Brain single-photon emission computed tomography. *Neurology.* 1994; 44: 1970-1977

McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D, Holmes C, Kemp P, Tabet N, Meyer I, Reiningner C; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 305-313

Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing.* 1999; 28: 99-102

Meyer JH, Krüger S, Wilson AA, Christensen BK, Goulding VS, Schaffer A, Minifie C, Houle S, Hussey D, Kennedy SH. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport.* 2001; 12: 4121-4125

Morano GN, Seibyl JP. Technical overview of brain SPECT imaging: improving acquisition and processing of data. *J Nucl Med Technol.* 2003; 31: 191-195

Neumeister A, Willeit M, Praschak-Rieder N, Asenbaum S, Stastny J, Hilger E, Pirker W, Konstantinidis A, Kasper S. Dopamine transporter availability in symptomatic depressed patients with seasonal affective disorder and healthy controls. *Psychol Med.* 2001; 31: 1467-1473

Neumeyer JL, Tamagnan G, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Baldessarini RJ. N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem.* 1996; 39: 543-548

Newberg A, Amsterdam J, Shults J. Dopamine transporter density may be associated with the depressed affect in healthy subjects. *Nucl Med Commun.* 2007; 28: 3-6

O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, Aarsland D, McKeith IG. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2004; 61: 919-925

Ortega Lozano SJ, Martínez Del Valle Torres MD, Jiménez-Hoyuela García JM, Gutiérrez Cardo AL, Campos Arillo V. [Diagnostic accuracy of FP-CIT SPECT in patients with parkinsonism] *Rev Esp Med Nucl*. 2007; 26: 277-285

Ottaviani S, Tinazzi M, Pasquin I, Nothdurfter W, Tomelleri G, Fincati E, Nordera G, Moretto G, Fiaschi A, Smania N, Giorgetti P, Antonini A. Comparative analysis of visual and semi-quantitative assessment of striatal [123I]FP-CIT-SPET binding in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2006; 27: 397-401

Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007 ;27: 803-810

Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, Brücke T. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord*. 2002; 17: 45-53

Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord*. 2003; 18: 43-51

Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm*. 2005; 112: 677-692

Puñal Riobóo J, Varela Lema L, Serena Puig A, Ruano-Ravina A. [Effectiveness of 123I-ioflupane (DaTSCAN) in the diagnosis of Parkinsonian syndromes. A systematic review] *Rev Esp Med Nucl*. 2007; 26: 375-384

Rajeevan N, Zubal IG, Ramsby SQ, Zoghbi SS, Seibyl J, Innis RB. Significance of non-uniform attenuation correction in quantitative brain SPECT imaging. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1719-1726

Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a pro-spective study. *Can J Neurol Sci.* 1991; 18: 275-258

Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, Poewe W, Wenning GK. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 1523-1528

Riedel O, Klotsche J, Spottke A, Deuschl G, Förstl H, Henn F, Heuser I, Oertel W, Reichmann H, Riederer P, Trenkwalder C, Dodel R, Wittchen HU. Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol.* 2008; 255: 255-264

Riederer P, Gille G, Müller T, Przuntek H, Reichmann H, Riess O, Schwartz A, Schwarz J, Vogt T. Practical importance of neuroprotection in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2002; 249:53-56

Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valldeoriola F, Marek K, Oertel W, Tolosa E, Lees AJ, Poewe W. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord.* 2007; 22: 1229-1238

Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 73: 529-534

Schwarz J, Storch A, Koch W, Pogarell O, Radau PE, Tatsch K. Loss of dopamine transporter binding in Parkinson's disease follows a single exponential rather than linear decline. *J Nucl Med.* 2004; 45: 1694-1697

Seibyl J, Jennings D, Tabamo R, Marek K. The role of neuroimaging in the early diagnosis and evaluation of Parkinson's disease. *Minerva Med.* 2005; 96:353-364

Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Baldwin RM, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Charney DS, van Dyck CH, Hoffer PB, Innis RB. Test/retest reproducibility of iodine-123-betaCIT SPECT

brain measurement of dopamine transporters in Parkinson's patients. *J Nucl Med.* 1997; 38: 1453-1459

Seibyl JP. Single-photon emission computed tomography and positron emission tomography evaluations of patients with central motor disorders. *Semin Nucl Med.* 2008; 38: 274-286

Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med.* 2007; 4: 8-18

Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A. European Association of Nuclear Medicine. European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) transporter ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29: 30-35

Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord.* 2003; 18: 28-33

Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001; 16: 1023-1032

Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, Perry R, McKeith I, Katona CL. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison. *Neurology.* 2004; 62: 1568-1572

Weiner WJ. Early diagnosis of Parkinson's disease and initiation of treatment. *Rev Neurol Dis.* 2008; 5: 46-53

Wiesendanger M. Funktionelle Organisation der Basalganglien. In: Schmidt R, Lang F, Thews G, Hrsg. *Physiologie des Menschen Heidelberg*: Springer Medizin Verlag, 2005: 178-182