

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit  
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

**Klinische Validierung der  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT  
zur Differentialdiagnose  
des idiopathischen Parkinson-Syndroms  
und der atypischen Parkinson-Syndrome**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

**Kathrin Huber**

aus Rendsburg  
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität

Marburg am: 17.02.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund

Referent: PD Dr. med. H. Höffken

Korreferent: Prof. Dr. med. F. L. Welter

Meinen Eltern gewidmet

# Inhalt

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>Literaturbesprechung .....</b>	<b>3</b>
2.1.	Anatomische und physiologische Grundlagen .....	3
2.1.1.	Der Aufbau und das Funktionsprinzip einer Synapse .....	3
2.1.2.	Das Striatum.....	3
2.1.3.	Dopamin und seine Rezeptoren.....	6
2.1.4.	Die Neuropathologie der unterschiedlichen Parkinson-Syndrome .....	7
2.2.	Die Klinik der Parkinsonsyndrome .....	8
2.2.1.	Die Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPD).....	8
2.2.2.	Die Symptome der Multisystematrophie (MSA) .....	10
2.2.3.	Die Symptome der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) .....	11
2.2.4.	Die Symptome der Kortikobasalganglionären Degeneration (CBDG) .....	12
2.2.5.	Die Einteilung nach Hoehn und Yahr (1967) .....	13
2.3.	Die Therapie.....	13
2.3.1.	L-DOPA .....	13
2.3.2.	Die Dosierung von L-DOPA .....	14
2.3.3.	Das L-Dopa-Langzeitsyndrom .....	14
2.3.4.	Weitere Wirkstoffgruppen.....	16
2.3.5.	Die Differentialdiagnose der Parkinson-Erkrankungen .....	18
2.4.	Bildgebende Verfahren .....	19
2.4.1.	Kraniale Computer- und Kernspintomographie.....	19
2.4.2.	Die Nuklearmedizinische Darstellung der Dopaminrezeptoren im Striatum .....	20
2.4.2.1.	Das Radiopharmakon <sup>123</sup> I-IBZM.....	20
2.4.2.2.	Spezifische <sup>123</sup> I-IBZM-Bindung bei gesunden Personen .....	21
2.4.2.3.	Beeinflussung der <sup>123</sup> I-IBZM Bindung durch Medikamente.....	22
2.4.2.3.1	Beeinflussung durch Dopaminagonisten .....	22
2.4.2.3.2	Beeinflussung durch Neuroleptika .....	24
2.5.	Die Untersuchungstechnik .....	29
2.5.1.	Die SPECT-Untersuchung .....	29
2.5.2.	Datenakquisition.....	30
2.5.3.	Datenverarbeitung.....	31
2.5.4.	Die Auswertung der Bilddaten.....	38
2.5.5.	Sensitivität und Spezifität .....	45
<b>3.</b>	<b>Methode.....</b>	<b>47</b>
3.1.	Durchführung der Untersuchungen.....	47
3.2.	Datenakquisition und Bildbearbeitung.....	47
3.3.	Receiver-Operator-Characteristic (ROC).....	48

<b>4.</b>	<b>Patienten .....</b>	<b>52</b>
4.1.	Altersstruktur .....	52
4.2.	Klinische Befunde.....	52
4.3.	Einteilung nach Hoehn & Yahr .....	55
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>56</b>
5.1.	Die Seitendominanz .....	56
5.2.	Korrelation zwischen klinischer Diagnose und Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr.....	57
5.3.	Die ROC-Analyse .....	58
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>60</b>
6.1.	<sup>123</sup> I-IBZM-SPECT .....	60
6.2.	Die ROC-Analyse .....	63
6.3.	Der Einfluss unterschiedlicher Medikamente auf die <sup>123</sup> I-IBZM-Bindung.....	64
6.3.1.	Befundung der Szintigramme unter dem Einfluss von Neuroleptika .....	67
6.4.	Befundung der Seitendominanz.....	70
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>74</b>

## 1. Einleitung

Der Morbus Parkinson ist mit einer Prävalenz von 100-200/100 000 Einwohnern nach der Demenz vom Alzheimer-Typ die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.

Der Name der Erkrankung geht auf den Londoner Chirurgen und Paläontologen James Parkinson zurück, der im Jahre 1817 eine Abhandlung unter dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ veröffentlichte (Parkinson 1817).

Der Morbus Parkinson ist eine chronisch-degenerative Erkrankung, bei der es zum Verlust dopaminproduzierender Nervenzellen im Mittelhirn kommt. Dopamin ist ein wichtiger Botenstoff im Gehirn und ist für den reibungslosen Ablauf von Muskelbewegungen verantwortlich. Das Fehlen von Dopamin führt damit zu den vier typischen Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson:

- a) Ruhetremor (Zittern vor allem in Ruhe)
- b) Rigor (Muskelsteifigkeit)
- c) Brady- oder Akinese (Bewegungsarmut)
- d) Posturale Störungen (Gleichgewichtsstörungen)

Bei typischer Ausprägung (einseitiger Beginn, Bradykinese, Tremor, Rigor, posturale Störungen; Ansprechen auf dopaminerge Therapie) bereitet die klinische Diagnose des Morbus Parkinson keine Schwierigkeiten. Allerdings zeigen die Patienten in der Frühphase der Erkrankung oft uncharakteristische Symptome; demzufolge ist eine klinische Diagnose des Morbus Parkinson zunächst nicht sicher möglich.

Der Rigor, der in den proximalen Muskelgruppen einer oberen Extremität auftritt, wird oft als „Schulter-Arm-Syndrom“ fehlinterpretiert und führt zu monate- bis jahrelangen Diagnoseverzögerungen aufgrund orthopädischer Fehlbehandlungen (Riley et al. 1988). Ebenso verhält es sich mit depressiven Episoden oder Angststörungen, die bei 20-60% der Parkinson-Erkrankten begleitend auftreten, jedoch lange Zeit als Hauptdiagnose behandelt werden (Poewe et al. 1993). Fehldiagnosen bei Tremorsyndromen sind in Anbetracht der Häufigkeit des Essentiellen Tremors nicht selten. Während beim Morbus Parkinson typischer Weise ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-7/s vorkommt, zeigt sich beim Essentiellen Tremor ein Haltetremor mit einer Frequenz von 5-10/s (Brooks et al. 1992).

Auch die Differentialdiagnose zwischen Morbus Parkinson und den Parkinson-Plus-Syndromen wie der Multisystematrophie (MSA), der Progressiven Supranukleären Paralyse (PSP) und der Kortikobasalganglionären Degeneration (CBDG) kann im Frühstadium schwierig sein. Dabei macht die MSA den größten Anteil dieser Gruppe aus. Neben den Zeichen des Morbus Parkinson kann es bei den Parkinson-Plus-Syndromen zu zusätzlichen Störungen kommen. Ist das Kleinhirn betroffen, haben die Patienten Koordinations- und Sprechstörungen. Bei Beteiligung des autonomen Nervensystems treten Störungen des Blutdrucks, sowie Harn- und Stuhlinkontinenz auf.

10% der Parkinson-Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr, 30% vor dem 50. Lebensjahr, während 40% zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr Symptome zeigen (Tanner et al.1994). Aufgrund der altersabhängigen Zunahme der Erkrankung und der allgemeinen demographischen Entwicklung der Gesellschaft ist mit einer Zunahme der Prävalenz des Morbus Parkinson zu rechnen.

Die Diagnosen eines Morbus Parkinson oder eines Parkinson-Plus-Syndroms werden klinisch gestellt (Hesse et al. 2008). Das Problem klinischer Kriterien besteht darin, dass sie neben der Erfahrung des Untersuchers eine sorgfältige Untersuchung erfordern, die von Arzt zu Arzt nicht standardisiert sein kann.

Die klinische Relevanz dieser Arbeit liegt darin, mittels  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT und einer ROC-Analyse einen Schwellenwert zu erarbeiten anhand dessen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom von einem Parkinson-Plus-Syndrom differentialdiagnostisch frühzeitig unterschieden werden kann. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist der präsynaptische Anteil der nigrostriatalen Verbindungen degenerativ abgebaut, während die Postsynapse intakt bleibt oder manchmal auch kompensatorisch hochreguliert wird. Demgegenüber ist bei den Parkinson-Plus-Syndromen auch der postsynaptische Anteil des nigrostriatalen Weges gestört, so dass die Bindung des spezifischen postsynaptischen Liganden  $^{123}\text{I}$ -IBZM im Striatum vermindert ist (Koch et al 2006).

Gelingt es, einen Schwellenwert zur Unterscheidung der oben genannten Parkinson-Syndrome zu finden, können Patienten adäquat und in einem möglichst frühen Krankheitsstadium diagnostiziert und therapiert werden, so dass langjährige Fehlbehandlungen mit einem Voranschreiten der Erkrankung verhindert

werden. Somit verbessert sich sowohl die Lebenserwartung des Patienten als auch seine Lebensqualität.

## **2. Literaturbesprechung**

### 2.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

#### 2.1.1. Der Aufbau und das Funktionsprinzip einer Synapse

Das Neuron setzt sich aus dem Perikaryon, den Dendriten und dem Axon zusammen. Die Dendriten dienen dem Empfang der Erregungen anderer Neurone. Das Axon leitet die Erregung an eine andere Nervenzelle weiter. Es zweigt sich in die synaptischen Endknöpfchen auf, die zusammen mit der Zellmembran einer anderen Zelle die Synapse bilden. Sie dient der Kommunikation zweier Nervenzellen. Trifft eine Erregung in der Präsynapse ein, sorgt der Calcium-Einstrom zur Verschmelzung der Transmitter-speichernden Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Der Überträgerstoff wird in den synaptischen Spalt freigesetzt und bindet an spezifische Rezeptoren der Postsynapse. Je nach Beschaffenheit der Rezeptoren wirkt der Transmitter hemmend oder bahnend. Die Erregungsweitergabe erfolgt ausschliesslich gleich einer Ventilfunktion in eine Richtung. Die Wirkung des Transmitters wird entweder durch seinen enzymatischen Abbau oder durch Wiederaufnahme in die Präsynapse beendet (Trepel, Neuroanatomie, Struktur und Funktion).

#### 2.1.2. Das Striatum

Die Basalganglien liegen im Mark des Telencephalon und setzen sich aus dem Striatum (Putamen und Nucleus caudatus), dem Pallidum (Globus Pallidus externus, Globus Pallidus internus), dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra (Substantia nigra compacta, Substantia nigra reticulata) zusammen. Ihre Funktion besteht in der Feinabstimmung aller Bewegungsimpulse, die im Assoziationskortex entworfen werden. Auf der Funktionsebene der Basalganglien wird entschieden, ob ein motorischer Impuls aus dem Assoziationscortex an die Motoneurone des Rückenmarks weiter geleitet oder unterdrückt wird. So werden Ausmaß, Richtung, Kraft und Geschwindigkeit einer Bewegung gesteuert (Trepel, Neuroanatomie, Struktur und Funktion).



Die überwiegende Anzahl motorischer Impulse gelangt über exzitatorische Neurone der Hirnrinde zum Striatum. Weitere Zuflüsse kommen über den Thalamus und drei monoaminerge Regionen hinzu:

- von der Dopamin-enhaltenden Substantia nigra compacta
- von den Serotonin-enhaltenden dorsalen Raphekernen
- vom Noradrenalin-enhaltenden Locus coeruleus

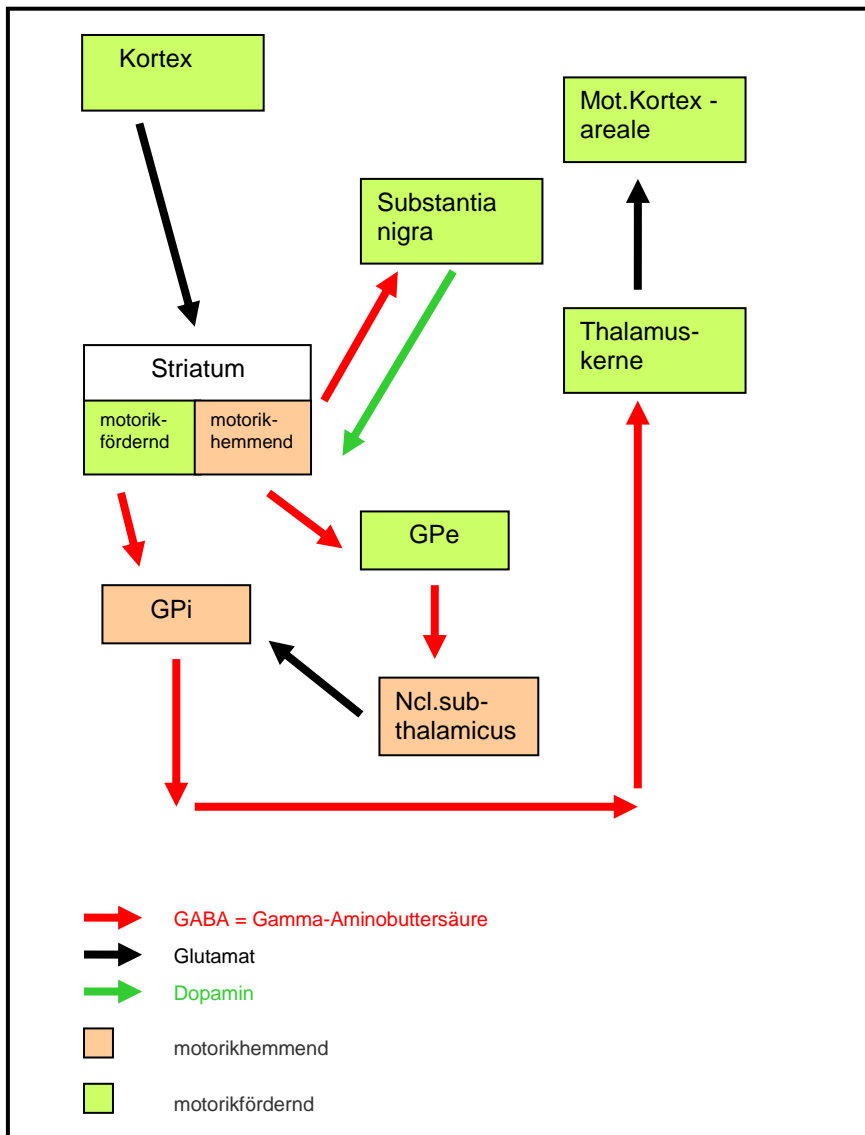


Abb 1 : Verschaltungsmuster der Basalganglien mit den beteiligten Neurotransmittern

Der GABA-erge Ausgangskomplex besteht aus der Substantia nigra reticulata und dem Globus Pallidus internus (Abb. 1). Er projiziert vor allem zu den spezifischen Thalamuskernen, die den frontalen Kortex exzitatorisch erregen; dane-

ben wird in die intralaminären thalamischen Neurone, in den Colliculus superior und in die pedunculo-pontinen Kerne projiziert (in Abb. 1 nicht berücksichtigt).

Zur Informationsverarbeitung im Striatum gibt es ein direktes und ein indirektes System (Gerfen et al 1992). Das direkte projiziert monosynaptisch vom Striatum zum Globus Pallidus internus; beim indirekten sind der Globus Pallidus externus und der Nucleus subthalamicus zwischengeschaltet (Abb. 1). Ein wichtiger Unterschied beider Systeme ist die Wirkung auf den Ausgangskomplex. In Ruhe sind die striatalen Neurone stumm, während die Neurone des Globus Pallidus internus und der Substantia nigra reticulata eine tonische Daueraktivität haben. Beide Systeme werden durch einen kortikalen Input angesprochen. Die *direkte* striato-nigrale Verbindung hemmt die Daueraktivität, die *indirekte* striato-pallidale verstärkt sie (Abb. 1). Ein weiterer Unterschied liegt in der Expression von Neuropeptiden und Dopaminrezeptoren. Die meisten striato-nigralen Neurone produzieren Substanz-P und Dynorphin und exprimieren den D1-Dopaminrezeptor. Die striato-pallidalen Neurone produzieren Enkephalin und exprimieren den D2-Dopaminrezeptor.

Die Genexpression wird im direkten und indirekten System über eine entsprechend gegenläufige Expression von D1- und D2-rezeptoren moduliert (Gerfen et al. 1990). Eine experimentelle Dopaminverarmung des Striatums führt zu einer Zunahme der Enkephalin mRNA im indirekten System und einer Abnahme der Substanz P und Dynorphin mRNA im direkten System. Eine folgende Behandlung mit D2-Dopamin-Rezeptor-Agonisten kehrt die Enkephalinzunahme um, während D1-Dopamin-Rezeptor-Agonisten der Verringerung von Substanz P und Dynorphin entgegenwirken.

Außer der Einteilung in ein indirektes und ein direktes System gibt es noch eine weitere. Das Hauptvolumen des Striatums stellt mit 80% die Matrix dar. Eingebettet in diese sind die Patch-Zellverbände. Funktionell bedeutend sind die unterschiedlichen Zuströme verschiedener Hirnrindenschichten und die Projektion in die entsprechenden Zielregionen (Gerfen et al. 1990). Dafür existieren drei grosse Basalganglienschleifen (Alexander et al. 1990):

- a) **Skeletomotorische Schleife:** das Putamen erhält somatotopisch geordnete Informationen aus prämotorischen, motorischen und somatosensorischen Rindenarealen. Es erfolgt eine Weiterleitung zum Globus Pallidus internus, zum motorischen Thalamus und schließt in motorischen Rindenarealen.
- b) **Präfrontale Schleife:** Ihr werden kognitive und assoziative Funktionen zugeschrieben. Sie wird in eine dorsolaterale präfrontale Schleife (DLPC) und in eine laterale orbito-frontale Schleife (LOFC) gegliedert. Zwischenglied ist der Nucleus caudatus. Bei Läsionen der DLPC sind Störungen des räumlichen Gedächtnisses und komplexer kognitiver Aufgaben festzustellen (z.B. bei Parkinson, Chorea Huntington). Schädigungen der LOFC führen zu auffälligen Verhaltensweisen.
- c) **Limbische Schleifen:** Sie spiegeln die emotionalen Funktionen wider und haben das ventrale Striatum als Zwischenstation. Gestik, Mimik und Körpersprache sind in allgegenwärtige Bewegungen integriert und sind wesentlicher Bestandteil sozialer Kommunikation.

### 2.1.3. Dopamin und seine Rezeptoren

Die Produktion von Dopamin findet in den Neuronen der Substantia nigra compacta und in den Axonterminalen im Striatum statt. Es gibt unterschiedliche Dopaminrezeptoren, die in verschiedenen Hirnarealen verteilt sind. Man unterteilt pharmakologisch in eine D1-Familie (D1, D5) und in eine D2-Familie (D2kurz, D2lang, D3kurz, D3lang, D4). Sie unterscheiden sich in biochemischen und physiologischen Eigenschaften (Tabelle 1). Alle Typen sind G-Proteingekoppelte Rezeptoren, an deren Signalwegen verschiedene Proteine und Effektoren beteiligt sind. Daher vermitteln sie unterschiedliche physiologische Funktionen. D1-Rezeptoren stimulieren und D2-Rezeptoren inhibieren die Adenylatcyclase. Die D1-Rezeptoren sind vor allem an intrinsischen Neuronen im Corpus Striatum angesiedelt, die D2-Rezeptoren finden sich an Axonen und Enden von kortikostriatalen Bahnen (Gildehaus 2002).

<b>Tabelle 1: Eigenschaften der Dopaminrezeptorsubtypen nach Fink (1993)</b>					
	D1-ähnlich		D2-ähnlich		
	D1	D5	D2	D3	D4
Aminosäuren	446	447	414/443	400	387
Chromosomen	5	4	11	3	11
mRNA-Verteilung im Gehirn	Neostriatum	Hippokampus, Hypothalamus, Neostriatum	Neostriatum	Ventrales Striatum, Nucleus accumbens	frontaler Kortex, Medulla
Wirkmechanismus	↑cAMP	↑cAMP	↓cAMP ↑K <sup>+</sup> -Kanal ↑Ca <sup>2+</sup> -Kanal	↓cAMP	↓cAMP
Rezeptoraffinität					
Dopamin	+	++	+	+++	++
Pergolid	+	+	++	+++	-
Bromocriptin	-	+	+++	+++	+

#### 2.1.4. Die Neuropathologie der unterschiedlichen Parkinson-Syndrome

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom lassen sich neuropathologisch Lewy-Körperchen in der Substantia nigra nachweisen. Dies sind neuronale eosinophile Einschlusskörper, die sich mit Ubiquitin anfärben lassen. Sie sollen den neuronalen „Stress“ widerspiegeln. Bei der Multisystematrophie kommt es zum Zellverlust in den unterschiedlichsten Strukturen. Ausserdem treten oligodendrogliale und intraneuronale Einschlüsse, aber **keine** Lewy-Körperchen auf. Das Charakteristikum bei der progressiven supranukleären Blickparese sind neben dem Zellverlust und der Depigmentierung der Substantia nigra die zahlreichen tangles. Dies sind neurofibrilläre Fäden, die eine spezifische Verteilung im Mittelhirn haben. Veränderungen bei der kortikobasalganglionären Degeneration sind makroskopisch eine asymmetrische Atrophie nahe des Sulcus centralis, sowie mikroskopisch ein Nerzenzellverlust und geschwollene Neurone im Kortex (Tabelle 2).

<b>Tabelle 2: Die Neuropathologie der Parkinson-Syndrome</b>			
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Multisystematrophie	Progressive supranukleäre Blickparese	Kortikobasalganglionäre Degeneration
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust melanisierter Dopamin-Neurone</li> <li>• Gliose in Substantia nigra compacta</li> <li>• Lewy-Körperchen in Substantia nigra, Locus coeruleus, dorsalem Vagus-Kern</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zellverlust und Gliose in Striatum, Substantia nigra, Locus coeruleus, Kleinhirn, Nucleus Vestibularis, Onuf-Kern, untere Oliven</li> <li>• Oligo-dendrogliale und intraneuronale Einschlüsse, aber KEINE Lewy-Körper</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depigmentierung der Substantia nigra</li> <li>• Leichte Erweiterung des dritten und der lateralen Ventrikel</li> <li>• Blasser, geschrumpfter Globus Pallidus</li> <li>• Leichte Atrophie des Gehirns</li> <li>• Zellverlust und Gliose</li> <li>• Zahlreiche tangles mit spezifischer Verteilung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erweiterung lateraler Ventrikel</li> <li>• Asymmetrische Atrophie nahe des Sulcus centralis</li> <li>• blasse Substantia nigra</li> <li>• reduzierte weisse Substanz, Balken, Pedunculi cerebri</li> <li>• Zellverlust und Gliose</li> <li>• Geschwollene Neurone im cerebralen Cortex</li> <li>• Demyelinisierung</li> <li>• Kortico-basale Einschlüsse in Substantia nigra, aber KEINE Lewy-Körper</li> </ul>

## 2.2. Die Klinik der Parkinsonsyndrome

Der Morbus Parkinson ist die erste neurodegenerative Erkrankung, deren Pathophysiologie aufgeklärt und deren Symptome durch Substitutionstherapie mit Neurotransmittern bzw. deren Analoga gelindert werden können. Vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPD) werden die Parkinson-Plus-Syndrome unterschieden. Klinisch können sie über Jahre hinweg ähnliche Symptome wie das IPD zeigen, unterscheiden sich dann aber im Krankheitsverlauf durch zusätzliche Bewegungseinschränkungen, wie Ataxie und Dysautonomie. Zu den Parkinson-Plus-Syndromen zählen die Multisystematrophie (MSA), die Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), sowie die Kortikobasalganglionäre Degeneration (CBGD).

### 2.2.1. Die Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPD)

Der Parkinsonismus hat vier Kardinalsymptome: Die **Bradykinese** ist das häufigste und zeigt sich besonders in schnellen, sich wiederholenden, distalen Extremitätenbewegungen, wie zum Beispiel Pro- und Supination, Faustöffnen und Faustschluß. Hier ist selbst in frühen Phasen schon ein Tempo- und Amplitu-

denabfall zu erkennen. Ein Verlust der Spontanmotorik führt im Krankheitsverlauf zu einem kleinschrittigen Gangbild mit vermindertem Mitschwingen der Arme und der typischen Haltung mit vornübergebeugtem Oberkörper. Die ebenfalls gestörte Gesichtsmotorik zeigt das Bild der Hypomimie und der Hypophonie.

Motorische Blocks (freezing) sind Zeichen des fortgeschrittenen Stadiums der Bradykinese. Subjektiv empfindet der Patient eine zunehmende Ungeschicklichkeit, einen stockenden Ablauf alltäglicher Handlungen, was sich beim Schreiben in einer Mikrographie manifestiert.

Die Untersuchung der **Rigidität** erfolgt durch passive Bewegung einer Extremität. Beim Parkinson-Erkrankten tritt ein zäher, gleichmäßiger Widerstand auf. Dieser kann rhythmisch unterbrochen sein (Zahnradphänomen). Die Muskeldehnungsreflexe können auf der betroffenen Seite stärker auslösbar sein und sind entgegen der Spastizität geschwindigkeitsunabhängig. Der Rigor wird oft als „Schulter-Arm-Syndrom“ fehlinterpretiert. Die ziehenden Schulter-Armschmerzen werden als rheumatische Beschwerden gedeutet und behandelt (Riley et al.1988).

Der **Tremor** findet sich initial bei weniger als 50 % der Parkinson-Erkrankten (Jankovic et al.1990). Der Ruhetremor ist am besten unter vollkommener Entspannung der zu untersuchenden Extremität sichtbar. Bei mentaler Belastung verstärkt er sich. Die klassische Frequenz des IPD-Tremors beträgt 5 Hz. Hauptsächlich betroffen sind distale Extremitätenabschnitte, selten Kopf oder Kinn, sowie Kiefer und Zunge. In allen Stadien der Parkinson-Krankheit kann zum Ruhetremor auch noch ein mittel- bis höherfrequenter Haltetremor hinzukommen. Vorwiegend durch diese Kombination ist der Parkinson-Patient motorisch behindert.

Der Beginn von Bradykinese, Rigor und Tremor erfolgt einseitig und manifestiert sich asymmetrisch.

Erst in späteren Stadien entwickelt sich beim Parkinson-Syndrom eine Störung der gleichgewichtsregulierenden Reflexe (**posturale Reflexe**). Während in der Frühphase Gang- und Standunsicherheiten provoziert werden müssen, gehören eine pathologische Auslenkung, Stabilisierungsschritte und die Festination (beschleunigter Gang) zum üblichen Bild im fortgeschrittenen Stadium. Als prog-

nostisch ungünstiges Zeichen zählt das Nicht-Ansprechen der dopaminergen Medikation (Jankovic et al.1990). Treten Stürze und Gleichgewichtsstörungen sowie ausgeprägte Blickparesen frühzeitig auf, ist das als Hinweis auf ein Parkinson-Plus-Syndrom zu werten. Beim Morbus Parkinson tritt nur eine leichte Störung der Okulomotorik auf.

Zu den nicht-motorischen Symptomen zählen die Depression, die Angst und die Demenz. Die Inzidenz für die Parkinson-**Depression** liegt bei 47% (Dooneief et al.1992). Sie verläuft komplikationslos. Bei Patienten mit L-DOPA-Langzeit-syndrom kommt es gehäuft zu Phasen mit suizidalen Gedanken (Poewe et al. 1993).

Die pathologische **Angst** betrifft 40% aller Patienten (Stein et al.1990). Angst und Motorik korrelieren miteinander. In extremen Stresssituationen nimmt die Symptomatik ab.

Die Parkinson-**Demenz** ist altersabhängig und betrifft etwa 15-20% der Erkrankten (Biggins et al. 1992).

### 2.2.2. Die Symptome der Multisystematrophie (MSA)

Die Symptomatik der Multisystematrophie entspricht weitgehend der des idiopathischen Parkinson-Syndroms. Klinisch wahrscheinlich wird eine Multisystematrophie bei frühzeitig auftretenden autonomen Störungen. Dies ist der Fall bei 41% aller Patienten (Wenning et al.1994). Dabei ist die Impotenz ein häufiges Frühsymptom bei Männern. Frauen leiden im Frühstadium am ehesten unter Harninkontinenz. Schwindel und Synkopen sind weitere Zeichen.

Die Multisystematrophie wird in zwei Haupttypen unterteilt; in den striatonigralen Degenerations-Typ (MSA-SND) und in den sporadisch olivo-pontocerebellären Typ (MSA-sOPCA). Untertypen wie das Shy-Drager-Syndrom sind extrem selten (Mochizuki et al. 1992).

Wegen der diagnostischen Schwierigkeiten haben Quinn et al. (1994) drei Stufen der klinischen Diagnose vorgeschlagen (Tabelle 3).

<b>Tabelle 3: Diagnostische Kriterien der MSA nach Quinn 1994</b>		
Diagnose	Striato-nigraler-Degenerations-Typ (überwiegend Parkinson-Syndrom)	Sporadischer olivo-pontocerebellärer Typ (überwiegend Kleinhirnstörung)
MSA möglich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sporadischer Beginn im Erwachsenenalter (älter als 30 Jahre)</li> <li>• Parkinson-Syndrom</li> <li>• Kaum oder keine Reaktion auf L-Dopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sporadischer Beginn im Erwachsenenalter (älter als 30 Jahre)</li> <li>• Kleinhirnzeichen mit leichten Zeichen eines Parkinson-Syndroms</li> </ul>
MSA wahrscheinlich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinson-Syndrom wie unter 1. möglich und ausgeprägte Symptome einer autonomen Störung, Kleinhirnzeichen oder Pyramidenbahnzeichen oder pathologische Sphinkter-EMG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleinhirnzeichen mit oder ohne Zeichen eines Parkinson-Syndroms oder Pyramidenbahnzeichen und ausgeprägte Symptome einer autonomen Störung oder pathologisches Shinkter-EMG</li> </ul>
MSA definitiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post mortem: typische Veränderungen für Multisystematrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Post mortem: typische Veränderungen für Multisystematrophie</li> </ul>

2.2.3. Die Symptome der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)

Die häufigsten Initialbeschwerden der Progressiven supranukleären Blickparese sind Schwindel, Stürze und eine spastische Dysarthrie. Da sich die typische vertikale Blickparese nach unten erst in späteren Stadien ausbildet, ist eine frühzeitige Abgrenzung zum Idiopathischen Parkinson-Syndrom schwierig. Im weiteren Verlauf entwickelt sich ein starrer Blick des Patienten mit weit aufgerissenen Augen (Cowper-Zeichen), die in Falten gelegte Stirn und die charakteristische vertikale Blickparese nach unten. Der zunehmende Befall des Zentralnervensystems variiert in seiner Reihenfolge erheblich. Das Endstadium ist mit dem des idiopathischen Parkinson-Syndroms vergleichbar: der Patient zeigt eine „eingefrorene“ Haltung, die Augen sind in Primärstellung fixiert; Schluckstörungen, die bis zur Kachexie und Aspirationspneumonie führen, werden von emotionaler Labilität, Depression und Agression begleitet. Dabei sind die Wahrnehmung und das Gedächtnis nur geringgradig beeinträchtigt.



2.2.4. Die Symptome der Kortikobasalganglionären Degeneration (CBDG)

Wegen ihrer typischen Symptomatik ist die Kortikobasalganglionäre Degeneration kaum mit dem Idiopathischen Parkinson-Syndrom zu verwechseln. Rinne et al. (1994) untersuchten 34 Patienten, von denen etwa zwei Drittel durch Ungeschicklichkeit, Steifheit, Tremor und Zuckungen in einer Hand oder einem Arm auffielen. Führende Symptomatik im fortgeschrittenen Stadium sind eine ausgeprägte Dysphagie, Gedächtnis- und Sprachproduktionsstörungen sowie das „Alien-Hand“-Phänomen. Dem Patienten scheinen Hand, Arm oder Bein nicht mehr zum restlichen Körper dazuzugehören. Die Tremor-Frequenz der Kortikobasalganglionären Degeneration beträgt 6-8 Hz, während die des Idiopathischen Parkinson-Syndroms 4-6 Hz hat. Häufig treten Störungen der Okulomotorik bei gleichzeitig voll erhaltener Augenauslenkung auf.

<b>Tabelle 4: Symptome der verschiedenen Parkinson-Typen</b>			
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Multisystematrophie	Progressive supranukleäre Blickparese	Kortikobasalganglionäre Degeneration
<p><u>a) motorisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bradykinese</li> <li>• Rigor</li> <li>• Ruhetremor (4-6Hz)</li> <li>• Störung posturaler Reflexe</li> <li>• Beugehaltung</li> <li>• Hypomimie</li> <li>• Hypophonie</li> <li>• Hypersalivation</li> <li>• Mikrographie</li> <li>• Freezing</li> <li>• Hypometrische Sakkaden</li> </ul> <p><u>b) nicht-motorisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angst</li> <li>• Depression</li> <li>• Autonome Dysfunktion</li> <li>• Parästhesien</li> <li>• Geruchstörung</li> <li>• Einbussen von Sehschärfe und Kontrast</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impotenz</li> <li>• Harninkontinenz</li> <li>• Orthostatische Hypertension</li> <li>• Parkinson-Syndrom</li> <li>• Pyramidenbahnbeteiligung</li> <li>• Kleinhirnsymptome</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supranukleäre vertikale Blickparese nach unten</li> <li>• Mindestens zwei der fünf Symptome:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Axiale Dystonie + Rigor</li> <li>2. Bradykinese + Rigor</li> <li>3. Stand-, und Gangunsicherheit, Fallneigung nach hinten</li> <li>4. Frontalhirnzeichen</li> <li>5. Pseudobulbäre Paralyse (Dysarthrie, Dysphagie)</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akinetisch-rigides Syndrom</li> <li>• Mindestens drei von fünf Symptomen:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bradykinese + Rigor</li> <li>2. Alien-Hand/Limb-Phänomen</li> <li>3. Parietallappenapraxie</li> <li>4. Fokale Dystonie in einer Extremität</li> <li>5. Supranukleäre Blickparese</li> <li>6. Tremor (6-8Hz)</li> </ol> </li> </ul>

### 2.2.5. Die Einteilung nach Hoehn und Yahr (1967)

In Zeiten vor der L-DOPA-Therapie untersuchten Hoehn und Yahr das natürliche Voranschreiten der Parkinson-Krankheit. Sie legten eine Stadieneinteilung in fünf Schweregrade fest, die bis zum heutigen Tag Verwendung findet. Nach Einführung der L-DOPA-Therapie hat sich die Mortalität der Parkinson Erkrankung normalisiert. Die Krankheitsprogression wird durch L-DOPA allerdings nicht beeinflusst. Ein Parkinson-Patient verweilt unter L-DOPA-Therapie 3-5 Jahre länger auf jeder Stufe der Hoehn-und Yahr-Einteilung. Die Pflegebedürftigkeit tritt somit nach ungefähr 20 Jahren ein (Hoehn 1992).

Stadium 0	Keine Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1	Einseitige Erkrankung
Stadium 1,5	Einseitige und axiale Beteiligung
Stadium 2	Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
Stadium 2,5	Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest
Stadium 3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung; leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
Stadium 4	Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen und stehen
Stadium 5	Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

### 2.3. Die Therapie

#### 2.3.1. L-DOPA

Das Ansprechen der klinischen Symptomatik auf L-DOPA hat sich beim Morbus Parkinson als wesentliches Kriterium zur Abgrenzung gegenüber der Parkinson-Plus-Syndrome herausgestellt (Tabelle 6).

Die aromatische Aminosäure L-Dopa ist die unmittelbare Vorstufe des Neurotransmitters Dopamin und ist im Gegensatz zu diesem Blut-Hirnschranken-gängig. Es wird vermutet, dass L-DOPA neuronal aufgenommen, von Decarboxylasen zu Dopamin umgewandelt, präsynaptisch gespeichert und synaptisch freigesetzt wird. Allerdings bleibt der genaue Ort der Umwandlung sowie der Ablauf der synaptischen Freisetzung bislang ungeklärt. Die Dopamin-Bildung nach Gabe von L-DOPA geht häufig mit peripheren Nebenwirkungen einher. Hierzu zählen Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit sowie orthostatische

Hypotension gegebenenfalls mit reflektorischer Tachykardie. Daher werden inzwischen keine reinen L-DOPA-Präparate mehr verabreicht, sondern möglichst in Kombination mit Decarboxylasehemmern. Diese nicht-liquorgängigen Substanzen hemmen die Umwandlung von L-DOPA zu Dopamin in der Peripherie des Organismus, nicht dagegen im Gehirn. Nebenwirkungen werden dadurch reduziert.

Ausserdem kann bei gleichzeitiger Gabe von L-DOPA und einem Decarboxylasehemmer die L-DOPA-Tagesdosis erheblich reduziert werden, da der periphere Verlust an L-DOPA vermindert ist.

### 2.3.2. Die Dosierung von L-DOPA

Die Dosierung ist auf jeden Patienten individuell abzustimmen. Sie ist abhängig vom Ausmass des Dopamin-Mangels und muß dem Krankheitsverlauf entsprechend variabel angepaßt werden; es darf keine starren Dosisgrenzen geben.

Die „L-DOPA-Pflichtigkeit“ eines Patienten ist keine rein objektive Entscheidung. Sie orientiert sich am Ausmaß der vorhandenen charakteristischen Symptome und wird mitbestimmt von subjektiven Aspekten wie zum Beispiel Berufstätigkeit und Art verschiedener individueller Anforderungen.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von L-DOPA werden mindestens drei Einzeldosen täglich empfohlen.

### 2.3.3. Das L-Dopa-Langzeitsyndrom

Bei einer Monotherapie mit L-DOPA über 5-6 Jahre entwickelt sich bei der Hälfte der Patienten das Langzeitsyndrom (Poewe et al. 1986). Wegen der schlechten Behandlungsmöglichkeiten wird eine Monotherapie heutzutage möglichst vermieden. Die Symptomatik des Langzeitsyndroms zeigt sich in L-DOPA-induzierten Dyskinesien. Dies können Bewegungsunruhen der Extremitäten von leicht choreatisch, einseitig bis heftig erschöpfend sein. Daneben kommt es zu Verkrampfungen meist nach dem einnahmefreien nächtlichen Intervall (Off-Phasen-Dystonie). Ein weiteres Charakteristikum des Langzeitsyndroms sind Wirkungsfluktuationen, die mit Ende des Dosierungsintervalls abnehmen (Wearing-Off-Muster). Bei einigen Patienten treten „On-Off-Schwankungen“ auf. Diese führen mehrfach täglich, scheinbar ohne Korrelation zur Medikamentenein-

nahme zum plötzlichen Wechsel zwischen typischer Parkinson-Symptomatik und Phasen guter Beweglichkeit.

Reduktion und Fraktionierung der L-DOPA-Dosis sowie der Einsatz von Dopaminagonisten sind Therapieoptionen (Tabelle 7).

<b>Tabelle 6: Klinische Merkmale der Parkinsonsyndrome</b>			
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Multisystematrophie	Progressive supranukleäre Blickparese	Kortikobasalganglionäre Degeneration
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen auf L-Dopa</li> <li>• Langsamer Verlauf → präklinische Phase: 5-30 Jahre</li> <li>• Hoehn und Yahr-Einteilung</li> <li>• L-Dopa-Langzeit-syndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KEIN Ansprechen auf L-Dopa</li> <li>• Nicht vor 30. Lebensjahr</li> <li>• Mittlere Überlebenszeit: 5-6 Jahre</li> <li>• Verschiedene Typen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• KEIN Ansprechen auf L-Dopa</li> <li>• Nach 40. Lebensjahr</li> <li>• Mittlere Überlebenszeit: 5 Jahre</li> <li>• Endstadium: Patient ist rollstuhlgebunden/ bettlägerig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kaum/KEIN Ansprechen auf L-Dopa</li> <li>• mittleres bis spätes Lebensalter</li> <li>• einseitiger, langsamer Beginn</li> <li>• ausgeprägte Dysphagie</li> <li>• nach 5 Jahren: schwerst pflegebedürftig</li> <li>• nach 5-10 Jahren: Tod an Aspirationspneumonie</li> </ul>

<b>Tabelle 7: Therapieoptionen bei Spätkomplikationen der L-Dopa-Behandlung</b>	
Behandlung von L-Dopa-Wirkungfluktuationen	Vorgehen bei L-Dopa-induzierten Dyskinesien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkürzung der Dosierungsintervalle</li> <li>• Einsatz von L-Dopa-retard-Präparaten</li> <li>• Einsatz von MAO-Hemmern</li> <li>• Eiweißrestriktionsdiät (Stabilisierung der L-Dopa-Blutspiegel)</li> <li>• Einsatz von oralen Dopaminagonisten (insbesondere mit langer t1/2: Pergolid) oder einer subkutanen Apomorphintherapie (Pen oder Minipumpe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion von L-Dopa bei simultaner Aufdosierung eines Dopaminagonisten</li> <li>• Fraktionierung der L-Dopa-Therapie</li> <li>• Wechsel zur Monotherapie mit Dopaminagonisten (Maßnahmen bei Dyskinesien zu Zeiten des Wirkmaximums)</li> <li>• Zu-Bett-geh-Dosis eines L-Dopa-retard-Präparats</li> <li>• Zu-Bett-geh-Dosis eines Dopaminagonisten-Ausgleich von Wirkungsfluktuationen (Maßnahmen bei nächtlichen oder an „Off“-Phasen gekoppelten dystonen Krämpfen)</li> </ul>

### 2.3.4. Weitere Wirkstoffgruppen

Neben der L-DOPA-Therapie gibt es auch andere Medikationen für ein Parkinson-Syndrom. Verabreicht werden sowohl orale als auch parenterale Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer, Amantadine und Anticholinergika. Sie unterscheiden sich in ihren Wirkungsmechanismen, ihren Indikationen und Halbwertszeiten (Tabelle 8).

<b>Tabelle 8: Weitere Antiparkinson-Medikamente</b>					
	<b>Orale Dopaminagonisten</b>	<b>Parenterale Dopaminagonisten</b>	<b>MAO-B-Hemmer</b>	<b>Amantadine</b>	<b>Anticholinergika</b>
<b>Wirkung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• direkte Interaktion mit peripheren Dopaminrezeptoren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemischter D1-/D2-Agonist</li> <li>• als subkutane Bolusinjektion oder Dauerinfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• irreversible Hemmung der Monoaminoxidase B (MAO-B) → Dopaminabbau vermindert</li> <li>• klinisch gering positiver Effekt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blockierung des glutamatergen NMDA-Rezeptors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansatz an cholinergen, striatalen Interneuronen, die physiologisch unter inhibitorischem Einfluß stehen</li> </ul>
<b>Indikation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spätes Stadium</li> <li>• Vor allem bei L-Dopa-Langzeitsyndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei komplexen und refraktären Wirkungsfrequenzen unter chronischer L-Dopa-Therapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Neuerkrankten</li> <li>• Nur in Kombination mit L-Dopa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• frühes Stadium</li> <li>• Kontraindiziert bei Patienten mit Demenz oder Niereninsuffizienz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• frühes Stadium</li> <li>• Vor allem bei Tremor und Rigor</li> <li>• Kontraindiziert bei Prostatahypertrophie und Herzrhythmusstörungen</li> </ul>

**Tabelle 8: Weitere Antiparkinson-Medikamente (Fortsetzung)**

	<b>Orale Dopaminagonisten</b>	<b>Parenterale Dopaminagonisten</b>	<b>MAO-B-Hemmer</b>	<b>Amantadine</b>	<b>Anticholinergika</b>
Zugelassene Präparate und Dosierungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromocriptin</li> <li>• Lisurid</li> <li>• Pergolid</li> <li>• Cabergolin</li> <li>• Eine abendliche Einzeldosis; Aufdosierung in 3-7tägigen Intervallen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apomorphin als Bolusinjektion von 1 mg, Steigerung auf 2-5 mg oder als Dauerinfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selegilin-Hydrochlorid (L-Deprenyl)</li> <li>• 10- mg/Tag verteilt auf zwei Einzeldosen morgens und nachmittags</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amantadin-sulfat</li> <li>• Amantadin-hydrochlorid</li> <li>• Memantine</li> <li>• Als Tabletten oder Infusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trihexyphenidyl (2-15 mg/d)</li> <li>• Procyclidin (5-20 mg/d)</li> <li>• Bornaprin (2-12 mg/d)</li> <li>• Biperiden (2,5-15 mg/d)</li> <li>• Metixen (2,5-30 mg/d)</li> </ul>
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Orthostase</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Fibrosen</li> <li>• Arrhythmien</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Halluzinosen</li> <li>• Zunahme L-Dopa-induzierter Dyskinesien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit</li> <li>• Blutdruckabfall</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Dyskinesien</li> <li>• Eosinophilie</li> <li>• Orthostatische Probleme</li> <li>• Psychosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Dyskinesien</li> <li>• Halluzinosen</li> <li>• Verwirrtheit</li> <li>• Schlafstörung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit, Erbrechen</li> <li>• Livedo reticularis (lokale Vasokonstriktion)</li> <li>• Ödeme an Unteschenkeln</li> <li>• Schlafstörungen</li> <li>• Halluzinosen</li> <li>• Innere Unruhe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mundtrockenheit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Akkommodationsstörung</li> <li>• Blasenentleerungsstörung</li> <li>• Gedächtnisbeeinträchtigung</li> <li>• Halluzinosen</li> </ul>
Halbwertszeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bromocriptin: 6h</li> <li>• Lisurid: 2-3h</li> <li>• Pergolid: 7-16h</li> <li>• Cabergolin: 65h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apomorphin: 0,5h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selegilin: 1,5h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amantadin: 10-30h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trihexyphenidyl: 8,6h</li> <li>• Procyclidin: 12h</li> <li>• Bornaprin: 5,2h</li> <li>• Biperiden: 11-36h</li> <li>• Metixen: 14h</li> </ul>

### 2.3.5. Die Differentialdiagnose der Parkinson-Erkrankungen

Um die L-Dopa-Ansprechbarkeit eines Parkinson-Erkrankten zu testen, wird der Wirkstoff Apomorphin eingesetzt. Dies ist ein potenter D1-/D2-Dopaminagonist mit einer kurzen Halbwertszeit. Damit gelingt eine Differenzierung zwischen einem idiopathischen und einem Parkinson-Plus-Syndrom (Hierholzer et al. 1993). Verschiedene Arbeitsgruppen führten an mehreren Patientenkollektiven sowohl eine  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT als auch einen Apomorphintest durch. Es sollte überprüft werden, ob eine Korrelation zwischen der mittels  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT gemessenen Rezeptordichte und der Antwort auf einen Apomorphintest besteht. Das Ergebnis des Apomorphintests wurde verglichen mit der Ansprechbarkeit auf eine dreimonatige orale Therapie mit L-Dopa oder einem Dopaminagonisten (Oertel et al. 1993). Oertel et al. (1993), Schwarz et al. (1993) und Hierholzer et al. (1993) stellten fest, dass Patienten mit einem klinisch diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndrom eine unauffällige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung im SPECT und meist einen positiven Apomorphintest hatten. Es wurde eine Besserung der Symptome unter dopaminerger Medikation beobachtet. Alle Patienten mit einem klinisch diagnostizierten Parkinson-Plus-Syndrom zeigten eine reduzierte Bindung im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT und hatten einen negativen Apomorphintest. Es zeigte sich kein oder nur ein geringes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation. Es gab vereinzelt Patienten mit einer unauffälligen  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung und einem negativen Apomorphintest, so dass die Diagnose dieser Patienten weiterhin ungeklärt bleibt (Oertel et al. 1993). Die anschließende orale dopaminerge Therapie zeigte bei 30 von 32 Patienten mit unauffälliger  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung eine Verbesserung der Symptomatik, während sich nur einer von 8 Patienten mit reduzierter Bindung symptomatisch verbesserte (Oertel et al. 1993).

Patienten mit einer unauffälligen  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung und einem positiven Apomorphintest haben sehr wahrscheinlich ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Eine reduzierte  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung und ein negativer Apomorphintest sprechen gegen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Somit wird die klinische Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms durch eine unauffällige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung im SPECT und einen positiven Apomorphintest unterstützt.

## 2.4. Bildgebende Verfahren

### 2.4.1. Kraniale Computer- und Kernspintomographie

Die Diagnose einer Parkinson-Erkrankung ist an Hand der klinischen Symptomatik zu stellen (Tabelle 4). Ergänzend und vor allem zum Ausschluß von Differentialdiagnosen wie einer frontalen Raumforderung, eines Normaldruckhydrozephalus oder ischämischen Läsionen werden bildgebende Verfahren herangezogen. Eine kraniale Computer- oder Kernspintomographie sollte bei jedem neu diagnostizierten Parkinson-Patienten durchgeführt werden. Für die unterschiedlichen Parkinson-Syndrome gibt es charakteristische Befunde (Tabelle 9).

<b>Tabelle 9: Befunde der kranialen Computer- und Kernspintomographie</b>			
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	Multisystematrophie	Progressive supranukleäre Blickparese	Kortikobasalganglionäre Degeneration
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unauffällig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• normal oder Kombination aus Atrophie des Kleinhirns, des Hirnstamms und des cerebralen Cortex</li> <li>• hyperintenser Saum an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten MRT-Sequenzen</li> <li>• Kreuzungszeichen in der Pons</li> <li>• Hyperdense Darstellung des Linsenkerns in der DWI- (Diffusion Weighted Imaging)-Gewichtung</li> <li>• dorsolaterale Hypointensität im Putamen in T2-gewichteten MRT-Sequenzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergrößerung des dritten Ventrikels, Cisterna interpeduncularis, Cisterna magna</li> <li>• „Mickey-mouse“-sign (= Verschmälerung der Mittelhirnschenkel)</li> <li>• verminderter a.-p. Durchmesser des Mittelhirns &lt; 15mm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erst im Spätstadium meist asymmetrische fronto-parietale kortikale Atrophie</li> </ul>



## 2.4.2. Die Nuklearmedizinische Darstellung der Dopaminrezeptoren im Striatum

### 2.4.2.1. Das Radiopharmakon $^{123}\text{I}$ -IBZM

Der bekannteste D2-Rezeptorligand für SPECT-Untersuchungen des post-synaptischen dopaminergen Systems ist das  $^{123}\text{I}$ -IBZM, das zur Gruppe der Benzamide zählt und einen spezifischen, reversibel bindenden D2-Antagonisten darstellt (Abb. 2). Ein gut wirksamer Radioligand muss folgende Bedingungen erfüllen:

- Er muss eine hohe spezifische Aktivität zum Rezeptor haben. Da sich im Hirngewebe sehr kleine Rezeptorkonzentrationen finden, muss die entsprechende Ligandkonzentration klein genug sein, um eine Übersättigung zu vermeiden.
- Ein Ligand muß eine hohe Extraktionsrate ins Hirngewebe und eine schnelle Clearance aus dem Blut zeigen. Dafür muss er lipophil sein, um die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können. Dennoch sollte er sich möglichst wenig in der Lunge ablagern.
- Die Bindung an Plasmaproteine darf nicht zu hoch sein.
- Radioliganden sollten eine hohe Affinität zum gewünschten Rezeptor besitzen und nicht oder nur gering im Hirngewebe metabolisiert werden. Da die gemessene Ligandkonzentration mit der Rezeptordichte in Korrelation gesetzt werden soll, muss gewährleistet sein, dass das Radioaktivitätssignal direkt proportional zum gebundenen Tracer ist. Metabolische Reaktionen führen zu zusätzlichen Parametern, die schwieriger zu messen sind und Korrekturen nach sich ziehen.
- Ein geeigneter Radioligand hat eine günstige Bindungskinetik, um zu gewährleisten, dass die Bindung an den spezifischen Bindungsstellen eine langsamere Clearance hat als an den unspezifischen (Gildehaus 2002)

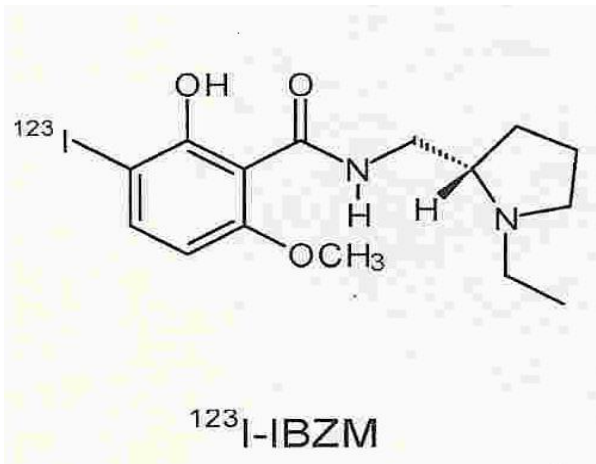


Abb. 2: Chemische Formel  $^{123}\text{I}$ -IBZM

#### 2.4.2.2. Spezifische $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung bei gesunden Personen

In ausgewählten Studien von 1997 bis 2000 sind 58 gesunde Personen auf ihre spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung untersucht worden. Diese errechnet sich aus der Subtraktion der durchschnittlichen Pixelzählrate einer D2-rezeptorfreen Hirnregion (Referenzregion) von der durchschnittlichen Pixelzählrate der D2-rezeptorhaltigen Hirnregion (Striatum) und Division des Ergebnisses durch die durchschnittliche Pixelzählrate der Referenzregion. Kurz zusammengefaßt:

Formel 1: Spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung =  $(S-BG)/BG$  <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> S= Striatum  
BG= Background (Referenzregion)

Als Referenzregion werden in der Literatur unterschiedliche Hirnregionen angegeben. Neben dem Cerebellum (Tabelle 17) und dem Okzipitalhirn (Tabelle 18) wird am häufigsten das Frontalhirn als D2-rezeptorfreier Bereich verwendet (Tabelle 16).

Die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung lag in allen Studien einheitlich bei etwa 0,95 und war damit deutlich höher als diejenige bei Patienten, die unter Neuroleptika-Therapie standen (Tabelle 12). Zwei Autoren machten keine näheren Angaben zur spezifischen  $^{123}\text{I}$ -IBZM - Bindung.

<b>Tabelle 10: Spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung bei gesunden Personen</b>				
Autoren	Personen [N]	Alter [Jahre]	Spezifische Bindung	Ratio
Dresel 1997	10	32 ± [KA]	0,95	KA <sup>1)</sup>
Dresel 1999	10	32 ± [KA]	> 0,95	KA
Künstler 1999	12	40 ± [KA]	KA	1,55 ± [KA] (ADAC) 1,75 ± [KA] (CE-RASPECT)
Raedler 1999	16	28,8 ± 7,8	KA	KA
Meisenzahl 2000	10	32,4 ± 12,7	0,95 ± 0,1	KA

<sup>1)</sup> KA = keine Angabe

#### 2.4.2.3. Beeinflussung der <sup>123</sup>I-IBZM Bindung durch Medikamente

##### 2.4.2.3.1 Beeinflussung durch Dopaminagonisten

Schwarz et al. (1996) untersuchten 29 Patienten ähnlichen Alters mit der klinischen Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms. Diese Patienten hatten zuvor noch keine dopaminerge Medikation erhalten (de-novo Patienten); sie hatten eine unauffällige <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung im SPECT und einen positiven Apomorphintest. Nach 3-6 monatiger Einnahme von L-Dopa, Dopaminagonisten oder einer Kombination aus beiden wurde ein zweites <sup>123</sup>I-IBZM-SPECT durchgeführt, um eine Veränderung der spezifischen <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung beurteilen zu können. Als Agonisten wurden Lisurid, Bromocriptin und Pramipexol verwendet. Patienten, die ausschließlich mit Dopaminagonisten behandelt wurden, hatten eine deutlich verringerte spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung. Bei den Patienten unter alleiniger L-Dopa-Therapie veränderte sich die spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung nicht. Eine Kombination aus L-Dopa und Dopaminagonisten führte zwar zu einer Verminderung der spezifischen <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung; diese war jedoch nicht signifikant (Tabelle 11). Nach Schwarz et al. (1996) gibt es zwei Ursachen für die reduzierte spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung unter Dopaminagonisten:

- die Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor durch Konkurrenz mit dem Agonisten
- die Down-Regulation der Rezeptordichte

Schwarz et al. (1996) stützen sich auf eine frühere Studie, die ebenfalls Parkinson-Patienten auf deren spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung unter dem Einfluss des Dopaminagonisten Lisurid untersuchten, und zwar mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und dem Radioliganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride. Die auch hier verminderte  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung hat sich unter Entzug des Dopaminagonisten innerhalb von drei Tagen wieder normalisiert (Antonini et al. 1994). Daher ist eine Verdrängung des Liganden vom Rezeptor eher anzunehmen als eine Down-Regulation der Rezeptordichte.

Die  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung wird unter Therapie eines Dopaminagonisten signifikant und unter einer Kombinationstherapie aus L-DOPA und eines Dopaminagonisten nicht signifikant beeinflusst. Die  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung unter alleiniger L-DOPA-Therapie verändert sich nicht (Antonini et al. 1994).

Somit sollten Dopaminagonisten mindestens sieben Tage vor einem  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt werden (Schwarz et al. 1996).

<b>Tabelle 11: Striato-frontale Ratios unter Einfluss von Dopaminagonisten (Schwarz et al. 1996)</b>				
Patienten [N]	Mittleres Alter [Jahre]	Medikation	Ratio vor der Behandlung	Ratio nach der Behandlung
10	64,2	L-Dopa	1,50 ± 0,06	1,49 ± 0,07
11	56,7	Dopaminagonisten	1,51 ± 0,03	1,43 ± 0,08
8	55,8	Kombination aus L-Dopa und Dopaminagonisten	1,57 ± 0,09	1,51 ± 0,08

Eine Ausnahme stellt der Ergotamin-Dopaminagonist Cabergolin (Cabaseril<sup>®</sup>) dar, der seit 2000 sowohl in der Mono- als auch in der Zusatz-Therapie zu L-Dopa zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer beim Morbus Parkinson auf dem Markt zugelassen ist.

Das Ergotaminderivat braucht aufgrund seiner langen Eliminationshalbwertszeit von mindestens 65 Stunden nur einmal täglich von den Patienten eingenommen zu werden. Cabaseril<sup>®</sup> hat den gleichen Wirkmechanismus wie Bromocriptin. Die Behandlung ist jedoch etwa zehnfach teurer (Rote Liste). Zu den Nebenwirkungen zählen Schlafstörungen und eine damit verbundene Tagesmüdigkeit sowie Gastrointestinale Beschwerden. Besonders hervorzuheben sind

die pulmonalen, perikardialen und retroperitonealen fibrotischen Störungen und Herzklappenveränderungen, aufgrund dessen eine Indikationseinschränkung in der Anwendung des Cabergolin vorgenommen wurde (Zanetti et al. 2007, Schade et al. 2007). Es wird von nun an nur noch als Mittel zweiter Wahl bei Patienten mit Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit eines Nicht-Ergotamin-Dopaminagonisten eingesetzt. Vorbestehende Herzklappenveränderungen oder pulmonale und perikardiale fibrotische Störungen in der Anamnese sind Kontraindikationen für die Behandlung mit Cabergolin.

In der Literatur gibt es keine genauen Angaben, wie lange Cabaseril® vor einer <sup>123</sup>I-IBZM-SPECT abgesetzt werden sollte. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg ein Zeitraum von drei Wochen veranschlagt.

#### 2.4.2.3.2 Beeinflussung durch Neuroleptika

Die <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung wird durch Neuroleptika beeinflusst (Dresel et al. 1999, Meisenzahl et al. 2000, Tabellen 12, 13). Hierzu werden Patienten untersucht, die meist schon jahrelang an einer Schizophrenie erkrankt sind und auf die tägliche Einnahme von Neuroleptika angewiesen sind. Diese Medikamente haben eine unterschiedlich starke antipsychotische und sedierende Wirkung. Ein Teilmechanismus ist die Blockade postsynaptischer D2-Rezeptoren. Die Patienten bekommen ein medikamenten-induziertes Parkinson-Syndrom mit Bradykinese, Rigor und Tremor, das gut auf Biperiden (Anticholinergikum) anspricht. Es werden zwei große Gruppen von Neuroleptika unterschieden:

- Die typischen (Haloperidol) gehören zur alten Generation und können schwere extrapyramidal-motorische, vegetative und endokrine Nebenwirkungen verursachen. Hierzu zählen Früh-/Spätdyskinesien, ein medikamenten-induziertes Parkinson-Syndrom sowie ein Anstieg des Prolaktinspiegels und eine Gewichtszunahme. Die Patienten berichten häufig über Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsbeschwerden. Es zeigt sich eine gute Beeinflussung der akut auftretenden Plus-Symptomatik. Dazu zählen die Halluzinationen und Wahnideen. Die Minus-Symptomatik, die mit Gefühlsleere und Kontaktarmut einhergeht, wird weniger beeinflusst. Aufgrund dieser zahlreichen Nebenwirkungen wer-

den die typischen Neuroleptika oft eigenständig von den Patienten abgesetzt und sind damit nicht wirksam.

- Die neueren Atypika (Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Quetiapin) zeichnen sich durch bedeutend geringere extrapyramidal-motorische und affektive Nebenwirkungen aus. Im Gegensatz zu den typischen Neuroleptika wirken sie sich um ein Vielfaches positiver auf die Minus-Symptomatik aus, so dass sowohl die Compliance als auch die Lebensqualität der Patienten verbessert werden.

In mehreren Studien wurde untersucht, in welchem Maß das Neuroleptikum Olanzapin im Vergleich zu weiteren atypischen Neuroleptika, wie Risperidon, Clozapin oder Quetiapin die D2-Rezeptoren belegt und ob es eine Korrelation zu Auftreten, Häufigkeit und Ausprägung einer extrapyramidalen Symptomatik gibt.

Dresel et al. (1997, 1999) untersuchten die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung zum einen unter Olanzapin und zum anderen unter Risperidon und verglichen die Untersuchungsergebnisse beider Wirkstoffe miteinander. Desweiteren sollte ermittelt werden, inwiefern die Ergebnisse mit dem Auftreten von extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen korrelieren. Bestehende Medikationen werden bei allen Patienten je nach Präparat und Halbwertszeit einen Tag bis drei Wochen vorher abgesetzt. Die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung bei mit Olanzapin behandelten Patienten war im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Tabelle 10) deutlich reduziert, im Vergleich mit Risperidon behandelten Patienten jedoch annähernd gleich (Tabelle 12). Das Auftreten von motorischen Störungen war unter der Olanzapin-Therapie mit 5% beträchtlich geringer als unter der Behandlung mit Risperidon (40%).

Weiterhin sollte untersucht werden, inwiefern sich unterschiedlich hohe Dosierungen eines Neuroleptikums auf die D2-occupancy auswirkt. Diese zeigt die Verfügbarkeit der Dopamin-D2-Rezeptoren an (Raedler et al. 1999).

Bei Raedler et al. (1999) bekommen die Patienten eine Olanzapin-Dosis in Höhe von 5 mg/Tag und eine von 20 mg/Tag für jeweils mindestens zwei Wochen. Auffällig ist, dass die mittlere D2-Rezeptor-occupancy bei einer Dosis von 5mg/Tag deutlich niedriger ausfällt als die bei einer 20mg-Dosis (Tabelle 13).

Demzufolge steigt die D2-Rezeptor-occupancy bei zunehmender Olanzapin-Dosis.

Ähnliche Ergebnisse wie bei Raedler et al. (1999) erzielten Meisenzahl et al. (2000), die ihre Patienten ebenfalls mit zwei unterschiedlich hohen Dosen Olanzapin untersuchten. Die mit Neuroleptika behandelten Patienten haben eine verminderte spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Tabelle 10) und die D2-Rezeptor-occupancy ist bei einer täglichen Dosis von 25-40 mg Olanzapin wesentlich höher als bei einer von 5-20 mg/Tag (Tabellen 12, 13).

Bei Tauscher et al. (1999) wurde die D2-Rezeptor-occupancy unter Olanzapin, Clozapin und Haloperidol verglichen. Die Patienten erhielten eine Olanzapin-Dosis zwischen 10-25 mg/d über drei Wochen bis 4 Monate. Die zweite Patientengruppe nahm 300-600 mg Clozapin pro Tag und über einen Zeitraum von 21 bis 47 Tagen ein. Die dritte Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 2 Wochen bis 2,5 Monate zwischen 5-20 mg/d Haloperidol. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich in allen drei Patientengruppen eine verminderte striatale <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung. Die D2-Rezeptor-occupancy unter Olanzapin war mit etwa 75% signifikant niedriger als unter Haloperidol (etwa 84%), aber signifikant höher als unter Clozapin (etwa 33%).

Bei Küfferle et al. (1997) wurde die D2-Rezeptor-occupancy des zu den atypischen Neuroleptika gehörenden Quetiapin mit der des Clozapins (ebenfalls atypisches Neuroleptikum) und der des Haloperidols (typisches Neuroleptikum) verglichen. Dazu bekam die erste Patientengruppe 300-700 mg Quetiapin pro Tag, die zweite 300-600 mg Clozapin pro Tag und die dritte 10-20 mg Haloperidol pro Tag (Tabelle 13). Dabei zeigte sich, dass Quetiapin und Clozapin als atypische Neuroleptika eine signifikant niedrigere D2-Rezeptor-occupancy (etwa 20% und 32%) haben als das typische Neuroleptikum Haloperidol (etwa 86%). Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Clozapin.

Die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen traten beim Haloperidol (typisches Neuroleptikum) am häufigsten und am ausgeprägtesten auf (Küfferle et al. 1997). Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen überein. Bei einer D2-Rezeptor-occupancy von mehr als 80% traten vermehrt extrapy-

ramidal-motorische Nebenwirkungen auf (Farde et al. 1992, Nyberg et al. 1993, Tauscher et al. 1999). Bei den Patienten unter Olanzapin-, Clozapin- und Quetiapinmedikation (atypische Neuroleptika) traten keine signifikanten extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen auf (Tauscher et al. 1999, Küfferle et al. 1997, Künstler et al. 1999).

Bei Raedler et al. (1999) wurde eine eher milde Ausprägung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen beobachtet, wobei keine genaue Differenzierung vorgenommen wurde, ob diese bei einer geringen oder hohen Olanzapin-Dosierung auftraten. Je höher die Dosis desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten extrapyramidale Symptome ausbildeten. Ursache ist die Beeinflussung unterschiedlicher Rezeptoren. Olanzapin beeinflusst neben Dopamin-Rezeptoren (D1, D2, D4) noch serotonerge (5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2c</sub> und 5-HT<sub>3</sub>) und muscarinerge sowie α<sub>1</sub>-adrenerge Rezeptoren und den Histamin H1-Rezeptor (Raedler et al. 1999, Meisenzahl et al. 2000, Bymaster et al. 1996).

**Tabelle 12: Beeinflussung der spezifischen <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung durch Neuroleptika**

Autoren	Patienten [N]	Mittleres Alter [Jahre]	Wirkstoff	Spezifische <sup>123</sup> I-IBZM-Bindung	Medikation	Mean daily dose [mg/kg body weight]
Dresel et al. 1997	20	34	Risperidon	0,4 ± 0,24	Einen Tag zuvor abgesetzt; Diazepam eine Woche vorher abgesetzt	0,068 ± 0,032
Dresel et al. 1999	20	34	Olanzapin	0,32 ± 0,14	15 Patienten bekamen vorher Medikamente (keine Depot-Neuroleptika) → drei Wochen vor Beginn der Studie abgesetzt	0,259 ± 0,16
Meisenzahl et al. 2000	13 <sup>1)</sup>	35 ± 12,8	Olanzapin	0,38 ± 0,14	Fünf Patienten drug-naive	0,16 ± 0,07
	7 <sup>2)</sup>	33,2 ± 10,3		0,2 ± 0,04	Bei 15 Patienten wash-out drei Tage vorher	0,44 ± 0,14



**Tabelle 13: Beeinflussung der D2-occupancy durch Neuroleptika**

Autoren	Patienten [N]	Alter [Jahre]	Wirkstoff	D2-occupancy [%]	Medikation	Mean daily dose [mg/kg body weight]
Küfferle et al. 1997	5	29 ± 3,8	Quetiapin	19,5 ± 13,1	Kein Patient bekam andere Neuroleptika während der Studie oder hatte die drei Monate vor der Studie Depot-Neuroleptika erhalten. Zugelassen als begleitende Medikation waren Benzodiazepine und Anticholinergika.	<sup>1)</sup> Drei Patienten 600-700 mg/d für 79-90 Tage; Ein Patient 300 mg/d für 2 Wochen
	6	27,8 ± 7,1	Clozapin	32,3 ± 16,9		<sup>1)</sup> 6 Patienten 300-600 mg/d für 21-47 Tage
	8	34,4 ± 13,2	Haloperidol	86,6 ± 6,7		<sup>1)</sup> 8 Patienten 10-20 mg/d für 14-80 Tage
Künstler et al. 1999	17	38 ± 11	12x Haloperidol	72,8 ± 16,6	Drei Patienten drug-naive Bei 15 Patienten wash-out 2-18 Wochen vorher	<sup>1)</sup> 4-70 mg/d
			3x Clozapin	53,6 ± 13		300-800 mg/d
			2x Risperidon	57,5 ± 29		4 mg/d
Raedler et al. 1999	10	35 ± 12	Olanzapin	59,8 ± 13,1 (5mg/d) 82,8 ± 12,6 (20mg/d)	> sechs Monate vorher abgesetzt; alle Patienten haben zuvor schon antipsychotische Medikamente erhalten.	<sup>2)</sup> KA
Tauscher et al. 1999	6	33 ± 14,2	Olanzapin	75 ± 7 (10-25 mg/d)	Kein Patient bekam je zuvor ein Depot-Neuroleptikum	0,24 ± 0,1
	6	28 ± 7	Clozapin	33 ± 15	Kein Patient bekam je zuvor ein Depot-Neuroleptikum	5,68 ± 1,4
	10	35 ± 12	Haloperidol	84 ± 8	8 Patienten bekamen während der Studie Biperiden (4-12 mg/d) 2 Patienten erhielten bis ein Jahr vor der Studie ein Depot-Neuroleptikum;	0,17 ± 0,1

**Tabelle 13: Beeinflussung der D2-occupancy durch Neuroleptika (Fortsetzung)**

Autoren	Patienten [N]	Alter [Jahre]	Wirkstoff	D2-occupancy [%]	Medikation	Mean daily dose [mg/kg body weight]
Meisenzahl et al. 2000	13	35 ± 12,8	Olanzapin	60 ± 15,2 (5-20 mg/d)	Fünf Patienten drug-naive Bei 15 Patienten wash-out drei Tage vorher	0,16 ± 0,1
	7	33,2 ± 10,3		79 ± 4,3 (25-40 mg/d)		0,44 ± 0,1
Frankle et al. 2004	7	33 ± 7	Risperidon	69 ± 8 (6 mg/d)	Ein Patient bekam Valproat (750 mg/d) und Citalopram (20 mg/d) während der Aufnahme; Drei Patienten nahmen Lorazepam während der Studie ein (mittlere Dosis 1,3± 0,45 mg/d); Ein Patient nahm Benzotropine ein (0,5 mg/d);	<sup>2)</sup> KA
	9	29 ± 8	Olanzapin	55 ± 11 (10 mg/d)		Zwei Patienten nahmen Lorazepam während der Studie ein (mittlere Dosis 1,3± 0,45 mg/d);

<sup>1)</sup> tägliche Dosis in mg ohne Einbezug des Körpergewichts

<sup>2)</sup> KA = keine Angabe

## 2.5. Die Untersuchungstechnik

### 2.5.1. Die SPECT-Untersuchung

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ist ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das überlagerungsfreie Bilder der Verteilung eines radioaktiven Stoffes im Körper erzeugt. Dazu wird dem Patienten ein  $\gamma$ -strahlendes Nuklid intravenös verabreicht. Die Gamma-Kamera misst die aus dem Körper austretende Strahlung, indem ein oder mehrere Detektorköpfe sich in 32 bis 128 Einzelschritten (Projektionen) in 180° oder 360° um den Patienten drehen. Aus den einzelnen Projektionen werden zweidimensionale, transversale Schnittbilder der Verteilung des radioaktiven Liganden errechnet. Zusätzlich können Bilder in sagittaler, coronarer oder obliquer Schnitfführung angefertigt werden. Eine SPECT kann als alleinige oder als zusätzliche Bildgebung zu planaren Aufnahmen erfolgen. Sie bedeutet keine erhöhte Strahlenexposition für den Patienten. Die Aufnahmedauer beläuft sich je nach Organ, gewünschter

Auflösung und Detektortyp auf 10 bis 50 Minuten. Während dieser Zeit darf sich der Patient nicht bewegen, da dadurch Fehler in der nachfolgenden Rekonstruktion der Bilddaten verstärkt werden können. Somit ist die SPECT weitaus artefaktgefährdeter als planare Aufnahmen.

#### 2.5.2. Datenakquisition

- Der Kollimator: Die Ortsauflösung der  $\gamma$ -Strahlung wird weitgehend von den Eigenschaften des Kollimators bestimmt. Er bildet die Aktivitätsverteilung auf die nachfolgenden Bauteile der Gammakamera ab. Es handelt sich um eine Bleischeibe mit einer großen Anzahl an Bohrungen, die durch Septen voneinander getrennt werden. Ihre Dicke hängt von der Energie des verwendeten Radionuklids ab (Kauffmann et al.1996).

In der Literatur sind unterschiedliche Kollimatoren aufgeführt: z.B. ein Low-energy all purpose collimator (LEAP bei Giobbe et al.1991), ein hochauflösender Kollimator (high-resolution-Collimator, Van Royen et al. 1993), ein hochauflösender Kollimator für niedrigere Energien (LEHR-Collimator, low-energy-high-resolution-Collimator, D'haenen et al. 1993) oder ein fanbeam collimator (Dresel et al.1999) (Tabelle 14).

Das am häufigsten verwendete Modell ist der LEAP-Collimator mit einer durchschnittlich guten Auflösung und Empfindlichkeit. Der LEHR-Collimator hat längere Septen und/oder einen kleinen Bohrungsdurchmesser. Hierdurch wird eine bessere Auflösung bei schlechterer Empfindlichkeit erzielt. Der fanbeam-Collimator bildet nicht parallel, sondern vergrößert ab, wodurch sich eine höhere Auflösung im Rotationszentrum der Kameraköpfe ergibt.

- Die Gamma-Kamera: Die Gammakamera zeichnet aus den einzelnen Projektionen zweidimensionale Bilder der Verteilung des radioaktiven Tracers auf. Die eingesetzten Kameras werden anhand der Anzahl der Kameraköpfe eingeteilt. Diese reicht von ein- bis dreiköpfigen Modellen (Tabelle 14). Eine mehrköpfige Gammakamera kann:
  - a) entweder mehr Bilder in kürzerer Zeit aufnehmen oder
  - b) qualitativ hochwertigere SPECT-Aufnahmen in gleicher Zeit machen oder

c) qualitativ gleich gute Bilder mit weniger Aktivität aufnehmen.

- Die Bildmatrix: Nach der Datenaquisition folgt eine computergestützte Datenverarbeitung, bei der die Signale der Gammakamera in einer Bildmatrix gespeichert werden. Die kleinste Einheit einer Bildmatrix ist das Pixel (Picture element), das ein Matrixelement einer *zweidimensionalen* Bildmatrix ist. Es ist einem bestimmten Objektbereich nach Lage und Größe zugeordnet. Dieser Objektbereich wird Voxel (Volume element) genannt und ist *dreidimensional*. Der überwiegende Teil der Arbeitsgruppen verwendete eine 64x64 Matrix (Tatsch et al.1991), einige wenige eine 128x128 Matrix (Leslie et al.1996). Einige Autoren machten keine Angaben zur verwendeten Bildmatrix (Giobbe et al. 1991).

### 2.5.3. Datenverarbeitung

- Der Filter: Die Daten werden durch Rückprojektion rekonstruiert. Durch das so genannte „Bildrauschen“ ergeben sich Artefakte, die durch einen Filter beseitigt werden können. Es wird die gefilterte Rückprojektion (filtered backprojection) erzeugt. Die meisten Autoren untersuchten ihre Patienten mit einem Butterworth-Filter (Tatsch et al.1991), einige andere setzten einen Hanning- oder einen Metz/Ramp-Filter ein (Cordes et al.1990, Staffen et al. 1996). Bettin et al. (1997) verwenden als einzige Arbeitsgruppe einen Gauss-Filter (Tabelle 15).
- Der Schwächungskoeffizient: Zahlreiche Photonen, die im Körper emittiert werden, werden innerhalb des Gewebes absorbiert, bevor sie den Detektor erreichen. Mit dem Schwächungskoeffizienten wird berücksichtigt, dass eine Aktivitätsanreicherung (hot spot), die z.B. nahe am linken Ohr liegt, sehr intensiv leuchtet, wenn der Detektor links am Kopf steht; jedoch weniger intensiv leuchtet, wenn der Detektor sich rechts am Kopf befindet. Das zwischen hot spot und Detektor befindliche Gewebe schwächt die Gammastrahlung. In den untersuchten Studien schwankte der Schwächungskoeffizient zwischen  $0,09 \text{ cm}^{-1}$  und  $0,15 \text{ cm}^{-1}$ . Häufig werden in der Literatur jedoch keine genauen Angaben über dessen Höhe gemacht (Giobbe et al.1991).

Durch diese Vielfalt an Einstellungen in Aufnahme und Rekonstruktion der Bild-  
daten ergibt sich eine enorme Schwankungsbreite der Ergebnisse (Kapitel  
2.5.4).

<b>Tabelle 14: Die Aufnahmeparameter und die eingesetzten Kameras unterschiedlicher Autoren</b>			
Autoren	Matrix	Gamma-Kamera	Kollimator
Cordes et al. 1990	64x64	Apex 405, Elscint	Low-energy all purpose collimator
Giobbe et al.1991	<sup>1)</sup> KA	GE 400T	<sup>1)</sup> KA
Tatsch et al.1991	64x64	Double-head	Rota II, high-resolution collimator
Laulumaa et al. 1992	KA	Siemens Orbiter	Slant-hole collimator
Pizzolato et al. 1992	128x128	Single-head	Low-energy all purpose collimator
Toyama et al.1992	64x64	Single-head	Low-energy medium resolu- tion+sensitivity collimator
Schwarz et al. 1992	64x64	Double-head	Rota II high-resolution collimator
D´haenen et al. 1993	64x64	Single-head	Low-energy high-resolution
Hierholzer et al. 1993	128x128	Single-head	Low-energy high-resolution parallel- hole collimator
Van Royen et al. 1993	128x128	<sup>1)</sup> KA	High-resolution collimator
Schulz et al. 1993	64x64	Dual-head	AP collimator

**Tabelle 14: Die Aufnahmeparameter und die eingesetzten Kameras unterschiedlicher Autoren (Fortsetzung 1)**

<b>Autoren</b>	<b>Matrix</b>	<b>Gamma-Kamera</b>	<b>Kollimator</b>
Brücke et al.1993	64x64	Dual-head	Low-energy all purpose collimator
Schwarz et al. 1993	64x64	Double-head	Siemens Rota II, high-resolution collimator
Schelosky et al. 1993	64x64	Single-head	Low-energy all purpose collimator
Oertel et al.1993	64x64R	Two-head	Siemens Rota II collimator
Saur et al.1994	64x64	Dual-head	Neurofokal-Kollimator
Knable et al.1994	128x128	CERASPECT	High-sensitivity collimator
Nadeau et al.1994	64x64	Three-head TRIAD 88 system	Ultra high-resolution collimator
Arnold et al.1994	64x64	Double-head	Rota II, high-resolution collimator
Berding et al.1994	64x64	Philips Gamma Diagnost CTSM37 Camera	Low-energy high-resolution, low-energy general-purpose
Hierholzer et al.1994	64x64	Single-head	Low-energy high-resolution parallel hole collimator
Pizzolato et al. 1995	128x128	Single-head	Low-energy all purpose collimator
Reiche et al.1995	64x64	Double-head	Low-energy all purpose collimator
Seibyl et al.1995			
Schwarz et al. 1996	64x64	Dual-head	High-resolution collimator
Staffen et al.1996	KA	Triple-head	Medium-energy parallel collimator
Leslie et al.1996	128x128	Dual-head	High-resolution low energy, parallel-hole collimator
Bettin et al.1997	64x64	Dual-head	<sup>1)</sup> KA
Hertel et al.1997	64x64	Single-head	Low-energy, high-resolution collimator
Hierholzer et al. 1997	64x64	Single-head	Low-energy all purpose collimator

**Tabelle 14: Die Aufnahmeparameter und die eingesetzten Kameras unterschiedlicher Autoren (Fortsetzung 2)**

Autoren	Matrix	Gamma-Kamera	Kollimator
Küfferle et al. 1997	128x128	Triple-head, Siemens Multispect 3	Medium-energy collimator
Schwarz et al. 1997a	64x64	Dual-head	Rota II high-resolution collimator
Schwarz et al. 1997b	64x64	Dual-head	Rota II, high-resolution collimator
Dresel et al. 1997	128x128	Triple-head	High-resolution fanbeam collimator
Kapucu et al. 1998	128x128	Dual-head	Super-high-sensitivity-collimator
Klimke et al. 1999	128x128	Double-head	High-resolution collimator
Dresel et al. 1999	128x128	Triple-head	Fanbeam-collimator
Radau et al. 1999	128x128	Triple-head	High-resolution collimator
Künstler et al. 1999	64x64 + 128x128	Dual-head (ADAC) + CERASPECT	<sup>1)</sup> KA
Tauscher et al. 1999	128x128	Triple-head	Medium-energy-collimator
Donnemiller et al. 2000	64x64	Dual-head	VXHR collimator
Meisenzahl et al. 2000	128x128	Triple-head	Fanbeam collimator
Frankle et al. 2004	64x64	PRISM 3000	High-resolution fanbeam collimator
Koch et al. 2007	128x128	Triple-head	Parallel-hole high-resolution collimator

<sup>1)</sup> KA = Keine Angabe

<b>Tabelle 15: Die Rekonstruktion der Bilddaten in unterschiedlichen Studien</b>				
<b>Autoren</b>	<b>Filter</b>	<b>Attenuation correction</b>	<b>Schichtdicke bzw. Pixelgröße</b>	<b>ROI/VOI</b>
Cordes et al. 1990	Hanning	<sup>4)</sup> KA	6,8 mm	ROI manuell
Giobbe et al. 1991	<sup>4)</sup> KA	Ja, $\mu$ <sup>4)</sup> KA	<sup>4)</sup> KA	<sup>4)</sup> KA
Tatsch et al. 1991	Butterworth, Cut-off 0,5 Nyquist	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6 mm	ROI, manuell FWHM
Laulumaa et al. 1992	Wiener	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6 mm	ROI, manuell
Pizzolato et al. 1992	Butterworth/Ramp, Cut-off 0,5 cycles/cm, power 10	Ja, $\mu$ : <sup>4)</sup> KA	1,2 cm	ROI, template <sup>3)</sup>
Toyama et al. 1992	Hanning	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	4 mm	ROI manuell
Schwarz et al. 1992	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6,0 mm	ROI, manuell FWHM
D'haenen et al. 1993	Butterworth, Cut-off 0,5 Nyquist	$\mu$ : <sup>4)</sup> KA	8,5 mm	ROI, manuell
Hierholzer et al. 1993	Butterworth	$\mu$ : <sup>4)</sup> KA	1,8 cm	ROI manuell
Van Royen et al. 1993	<sup>4)</sup> KA	<sup>4)</sup> KA	6 mm	ROI, template <sup>1)</sup> <sup>2)</sup>
Schulz et al. 1993	Metz/Ramp	$\mu = 0,139 \text{ cm}^{-1}$	5,5 mm	ROI, MRI-gestützt
Brücke et al. 1993	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	15,6 mm	ROI



<b>Tabelle 15: Die Rekonstruktion der Bilddaten in unterschiedlichen Studien (Fortsetzung 1)</b>				
<b>Autoren</b>	<b>Filter</b>	<b>Attenuation correction</b>	<b>Schichtdicke bzw. Pixelgröße</b>	<b>ROI/VOI</b>
Schwarz et al. 1993	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6,0 mm	ROI, manuell FWHM
Schelosky et al. 1993	Butterworth	<sup>4)</sup> KA	<sup>4)</sup> KA	VOI, template
Oertel et al. 1993	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	<sup>4)</sup> KA	ROI, manuell FWHM
Saur et al. 1994	Butterworth 5. Ordnung, Cut-off $0,8 \text{ cm}^{-1}$	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	6,3 mm	ROI, manuell
Knable et al. 1994	Butterworth, Cut-off 1cm, power 10	Nicht durchgeführt	1,67 mm	ROI, manuell MRI-gestützt
Nadeau et al. 1994	Hamming, Cut-off $0,9/\text{cm}$	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	3,56 mm	ROI, manuell MRI-gestützt
Arnold et al. 1994	Butterworth	Ja, $\mu$ : <sup>4)</sup> KA	6,0 mm	ROI, manuell FWHM
Berding et al. 1994	Metz/Ramp	$\mu = 0,15 \text{ cm}^{-1}$	<sup>4)</sup> KA	ROI
Hierholzer et al. 1994	Standard filtered back-projection	Nicht durchgeführt	8,4 mm (2 Pixel)	ROI
Pizzolato et al. 1995	Butterworth/Ramp, Cut-off $0,5 \text{ cycles/cm}$ , power 10	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	1,2 cm	ROI
Reiche et al. 1995	Butterworth, Cut-off 0,5 Nyquist	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	1,2 cm	ROI
Seibyl et al. 1995	Ja	Ja	1,6x1,6 mm	ROI template
Schwarz et al. 1996	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6 mm	ROI

**Tabelle 15: Die Rekonstruktion der Bilddaten in unterschiedlichen Studien (Fortsetzung 2)**

<b>Autoren</b>	<b>Filter</b>	<b>Attenuation correction</b>	<b>Schichtdicke bzw. Pixelgröße</b>	<b>ROI/VOI</b>
Staffen et al. 1996	Metz/Ramp	$\mu = 0,1 \text{ cm}^{-1}$	7,1 mm	ROI
Leslie et al. 1996	Butterworth, 5. Ordnung, Cut-off 0,35 cycles/cm	$\mu = 0,09 \text{ cm}^{-1}$	2 cm	ROI, manuell
Bettin et al. 1997	Gauss, Cut-off 0,38 Nyquist, Order 20	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	4,2 mm	ROI manuell
Hertel et al. 1997	Butterworth Order 6	$\mu = 0,13 \text{ cm}^{-1}$	12-14 mm	ROI, manuell
Hierholzer et al. 1997	Hann-filter	Nicht durchgeführt	8,4 mm	ROI
Küfferle et al. 1997	Butterworth	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	3,5 mm	ROI, manuell
Schwarz et al. 1997a	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6 mm	ROI
Schwarz et al. 1997b	Butterworth	$\mu = 0,11 \text{ cm}^{-1}$	6,0 mm	ROI
Dresel et al. 1997	Wiener	Ja, $\mu: ^4$ ) KA	2,11 mm (Pixel)	ROI, template
Kapucu et al. 1998	Butterworth/Ramp, Cut-off 0,39, power 10	$^4$ ) KA	3 mm (Pixel)	ROI
Klimke et al. 1999	Low-pass filter	Ja, $\mu: ^4$ ) KA	4 mm	ROI, manuell
Dresel et al. 1999	Low-pass filter	Ja, $\mu: ^4$ ) KA	2,11 mm (Pixel)	ROI, template
Radau et al. 1999	Butterworth Order 7, Cut-off 0,38 Nyquist 0,53 cycles/cm	$\mu = 0,1 \text{ cm}^{-1}$	3,56 mm (Voxel)	VOI, template ROI manuell

**Tabelle 15: Die Rekonstruktion der Bilddaten in unterschiedlichen Studien (Fortsetzung 3)**

Autoren	Filter	Attenuation correction	Schichtdicke bzw. Pixelgröße	ROI/VOI
Künstler et al. 1999	Gauss/Ramp, Cut-off 0,38, order 20 + Hanning, Cut-off 0,5	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$ →ratio: 1,55 + $\mu = 0,15 \text{ cm}^{-1}$ →ratio: 1,75	4,2 mm (ADAC) + 1,67 mm (CERA-SPECT)	ROI
Tauscher et al. 1999	Butterworth	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	3,5 mm (Pixel)	ROI, manuell
Donnemiller et al. 2000	Gauss/Ramp, Cut-off 0,38	$\mu = 0,12 \text{ cm}^{-1}$	4,31x4,31 mm (Pixel)	ROI
Meisenzahl et al. 2000	Low pass filter	Ja, $\mu$ : <sup>4)</sup> KA	2,11 mm (Pixel)	ROI, template
Frankle et al. 2004	Butterworth; cut off=1 cm, power 10	$\mu = 0,1 \text{ cm}^{-1}$	<sup>4)</sup> KA	ROI
Koch et al. 2007	Butterworth 3-D post-filter	$\mu = 0,1 \text{ cm}^{-1}$	0,5 mm	ROI

<sup>1)</sup> Stereotaktischer Atlas Schaltenbrand

<sup>2)</sup> Stereotaktischer Atlas Matsui

<sup>3)</sup> Stereotaktischer Atlas Talairach

<sup>4)</sup> KA = keine Angabe

#### 2.5.4. Die Auswertung der Bilddaten

In der Literatur werden unterschiedliche Referenzregionen gewählt; entweder über dem Frontalhirn (Tabelle 16), über dem Cerebellum (Tabelle 17) oder über dem Okzipitalhirn (Tabelle 18).

Das mittlere Alter aller untersuchten gesunden Probanden schwankte je nach Studie zwischen  $36 \pm 12$  und  $59,1 \pm 15,9$  Jahren.

190 gesunde Personen wurden unter Verwendung des Frontalhirns als Referenzregion untersucht (Tabelle 16). Das Durchschnittsalter schwankte zwischen  $36 \pm 12$  Jahren und  $58,2 \pm 10,6$  Jahren. Pizzolato et al. (1992) bezogen als einziger die Differenzierung des Striatums in Caudatum und Putamen ein, Donnemiller et al. (2000) unterteilte in die rechte und linke Hirnhälfte. Je nach Autor liegt die Ratio zwischen  $1,48 \pm 0,1$  und  $1,94 \pm 0,1$ . Von 174 Patienten haben 77 eine Ratio zwischen  $1,51 \pm 0,06$  und  $1,55 \pm 0,05$ .

Bei 53 gesunden Personen wurde das Cerebellum als Referenzregion verwendet (Tabelle 17). Das mittlere Alter schwankte hier zwischen  $41,36 \pm 8,1$  Jahren und  $59,1 \pm 15,9$  Jahren. Drei Autoren errechneten die Ratios für das rechte und linke Striatum getrennt. Die Ratios lagen in einem Bereich zwischen  $1,59 \pm 0,13$  und  $1,85 \pm 0,19$ .

Bei 31 gesunden Personen wurde das Okzipitalhirn als Referenzregion gewählt. Das durchschnittliche Alter lag zwischen  $22,7 \pm 0,5$  Jahren und 43 Jahren. Die Ratios schwankten zwischen  $1,47 \pm 0,12$  und  $1,89 \pm 0,14$ .

In der Regel wird für die unspezifische Aktivitätsverteilung der frontale Kortex gewählt, da dieses Areal einerseits auf der gleichen Schicht wie die Basalganglien lokalisiert ist und andererseits hier nur wenige Dopaminrezeptoren vorhanden sind. Alternativ kann das Cerebellum als Referenzregion gewählt werden; allerdings kommt die unspezifische Aktivitätsverteilung des  $^{123}\text{I}$ -IBZM im frontalen Kortex jener der Basalganglien näher als die des Cerebellums (Reiche et al.1995)

<b>Tabelle 16: Ratios bei gesunden Personen unter Verwendung einer frontalen Region als Referenz</b>			
<b>Autoren</b>	<b>Personen [N]</b>	<b>Ratio</b>	<b>Alter [Jahre]</b>
Reiche et al. 1995	7	$1,48 \pm 0,1$	<sup>1)</sup> KA
Staffen et al. 1996	10	$1,51 \pm 0,06$	$45 \pm [KA]$
Leslie et al.1996	5	$1,52 \pm 0,19$	$43 \pm [KA]$
Schwarz et al. 1993	14	$1,54 \pm 0,05$	$48 \pm [KA]$
Schwarz et al. 1996	14	$1,54 \pm 0,05$	KA
Oertel et al.1993	14	$1,54 \pm 0,05$	$57 \pm [KA]$
Tatsch et al. 1991	8	$1,55 \pm 0,05$	$53 \pm 24$
Schwarz et al. 1992	7	$1,55 \pm 0,05$	$57 \pm [KA]$
Arnold et al. 1994	7	$1,55 \pm 0,05$	$57 \pm [KA]$

<b>Tabelle 16: Ratios bei gesunden Personen unter Verwendung einer frontalen Region als Referenz (Fortsetzung)</b>			
<b>Autoren</b>	<b>Personen [N]</b>	<b>Ratio</b>	<b>Alter [Jahre]</b>
Künstler et al. 1999	12	1,55 ± [KA] (ADAC) 1,75 ± [KA] (CE-RASPECT)	40 ± [ <sup>1)</sup> KA]
Toyama et al. 1992	22	1,58 ± 0,06	39,7 ± 14,7
Ichise et al. 1993	22	1,58 ± 0,06	39,7 ± 14,7
Pizzolato et al. 1992	5	1,63 ± 0,06 Caudatum 1,53 ± 0,05 Putamen	58,2 ± 10,6
Brücke et al. 1993	21	1,73 ± 0,09	54,1 ± 14,7
Küfferle et al. 1997	8	1,64 ± 0,1	51,3 ± 16,6
Tauscher et al. 1999	8	1,64 ± 0,08	51 ± 16,6
Donnemiller et al. 2000	6	1,92 ± 0,1 links 1,94 ± 0,1 rechts	36 ± 12

<sup>1)</sup> KA = keine Angabe

<b>Tabelle 17: Ratios bei gesunden Personen unter Verwendung einer cerebellaren Region als Referenz</b>			
<b>Autoren</b>	<b>Personen [N]</b>	<b>Ratio</b>	<b>Alter [Jahre]</b>
Giobbe et al. 1991	8	1,59 ± 0,13	-
Pizzolato et al. 1995	9	1,68 ± 0,09	58,2 ± 10,6
D'haenen et al. 1993	11	1,73 ± 0,17 rechts 1,75 ± 0,18 links	41,36 ± 8,1
Laulumaa et al. 1992	8	1,77 ± 0,13 rechts 1,73 ± 0,15 links	53 ± 13,4
Klimke et al. 1999	17	1,93 ± 0,23 rechts 1,85 ± 0,19 links	59,1 ± 15,9

<b>Tabelle 18: Ratios bei gesunden Personen unter Verwendung einer occipitalen Region als Referenz</b>			
<b>Autoren</b>	<b>Personen [N]</b>	<b>Ratio</b>	<b>Alter [Jahre]</b>
Seibyl et al.1995	5	1,47 ± 0,12	22,7 ± 0,5
Leslie et al.1996	5	1,49 ± 0,13	MW = 43
Van Royen et al. 1993	21	1,89 ± 0,14	40 ± 16

In den Jahren 1991 bis 1997 sind 306 Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom mit  $^{123}\text{I}$ -IBZM untersucht worden. Das mittlere Alter aller untersuchten Patienten schwankte zwischen  $55 \pm 10$  und 73 Jahren.

In der Literatur gibt es keine einheitlichen Angaben, wann eine L-Dopa-Therapie vor der Untersuchung abgesetzt werden muss, um mögliche Beeinflussungen der Untersuchungsergebnisse zu vermeiden.

Obwohl es sich durchgesetzt zu haben scheint, einen Zeitraum von 12-24 Stunden zu wählen, werden bei Reiche et al. (1995), Brücke et al. (1993) und Bettin et al. (1997) keine genauen Zeitangaben zum Absetzen der Medikation gemacht.

Die striato-frontalen Ratios streuen zwischen  $1,31 \pm 0,04$  und  $2,31 \pm 0,16$ . Bei Reiche et al. (1995) und Brücke et al. (1993) hatten die Patienten mit einer länger bestehenden L-Dopa-Therapie niedrigere striato-frontale Ratios als diejenigen ohne eine L-Dopa-Therapie. Dies ist pathophysiologisch mit der Abnahme an Dopaminrezeptoren zu erklären, die im Laufe einer L-Dopa-Therapie geschieht.

Patienten mit einem bisher unbehandelten Parkinson-Syndrom (de-novo Patienten) reicherten vermehrt  $^{123}\text{I}$ -IBZM in den Striata an (Reiche et al. 1995, Hertel et al. 1997, Schulz et al.1993 und Giobbe et al.1991). Dies spiegelt eine durch den Dopaminmangel hervorgerufene Hochregulation und Stimulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren wieder (Rinne et al. 1990).

Da beim idiopathischen Parkinson-Syndrom die Postsynapse erhalten ist, ergibt sich in der SPECT eine hohe striatale  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Anreicherung und demzufolge hohe striato-frontale Ratios (Abb. 3). Bei den Parkinson-Plus-Syndromen sind

die postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren degeneriert. Hier kommt es zu einer niedrigeren  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Anreicherung in den Striata als beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (Pöpperl et al. 2005, Abb. 4).

Daher müssten beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse der 290 Patienten annähernd gleich hohe striato-frontale Ratios zu erwarten sein. Diese streuen jedoch zwischen  $1,31 \pm 0,04$  und  $1,77 \pm 0,24$ , so dass es nicht möglich ist, einen direkten Vergleich zwischen den striato-frontalen Ratios untereinander oder in Korrelation zu anderen Parametern zu ziehen. Sie sind daher als Referenzwerte für eigene Untersuchungen nicht zu gebrauchen.

<b>Tabelle 19: Ratios bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom</b>				
<b>Autoren</b>	<b>Patienten [N]</b>	<b>Alter [Jahre]</b>	<b>Medikation</b>	<b>Ratio</b>
Reiche et al.1995	6	$61 \pm 13,3$	• mit L-Dopa-Therapie	$1,31 \pm 0,04$
	14		• ohne L-Dopa-Therapie	$1,49 \pm 0,07$
	4		• de novo	$1,56 \pm 0,05$
Pizzolato et al. 1992	11	$59,6 \pm 10,7$	• 18-24 Stunden vorher abgesetzt	$1,38 \pm 0,13$ Caudatum $1,53 \pm 0,12$ Putamen
Hierholzer et al. 1993	21	$63,7 \pm [\text{KA}]^3$	• >12 Stunden abgesetzt	$1,38 \pm 0,12$
Staffen et al. 1996	9	$65 \pm [\text{KA}]$	• Mit L-Dopa-Therapie <sup>6)</sup>	$1,43 \pm 0,1$
Tatsch et al. 1991	18	$55 \pm 10$	• Sechs Monate oder zwei Wochen vorher abgesetzt	$1,51 \pm 0,05$
Schwarz et al. 1996	29	$59,1 \pm [\text{KA}]$	• vor L-Dopa-Therapie	$1,52 \pm 0,07$
Hertel et al. 1997	28	$59,1 \pm 11,06$	• de novo	$1,55 \pm 0,14$

**Tabelle 19: Ratios bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Fortsetzung)**

Autoren	Patienten [N]	Alter [Jahre]	Medikation	Ratio
Pizzolato et al. 1995	29	58,4 ± 11,9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• acht Patienten drug-naive</li> <li>• bei allen anderen wash-out 18-24h vorher</li> </ul>	1,58 ± 0,14
Saur et al. 1994	7	MD = 60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sieben Tage vorher abgesetzt</li> </ul>	1,61 ± 0,05 [BG/FC] <sup>4)</sup> 1,59 ± 0,16 [BG/CER] <sup>5)</sup>
Brücke et al. 1993	39	59,8 ± 11,5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit L-Dopa-Therapie</li> </ul>	1,65 ± 0,13
	18	58,3 ± 11,6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ohne L-Dopa-Therapie</li> </ul>	1,72 ± 0,09
Bettin et al. 1997	6	66,17 ± 3,02	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwei Patienten ohne Medikation</li> <li>• vier Patienten mit Medikation</li> <li>• keine Angabe zum Absetzen</li> </ul>	1,71 ± 0,17 links 1,65 ± 0,08 rechts
Hierholzer et al. 1997	6	59 ± 15,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mindestens 12h vorher abgesetzt</li> </ul>	1,72 ± 0,11
	3	57,67 ± 12,66	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de novo</li> </ul>	1,78 ± 0,08
Laulumaa et al. 1992 <sup>1)</sup>	14	65 ± [KA]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de novo</li> </ul>	1,77 ± 0,24 (contralateral) 1,68 ± 0,21 (ipsilateral)
Schulz et al. 1993 <sup>2)</sup>	KA	53,8 ± 10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de novo</li> </ul>	1,76 ± 0,1
Giobbe et al. 1991	16	73 ± [KA]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• de novo</li> </ul>	1,77 ± 0,12
	28		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 Stunden vorher abgesetzt</li> </ul>	1,49 ± 0,09

- 1) Patienten, bei denen die ratio contralateral höher war als ipsilateral (N = 13). Nur ein Patient hatte ipsilateral eine höhere ratio als contralateral.
- 2) Parkinson Patienten dienen als Kontrollgruppe.
- 3) KA = Keine Angabe
- 4) BG/FC = background/frontaler Cortex
- 5) BG/CER = background/Cerebellum
- 6) Patienten, die unter L-Dopa-Therapie stehen. Es werden jedoch keine Angaben dazu gemacht, ob und wann L-Dopa vor der Untersuchung abgesetzt wurde.



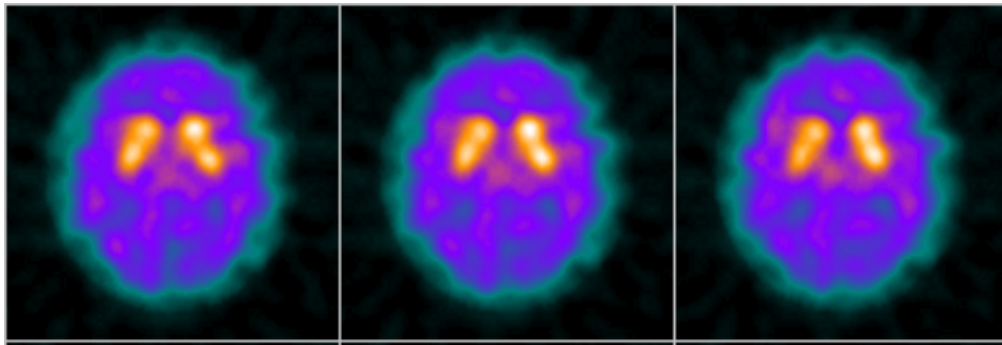


Abb. 3:  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT bei einem Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

<b>Tabelle 20: Ratios bei Patienten mit Parkinson-Plus-Syndrom</b>					
Autoren	Patienten [N]	Alter [Jahre]	MSA	PSP	Ratio
Staffen et al. 1996	1	KA	1	0	1,23
Reiche et al. 1995	11	$61 \pm 13,3$ <sup>2)</sup>	<sup>1)</sup> KA	<sup>1)</sup> KA	$1,25 \pm 0,1$
Hierholzer et al. 1993	9	$63,7 \pm$ [ <sup>1)</sup> KA]	<sup>1)</sup> KA	<sup>1)</sup> KA	$1,26 \pm 0,08$
Arnold et al. 1994	5	$62 \pm 2,45$	0	5	$1,31 \pm 0,05$
Saur et al. 1994	6	MD = 60	4	2	$1,35 \pm 0,08$ [BG/FC] $1,38 \pm 0,22$ [BG/CER]
Tatsch et al. 1991	24	$64 \pm 9$	<sup>1)</sup> KA	<sup>1)</sup> KA	$1,35 \pm 0,11$
Brücke et al. 1993	7	$63,3 \pm 8,1$	2	5	$1,4 \pm 0,09$
Van Royen et al. 1993	21	$64 \pm 12$	17	4	$1,43 \pm 0,16$
Hierholzer et al. 1997	9	$56 \pm 14,99$	5	4	$1,49 \pm 0,18$
Schulz et al. 1993	16	$60,1 \pm 8,3$	16	0	$1,5 \pm 0,16$
Bettin et al. 1997	6	$67,67 \pm 8,16$	<sup>1)</sup> KA	<sup>1)</sup> KA	$1,59 \pm 0,24$ links $1,57 \pm 0,26$ rechts

<sup>1)</sup> KA = Keine Angabe dazu, ob die Patienten mit Parkinson-Plus-Syndrom eine MSA oder eine PSP haben.

<sup>2)</sup> Ausschließlich Angabe des Durchschnittsalters aller insgesamt 38 Patienten dieser Studie ohne weitere Alters-Differenzierung in Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Parkinson-Plus-Syndrom.

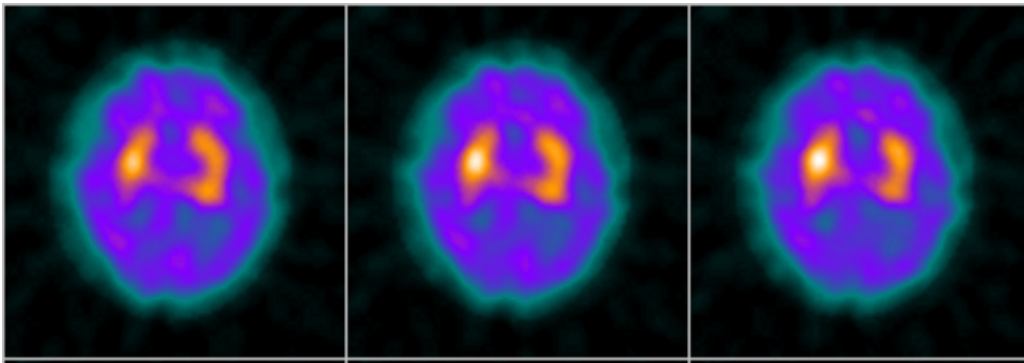


Abb.4:  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT eines Patienten mit einem Parkinson-Plus-Syndrom

In der Literatur finden sich 115 Patienten mit Parkinson-Plus-Syndrom, die mit  $^{123}\text{I}$ -IBZM untersucht wurden. Das Durchschnittsalter schwankte zwischen  $56 \pm 14,99$  Jahren und  $67,67 \pm 8,16$  Jahren. Bei einigen Autoren fanden sich keine genaue Angaben darüber, wieviele der Patienten mit Parkinson-Plus-Syndrom eine Multisystematrophie oder eine Progressive supranukleärer Blickparese hatten (Reiche et al.1995, Hierholzer et al.1993, Tatsch et al.1991 und Bettin et al.1997). Bettin et al.1997 unterteilte in ein rechtes und linkes Striatum. Saur et al.1994 errechneten die Ratio sowohl mit dem Frontalhirn als Referenzregion als auch mit dem Cerebellum. Beim ersteren zeigte sich eine niedrigere Ratio. Die Ratios schwankten zwischen 1,23 und  $1,59 \pm 0,24$ .

Im Vergleich mit den Ratios der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Tabelle 19) sind die Ratios bei Parkinson-Plus-Patienten niedriger. Ursache dafür ist die Degeneration der Postsynapsen beim Parkinson-Plus-Syndrom (Booij et al. 2001, Koch et al. 2007).

#### 2.5.5. Sensitivität und Spezifität

Die Genauigkeit der Ergebnisse einer Studie wird mit Errechnung der Sensitivität und Spezifität überprüft.

Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient auch ein positives Testergebnis hat. Die Spezifität drückt die Wahrscheinlichkeit aus, dass ein Nichterkrankter ein negatives Testergebnis zeigt.

Anhand der Sensitivität werden kranke Patienten auch als krank identifiziert und Gesunde mittels Spezifität als wirklich gesund.

Nur wenige Autoren haben in ihrer Studie die Sensitivität und Spezifität angegeben. Tatsch et al. (1991) haben bei 52 untersuchten Patienten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 83% errechnet. Hierholzer et al. (1993) haben zumindest ihre 30 Patienten mit der jeweiligen Ratio angegeben. Aus den falsch-positiven, falsch-negativen, richtig-positiven und richtig-negativen Quotienten könnte die entsprechende Sensitivität und Spezifität errechnet werden (Vierfeldertafel, Abb. 6). Allerdings wird bei Hierholzer et al. (1993) nicht definiert, ab welchem Quotienten ein Patient ein richtig-positives oder richtig-negatives Untersuchungsergebnis hat. Somit ist die Errechnung der Sensitivität und Spezifität nicht möglich.

Vlaar et al. (2008) haben insgesamt 248 Patienten daraufhin untersucht, ob die klinische gestellte Diagnose sich nach der Untersuchung mit FP-CIT und  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT bestätigt und wie hoch die Sensitivität und Spezifität waren. Klinisch wurde bei 125 Patienten ein idiopathisches Parkinson-Syndrom und bei 41 Patienten ein atypisches Parkinson-Syndrom (MSA, PSP oder CBD) diagnostiziert. Die übrigen Patienten hatten einen Essentiellen Tremor, ein vaskulär oder medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom. Nach der FP-CIT und dem  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT erhöhte sich die Anzahl der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom auf 127 und reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom auf 27. Die Sensitivität lag bei 80%, die Spezifität bei 62%. Bei Pöpperl et al (2005) wurde mittels manueller Methode eine Sensitivität von 85% und mit der automatischen Methode eine von 87% ermittelt. Die Spezifität lag bei 90%. Ähnliche Ergebnisse gab es bei Koch et al. (2007). Hier wurde an 69 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und 31 Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom eine Sensitivität von 87,1% ermittelt und eine Spezifität von nur 72,5% (Tabelle 21).

<b>Autor</b>	<b>Patienten mit IPD <sup>1)</sup> [N]</b>	<b>Patienten mit atyp. PS <sup>2)</sup> [N]</b>	<b>Sensitivität [%]</b>	<b>Spezifität [%]</b>
Vlaar et al 2008	127	27	80%	62%
Pöpperl et al 2005	59	52	85% (manuell) 87% (autom.)	90% 90%
Koch et al 2007	69	31	87,1%	72,5%
Tatsch et al 1991	18	24	100%	83%

<sup>1)</sup> IPD = idiopathisches Parkinson-Syndrom

<sup>2)</sup> Atyp. PS = atypisches Parkinson-Syndrom

### **3. Methode**

#### **3.1. Durchführung der Untersuchungen**

Für die exakte szintigraphische Darstellung der postsynaptischen Hirnrezeptoren mit dem Radiopharmakon <sup>123</sup>I-IBZM ist es wichtig, Hirnrezeptor beeinflussende Medikamente vor der Untersuchung abzusetzen. Hierbei sollten Dopamin und L-Dopa-Präparate mindestens 24 Stunden vorher, Cabaseril® mindestens 3 Wochen vorher abgesetzt werden. 1,5 - 2 Stunden nach intravenöser Injektion von 175 - 185 MBq <sup>123</sup>I-IBZM wurde mit der Datenakquisition begonnen. Hierzu lag der Patient flach auf dem Rücken. Der Kopf war achsengerecht in einer Kopfschale gelagert und sollte während der Untersuchung nicht bewegt werden.

#### **3.2. Datenakquisition und Bildbearbeitung**

Alle Szintigramme wurden mit einer Siemens Multispect3 Dreikopf-Gamma-Kamera mit einem hochauflösenden LEHR-Kollimator in SPECT-Technik angefertigt. Die Daten wurden in step- and- shoot-Technik in 120 Projektionen in eine 128x128 Matrix akquiriert. Für jede Projektion betrug die Aufnahmezeit 50 Sekunden, woraus die Schrittzeiten zwischen den einzelnen Projektionen eingerechnet eine Gesamtaufnahmezeit von etwa 60 Minuten resultiert.

Aus den Projektionsdaten wurden Schnittbilder in transversaler Schnittführung errechnet. Die Rekonstruktion der transversalen Schnitte erfolgte durch gefilterte Rückprojektion. Zur Filterung wurde ein Butterworth-Filter mit einer Cutoff-

Frequenz von 0,28 und fünfter Ordnung verwendet. Anschließend wurde eine Schwächungskorrektur nach Chang durchgeführt. Die schwächungskorrigierten Transversalschnitte mussten anschließend reanguliert werden, um eine nicht hundert Prozent achsengerechte Lagerung des Patientenkopfes bei der Aufnahme zu korrigieren. Die Reangulation erfolgte derart, dass beide Nucleus caudatus-Köpfe und beide Putamina in derselben horizontalen Ebene lagen.

Das striato-frontale Aktivitätsverhältnis (Ratio) wurde in drei Ebenen getrennt für das linke und rechte Striatum in ROI-Technik (ROI=region of interest) ermittelt und die drei fortlaufenden Schnittbilder mit der höchsten Aktivitätsanreicherung in den Striata aufgesucht. Auf der Festplatte gespeicherte Schablonen (region template) wurden manuell so auf die Striata verschoben, dass diese die region voll ausfüllten. In allen drei Schnitten wurde die Referenzregion über die Rinde des Frontalhirnes gelegt. Um die Schwellenwerte zu prüfen, wurde eine ROC-Analyse (Receiver-Operator-Characteristic) durchgeführt.

### 3.3. Receiver-Operator-Characteristic (ROC)

Mit einem medizinischen Test wird die Ausprägung eines Merkmals erfasst. Abhängig von der Entscheidungsschwelle wird ein Testergebnis als normal oder pathologisch eingeteilt (Patton et al.1978). Die Güte eines Tests ist davon abhängig, wie genau er die Population in Gesunde und Kranke einstufen kann. Häufig ist diese Grenze fließend, so dass es zu Überschneidungen und damit zu Fehlzuordnungen kommt (Metz 1986, Patton et al.1978). Hier gibt es vier Möglichkeiten:

1. Das Testergebnis ist positiv und der Patient ist krank (richtig-positives Ergebnis).
2. Das Testergebnis ist positiv, obwohl der Patient gesund ist (falsch-positives Ergebnis).
3. Das Testergebnis ist negativ und der Patient ist gesund (richtig-negatives Ergebnis).
4. Das Testergebnis ist negativ, obwohl der Patient krank ist (falsch-negatives Ergebnis).

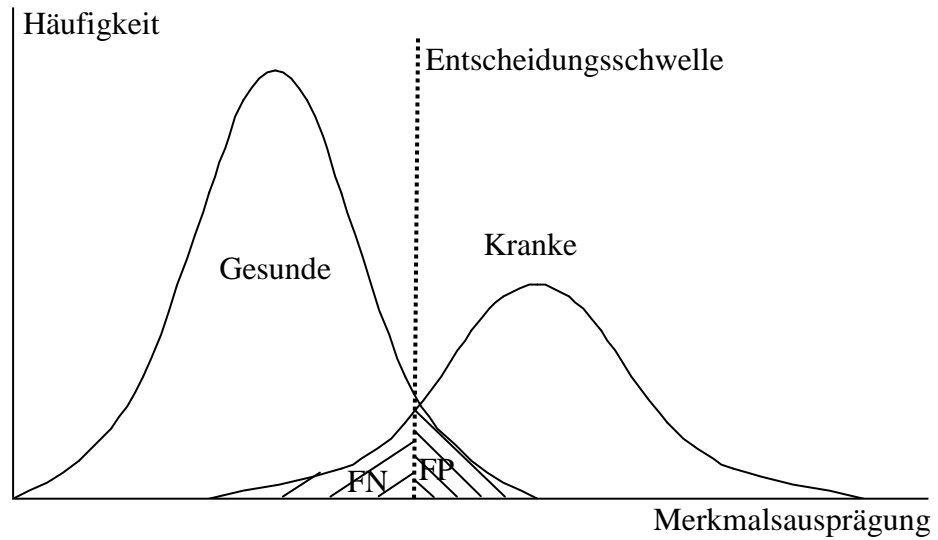


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung in einer gesunden und einer kranken Population; Anzahl der richtig (RP) und falsch positiven (FP) bzw. der richtig (RP) und falsch negativen (FN) Befunde in Abhängigkeit von der Entscheidungsschwelle eines Tests (nach Patton et al. 1978, Metz 1978).

Sensitivität und Spezifität sind Parameter, die die Güte eines diagnostischen Tests beschreiben und zu deren Errechnung die sogenannte Vierfeldertafel verwendet wird.

		<b>Diagnose</b>	
		positiv	Negativ
<b>Testergebnis</b>	Positiv	RP (richtig positiv)	FP (falsch positiv)
	Negativ	FN (falsch negativ)	RN (richtig negativ)

Abb. 6: Vierfeldertafel

Die Sensitivität eines Tests ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient auch ein positives Testergebnis hat:

Formel 2: 
$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der Erkrankten mit positivem Testergebnis}}{\text{Anzahl der Erkrankten insgesamt}}$$

Die Spezifität eines Tests drückt die Wahrscheinlichkeit aus, dass ein Nicht-krankter ein negatives Testergebnis zeigt:

Formel 3: 
$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der nicht Erkrankten mit negativem Testergebnis}}{\text{Anzahl der nicht Erkrankten insgesamt}}$$

Anhand der Sensitivität werden kranke Patienten auch als krank identifiziert und Gesunde mittels Spezifität als wirklich gesund.

Anstelle der Sensitivität und Spezifität werden auch die Bezeichnungen Rate der richtig Positiven (RRP) und Rate der richtig Negativen (RRN) gebraucht (Lusted 1978). Hieraus ergibt sich (Metz 1978, Patton et al. 1978):

Formel 4: 
$$RRP = \frac{RP}{RP + FN}$$

Formel 5: 
$$RRN = \frac{RN}{RN + FP}$$

Entsprechend lassen sich nun die Rate der falsch Positiven (RFP) und die Rate der falsch Negativen (RFN) berechnen (Metz 1986). Dabei gilt:

Formel 6: 
$$RFP = 1 - RRN = 1 - \text{Spezifität}$$

Formel 7: 
$$RFN = 1 - RRP = 1 - \text{Sensitivität}$$

Die Receiver-Operator-Characteristic beschreibt einen Test, bei dem verschiedene Sensitivitäten und Spezifitäten in Abhängigkeit von einer variablen Entscheidungsschwelle berechnet werden (Metz 1978). Die Werte der Sensitivität

und Spezifität aller möglichen Entscheidungsschwellen werden dann in ein Diagramm eingetragen (Abb. 7). Alle möglichen Kombinationen der Sensitivität und Spezifität sind dann auf der ROC-Kurve ablesbar (Metz 1978).

Wird die Entscheidungsschwelle in den Normalbereich verschoben, dann erhöht sich die Sensitivität, da sich die falsch-negativen Befunde verringern. Gleichzeitig wird die Spezifität vermindert, da sich die Anzahl der falsch-positiven Testergebnisse erhöht (Abb. 7). Die Höhe der Entscheidungsschwelle wird entsprechend den Testanforderungen ausgewählt. So kann zu jeder Grenze die entsprechende Kombination der Sensitivität und Spezifität aus der ROC-Kurve abgelesen werden.

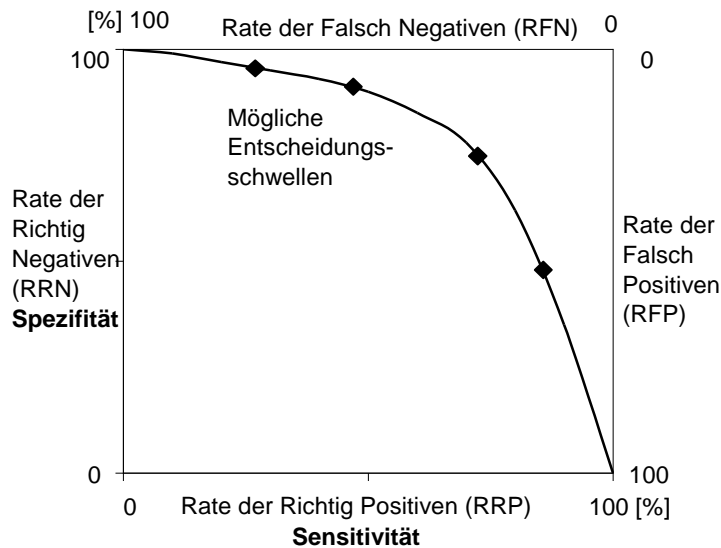


Abb. 7: Sensitivität und Spezifität für sechs Entscheidungsschwellen



#### **4. Patienten**

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden alle Patienten mit der Diagnose eines Idiopathischen Parkinson-Syndroms oder eines Parkinson-Plus-Syndroms aufgenommen, die im Zeitraum vom 1. November 2000 bis 28. Mai 2002 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T.M. Behr) mit  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT untersucht worden sind. Insgesamt ist dies eine Gruppe von 52 Patienten, die sich in 30 männliche und 22 weibliche unterteilt. Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter dopaminergem Medikation standen, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls diejenigen, die klinisch nach standardisierten Kriterien nicht eindeutig diagnostiziert werden konnten.

Alle Patienten sind in Behandlung in der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. W.H. Oertel) und zur regelmäßigen klinischen und medikamentösen Kontrolle dort vorstellig.

##### **4.1. Altersstruktur**

Das Durchschnittsalter der 52 Patienten betrug 60,8 Jahre (Minimum und Maximum: 31 und 82 Jahre). Die Standardabweichung lag bei 11,85 Jahren. Die männlichen Patienten waren im Durchschnitt 59,5 Jahre alt (Minimum und Maximum: 31 und 82 Jahre), die weiblichen 63,32 Jahre (35 bis 78 Jahre). Die Standardabweichungen betragen 12,46 Jahre bei den Männern und 11,10 Jahre bei den Frauen.

##### **4.2. Klinische Befunde**

Um die klinisch gestellte Diagnose der Patienten mit den Ergebnissen der  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT auf Übereinstimmung oder Unterschiede prüfen zu können, wurde im Rahmen dieser Studie zusammen mit der Klinik für Neurologie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg ein Erhebungsbogen (Abb. 8) entwickelt und für jeden Patienten individuell ausgefüllt.

lfd. Nr.

Name					
Vorname					
geb. Dat.					
pid					
Krankh.-Beginn					
Diagn. Vor					
Diagn. Nach					
Tremor	nein	ja	li	re	
Rigor	nein	ja	li	re	
Hypo/Akin.	nein	ja	li	re	
Dyskinesie	nein	ja			
Hypomimie	nein	ja			
Feinmotorik gest.	nein	ja			
Schriftbild verändert	nein	ja			
cerebelläre Sympt.	nein	ja			
Stellreflexe pathol.	nein	ja			
Bickparese	nein	ja			
Dysarthrie	nein	ja			
Dysphagie	nein	ja			
Demenz	nein	ja			
Autonome Sympt.	nein	ja			
Fluktuation	nein	ja			
Miktionsstörung	nein	ja			
Potenzstörung	nein	ja			
L-Dopa-Test	nein	ja	pos.	neg.	Dos
Apomorphin-Test	nein	ja	pos.	neg.	Dos
CCT	nein	ja	Befund		
MRT	nein	ja	Befund		
Miky mouse sign	nein	ja			
Basalganl. Verändert	nein	ja			
UPDRS	Score	on	off		
UPDRS 3	Score	on	off		
Hoeh&Yahr	Score	on	off		
Minimental State	Score				
Gangbild					

Abb. 8: Erhebungsbogen

Dieser enthielt die klinisch entscheidenden Befunde, um ein idiopathisches bzw. atypisches Parkinson-Syndrom diagnostizieren zu können:

- Die fünfzehn häufigsten Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom bzw. bei atypischen Parkinson-Syndromen mit Dokumentation der Seitendominanz

- Typisches Gangbild
- stattgefundenener L-Dopa- oder Apomorphin-Test
- Bisher durchgeführte radiologische Diagnostik mit Befunden (Computertomographie und Magnetresonanztomographie )
- Erfassung des Krankheitsstadiums nach UPDRS, Hoehn & Yahr und Minimal State
- Krankheitsbeginn

Bei insgesamt 52 untersuchten Patienten wurde bei 29 Patienten als häufigste Diagnose ein Idiopathisches Parkinson-Syndrom gestellt, gefolgt von der Multisystematrophie bei 7 Patienten. Bei 4 Patienten wurde eine Progressive supranukleäre Blickparese diagnostiziert. Nur jeweils ein Patient zeigte das Bild einer Kortikobasalganglionären Degeneration, eines Essentiellen Tremors oder einer Demenz unklarer Genese (Tabelle 22).

<b>Tabelle 22: Klinische Diagnosen der 52 Patienten mit Parkinson-Syndrom</b>	
Diagnose	Patienten [n=52]
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	29
Verdacht auf Idiopathisches Parkinson-Syndrom	2
Multisystematrophie	7
Verdacht auf Multisystematrophie	5
Progressive supranukleäre Blickparese	4
Kortikobasalganglionäre Degeneration	1
Verdacht auf Kortikobasalganglionäre Degeneration	1
Parkinson-Plus-Syndrom ohne genauere Differenzierung	1
Essentieller Tremor	1
Demenz unklarer Genese	1

Von den insgesamt 52 Patienten hatten 25 einen Tremor, 5 davon linksbetont, 16 rechtsbetont. 29 Patienten hatten keinen Tremor gezeigt. Einen Rigor zeigten 47 Patienten, 14 links- und 22 rechtsbetont, 9 wiesen eine beidseitige Symptomatik auf, 2 hatten einen axialen Rigor und 7 Patienten hatten keine Symptomatik. Das Bild einer Hypo-/Akinesie zeigten insgesamt 45 Patienten,

14 davon links- 20 rechtsbetont, 11 weitere hatten beidseitig Bewegungseinschränkungen und nur 9 Patienten waren beschwerdefrei. Von insgesamt 54 Patienten hatte der Großteil, nämlich 46 Patienten, eine Störung der Feinmotorik; nur wenige wiesen cerebelläre Symptome, Schluckstörungen oder eine Demenz auf. 5 von 54 Patienten hatten eine Blickparese und 8 Parkinson-Patienten eine Miktionsstörung. Fast ebenso viele, nämlich 10 von 54, litten unter Potenzstörungen.

#### 4.3. Einteilung nach Hoehn & Yahr

Die überwiegende Anzahl der insgesamt 52 Patienten werden aufgrund ihrer Beschwerdesymptomatik in Stadium zwei und drei Stufe nach Hoehn & Yahr (Tabelle 5) eingestuft. Hier ist entweder eine beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung oder eine leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung mit leichter Haltungsinstabilität vorherrschend. 7 Patienten haben eine einseitige Symptomatik, so dass sie ins Stadium 1 nach Hoehn & Yahr fallen. 6 Patienten zeigen eine starke Behinderung ohne dass sie auf zusätzliche Hilfe beim Laufen oder Stehen angewiesen sind. Sie werden somit ins Stadium 4 nach Hoehn & Yahr eingeteilt. Kein Patient ist Stadium 5 nach Hoehn & Yahr zugehörig. Diese Patienten sind in der Regel bettlägerig oder auf den Rollstuhl angewiesen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Die Seitendominanz

Insgesamt gab es 41 Patienten mit einer klinischen Seitendominanz. Davon hatten 39 Patienten ein Parkinson-Syndrom. 2 Patienten gingen in die Auswertung nicht mit ein, da bei ihnen ein Essentieller Tremor oder eine Demenz unklarer Genese diagnostiziert worden waren.

Bei den 39 Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und einer klinischen Seitendominanz ergab sich auf der dominanten Seite eine striato-frontale Ratio von  $1,55 \pm 0,14$  und auf der nicht dominanten eine von  $1,57 \pm 0,17$  (Abb. 9).

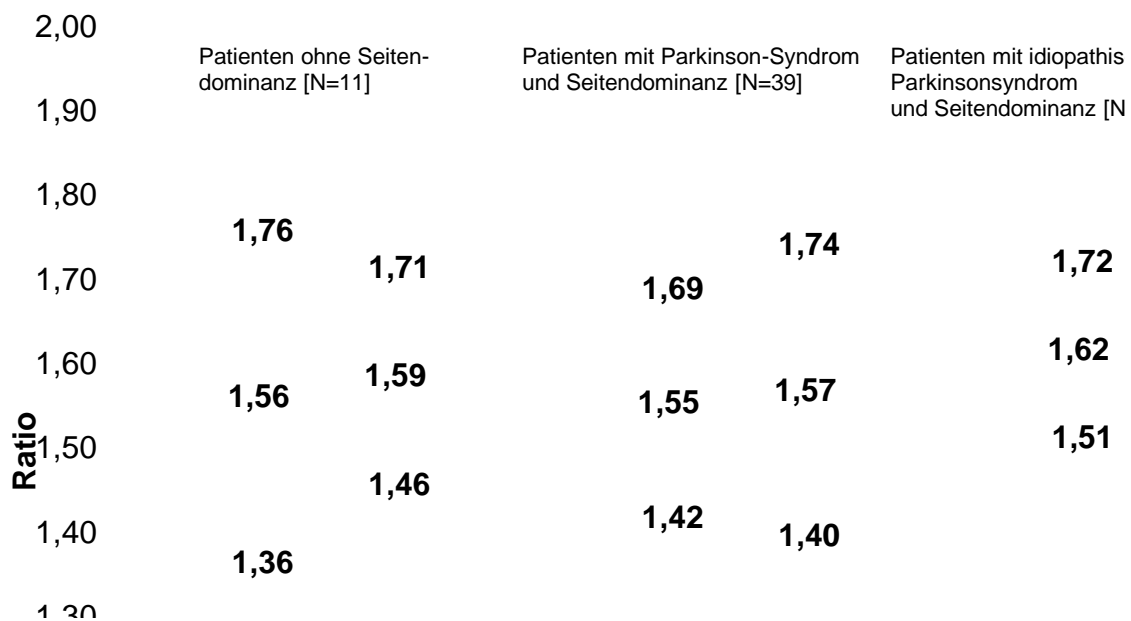


Abb. 9: Seitendominanz der striato-frontalen Ratios

Von 39 Patienten hatten 25 ein idiopathisches Parkinson-Syndrom mit einer Seitendominanz. Hier zeigte sich eine striato-frontale Ratio von  $1,62 \pm 0,1$  auf der dominanten und eine von  $1,67 \pm 0,12$  auf der nicht dominanten Seite.

Von 39 Patienten hatten 14 ein atypisches Parkinson-Syndrom mit klinischer Seitendominanz. Hier wurde eine striato-frontale Ratio von  $1,46 \pm 0,13$  im Vergleich zur nicht dominanten Seite mit  $1,42 \pm 0,12$  errechnet.

Die Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom hatten höhere striato-frontale Ratios als die mit einem atypischen Parkinson-Syndrom. Ferner zeigte die klinisch nicht dominante Seite der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom höhere Ratios als die klinisch dominante. Bei den Patienten mit atypischem Parkinson-Syndrom sind die Ratios auf der klinisch nicht dominanten Seite niedriger.

5.2. Korrelation zwischen klinischer Diagnose und Stadieneinteilung nach Hoehn & Yahr

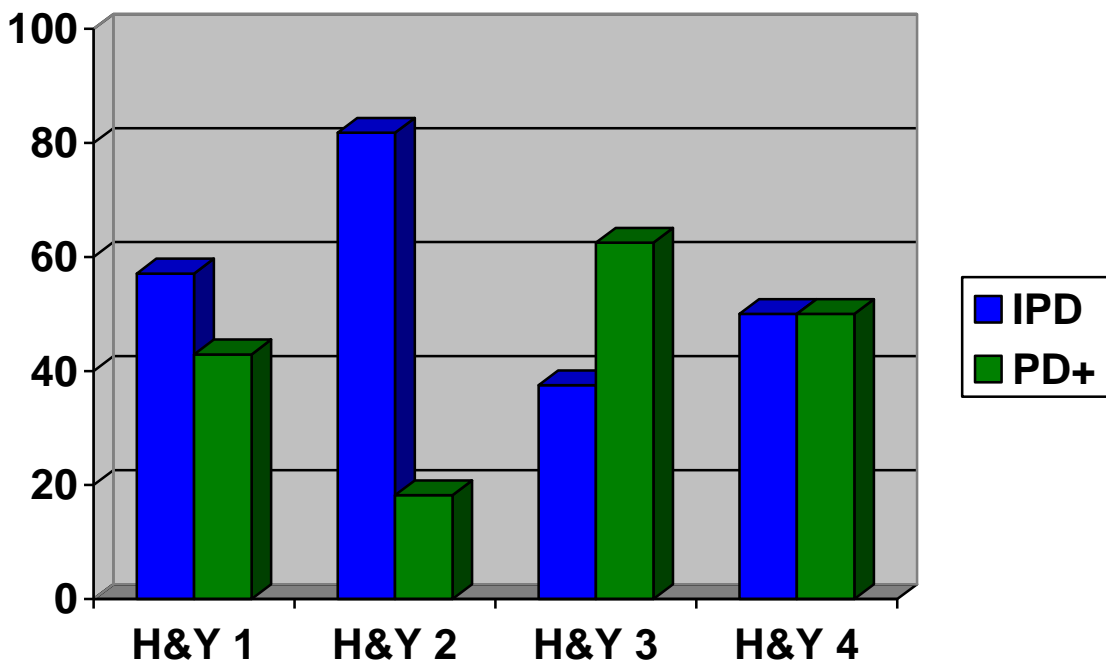


Abb. 10: Korrelation zwischen Diagnose und Stadium nach Hoehn & Yahr

Beim Vergleich der klinisch gestellten Diagnosen mit den striato-frontalen Ratios und dem jeweiligen Krankheitsstadium nach Hoehn & Yahr (H&Y) ist keine Korrelation der Ergebnisse erkennbar. 22 der insgesamt 52 Patienten ist nach seiner Symptomatik dem Stadium zwei nach H&Y zugeteilt, davon haben 18 Patienten (und damit 81,8%) ein idiopathisches Parkinson Syndrom und 4 Patienten (18,2%) ein Parkinson Plus-Syndrom. Die niedrigste Ratio liegt in dieser Gruppe bei 1,28 und die höchste bei 1,8.

Der mit 16 Patienten zweitgrößte Anteil der insgesamt 52 Patienten hat ein H&Y Stadium der Stufe drei. Davon haben 10 Patienten (62,5%) ein Parkinson-Plus-

Syndrom und 6 Patienten (37,5%) ein idiopathisches Parkinson-Syndrom. Die niedrigste Ratio ist 1,08, die höchste 1,63.

Insgesamt 7 von 52 Patienten sind dem niedrigsten H&Y Stadium zugeteilt. Davon haben 4 Patienten (57,1%) ein idiopathisches Parkinson-Syndrom und 3 Patienten (42,9%) ein Parkinson-Plus-Syndrom. Die niedrigste Ratio liegt bei 1,33 und die höchste bei 1,68.

6 Patienten sind dem Stadium 4 nach H&Y zugeteilt; davon hat jeweils die Hälfte ein idiopathisches Parkinson-Syndrom oder ein Parkinson-Plus-Syndrom. Die niedrigste Ratio beträgt 1,32, die höchste 1,72 (Abb. 10).

### 5.3. Die ROC-Analyse

Um eine ROC-Analyse durchführen zu können, wurde zunächst das striato-frontale Aktivitätsverhältnis (=Ratio) in drei Ebenen jeweils für das linke und rechte Striatum in ROI-Technik (ROI = region of interest) errechnet und aus den Ratios der Mittelwert für das linke und das rechte Striatum ermittelt. Um ein atypisches Parkinson-Syndrom diagnostizieren zu können, wird jeweils die niedrigere Ratio gewählt, die dann in die ROC-Analyse eingeht. Bei den 52 Patienten ergeben sich dabei die Schwellenwerte zwischen 1,08 und 1,81. Für jeden einzelnen Wert werden sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität ermittelt.

Die ROC-Analyse zeigte im Bereich 1,38/1,39 einen Umschlag der Spezifität von 100% auf 96,9% bei einer gleich bleibenden Sensitivität von 47,4%. Im Bereich 1,5/1,51 stieg die Sensitivität von 84,2% auf 94,7%, die Spezifität sank von 90,6% auf 84,4%. Bei einer Schwelle von 1,7/1,71 war ein Umschlag der Sensitivität von 94,7% auf 100% bei einer Spezifität von 12,5% zu beobachten (Abb. 11). Wird die Ratio erhöht, erhöht sich auch die Sensitivität, da die Anzahl der falsch-negativen Befunde abnimmt. Gleichzeitig vermindert sich die Spezifität wegen der Zunahme der falsch-positiven Ergebnisse.

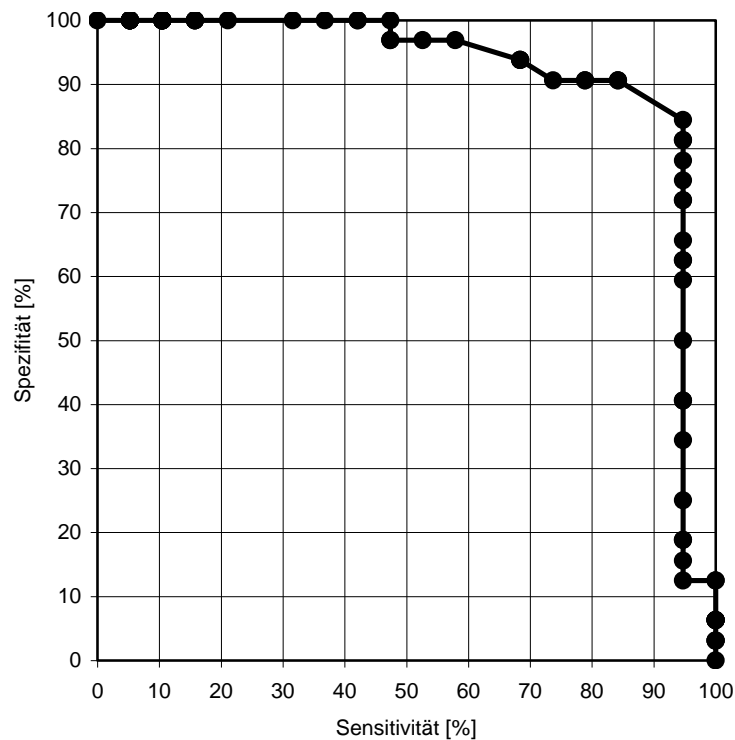


Abb. 11: ROC-Analyse für die  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT

Unter den 52 untersuchten Patienten kommt es insgesamt zu sechs falsch-positiven und einem falsch-negativen Untersuchungsergebnis. Das heißt, dass bei sechs Patienten, bei denen klinisch ein idiopathisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT eine geringe Anreicherung des Radioliganden beobachtet wurde. Dies würde für ein Parkinson-Plus -Syndrom sprechen. Bei einem einzigen Patienten wurde klinisch ein Parkinson-Plus-Syndrom diagnostiziert; im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT zeigte sich aber eine hohe Liganden-Anreicherung, die typisch für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom ist.



## 6. Diskussion

Die Hirn-SPECT mit dem Radiopharmakon  $^{123}\text{I}$ -IBZM ist in der Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome etabliert (Hierholzer et al. 1991, Leenders 2003, Cordes et al. 1991). Die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) ist ein geeignetes Verfahren für den klinischen Routineeinsatz, da Gamma-Kameras zur Grundausstattung nuklearmedizinischer Einrichtungen gehören und zudem SPECT-Liganden zur Abbildung des sowohl prä- als auch postsynaptischen dopaminergen Systems kommerziell verfügbar sind. Diese Gründe sorgen für eine breite Anwendbarkeit der Methode (Tatsch et al. 2002, Hierholzer et al. 1992, Vlaar et al. 2008).

Kung und Mitarbeiter entwickelten Ende der 80er Jahre die Möglichkeit mit dem radioaktiv markierten Benzamid-Analogen IBZM die postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren zu markieren (Kung et al. 1988) und so deren Integrität am Menschen zu untersuchen (Kung et al. 1990). Dies war ein weiterer Schritt in der Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome, denn bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom sind die Dopamin-D2-Rezeptoren postsynaptisch primär erhalten, so dass die Bindung des radioaktiven Liganden normal oder sogar kompensatorisch erhöht ist. Beim atypischen Parkinson-Syndrom ist die Ligandenbindung an den Dopaminrezeptoren erniedrigt, da im Laufe der Krankheit die Rezeptoren degenerieren (Tatsch et al. 2002, Verhoeff et al. 1993, Booij et al. 2001, Pöpperl et al. 2005).

### 6.1. $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT

Die SPECT-Aufnahmen wurden im Rahmen dieser Arbeit mit einer Multispect-3 Dreikopfgamma-Kamera mit einem hochauflösenden Kollimator für niedere Energien (LEHR-Collimator, low-energy-high-resolution-Collimator) angefertigt. Die Rohdaten aus 120 Winkelpositionen auf einen Vollkreis wurden in 128x128 Bildmatrizen akquiriert. Nach gefilterter Rückprojektion (Butterworth filter) wurden die resultierenden Transversalschnitte reanguliert, so dass orbitomeatal parallele Schnittbilder resultierten. Nach Schwächungskorrektur (Chang 1982) wurde das striato-frontale Aktivitätsverhältnis im Vergleich zu einer frontalen Referenzregion in ROI-Technik seitengetreunt ermittelt.

Die Analyse der Literatur ergibt eine Vielfalt an Einstellungen in Datenakquisition, -verarbeitung und Auswertung der Bilddaten und damit eine enorme Schwankungsbreite an Ergebnissen (Tabellen 14-20).

Tatsch et al. (1991) erzeugen ihre Aufnahmen mit einem high-resolution-Collimator, D'haenen et al. (1993) mit einem low-energy high-resolution-Collimator und Dresel et al. (1999) mit einem fanbeam-Collimator (Tabelle 14). Da die Ortsauflösung der  $\gamma$ -Strahlung weitestgehend durch die Eigenschaften des Kollimators bestimmt wird, wirkt sich der Gebrauch unterschiedlicher Kollimatoren auf die Untersuchungsergebnisse aus.

Ebenso variabel ist in der Literatur der Einsatz der Gamma-Kameras beschrieben. So verwenden Tatsch et al. (1991) eine Zweikopf-Kamera, während D'haenen et al. (1993) eine Einkopf-Gammakamera und Dresel et al. (1999) eine Dreikopf-Kamera verwenden. Da eine Mehrkopf-Kamera im Vergleich zu einer Einkopf-Kamera entweder mehr Bilder in kürzerer Zeit aufnehmen oder qualitativ hochwertigere Aufnahmen in gleicher Zeit oder qualitativ gleich gute Bilder mit weniger Aktivität aufnehmen kann, beeinflusst auch dies die Untersuchungsergebnisse in unterschiedlichem Ausmass.

Die Signale der Gammakamera werden in einer Bildmatrix gespeichert. Am häufigsten wird in der Literatur die Verwendung einer 64x64 Bildmatrix angegeben (Tatsch et al. 1991, Schwarz et al. 1997, Donnemiller et al. 2000). Einige Arbeitsgruppen verwenden eine 128x128 Bildmatrix (Pizzolato et al. 1992, Dresel et al. 1997, Meisenzahl et al. 2000). Auch hier fehlen einheitliche Richtlinien für die Datenakquisition.

Der überwiegende Teil der Arbeitsgruppen hat seine Rohdaten mit einem Butterworth-Filter vorverarbeitet (Tatsch et al. 1991, Knable et al. 1994, Schwarz et al. 1997, Radau et al. 1999). Einige andere setzten einen Hanning- oder einen Metz/Ramp-Filter ein (Cordes et al. 1990, Staffen et al. 1996). Bettin et al. (1997) verwendeten als einzige Arbeitsgruppe einen Gauss-Filter (Tabelle 15). Der Filter reduziert Artefakte, die durch das so genannte Bildrauschen bei der Rekonstruktion entstehen; dadurch ergibt sich eine geringere Auflösung und die Bildqualität verschlechtert sich. Ein optimaler Filter ist der beste Kompromiss aus Auflösung und Rauschartefakten.

Der Schwächungskoeffizient (Kap. 2.5.3) schwankte in der Literatur zwischen  $0,09 \text{ cm}^{-1}$  und  $0,14 \text{ cm}^{-1}$ . Auch hier wurde von einigen Autoren keine Angabe zur Schwächungskorrektur gemacht (Giobbe et al. 1991). Einige wenige führten gar keine durch (Hierholzer et al. 1994, Knable et al. 1994). Um gleiche Voraussetzungen gewährleisten zu können, sollte ein einheitlicher Schwächungskoeffizient gewählt werden.

Eine weitere Einflussgröße auf die Ratio (striato-frontales Aktivitätsverhältnis) ist die verwendete Referenzregion. In dieser Arbeit wurde in Anlehnung an Tatsch et al. (1991) der frontale Cortex ausgewählt. Dies ist technisch am einfachsten und damit die am häufigsten verwendete Methode, denn der frontale Cortex ist bei transaxialer Schnittführung im gleichen Tomogramm wie die Basalganglien abgebildet. Ausserdem sind frontal weniger Dopaminrezeptoren vorhanden als in anderen Bereichen des Gehirns (Reiche et al. 1995). Durch anatomische Variabilitäten des Tentoriums streuen die Quotienten bei Verwendung einer okzipitalen Referenzregion stärker (Tatsch et al. 1991, Stirner et al. 1989). Technisch schwieriger ist die Quantifizierung zum Kleinhirn, da es bei axialer Schnittführung nicht in der gleichen Schicht liegt wie die Basalganglien und unter Umständen noch ein Partialvolumeneffekt berücksichtigt werden muß (Reiche et al. 1995).

In der Literatur werden insgesamt drei verschiedene Areale als Referenzregion ausgewählt; der frontale Cortex, das Cerebellum und die occipitale Region (Tabellen 16-18). Die Ratios unter Verwendung des Cerebellums oder der occipitalen Region als Referenzregion zeigen eine größere Streuung als unter Verwendung des frontalen Cortex. Dies stimmt mit Ergebnissen anderer Autoren überein (Tatsch et al. 1991). Auch hier sollte eine einheitliche Referenzregion gewählt werden.

Aus dieser Methodenvielfalt ergibt sich, dass jedes Gesamtsystem seine individuellen Eigenschaften hat. Die Vielfalt an Einstellungen in Aufnahme und Rekonstruktion der Daten macht eine standardisierte Auswertung nicht möglich. Das System ist mit seinen vielfachen Variablen, wie dem Kollimator, dem Filter, dem Schwächungskoeffizienten, der Gamma-Kamera und den anderen Variablen zu komplex aufgebaut, um aus Literaturdaten Referenzwerte für die eigene Untersuchungstechnik ableiten zu können (Tabellen 14, 15).

Um verwertbare Untersuchungsergebnisse erhalten zu können, muß daher die eigene Methodik klinisch validiert werden.

## 6.2. Die ROC-Analyse

In der Literatur werden gesunde Probanden als Kontrollgruppe mit  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT untersucht (Tabelle 10). Die striato-frontalen Ratios werden mit denen der Parkinson-Patienten verglichen. Da es sowohl ethisch als auch rechtlich (Strahlenschutzverordnung) nicht vertretbar ist, immer wieder erneut gesunde Probanden einer Strahlungsbelastung auszusetzen, wurde in dieser Arbeit eine ROC-Analyse (Kap.3.3) durchgeführt. Diese minimiert die Fehler 1. und 2. Art (falsch-positive und falsch-negative Befunde).

In dieser Arbeit wurde mit der ROC-Analyse eine striato-frontale Ratio von 1,5 als Schwellenwert ermittelt. Alle Ratios, die unterhalb des Schwellenwertes liegen, zeigen ein Parkinson-Plus-Syndrom an. Alle Ratios, die oberhalb der Schwelle liegen zeigen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom an. Unter den 52 untersuchten Patienten kommt es insgesamt zu sechs falsch-positiven und einem falsch-negativen Untersuchungsergebnis. Das heißt, dass bei sechs Patienten, bei denen klinisch ein idiopathisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT eine geringe Anreicherung des Radioliganden beobachtet wurde. Dies würde für ein Parkinson-Plus -Syndrom sprechen. Bei einem einzigen Patienten wurde klinisch ein Parkinson-Plus-Syndrom diagnostiziert; im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT zeigte sich aber eine hohe Liganden-Anreicherung, die typisch für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom ist.

Die Sensitivität lag bei 94,7%, die Spezifität bei 84,4%. In der Literatur sind niedrigere Werte ermittelt worden (Tabelle 21). Bei Pöpperl et al. (2005) wurde eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 90% mit der manuellen Methode errechnet, die der Methode in dieser Arbeit gleicht. Die automatische Methode stützte sich auf ein von Radau et al. (2000) entwickeltes Programm. Hiermit wurden eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 90% errechnet. Eine Korrelation zwischen klinisch gestellter Diagnose und dem Stadium nach Hoehn & Yahr gab es nicht (Abb. 10).

### 6.3. Der Einfluss unterschiedlicher Medikamente auf die $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung

Die Beeinflussung der Dopaminrezeptoren und damit der spezifischen  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung durch Medikamente, insbesondere durch Dopaminagonisten und Neuroleptika spielt eine wichtige Rolle.

Schwarz et al. (1996) empfehlen Dopaminagonisten mindestens sieben Tagen vor der SPECT-Untersuchung abzusetzen, da diese Wirkstoffe die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung reduzieren. Dieses gilt nicht für die Behandlung mit L-Dopa. Grundlage dieser Empfehlung ist eine Untersuchung mit Patienten, bei denen klinisch ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde und die zuvor noch nicht unter dopaminergem Medikation standen. Bei den Patienten unter alleiniger L-Dopa-Therapie veränderte sich die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung nicht. Bei Behandlung mit Dopaminagonisten, wie Lisurid, Bromocriptin oder Pramipexol konnte eine signifikant verringerte spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung beobachtet werden. Eine Kombination aus L-Dopa und einem Dopaminagonisten führte zwar zu einer Verringerung der spezifischen  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung; diese war jedoch nicht signifikant (Tabelle 11). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Arbeitsgruppen (Brücke et al. 1991, Schelosky et al. 1993). Allerdings wurden hier keine separaten Untersuchungen von L-Dopa und Dopaminagonisten durchgeführt. Aber auch hier zeigte sich bei den Patienten mit dopaminergem Medikation (L-Dopa und/oder Dopaminagonisten) eine niedrigere  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung als bei den gesunden Probanden oder den Patienten ohne Medikation (Brücke et al. 1991).

Schwarz et al. (1996) führten zwei Ursachen für die reduzierte spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung unter Dopaminagonisten an. Zum einen die Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor durch Konkurrenz mit dem Agonisten und zum anderen die Downregulation der Dopaminrezeptoren. Hierbei ist die erste Variante wahrscheinlicher, wie sich in einer ähnlich aufgebauten Studie gezeigt hat (Antonini et al. 1994). Hier wurden ebenfalls de-novo Patienten mit Dopaminagonisten behandelt und mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und dem Radioliganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride untersucht. Die spezifische  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-Bindung war vermindert. Nach drei medikamenten-freien Tagen erholten sich die Rezeptoren und die spezifische  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-Bindung stieg an,

so dass eine Verdrängung des Radioliganden vom Rezeptor eher anzunehmen ist als eine Rezeptor-Downregulation. Auf diese These gestützt fordern Schwarz et al. (1996) ein mindestens siebentägiges Absetzen von Dopaminagonisten vor einer SPECT-Untersuchung, um Beeinflussungen an den Rezeptoren zu vermeiden.

Eine Ausnahme unter den Dopaminagonisten stellt der Wirkstoff Cabergolin (Cabaseril®) dar, der seit 2000 sowohl in der Mono- als auch in der Zusatztherapie zu Levodopa zusammen mit einem Decarboxylase-Hemmer beim Morbus Parkinson auf dem Markt zugelassen ist. Dieser Wirkstoff hat bei gleichem Wirkmechanismus wie das herkömmlich eingesetzte Bromocriptin mit 65 Stunden eine deutlich längere Halbwertszeit und muß somit nur einmal am Tag verabreicht werden.

Es gibt in der Literatur keine genauen Angaben, wie lange Cabergolin vor einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt werden sollte. Hesse et al. (2006) veranschlagen einen Zeitraum von zwei Wochen. In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. T. Behr) wird Cabergolin drei Wochen vor einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt.

In der Literatur ist keine einheitliche Regelung zu finden, wieviele Tage oder Wochen ein Wirkstoff (Dopaminagonist oder Neuroleptikum) vor einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt werden muß, um Beeinflussungen an den Rezeptoren zu vermeiden. Hier besteht Bedarf für zukünftige Studien.

In diese Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die nicht unter dopaminergem Medikation standen. Dennoch gibt es unter den insgesamt 52 Patienten 6 falsch-positive Untersuchungsergebnisse. Das heißt, dass bei sechs Patienten, bei denen klinisch ein idiopathisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT eine geringe Anreicherung des Radioliganden beobachtet wurde und damit ein Parkinson-Plus-Syndrom vorliegen müßte. Die Ursachen können komplex sein: Zum einen können Neuroleptika die Dopamin-Rezeptoren beeinflussen (Kap. 2.4.2.3.2). Eine andere Ursache kann die abnehmende Anzahl der Dopaminrezeptoren mit zunehmendem Alter sein (Brücke et al. 1990, Antonini et al. 1993, Wang et al. 1995).

Ein weiterer Dopaminagonist nimmt eine wichtige Stellung in der Differentialdiagnostik der Parkinson-Syndrome ein: das Apomorphin. Um eine effektive medikamentöse Therapie einleiten zu können, ist eine Unterscheidung in ein idiopathisches Parkinson-Syndrom oder ein Parkinson-Plus-Syndrom von entscheidender Bedeutung (Marsden et al. 1990). Hierzu dient der Apomorphin-Test. Dieser hat bei der Vorhersage des Ansprechens auf eine dopaminerge Therapie eine Sensitivität von 90% (Hughes et al. 1990). Der Test zeigt bei positivem Ausgang eine kurzfristige Besserung der Parkinson-Symptomatik nach subkutaner Apomorphin-Injektion. Voraussetzung für diesen Test und eine sich anschließende erfolgreiche dopaminerge Therapie sind intakte postsynaptische Dopamin-D2-Rezeptoren im Striatum (Gibb et al. 1988). Apomorphin ist ein hochspezifischer und hochaffiner D2-Rezeptor-Ligand, hat aber auch eine geringe Affinität zu Dopamin-D1-Rezeptoren (Frankel et al. 1990).

Verschiedene Arbeitsgruppen führten an mehreren Patienten sowohl eine  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT als auch einen Apomorphintest durch. Es sollte überprüft werden, ob eine Korrelation zwischen der mittels  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT gemessenen Rezeptordichte und der Antwort auf einen Apomorphintest besteht. Das Ergebnis des Apomorphintests wurde verglichen mit der Ansprechbarkeit auf eine dreimonatige orale Therapie mit L-Dopa oder einem Dopaminagonisten (Oertel et al. 1993). Oertel et al. (1993), Schwarz et al. (1993) und Hierholzer et al. (1993) stellten fest, dass Patienten mit einem klinisch diagnostizierten idiopathischen Parkinson-Syndrom eine unauffällige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung im SPECT und meist einen positiven Apomorphintest hatten. Es zeigte sich eine Besserung der Symptome. Alle Patienten mit einem klinisch diagnostizierten Parkinson-Plus-Syndrom hatten eine reduzierte Bindung im  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT und einen negativen Apomorphintest. Es zeigte sich kein oder nur ein geringes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation. Es gab vereinzelt Patienten mit einer unauffälligen Bindung und einem negativen Apomorphintest, so dass die Diagnose dieser Patienten weiterhin ungeklärt bleibt (Oertel et al. 1993). Die anschließende orale dopaminerge Therapie zeigte bei 30 von 32 Patienten mit unauffälliger  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung eine Verbesserung der Symptomatik, während sich nur einer von 8 Patienten mit reduzierter Bindung symptomatisch verbesserte (Oertel et al. 1993).

Patienten mit einer unauffälligen  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung und einem positiven Apomorphintest haben damit sehr wahrscheinlich ein idiopathisches Parkinson-Syndrom; eine reduzierte  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung und ein negativer Apomorphintest sprechen gegen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom.

Falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse beim Apomorphin-Test unterstreichen die diagnostischen Schwierigkeiten der Differentialdiagnose von Patienten mit einem Parkinson-Syndrom. Pharmakologisch muß beachtet werden, dass Apomorphin kein selektiver Dopamin-D2-Rezeptorligand ist, sondern auch eine Affinität zu D1-Dopamin-Rezeptoren aufweist (Frankel et al. 1990).

Zusammenfassend wird in der Literatur die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms durch eine unauffällige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung im SPECT und einen positiven Apomorphintest unterstützt.

#### 6.3.1. Befundung der Szintigramme unter dem Einfluss von Neuroleptika

Die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung an den Dopaminrezeptoren kann auch durch andere Wirkstoffe beeinflusst werden. Eine große Gruppe stellen hier die Neuroleptika dar.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden sechs als falsch-positiv und einer als falsch-negativ diagnostiziert. Das heißt, dass sechs Patienten von insgesamt 52 klinisch einem idiopathischen Parkinson-Syndrom zugeordnet wurden; in der SPECT jedoch zeigte sich eine niedrige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Anreicherung, was für die Diagnose eines Parkinson-Plus-Syndroms spricht. Bei einem von 52 Patienten wurde klinisch ein Parkinson-Plus-Syndrom diagnostiziert, wohingegen sich in der SPECT eine hohe  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Anreicherung fand, was für ein idiopathisches Parkinson-Syndrom typisch ist. Die Beeinflussung der Dopaminrezeptoren durch Neuroleptika kann zu einem falsch-positiven Untersuchungsergebnis führen. Hierzu finden sich in der Literatur zahlreiche Studien (Kap.2.4.2.3.2).

Dazu wurde mehrfach der Einfluss der atypischen und der typischen Neuroleptika auf die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung bzw. die D2-occupancy vergleichend untersucht. Bei Küfferle et al. (1997), Tauscher et al. (1999, 2002) und Künstler et al. (1999) zeigte sich, dass die D2-occupancy unter Haloperidol (typisches Neuroleptikum) im Vergleich zu den neueren Neuroleptika wie Clozapin, Olan-



zapin und Risperidon signifikant erhöht ist. Dies stimmt auch mit Untersuchungsergebnissen von Farde et al. (1992) überein, die ihre Patienten mittels PET und dem Radioliganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride untersuchten.

Eine weitere Frage war, ob die D2-occupancy mit dem Auftreten und der Schwere einer extrapyramidal-motorischen Symptomatik (EPS) korreliert. Hierzu untersuchten Tauscher et al. (2002) 71 Patienten, von denen die einen mit atypischen (Amisuprid, Clozapin, Olanzapin, Sertindol, Quetiapin, Risperidon und Zotepin) und die anderen mit typischen Neuroleptika (Haloperidol) behandelt wurden. Es zeigte sich, dass mit zunehmender D2-occupancy (in dieser Studie ab etwa 70%) sich die Rate an EPS erhöhte. Bei den mit Haloperidol behandelten Patienten lag die D2-occupancy bei 85%. 80% der Patienten- und damit die höchste Rate- entwickelten EPS. Unter den Atypika zeigte sich bei Zotepin, Amisuprid und Risperidon in 25%- 64% der Fälle eine extrapyramidal-motorische Störung. Es konnte also eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten und der Schwere von EPS und der D2-occupancy ermittelt werden. Diese Ergebnisse stimmen auch mit denen anderer Arbeitsgruppen überein (Farde et al. 1992, Scherer et al. 1994, Künstler et al. 1999, Tauscher et al. 1999). Farde et al. (1992) und Nordstrom et al. (1993) beobachteten mittels PET und dem Radioliganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride, dass bei einer D2-occupancy zwischen 74% und 82% ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung extrapyramidal-motorische Störungen besteht.

Künstler et al. (1999) untersuchten durch Analyse der Handschrift die Veränderung der Feinmotorik unter dem Einfluss verschiedener Neuroleptika. Auch hier zeigte sich eine positive Korrelation. Bei den Patienten unter Haloperidol verschlechterte sich die Handschrift um etwa 28% bei einer mittleren D2-occupancy von etwa 73%; bei denen unter Clozapin konnte eine Verschlechterung der Handschrift von nur 15% bei einer D2-occupancy von 54% beobachtet werden. Insgesamt verschlechterte sich die Handschrift bei allen Patienten, die unter dem Einfluss von Neuroleptika standen; unter Haloperidol (typisch) jedoch signifikant mehr als unter Clozapin (atypisch).

Auch unter den atypischen Neuroleptika gibt es Unterschiede in der pharmakologischen Wirksamkeit. Beim Vergleich von Olanzapin und Risperidon zeigte sich beim Olanzapin eine mit 55% signifikant niedrigere D2-occupancy als beim

Risperidon (69%) (Frankle et al. 2004, Pilowsky et al. 1996, Kapur et al. 1999). Je höher die Olanzapin-Dosis, desto höher war auch die D2-occupancy (Meisenzahl et al. 2000, Raedler et al. 1999, Kapur et al. 1999). Mit Olanzapin behandelte Patienten entwickelten bei einer D2-occupancy zwischen 73% und 86% extrapyramidal-motorische Störungen; diese waren jedoch nur von milder Ausprägung und selbstlimitierend (Meisenzahl et al. 2000). Olanzapin hat nicht nur eine hohe Affinität zu D1-, D2- und D4-Rezeptoren sondern auch eine zu 5HT<sub>2A</sub>-, 5HT<sub>2C</sub>- und 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren sowie zu den  $\alpha_1$ -adrenergen, Histamin-H<sub>1</sub>- und den muscarinergen Rezeptoren (Bymaster et al. 1996, Raedler et al. 1999). Raedler et al. (2000) und Lavalaye et al. (2001) meinen, dass der Antagonismus an den muscarinergen Rezeptoren die geringe Inzidenz und Schwere der extrapyramidal-motorischen Störungen beim Olanzapin erklären.

Im Vergleich mit dem Wirkstoff Clozapin zeigt Olanzapin eine signifikant höhere D2-occupancy (33% vs. 75%; Tauscher et al. 1999, 2002). Zwischen Clozapin und Quetiapin zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der D2-occupancy (Küfferle et al. 1997). Unter beiden Wirkstoffen hatten die untersuchten Patienten kein signifikantes Risiko, extrapyramidal-motorische Störungen zu entwickeln.

Zusammenfassend ist die D2-occupancy bzw. die spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung unter der Therapie mit typischen Neuroleptika wie Haloperidol am stärksten beeinflusst (Kasper et al. 1998). Hier ist das Risiko für das Auftreten extrapyramidal-motorischer Störungen (EPS) am höchsten. In der Mehrzahl vorangegangener Studien hat Risperidon unter den atypischen Neuroleptika die höchste D2-occupancy bzw. spezifische <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung (Frankle et al. 2004, Raedler et al. 1999). Vor Wirkstoffen wie Sertindol, Clozapin und Quetiapin ist bezüglich der D2-occupancy bzw. spezifischen <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung das Olanzapin einzuordnen (Frankle et al. 2004, Raedler et al. 1999, Kasper et al. 1998, Küfferle et al. 1997, Tauscher et al. 2002). Demgegenüber haben Pilowsky et al. (1996) und Dresel et al. (1999) keine signifikanten Unterschiede der D2-occupancy bzw. der spezifischen <sup>123</sup>I-IBZM-Bindung zwischen Clozapin und Olanzapin beobachten können.

Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse gleicher Wirkstoffe können zum einen in der unterschiedlich hohen Affinität eines Wirk-

stoffes zum Rezeptor liegen. Zum anderen kann ein Wirkstoff gleichzeitig an mehrere Rezeptor-Typen binden und dadurch die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung beeinflussen. Dies ist am Beispiel des Olanzapin beschrieben worden (Bymaster et al. 1996, Raedler et al. 1999). Desweiteren sind in der Literatur einige methodische Schwachpunkte aufgeführt, die zu gegensätzlichen Ergebnissen führen können. Kasper et al. (1998) kritisieren, dass die Zeitspanne zwischen der letzten Einnahme eines Neuroleptikums und der SPECT-Untersuchung nicht genau definiert wird. Ausserdem können Variabilitäten bezüglich des Plasma-Spiegels eines Wirkstoffes die Ergebnisse beeinflussen (Kasper et al. 1998). Die Plasma-Spiegel werden oftmals nicht gemessen (Raedler et al. 1999).

Ein anderer beeinflussender Faktor ist das Alter. Brücke et al. (1990) beschreiben eine altersabhängige  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung bei den Kontrollpersonen. Mit zunehmendem Alter zeigte sich ein signifikant abnehmendes striato-frontales Aktivitätsverhältnis (Ratio). Der Altersdurchschnitt lag bei  $53 \pm 15,7$  Jahren (25-77 Jahre). Ähnliche Ergebnisse wurden von Wang et al. (1994) beschrieben. Antonini et al. (1993) untersuchten 32 gesunde Probanden mit dem Radioliganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride und der PET (= Positronen-Emissions-Tomographie). Die Probanden (21-68 Jahre) wurden in zwei Altersgruppen eingeteilt. In der älteren Gruppe war die Traceraufnahme um 26% im Putamen und um 20% im Nucleus caudatus verringert. Bis zum 30. Lebensjahr scheint ein Abbau der Dopamin-Rezeptoren schneller zu erfolgen als in den Lebensjahren danach. Nach dem 30. Lebensjahr verringert sich die spezifische  $^{11}\text{C}$ -Raclopride-Bindung nur noch um 0,6% pro Jahr (Antonini et al. 1993).

In dieser Arbeit wurde aufgrund der geringen Patientenzahl keine Alterskorrektur durchgeführt. Dies ist eine mögliche Fehlerquelle. Somit besteht Bedarf für zukünftige Studien, eine große Patientenzahl unter Berücksichtigung einer Alterskorrektur zu untersuchen.

#### 6.4. Befundung der Seitendominanz

In dieser Arbeit zeigt sich bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom auf der klinisch nicht dominanten Seite (kontralateral) eine mit 1,67 höhere striato-frontale Ratio als auf der klinisch dominanten Seite mit 1,62 (ipsilateral). Im Gegensatz dazu wurde bei den Patienten mit einem Parkinson-Plus-

Syndrom kontralateral eine niedrigere striato-frontale Ratio mit 1,42 beobachtet. Dies stimmt mit anderen Arbeiten überein (Verstappen et al. 2007).

Ursache ist die Anzahl der Dopamin-Rezeptoren. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom findet kontralateral zur klinisch dominanten Seite aufgrund des Dopaminmangels eine Hochregulation und Stimulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren statt; demzufolge wird eine erhöhte striato-frontale Ratio errechnet (Tatsch et al. 2002, Verhoeff et al. 1993, Booij et al. 2001, Pöpperl et al. 2005).

Beim Parkinson-Plus-Syndrom findet sich eine verminderte  $^{123}\text{IBZM}$ -Aufnahme in die Basalganglien, was pathophysiologisch mit einem Neuronenverlust und einem D2-Rezeptoruntergang korreliert (van Royen et al. 1993, Hertel et al. 1992, Reiche et al. 1995, Verhoff et al. 1993).

Laulumaa et al. (1992) untersuchten 14 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und vorwiegend unilateraler Symptomatik, die sich in einem frühen Krankheitsstadium befanden und zuvor noch nicht mit dopaminergem Medikamenten behandelt wurden. Bei 13 von 14 Patienten konnte eine kontralaterale Erhöhung der striato-frontalen Ratio entsprechend einer Hochregulation und Stimulation der postsynaptischen Dopaminrezeptoren gemessen werden. Nur bei einem Patienten wurde ipsilateral eine erhöhte Ratio errechnet; allerdings befand sich dieser Patient in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium und zeigte bereits beidseitige klinische Symptome. Das nigro-striatale System dekompenziert im Verlauf und die postsynaptischen Dopaminrezeptoren sind hyposensibilisiert (Laulumaa et al. 1992). Die initiale Hochregulation bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom kann sich im Krankheitsverlauf mit zunehmender Schwere der Krankheit umkehren, so dass sich eine verminderte striato-frontale Ratio ergibt (Rinne et al. 1981, Verhoeff et al. 1993). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Verstappen et al. (2007): Bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom wurde eine Hochregulation der Dopaminrezeptoren auf der kontralateralen Seite gemessen. Diese war in den ersten 3-5 Krankheitsjahren höher und nahm im weiteren Krankheitsverlauf ab. In einer Untersuchung mit PET und dem Liganden  $^{11}\text{C}$ -Raclopride wurden ähnliche Ergebnisse ermittelt (Rinne et al. 1990). Somit stimmen die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Autoren überein.

## 7. Zusammenfassung

Die Differenzierung der Parkinson-Syndrome in ein idiopathisches Parkinson-Syndrom und ein Parkinson-Plus-Syndrom erfolgt in der Nuklearmedizin mit Hilfe von  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECTs. Die Komplexität der Kamera-Systeme mit ihrer Vielfalt an Variablen (z.B. Gamma-Kamera, Kollimator, Filter, Schwächungskoeffizient) machen einen Vergleich von Untersuchungsergebnissen unmöglich. Es gilt eine standardisierte Methode zu finden, mit der Parkinson-Patienten einem idiopathischen Parkinson-Syndrom oder einem Parkinson-Plus-Syndrom richtig zugeordnet werden können, ohne dass sich gesunde Probanden als Vergleichsgruppe zur Verfügung stellen müssen.

Die Daten der 52 Patienten mit der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms und eines Parkinson-Plus-Syndroms, die sich im Zeitraum vom 01. November 2000 bis 28. Mai 2002 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT unterzogen hatten, wurden in einen Erhebungsbogen aufgenommen, der in Zusammenarbeit mit der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg entwickelt wurde. Patienten, die nach standardisierten Kriterien nicht eindeutig zu diagnostizieren waren oder unter dopaminergem Medikation standen, wurden ausgeschlossen.

Aus den Hirnszintigrammen wurde das striato-frontale Aktivitätsverhältnis (Ratio) in ROI-Technik errechnet. Auf die drei Schnittbilder mit der höchsten striato-frontalen Ratio wurden gespeicherte Schablonen (region template) auf die Striata verschoben. Diese Ratios gingen in eine ROC-Analyse ein.

Es sollte ein Schwellenwert ermittelt werden, der einen Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom von einem Patienten mit einem Parkinson-Plus-Syndrom optimal trennt. Alle striato-frontalen Ratios, die unterhalb der ermittelten Trennschwelle liegen, zeigen ein Parkinson-Plus-Syndrom an. Alle striato-frontalen Ratios, die oberhalb der Schwelle liegen, zeigen ein idiopathisches Parkinson-Syndrom an. In einer weiteren Analyse wurden die Sensitivität und die Spezifität für die Diagnose eines Parkinson-Plus-Syndroms errechnet. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Seitendominanz zu erkennen ist.

In der ROC-Analyse wird ein Schwellenwert von 1,5 ermittelt. Die Sensitivität bzw. die Spezifität betragen 94,7% bzw. 84,4%. Bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom fanden sich kontralateral zur klinisch nicht dominanten Seite aufgrund der Hochregulation der Dopamin-D2-Rezeptoren erhöhte striato-frontale Ratios. Bei Patienten mit Parkinson-Plus-Syndrom wurden als Ausdruck der Degeneration der Dopamin-D2-Rezeptoren kontralateral zur klinisch nicht dominanten Seite niedrigere striato-frontale Ratios beobachtet.

Der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Literaturrecherche zufolge beeinflussen Neuroleptika die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung an den Dopaminrezeptoren und sind damit Störfaktoren, die ausgeschaltet oder zumindest verringert werden müssen, um die Sensitivität und die Spezifität erhöhen zu können. Die spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung wird von den typischen Neuroleptika wie Haloperidol am stärksten beeinflusst. Hier sind auch die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen am ausgeprägtesten. Daher sollten sie je nach Halbwertszeit mindestens sieben Tage vor einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt werden. Bei Dopaminagonisten wie Bromocriptin und Lisurid konnte eine verringerte spezifische  $^{123}\text{I}$ -IBZM-Bindung beobachtet werden. Daher sollte diese Wirkstoffgruppe mindestens sieben Tage vor einer  $^{123}\text{I}$ -IBZM-SPECT abgesetzt werden.

Die so validierte Methode konnte in die Routinediagnostik der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. T. M. Behr) eingeführt werden und leistet fortan einen Beitrag zur Differentialdiagnose der Parkinsonsyndrome.

## 8. Literatur

- Alexander 1990 Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends of Neurosciences* 1990; 13(7):266-71
- Antonini 1993 Antonini A, Leenders KL, Reist H, Thomann R, Beer HF, Locher JT: Dopamine D2 receptors in normal human brain: effect of age measured by positron emission tomography (PET) and [11C]-raclopride. *Arch of Neurol* 1993; 50(5): 474-480
- Antonini 1994 Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL: [11C] raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with parkinson's disease: influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurol* 1994; 44(7):1325-1329
- Arnold 1994 Arnold G, Tatsch K, Oertel WH, Vogl T, Schwarz J, Kraft E, Kirsch CM: Clinical progressive supranuclear palsy: differential diagnosis by IBZM-SPECT and MRI. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42:111-8
- Berding 1994 Berding G, Gratz KF, Kolbe H, Meyer GJ, Dengler R, Knoop BO, Hundeshagen H: 123I-IBZM SPECT: reconstruction methodology and results in parkinsonism and dystonia. *Nuklearmedizin* 1994 Oct;33(5):194-9
- Bettin 1997 Bettin S, Kampfer I, Seese A, Schafer A, Reuter M, Lossner J, Dietrich J, Wagner A, Knapp WH: Striatale Aufnahme von I-123-beta-CIT und I-123-IBZM bei Patienten mit extrapyramidaler Symptomatik. *Nuklearmedizin* 1997 Aug; 36(5):167-72
- Biggins 1992 Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM et al.: a controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1992; 55: 566-571
- Booij 2001 Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Speelman JD, Wolters EC: Imaging of dopamine transporters with [123I] FP-CIT SPECT does not suggest a significant effect of age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse* 2001 Feb; 39(2):101-8.
- Booij 1997 Booij J, Korn P, Linszen DH, van Royen EA: Assessment of endogenous dopamine release by methylphenidate challenge using iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997 Jun; 24(6):674-7

- Brooks 1992 Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V et al.: Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system. An 18F-dopa PET study. *Neurology* 1992; 42:1554-1560
- Brucke 1991 Brucke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, Muller C, Deecke L: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991 Mar; 11(2):220-8
- Brucke 1993 Brucke T, Wenger S, Asenbaum S, Fertl E, Pfafflmeyer N, Muller C, Podreka I, Angelberger P: Dopamine D2 receptor imaging and measurement with SPECT. *Adv Neurol* 1993; 60:494-500
- Buchert 2000 Buchert R, Berding G, Wilke F, Martin B, Borczyskowski von D, Mester J, Brenner W, Clausen M: IBZM tool: a fully automated expert system for the evaluation of IBZM SPECT studies. *Eur J Nucl Med* 2006 Apr; 1-22
- Bymaster 1996 Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone FJ, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seemann P, Wong DT: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14:87-96
- Cilia 2005 Cilia R, Marotta G, Benti R, Pezzoli G, Antonini A: Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005 Sept; 112:1635-1645
- Cordes 1990 Cordes M, Henkes H, Laudahn D, Brau H, Kramp W, Girke W, Hierholzer J, Eichstadt H, Felix R: Initial experience with SPECT examinations using [123I]-IBZM as a D2-dopamine receptor antagonist in Parkinson's disease. *Eur J Radiol* 1991 May-Jun; 12(3):182-6
- D'haenen 1994 D'haenen HA, Bossuyt A: Dopamine D2 receptors in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1994 Jan 15; 35(2):128-32
- Donnemiller 2000 Donnemiller E, Brenneis C, Wissel J, Scherfler C, Poewe W, Riccabona G, Wenning GK: Impaired dopaminergic neurotransmission in patients with traumatic brain injury: a SPECT study using 123I-beta-CIT and 123I-IBZM. *Eur J Nucl Med* 2000 Sep; 27(9):1410-4
- Dooneief 1992 Dooneief G, Mirabello E, Bell K et al.: An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1992; 49: 305-307
- Dresel 1999 Dresel S, Mager T, Rossmuller B, Meisenzahl E, Hahn K, Moller HJ, Tatsch K: In vivo effects of olanzapine on striatal dopamine D(2)/D(3) receptor binding in schizophrenic patients: an iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 1999 Aug; 26(8):862-8



- Dresel 1997 Dresel S, Tatsch K, Dahne I, Mager T, Scherer J, Hahn K: Iodine-123-iodobenzamide SPECT assessment of dopamine D2 receptor occupancy in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Nucl Med* 1998 Jul; 39(7):1138-42
- Farde1992 Farde L, MD; Nordström A-L, MD; Wiesel F-A, MD; Pauli S, MD; Halldin Ch, PhD; Sedvall G, MD: Positron Emission Tomographic Analysis of Central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical Neuroleptics and Clozapine. *Arch Gen Psychiatry* 1992 July; 49: 538-544
- Fink 1993 Fink JS: Neurobiology of basal ganglia receptors. *Clin. Neurosci.* 1993; 1: 27-35
- Frankle 2004 Frankle WG, Gil R, Hackett E, Mawlawi O, Zea-Ponce Y, Zhu Z, Kochan LD, Cangiano C, Slifstein M, Gorman JM, Laruelle M, Abi-Dargham A: Occupancy of dopamine D2 receptors by the atypical antipsychotic drugs risperidone and olanzapine: theoretical implications. *Psychopharmacology* 2004 Apr; 175:473-480
- Gerfen 1990 Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel ZVI, Chase TN, Monsma FJ, Jr, Sibley DR: D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250(4986):1429-1432
- Gerfen 1992 Gerfen CR: the neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci.* 1992;15:133-139
- Gildehaus 2002 Gildehaus FJ : Rezeptorliganden für die Bildgebung der Neurotransmission mit SPECT und PET. *Der Nuklearmediziner* 2002; 25(3); 150-156
- Giobbe 1991 Giobbe D, Castellano GC, Podio V: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT using IBZM in 16 patients with Parkinson disease. *Ital J Neurol Sci* 1993 Mar; 14(2):165-9
- Hertel 1997 Hertel A, Weppner M, Baas H, Schreiner M, Maul FD, Baum RP, Fischer PA, Hor G: Quantification of IBZM dopamine receptor SPET in de novo Parkinson patients before and during therapy. *Nucl Med Commun* 1997 Sep; 18(9):811-22
- Hesse 2008 Hesse S, Barthel H, Strecker K, Oehlwein C, Sabri O, Schwarz J: Radionuclide imaging in patients with Parkinsonian Syndrome. *Akt Neurol* 2008;35:389-398

- Hierholzer 1992 Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Barzen G, Poewe W, Henkes H, Keske U, Horowski R, Felix R: Bestimmung der zerebralen Dopamin-(D2)-Rezeptoren-Dichte mit Hilfe der 123Jod-IBZM-SPECT bei Patienten mit Morbus Parkinson. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1992 Oct; 157(4):390-8
- Hierholzer 1994 Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Richter W, Keske U, Venz S, Semmler W, Poewe W, Felix R: Dopamine D2 receptor imaging with iodine-123-iodobenzamide SPECT in idiopathic rotational torticollis. *J Nucl Med* 1994 Dec;35(12):1921-7
- Hierholzer 1993 Hierholzer J, Cordes M, Schelosky L, Sander B, Bock JC, David I, Horowski R, Poewe W: Differentialdiagnose der Parkinson-Erkrankungen-123I-IBZM-SPECT vs. Apomorphin-Test. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993 Jul; 159(1):86-90
- Hierholzer 1997 Hierholzer J, Cordes M, Venz S, Schelosky L, Harisch C, Richter W, Keske U, Hosten N, Maurer J, Poewe W, Felix R: Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med* 1998 Jun; 39(6):954-60
- Hoehn 1992 Hoehn MM: the natural history of Parkinson's disease in the pre-levodopa eras. *Neurol Clin* 1992; 10:331-340
- Hwang 2002 Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, Shen LH, Ting G: Down-regulation of striatal dopamine D2 receptors in advanced parkinson's disease contributes to the development of motor fluctuation. *Eur Neur* 2002; 47: 113-117
- Jankovic 1990 Jankovic JM, McDermott M, Carter J et al.: Variable expression of Parkinson's disease. A baseline expression of the DATATOP study cohort. *Neurology* 1990; 40: 1529-1534
- Kapur 1998 Kapur S, M.D., Ph.D., F.R.C.R.P., Zipursky R, M.D., F.R.C.R.P., Remington G, M.D., Ph.D., F.R.C.R.P., Jones C, B.Sc., Da Silva J, Ph.D., Wilson A, Ph.D., Houle S, M.D., Ph.D., F.R.C.R.P.: 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy of Olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998 July; 155 (7): 921-928
- Kasper 1998 Kasper S, Tauscher J, Kufferle B, Barnas C, Hesselmann B, Asenbaum S, Podreka I, Brucke T: Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol - a 123I-IBZM SPECT study. *Psychopharmacology (Berl)* 1998 Apr; 136(4):367-73

- Klimke 1999 Klimke A, Larisch R, Janz A, Vosberg H, Muller-Gartner HW, Gaebel W: Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [<sup>123</sup>I]IBZM SPECT. *Psychiatry Res* 1999 Apr 26;90(2):91-101
- Knable 1995 Knable MB, Jones DW, Coppola R, Hyde TM, Lee KS, Gorey J, Weinberger DR: Lateralized differences in iodine-123-IBZM uptake in the basal ganglia in asymmetric Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1995 Jul; 36(7):1216-25
- Koch 2007 Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K: Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 Feb; 34: 1265-1273
- Kuenstler 1999 Kuenstler U, Juhnhold U, Knapp WH, Gertz HJ: Positive correlation between reduction of handwriting area and D2 dopamine receptor occupancy during treatment with neuroleptic drugs. *Psychiatry Res* 1999 Feb 22; 90(1):31-9
- Kufferle 1997 Kufferle B, Tauscher J, Asenbaum S, Vesely C, Podreka I, Brucke T, Kasper S: IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptors in psychotic patients treated with the novel antipsychotic substance quetiapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Oct; 133(4):323-8
- Kung 1990 Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW Jr, Velchik MG, Billings J, Pan S, Noto R, Rausch, et al. In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* 1990 May; 31(5):573-9
- Laulumaa 1992 Laulumaa V, Kuikka JT, Soininen H, Bergstrom K, Lansimies E, Riekkinen P: Imaging of D2 dopamine receptors of patients with Parkinson's disease using single photon emission computed tomography and iodobenzamide I 123. *Arch Neurol* 1993 May; 50(5):509-12
- Leenders 2003 Leenders KL: Significance of non-presynaptic SPECT tracer methods in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Oct; 18 (7):S39-42
- Leslie 1996 Leslie WD, Abrams DN, Greenberg CR, Hobson D: Comparison of iodine-123-epidepride and iodine-123-IBZM for dopamine D2 receptor imaging. *J Nucl Med* 1996 Oct; 37(10):1589-91
- Meisenzahl 2000 Meisenzahl EM, Dresel S, Frodl T, Schmitt GJ, Preuss UW, Rossmuller B, Tatsch K, Mager T, Hahn K, Moller HJ: D2 receptor occupancy under recommended and high doses of olanzapine: an iodine-123-iodobenzamide SPECT study. *J Psychopharmacol* 2000;14(4):364-70

- Menzel 1993      Menzel C, Grunwald F, Klemm E, Broich K, Kasper S, Reichmann K, Hotze AL, Biersack HJ: Hirn-SPECT mit <sup>123</sup>I-markiertem Iodobenzamid (IBZM): Aspekte der semiquantitativen Auswertung. *Nuklearmedizin* 1993 Oct; 32(5):227-30
- Mochizuki 1992      Mochizuki A, Mizusawa H, Ohkoshi N et al.: Argentophilic intracytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *J Neurol* 1992; 239: 311-319
- Nordström 1993      Nordström A-L, Farde L, Wiesel F-A, Forslund K, Pauli S, Halldin C, Uppfeldt G: Central D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drugs effects-a double blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 33:227-235
- Nyberg 1993      Nyberg S, Farde L, Eriksson L, Halldin C, Eriksson B: 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone. *Psychopharmacology* 1993; 110:265-272
- Nyberg 1997      Nyberg S, M.D., Ph.D., Farde L, M.D., Ph.D., Halldin Ch, Ph.D.: A PET Study of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> Dopamine Receptor Occupancy Induced by Olanzapine in Healthy Subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16 (1):1-7
- Oertel 1993      Oertel WH, Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Kirsch CM: IBZM-SPECT as predictor for dopaminergic responsiveness of patients with de novo parkinsonian syndrome. *Adv Neurol* 1993; 60:519-24
- Parkinson 1817      Parkinson J: an assay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London, 1817
- Pilowsky 1996      Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, Costa DC, Sharma T, Sigmundsson T, Ell PJ, Nohria V, Kerwin RW: Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in vivo by the novel atypical antipsychotic olanzapine--a <sup>123</sup>I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1996 Mar; 124(1-2):148-53
- Pilowsky 1997      Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N, Busatto GF, Costa DC, Murray RM, Ell PJ, Kerwin RW: In vivo effects on striatal dopamine D<sub>2</sub> receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole--a <sup>123</sup>I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 1997 Mar; 130(2):152-8
- Pizzolato 1992      Pizzolato G, Chierichetti F, Rossato A, Briani C, Dam M, Borsato N, Saitta B, Zanco P, Ferlin G, Battistin L: Dopamine receptor SPET imaging in Parkinson's disease: a [<sup>123</sup>I]-IBZM and [<sup>99m</sup>Tc]-HM-PAO study. *Eur Neurol* 1993; 33(2):143-8

- Pizzolato 1995 Pizzolato G, Chierichetti F, Rossato A, Cagnin A, Fabbri M, Dam M, Ferlin G, Battistin L: Alterations of striatal dopamine D2 receptors contribute to deteriorated response to L-dopa in Parkinson's disease: a [<sup>123</sup>I]-IBZM SPET study. *J Neural Transm Suppl* 1995;45:113-22
- Poewe 1993 Poewe WH: Die Neuropsychologie der Parkinson-Krankheit. In Stern, GM, Madeja UD, Poewe WH: Trends in Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson. de Gruyter, 1993:43-49
- Poewe 1986 Poewe WH, Lees AJ, Stern JM: low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurol* 1986; 36:1528-1530
- Pöpperl 2005 Pöpperl G, Padau PE, Linke R, Hahn K, Tatsch K: Diagnostic performance of a 3D-automated quantification method of dopamine D2 receptor SPECT studies in the differential diagnosis of parkinsonism: *Nucl Med Comm* 2005 Jan; 26(1): 39-43
- Quinn 1994 Quinn N, Multiple system atrophy. In Marsden CD, S Fahn (eds): *Mov Disord*, chapter 13. London: Butterworths Heinemann 1994, p 262-281
- Radau 2000 Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K: Optimization of automated quantification of <sup>123</sup>I-IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med* 2000 Feb; 41(2):220-7
- Raedler 1999 Raedler TJ, Knable MB, Lafargue T, Urbina RA, Egan MF, Pickar D, Weinberger DR: In vivo determination of striatal dopamine D2 receptor occupancy in patients treated with olanzapine. *Psychiatry Res* 1999 Apr 26;90(2):81-90
- Reiche 1995 Reiche W, Grundmann M, Huber G: Die Dopamin(D2)-Rezeptor-SPECT mit <sup>123</sup>I-Jodbenzamid (IBZM) in der Diagnostik des Parkinson-Syndroms. *Radiologe* 1995 Nov; 35(11):838-43
- Riley 1988 Riley DE, Lang AE, Blair ADG: frozen shoulder and other shoulder abnormalities in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 52: 63-66
- Rinne 1990 Rinne UK, Laihinen A, Rinne JO, Nagren K, Bergmann J, Ruotsalainen U: Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's Disease. *Moc. Disord.* 1990; 5:55-59
- Rinne 1994 Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD: Cortico-basal degeneration. A clinical study of 36 cases. *Brian* 1994; 117: 1183-1196

- Saur 1994 Saur HB, Bartenstein P, Schober O, Oberwittler C, Lerch H, Masur H: D2-Rezeptorszintigraphie (123J-IBZM) im Vergleich zur zerebralen Perfusion (99mTc-HMPAO) bei extrapyramidalen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 1994 Oct; 33(5):184-8
- Schade 2007 Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E: Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356:29-38
- Schelosky 1993 Schelosky L, Hierholzer J, Wissel J, Cordes M, Poewe W: Correlation of clinical response in apomorphine test with D2-receptor status as demonstrated by 123I IBZM-SPECT. *Mov Disord* 1993 Oct; 8(4):453-8
- Schwarz 1999 Schwarz J, Kraft E, Vogl T, Arnold G, Tatsch K, Oertel WH: Relative quantification of signal on T2-weighted images in the basal ganglia: limited value in differential diagnosis of patients with parkinsonism. *Neuroradiology* 1999 Feb; 41(2):124-8
- Schwarz 1996 Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K: Iodine-123-iodobenzamide binding in parkinsonism: reduction by dopamine agonists but not L-Dopa. *J Nucl Med* 1996 Jul; 37(7):1112-5
- Schwarz 1992a Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH: 123I-iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1992 Mar;42(3 Pt 1):556-61
- Schwarz 1993 Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Ott M, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH: 123I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1993 Dec; 43(12 Suppl 6):S17-20
- Schwarz 1997a Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH: [123I] I-IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. *Mov Disord* 1997 Nov; 12(6):898-902
- Schwarz 1997b Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, Kunig G, Oertel WH: 123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord* 1998 Jan; 13(1):16-9
- Seibyl 1992 Seibyl JP, Woods SW, Zoghbi SS, Baldwin RM, Dey HM, Goddard AW, Zea-Ponce Y, Zubal G, Germine M, Smith EO, et al. Dynamic SPECT imaging of dopamine D2 receptors in human subjects with iodine-123-IBZM. *J Nucl Med* 1992 Nov; 33(11):1964-71

- Seibyl 1996b Seibyl JP, Zea-Ponce Y, Brenner L, Baldwin RM, Krystal JH, Offord SJ, Mochoviak S, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB: Continuous intravenous infusion of iodine-123-IBZM for SPECT determination of human brain dopamine receptor occupancy by antipsychotic agent RWJ-37796. *J Nucl Med* 1996 Jan; 37(1):11-5
- Staffen 1996 Staffen W, Hondl N, Trinkla E, Zenzmaier R, Ladurner G: SPET investigations in extrapyramidal diseases using specific ligands. *Nucl Med Commun* 1997 Feb; 18(2):159-63
- Stein 1990 Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW: Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Amer J Psychiat* 1990; 147: 217-220
- Tanner 1994 Tanner CM: Epidemiological clues to the cause of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1994; 3:124-146
- Tatsch 1991 Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM: SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun* 1991 Aug; 12(8):699-707
- Tauscher 1999 Tauscher J, Kufferle B, Asenbaum S, Fischer P, Pezawas L, Barnas C, Tauscher-Wisniewski S, Brucke T, Kasper S: In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Jan; 141(2):175-81
- Tauscher 2002 Tauscher J, Küfferle B, Asenbaum S, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S: Striatal dopamine-2 receptor occupancy as measured with [<sup>123</sup>I] iodobenzamide and SPECT predicted the occurrence of EPS in patients treated with atypical antipsychotics and haloperidol. *Psychopharmacology* 2002 Jul; 162:42-49
- Toyama 1992 Toyama H, Ichise M, Ballinger JR, Fornazzari L, Kirsh JC: Dopamine D2 receptor SPECT imaging: Basics in vivo characteristics and clinical applications of <sup>123</sup>I-IBZM in humans. *Ann Nucl Med* 1992;7(1):29-38
- Van Royen 1993 van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AG: Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993 May; 50(5):513-6
- Verstappen 2007 Verstappen CCP, Bloem BR, Haaxma CA, Oyen WJG, Horstink MWIM: Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an [<sup>123</sup>I]-

- IBZM and [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:502-507
- Vlaar 2008 Vlaar Annemarie MM, de Nijs Tjerk, Kessels Alfons GH, Vreeling Fred W, Winogrodzka Ania, Mess Werner H, Tromp Selma C, van Kroonenburgh Marinus JPG, Weber Wim EJ: Diagnostic value of 123I-loflupane and 123I-Iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008 Feb; 59:258-266
- Wang 1994 Wang GL, Volkow N, Logan J, Fowler JS, Schlyer D, MacGregor RR, Hitzemann RJ, Gur RC, Wolf AP: Evaluation of age-related changes in Serotonin-5-HT<sub>2</sub> and Dopamine D<sub>2</sub> receptor availability in healthy human subjects. *Lif Sci* 1994 Jan; 56(14):249-253
- Wenning 1994 Wenning GK, Ben Shlomo Y, Mgalhaees et al.:Clinical features and natural history of multiple system atrophy.An analysis of 100 cases.*Brain* 1994;117:835-845
- Wenning 1997 Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W: 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naive Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998 May; 13(3):438-45
- Zanettini 2007 Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesesi S, Pezzoli G: Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39-46



## Anhang

### Verzeichnis der akademischen Lehrer

#### Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren/-innen und Dozenten/-innen:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Behr, Berndt, Bertalanffy, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Ernst, Feuser, Geus, Gotzen, Grau, Griss, Gudermann, Happel, Hasilik, Höffken, Hofmann, Jungclas, Klenk, Klose, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lenz, Lill, Lippert, Mandrek, Moll, Mueller, Müller, Neubauer, Oertel, Opitz, Petz, Pfeiffer, Prinz, Ramaswamy, Renschmidt, Renz, Richter, Rothmund, Sahmland, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schreiber, Schüffel, Seyberth, Sommer, Steiniger, Sure, Suske, v. Garrel, Weihe, Werner, Wolf

#### Meine akademischen Lehrer in Kiel waren die Damen und Herren Professoren/-innen und Dozenten/-innen:

Gerlach, Hermanussen, Jonat, Jünemann, Kaatsch, Klomp, Krawczak, Schaub, Scholz, Schwarz, Simon, Ullmann

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. T. M. Behr danke ich für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas zur Erlangung des Doktorgrades und für die bestmöglichen Rahmenbedingungen zur Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. H. Höffken für sein unermüdliches Engagement und seine Unterstützung während der gesamten Arbeitszeit. Ich danke ihm für die Hilfe bei der Einarbeitung in die Thematik und vor allem in die Einführung der Computerprogramme und beim Erstellen der Datenbanken - nicht selten durch die Investition seiner privaten freien Zeit.

Herrn Dr. T. Schurrat, Diplomphysiker der Klinik für Nuklearmedizin, danke ich für die computertechnische Unterstützung und die Beantwortung aller Fragen, die die EDV betrafen.

Herrn Prof. Dr. W. H. Oertel danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Überlassung der neurologischen Patientendaten.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Dr. med. V. Ries für die produktive Zusammenarbeit beim Entwurf des Erhebungsbogens, ferner für die Unterstützung bei der Klassifizierung der Patientendiagnosen und die Einführung in den neurologischen Aspekt dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin und der Neurologischen Klinik danke ich besonders für Ihre jederzeit freundliche Unterstützung während meiner Arbeit.

Vielen Dank an Philipp Hofmann und Carina Reible für die Lösung computer technischer Probleme jeglicher Art. Danke an Dierk und Cora für die Unterstützung und immer kurzfristig mögliche Aufnahme in Ihrem Haus.

Mein letzter ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir während meines gesamten Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation immer mit Rat und Tat und zeitweise viel Geduld zur Seite standen.