Aus der Klinik für Neurologie
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl

Untersuchung zur Wertigkeit klinischer und paraklinischer Befunde in der Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Friederike v.Hake
aus Bremen
Kiel 2013

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. med. J. Volkmann*

2. Berichterstatter: *Prof. Dr. med. E. Henze*

Tag der mündlichen Prüfung: *28.03.2013*

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.12.2012

gez.: *Prof. Dr. med. G. Deuschl*

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. MATERIAL UND METHODEN 6

2.1. Patienten 6
2.1.1. Retrospektive Auswertung anhand der Patientenakten 6
2.1.2. Diagnosen 6
2.1.3. Bildgebung 8

2.2. Durchführung 9
2.2.1. Retrospektive Analyse der archivierten Patientenakten 9
2.2.2. Cerebrale Magnetresonanztomographie 10
2.2.2.1. cMRT-Zeichen 10
2.2.2.2 κ-Koeffizient 14
2.2.3. Funktionelle Bildgebung 14
2.2.3.1. Radiotracer 14
2.2.3.1.1. IBZM -SPECT 14
2.2.3.1.2. FP-CIT -SPECT 14
2.2.3.1.3. MIBG-Szintigraphie 14
2.2.3.2. Patientenvorbereitung 15
2.2.3.3. Datenaquisition 16
2.2.3.4. Auswertung 16

2.3. Statistik 16

3. ERGEBNISSE 18

3.1. Retrospektive Auswertung der archivierten Patientenakten 18
3.1.1. Klinische Kriterien mit höchster Signifikanz (p-Wert < 0,001) 21
3.1.2. Demenztestung 24
3.1.2.1. MMST 24
3.1.3. UPDRS Teil III 24

3.2. Cerebrale Magnetresonanztomographie 25
3.2.1. cMRT-Zeichen 25
3.2.2. κ-Koeffizienten 26

3.3. Funktionelle Bildgebung 27
3.3.1. Visuelle Auswertung 27
3.3.2. Semiquantitative Auswertung 29

3.4. Vorhersagewerte 30

3.5. ROC-Analysen 31
3.5.1. ROC-Kurven 31
3.5.2. AUC-Werte 36

4. DISKUSSION 37

4.1. Methodenkritik 37

4.2. Klinische Diagnose 38

4.3. Strukturelle Bildgebung 42

4.4. Funktionelle Bildgebung 45

5. ZUSAMMENFASSUNG 50

6. LITERATURVERZEICHNIS 52

7. ANHANG 63

Diagnosekriterien 63

Danksagung 75

Lebenslauf 76

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

aPS	Atypisches Parkinsonsyndrom
aPSnnb	Atypisches Parkinsonsyndrom, nicht näher bezeichnet
CBD	Corticobasale Degeneration
cMRT	Cerebrale Magnetresonanztomographie
DAT	Dopamintransporter
DLB	Demenz mit Lewy-Körperchen
DTI	Diffusion-tensor imaging
DWI	Diffusion-weighted imaging
EMSA	European Multisystematrophie Study Group
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
MDRS	Mattis Demenz Rating Scale
MMST	Mini-Mentals Status Test
MRV	Magnetic resonance volumetry
MTI	Magnetization transfer imaging
MSA	Multisystematrophie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
SPECT	Single-Photon-Emission Computed-Tomography
UPDRS	Unified Parkinson disease rating scale

1. Einleitung

James Parkinson beschrieb 1817 in dem Bericht „An essay on the shaking palsy“ das nach ihm benannte Krankheitsbild. Er definierte damals Ruhetremor, verminderte Muskelkraft, abweichende Haltung des Rumpfes und ein propulsives Gangbild als charakteristische klinische Symptome (Parkinson,1817). Zusätzlich berichtete er, dass Sinne und Intellekt des Patienten unbeeinträchtigt blieben. In seiner Fallbeschreibung über sechs Patienten, von denen er drei lediglich auf der Straße beobachtet hatte, wurde die Diagnose wie üblich zu jener Zeit anhand des klinischen Befundes gestellt.

Die klinische Unterscheidung zwischen dem idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) und den atypischen Parkinson-Syndromen (aPS), zu denen die Multisystematrophie (MSA), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP), die kortikobasale Degeneration (CBD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) gehören, ist im klinischen Alltag häufig schwierig. Für die Prognose und therapeutischen Konsequenzen ist es allerdings von entscheidender Bedeutung diese Erkrankungen früh zu differenzieren.
Der Goldstandard in der Diagnostik des IPS und der aPS ist die neuropathologische Untersuchung postmortem (Wenning et al., 1998; Gilman et al., 1999; Litvan et al., 1996; Gibb et al., 1988). Dies verdeutlicht die Schwierigkeit, diese Erkrankungen zu diagnostizieren und Patienten mit IPS von Patienten mit aPS zu differenzieren. Klinisch-pathologische Studien zeigen eine Fehlerquote in der Diagnostik von Parkinsonsyndromen von 10-30% (Plotkin et al.,2005; Marshall et al., 2003; Poewe et al., 2003).

Die Diagnose des IPS wird anhand der Londoner Brain Bank Kriterien (United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank) (Gibb et al.,1988) gestellt. Neben dem Vorliegen einer Bradykinese und den Kardinalsymptomen Rigor, Tremor und

posturale Instabilität gibt es zusätzlich weitere unterstützende Kriterien, von denen mindestens drei erfüllt sein müssen. Hierzu gehören einseitiger Beginn, Ruhetremor, chronisch fortschreitende Erkrankung, anhaltende Asymmetrie, gutes Ansprechen auf L-Dopa, ausgeprägte choreatische Dyskinesien unter L-Dopa, positive L-Dopa Antwort seit 5 Jahren oder mehr und einen Verlauf von mindestens 10 Jahren. Zusätzlich gibt es Ausschlußkriterien, die nicht erfüllt sein dürfen.

Die aPS weisen neben der progredienten Parkinson-Symptomatik zusätzliche neurologische Symptome, so genannte Plus-Symptome, auf. Außerdem zeigt die medikamentöse Behandlung mit L-Dopa und Dopamin-Agonisten nur eine geringe bzw. keine Wirksamkeit.

Die MSA wird eingeteilt in MSA-P, wenn die Parkinson-Symptome dominieren und MSA-C, wenn die zerebellären Symptome überwiegen (Gilman et al., 1998, 2008). Die MSA-P überwiegt mit 68-80% der Patienten, im Vergleich zu 32 % bei der MSA-C (Wenning et al., 2009, 2010; Köllensperger et al., 2010). Zusätzlich wird unterschieden zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen und sicheren MSA, wobei die gesicherte MSA nur anhand des histopathologischen Befundes und Nachweis von glialen zytoplasmatischen Einschlüssen mit α-Synuclein post mortem erfolgen kann. Die MSA zeichnet sich neben dem Parkinsonsyndrom durch eine zerebelläre Dysfunktion mit Gangataxie, Dysarthrie, Extremitätenataxie und Blickrichtungsnystagmus und autonomes Versagen mit orthostatischer Hypotonie, Blasendysfunktion und erektiler Dysfunktion bei Männern aus. Auch hier gibt es weitere unterstützende Kriterien und Ausschlußkriterien zur Diagnosestellung (Gilman et al., 1999, 2008).

Die PSP ist eine langsam fortschreitende Erkrankung mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr, einer vertikalen supranukleären Blickparese und ausgeprägter Gangunsicherheit mit Stürzen (Litvan et al., 1996, 2001). Nebenkriterien sind symmetrische, proximal betonte Akinese oder Rigor, Retrokollis, mangelhaftes Ansprechen auf L-Dopa, frühzeitige Dysarthrie und frühzeitiger

kognitiver Abbau. Ebenfalls wird in eine mögliche, wahrscheinliche und sichere PSP unterteilt. Die gesicherte Diagnose einer PSP kann nur anhand des histopathologischen Befundes mit Nachweis von neurofibrillären tangles und Neuropilfäden in Pallidum, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra und Pons gestellt werden.

Das zentrale Diagnosekriterium einer DLB beinhaltet, dass Patienten fortschreitende kognitive Einbußen aufweisen, die das normale berufliche und soziale Leben beeinträchtigen. Weitere Hauptkriterien sind fluktuierende Hirnleistung mit Schwankungen der Wachheit, visuelle Halluzinationen und spontane Parkinsonsymptome (McKeith et al., 1996, 1999, 2005). Unterstützende Kriterien sind REM-Schlaf-Störungen und eine erhöhte Empfindlichkeit auf Neuroleptika. Gleichermaßen gibt es Ausschlußkriterien und es wird unterschieden zwischen einer möglichen, wahrscheinlichen und sicheren DLB. Für die Diagnose einer sicheren DLB lassen sich neuropathologisch Lewy-Bodies und Lewy-Neuriten als pathologische Ansammlungen von alpha-synuclein nachweisen.

Die CBD ist neben einem asymmetrisch akinetisch-rigiden Parkinsonsyndrom gekennzeichnet durch ein „Alien-limb“-Phänomen, fokale Dystonien, Myoklonien, irregulären Halte- und Aktionstremor, kortikale Sensibilitätsstörungen, Apraxie und Pyramidenbahnzeichen. Die Nebensymptome bestehen aus Blepharospasmus, supranukleärer Blickparese, Demenz und Frontalhirnzeichen (Watts et al., 1994).

Die Differenzierung zwischen dem IPS und den aPS ausschließlich anhand der Anamnese und der klinisch-neurologischen Untersuchung kann Schwierigkeiten bereiten.

Mithilfe von funktioneller und struktureller Bildgebung können die neurodegenerativen Veränderungen, die mit dem Verlust dopaminerger Neurone der Substantia Nigra, die zum Striatum ziehen (Piccini et al., 2004, 2006), einhergehen, dargestellt werden und es dadurch erleichtern, die Parkinsonsyndrome gegeneinander abzugrenzen.

Anhand der konventionellen cerebralen Magnetresonanztomographie (cMRT) können mit T1- und T2-gewichteten Sequenzen strukturelle Veränderungen dargestellt werden. Von Bedeutung sind Veränderungen der Basalganglien, des Zerebellums, des Mesenzephalons und der Pons (Mahlknecht et al., 2010; Seppi et al., 2010).

Demgegenüber ist die Single-Photon-Emission Computed-Tomography (SPECT) ein Verfahren, welches zur Beurteilung der Funktion eines Organs die Verteilung eines zuvor intravenös verabreichten Radiotracers darstellt. Die Funktion der dopaminergen Neurotransmission kann anhand des präsynaptischen Dopamintransporters (DAT) und des postsynaptischen Dopamin-Rezeptorstatus beurteilt werden. Der DAT ist in der Zellmembran der präsynaptischen nigrostriatalen Nervenendigungen lokalisiert und ist für die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt verantwortlich. Kokain-Analoga binden mit einer hohen Affinität an den DAT. Es sind verschiedene mit I-123 markierte Kokain-Analoga bekannt (Darcourt et al., 2010). In unserem Fall wurde der Radiotracer [123I]N-ω-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan ([FP-CIT) verwendet. Eine weitere Möglichkeit die Funktion der dopaminergen Neurotransmission darzustellen ist der postsynaptische Dopamin-Rezeptorstatus. Es sind fünf verschiedene Dopamin-Rezeptoren bekannt, die in die D1-artigen Rezeptoren und die D2-artigen Rezeptoren unterteilt werden (Tatsch et al., 2002). Klinisch relevant sind die D2-artigen Rezeptoren, die mit dem Radiotracer [123I] *(S)*-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-benzamide (IBZM) markiert werden und so eine Beurteilung des postsynaptischen Dopamin-Rezeptorstatus ermöglichen.
Eine weitere Möglichkeit der funktionellen Bildgebung und Differenzierung zwischen dem IPS und aPS ist die szintigraphische Darstellung der postganglionären kardialen Noradrenalinaufnahme mit dem Radiotracer 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgt eine retrospektive Auswertung der Patientenakten, der FP-CIT- und IBZM-SPECT Untersuchungen, der MIBG-Szintigraphien sowie der konventionellen cMRTs.

Es soll untersucht werden, in wieweit die Zusatzdiagnostik mittels struktureller und funktioneller Bildgebung zur Abgrenzungs des IPS und aPS beitragen kann.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

2.1.1. Retrospektive Auswertung anhand der Patientenakten

In die Studie wurden alle Patienten der neurologischen Klinik des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein eingeschlossen, bei denen von April 2001 – November 2007 ein Parkinsonsyndrom diagnostiziert wurde und zusätzlich mindestens eine nuklearmedizinische Untersuchung in Form von FP-CIT -SPECT, IBZM-SPECT oder MIBG-Szintigraphie durchgeführt wurde. Zusätzlich erhielt ein Teil der Patienten eine cerebrale MRT.

Nach diesen Suchkriterien wurden 110 Patienten (47 weiblich/ 63 männlich) identifiziert, die im Zeitraum in der Klinik für Neurologie der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel behandelt wurden. Die Datengewinnung erfolgte mithilfe der archivierten Patientenakten.

Tabelle 1: Demographische Daten

Alter (Jahre) Durchschnitt / Range	Geschlecht	Krankheitsdauer (Jahre) Durchschnitt / Range
61,93 +/- 11,90 (SD) 23 bis 86	Männlich: n=63 Weiblich : n=47	4,65 +/- 4,77 (SD) 0,5 bis 26

2.1.2. Diagnosen

Die 110 Patienten wurden anhand der fachärztlich neurologisch gestellten Diagnosen in die beiden Gruppen IPS und aPS unterteilt.

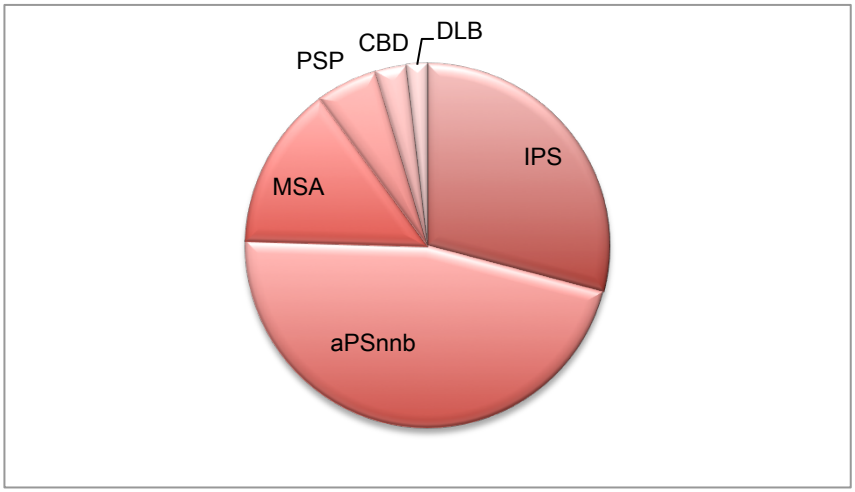
Bei 32 dieser Patienten wurde ein klinisch sicheres IPS (11 weiblich/ 21 männlich) diagnostiziert. Bei 51 der ausgewählten Patienten wurde anhand einer fehlenden L-Dopa-Antwort und/oder vorhandener Parkinson-Plus-Symptome die Diagnose aPS gestellt (21 weiblich/ 30 männlich), wobei klinisch nicht näher differenziert werden konnte, um welches atypische Parkinsonsyndrom es sich handelt (aPSnnb). 16

Patienten (8 weiblich/ 8 männlich) erfüllten die Gilman-Kriterien (Gilman et al., 1999, 2008) für eine klinisch wahrscheinliche MSA, 6 Patienten erfüllten die NINDS-SPSP –Kriterien (Litvan et al., 1996) einer wahrscheinlichen PSP (3 weiblich/ 3 männlich), bei 3 Patienten wurde eine klinisch wahrscheinliche CBD anhand der Empfehlungen nach Watts (Watts et al., 1994) (3 weiblich) und bei 2 Patienten eine klinisch wahrscheinliche DLB nach den Diagnose-Kriterien nach McKeith (McKeith et al.,1999) (1 weiblich/ 1 männlich) diagnostiziert.

Tabelle 2: Diagnosen

Diagnose	Anzahl Patienten
Idiopathischer M.Parkinson (IPS)	32
Atypisches Parkinsonsyndrom (aPS)	78
• Atypisches Parkinsonsyndrom nicht näher bezeichnet (aPSnnb)	51
• Multisystematrophie (MSA)	16
• Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	6
• Kortikobasale Degeneration (CBD)	3
• Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)	2

Abbildung 1: Diagnosen



2.1.3. Bildgebung

Die Anzahl und Aufteilung der durchgeführten Zusatzdiagnostiken siehe Tabelle 3.

Bei 29 der 110 Patienten wurde die gesamte funktionelle und strukturelle Bildgebung mit IBZM-SPECT, FP-CIT -SPECT, MIBG-Szintigraphie und cMRT durchgeführt. Die weitere Aufteilung der durchgeführten Zusatzdiagnostiken der einzelnen Patienten siehe Tabelle 4.

Tabelle 3: Anzahl und Aufteilung der durchgeführten Zusatzdiagnostiken

	FP-CIT-SPECT	IBZM-SPECT	MIBG-Szintigraphie	cMRT
Patienten mit allen Zusatzdiagnostiken	29	29	29	29
Patienten mit drei Zusatzdiagnostiken:				
• IBZM-SPECT, FP-CIT –SPECT, cMRT	28	28	-	28
• IBZM-SPECT, FP-CIT-SPECT,MIBG-Szintigraphie	9	9	9	-
• IBZM-SPECT, MIBG-Szintigraphie, cMRT	-	5	5	5
Patienten mit zwei Zusatzdiagnostiken:				
• IBZM-SPECT, FP-CIT-SPECT	23	23	-	-
• MIBG-Szintigraphie, cMRT	-	-	7	7
• IBZM-SPECT, cMRT	-	3	-	3
• FP-CIT –SPECT, MIBG-Szintigraphie	1	-	1	-
Patienten mit einer Zusatzdiagnostik:				
• IBZM-SPECT	-	4	-	-
• FP-CIT-SPECT	1	-	-	-
Summe:	**91**	**101**	**51**	**72**

2.2. Durchführung

2.2.1. Retrospektive Analyse der archivierten Patientenakten

Die retrospektive Analyse der archivierten Patientenakten wurde anhand der Empfehlungen zur Differenzialdiagnose von Parkinsonsyndromen (Wenning et al., 2001) (siehe Anhang) beurteilt. Diesem liegen unterschiedliche Konsensuskriterien für die einzelnen Parkinsonsyndrome zugrunde. Das IPS wird anhand der Londoner Brain Bank Kriterien (Gibb et al., 1988) beurteilt. Die nach den internationalen Konsensuskonferenzen publizierten Diagnosekriterien wurden bei der MSA (Gilman et al., 2008) und der PSP (Litvan et al., 1996) angewendet. Bei der CBD sind bisher noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert worden und es wurden die Empfehlungen nach Watts et al., (1994) verwendet. Bei der DLB wurden die Diagnose-Kriterien nach McKeith et al. (1999) angewendet.

Dabei handelt es sich jeweils sowohl um Einschlußkriterien als auch Ausschlußkriterien. Zusätzlich zu den genannten Konsensuskriterien wurden außerdem Warnzeichen („red flags“) berücksichtigt, deren Sensitivität nicht immer hoch genug ist, um in den Diagnosekriterien berücksichtigt zu werden. Jedoch können diese Zeichen den Verdacht auf das Vorliegen der jeweiligen Erkrankung verstärken.

Diese etablierten Empfehlungen zur Diagnosestellung ergaben insgesamt 99 klinische Kriterien, die anhand der archivierten Patientenakten an den 110 Patienten überprüft wurden (siehe Anhang). Die Kriterien wurden mit „vorhanden“, „nicht vorhanden“ oder „unbekannt“ bewertet.

Sofern in den Arztbriefen erwähnt, wurden zusätzlich die Demenztestungen mit dem Mini-Mental Status Test (MMST) berücksichtigt. Im MMST können 30 Punkte erreicht werden und ein Wert <=26 ist als pathologisch zu bewerten. Außerdem wurde der Motorik-Teil der Unified Parkinson disease Rating Scale (UPDRS) mit und ohne L-Dopa Medikation (On und Off) einbezogen. Hierbei handelt es sich um den Teil III der UPDRS mit den Items 18-31 von den insgesamt 42 Items. Es können maximal

108 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl eine ausgeprägtere Symptomatik bedeutet

2.2.2. Cerebrale Magnetresonanztomographie

2.2.2.1. cMRT-Zeichen

Die konventionellen cMRTs mit T1- und T2- gewichteten Sequenzen wurden von zwei unabhängigen Neuroradiologen bewertet. Hierbei wurden sieben charakteristische Zeichen für atypische Parkinsonsyndrome beurteilt (Mahlknecht et al., 2010):

1. Pinguin –Zeichen, welches bildmorphologisch resultiert aus einer Atrophie des Mittelhirns, Abflachung und Eindellung der rostralen Mittelhirnhaube und Größenzunahme des 3. Ventrikels (siehe Abbildung 2)
2. Mickey Mouse –Zeichen, entstanden aus einem reduzierten anteriorposterioren Durchmesser des Mittelhirns mit einer Verschmächtigung der Pedunculi cerebri (siehe Abbildung 3)
3. Mittelhirnatrophie (<15mm) (siehe Abbildung 4)
4. Hyperintenser Randsaum des Putamens (siehe Abbildung 5)
5. Hot cross bun – Zeichen als Folge einer Degeneration pontozerebellärer Bahnen (siehe Abbildung 6)
6. Kleinhirnstiel-Veränderungen
7. Fokale corticale Atrophie, zumeist asymmetrisch frontoparietal ausgeprägt (siehe Abbildung 7)

Die Zeichen wurden als „vorhanden“, „nicht vorhanden“ oder „nicht anwendbar“ klassifiziert. Außerdem wurde beurteilt, ob in den cMRTs eine schwere subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie (SAE) nachweisbar war.

Abbildung 2: Pinguin-Zeichen bei PSP, bei dem das Mittelhirn die Form des Kopfes ergibt und der darunterliegende Pons den Körper darstellt (in der Abbildung getrennt durch die weiße Linie) (Mahlknecht at al., 2010)

Abbildung 3: Mickey-Mouse-Zeichen bei PSP resultierend aus einer Reduktion des Durchmessers der Mittelhirnschenkel (Bewegungsstörungen, Ceballos-Baumann, Thieme 2008)

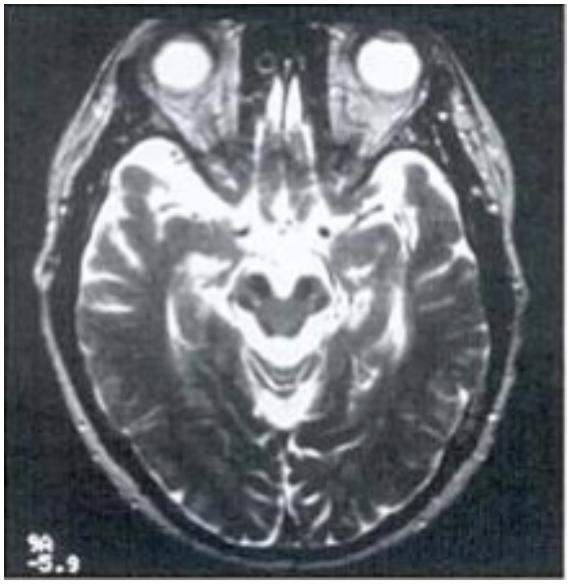


Abbildung 4: Mittelhirnatrophie bei PSP (Spottke et al., 2008)

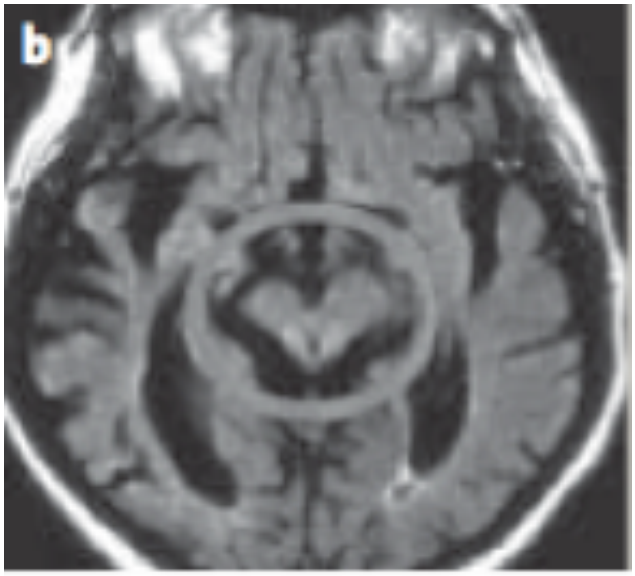


Abbildung 5: Hyperintenser Randsaum (gestrichelter Pfeil) bei MSA mit Atrophie des Putamens (Pfeil) und putaminaler Hypointensität (gepunkteter Pfeil) (Mahlknecht at al., 2010)

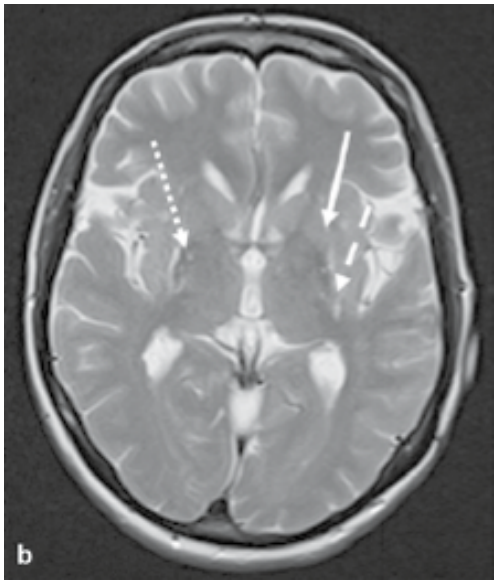


Abbildung 6: Hot cross bun - Zeichen (Pfeil) bei MSA (Mahlknecht et al., 2010)

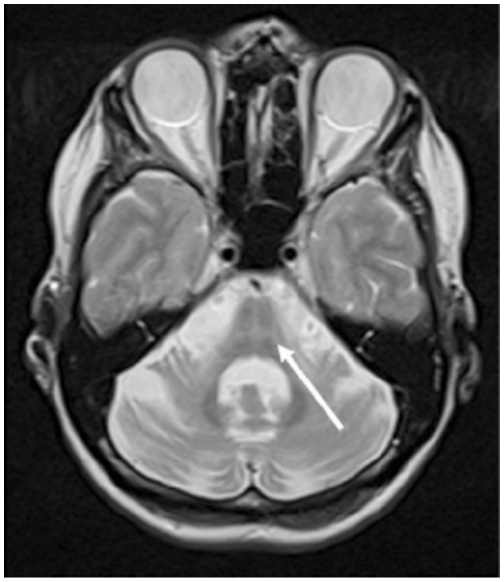
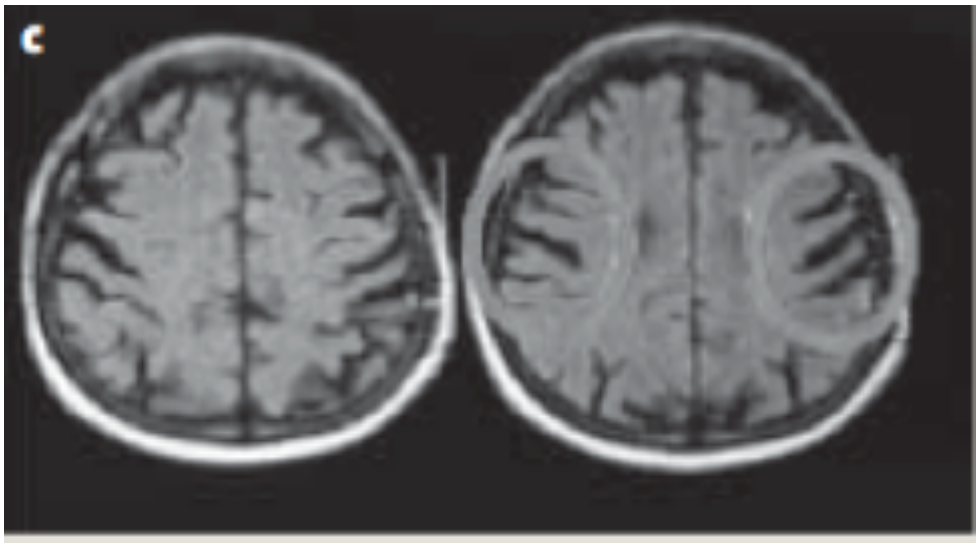


Abbildung 7: Atrophie der hinteren Teile von Frontal- und Parietallappen bei CBD (Spottke et al., 2008)



2.2.2.2 κ-Koeffizient

Die Übereinstimmung (Interrater Reliabilität) zwischen den zwei Bewertern wurde mit dem κ-Koeffizienten nach Cohen bestimmt. Die beurteilenden Neuroradiologen waren „verblindet“ und hatten keine Information über die klinische Verdachtsdiagnose der Patienten.

2.2.3. Funktionelle Bildgebung

2.2.3.1. Radiotracer

2.2.3.1.1. IBZM -SPECT

Von den 5 verschiedenen postsynaptischen Dopaminrezeptoren können mit der IBZM -SPECT die D2-artigen Rezeptoren (D2, D3 und D4) dargestellt werden. Die SPECT Untersuchung fand mit [^{123}I] *(S)*-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-benzamide (IBZM) statt, dem einzigen in Deutschland kommerziell verfügbaren Tracer für D2-Rezeptoren.

2.2.3.1.2. FP-CIT -SPECT

Mit der FP-CIT –SPECT kann der präsynaptische Dopamintransporter dargestellt werden. Die SPECT Untersuchung fand mit [123I]N-ω-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan (FP-CIT) statt.

2.2.3.1.3. MIBG-Szintigraphie

Mit der MIBG-Szintigraphie kann die postganglionäre kardiale Traceraufnahme im sympathischen Nervensystems des Herzens dargestellt werden. Der Radioligand Meta-iodobenzylguanidine (MIBG) ist ein Aralkylguanidin Noradrenalin Analog, das in unserem Fall mit 123I markiert wurde.

2.2.3.2. Patientenvorbereitung

Bei der Terminvereinbarung wurde bereits eine ausführliche Medikamentenanamnese durchgeführt. Jegliche Medikamente mit Einfluss auf die D2-Rezeptor-Bindung, die Dopamin-Transporter-Bindung und die MIBG-Aufnahme und -Speicherung wurden vor der Untersuchung abgesetzt, da diese sonst mit dem Radiopharmakon um die gleiche Bindungsstelle konkurrieren.

Bei den Medikamenten, die mit starker Affinität an die postsynaptischen D2-Rezeptoren binden und damit das Ergebnis des IBZM–SPECT verfälschen, handelt es sich um Dopaminagonisten, Neuroleptika, Metoclopramid, Cinnarizin, Flunarizin, Amphetamin und Methylphenidat. Eine Therapie mit L-Dopa (Standarddosierung) konnte fortgeführt werden, da keine nennenswerte Interaktion mit D2-Rezeptor-Liganden vorliegt.

Vor einer Untersuchung mit dem Radiotracer FP-CIT wurde eine Medikation mit Methylphenidat, Modafinil, Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, Norpseudoephedrin, Buproprion und Amphetamin pausiert, da diese an die präsynaptischen Dopamintransporter binden. Anti-Parkinson-Medikamente, wie z.B. L-Dopa und Dopaminagonisten in Standarddosierungen, beeinflussen die DAT-Bindung nicht wesentlich und mußten daher vor der FP-CIT-SPECT Untersuchung nicht abgesetzt werden.

Medikamente, die die MIBG-Aufnahme und -Speicherung beeinflussen, sind trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Sympathomimetika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Amiodaron, Reserpin, Tetrabenazin, Kokain, Opioide, Metoprolol, Norepinephrin, Serotonin, Guanethidin und Labetalol.

30 Minuten vor der Injektion von IBZM, FP-CIT und MIBG wurde die Schilddrüse mit 30 Tropfen Natriumperchlorat (Irenat) blockiert, um die Aufnahme von freiem Iodid in die Schilddrüse zu vermeiden. Anschließend erhielten die Patienten 180 MBq der Radiopharmazeutika IBZM bzw. FP-CIT -SPECT intravenös als Bolus verabreicht. Zur Darstellung der postganglionären kardialen Noradrenalinaufnahme mit der MIBG-Szintigraphie wurde eine Aktivitätsmenge von 200 MBq verwendet.

2.2.3.3. Datenaquisition

Das Zeitintervall zwischen Applikation und Beginn der Datenakquisition lag für die IBZM-SPECT bei 1,5 Stunden, für die FP-CIT -SPECT bei 4 Stunden und für die MIBG-Szintigraphie bei 15 Minuten (frühe Phase) und 4 Stunden (späte Phase).

2.2.3.4. Auswertung

Die IBZM- und FP-CIT -SPECT Aufnahmen wurden sowohl visuell als auch semiquantitativ ausgewertet. Dabei vermittelt die visuelle Auswertung einen ersten Eindruck über die Größenordnung der Beeinträchtigung und ermöglichte die Beurteilung von Asymmetrien und den am stärksten betroffenen Strukturen.

Für die semiquantitative Auswertung wurde die „region of interest“- (ROI)-Technik angewendet. Hierbei werden zwei transversale Schnitte mit der höchsten Anreicherung des Radiopharmazeutikums im Striatum ausgewählt und summiert. Die ROIs werden über dem rechten und linken Striatum und einer frei definierbaren Hintergrundregion als Referenzregion bestimmt. Hieraus wird der Volumenverteilungsquotient jeweils für die rechte und die linke Seite errechnet.

Die MIBG-Szintigraphie wird ebenfalls visuell und semiquantitativ ausgewertet. Die ROIs werden dafür im Myocard und Mediastinum festgelegt und bestimmt. Hieraus ergibt sich der Myocard Mediastinalquotienten bzw. H/M ratio. Der H/M ratio wurde jeweils15 Minuten und 4 Stunden nach Verabreichung des Radiotracers (post injectionem = p.i.) bestimmt.

2.3. Statistik

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 19.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden.

Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Während einige der getesteten Variablen keine Normalverteilung aufwiesen ($p<0,05$), konnte für andere Variablen eine Normalverteilung berechnet werden ($p\geq0,05$). Bei den Vergleichen der Stichproben wurden für normalverteilte Stichproben der t-Test verwendet. Bei nicht normalverteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die kategorisierten Daten dagegen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests, bzw. des exakten Tests nach Fisher ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit kleiner 5 war.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde.

Zur Veranschaulichung des Einflusses der Sensitivität und Spezifität wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) angefertigt. Mit den ROC-Kurven wurde die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne jede Vorhersagekraft ergäbe eine Diagonale (in den Diagrammen gestrichelt aufgetragen). Je bauchiger die ROC-Kurve war, desto größer war der Vorhersagewert des Tests. Ein Maß für die Vorhersagekraft ist die Fläche unterhalb der ROC-Kurve, die bei einem Test ohne jede Vorhersagekraft bei 0,5 und im Maximalfall bei 1 liegt.

3. Ergebnisse

3.1. Retrospektive Auswertung der archivierten Patientenakten

Die klinischen Diagnosekriterien wurden anhand der archivierten Patientenakten sämtlicher 110 Patienten überprüft und die Patienten wurden in die beiden Gruppen IPS und aPS unterteilt und verglichen. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede (p-Wert < 0,05) bei 26 klinischen Kriterien:

1. Standunsicherheit
2. Einseitiger Beginn
3. Anhaltende Asymmetrie der Beschwerden
4. Gutes Ansprechen auf L-Dopa (70-100%)
5. Ausgeprägte choreatische Dyskinesien unter L-Dopa
6. Positive L-Dopa Antwort seit 5 oder mehr Jahren
7. Verlauf > 10 Jahre
8. Zerebelläre Symptome
9. Frühe ausgeprägte autonome Störungen
10. Fehlendes Ansprechen auf L-Dopa
11. Orthostatische Hypotonie
12. Gangataxie
13. Skandierende Dysarthrie
14. Verlangsamung der vertikalen Sakkaden
15. Langsam fortschreitende Erkrankung
16. Ausgeprägte Gangunsicherheit mit Stürzen
17. Frühzeitige Dysarthrie/Dysphagie
18. Ataxie, ausgeprägte Dysautonomie zu Erkrankungsbeginn
19. Asymmetrisches akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom
20. Rasche Progression
21. Fehlende oder atypische Dyskinesien unter L-Dopa

22. Ausgeprägte Dysphonie
23. Ausgeprägte Dysarthrie
24. Ausgeprägte Dysphagie
25. Frühe Rollstuhlpflichtigkeit
26. Autonomes Versagen

Grenzwertig signifikante Unterschiede (p-Wert knapp über 0,05) ergaben sich bei 3 klinischen Kriterien:

1. Supranukleäre Blickparese
2. Reduzierte Wortflüssigkeit
3. Progredientes dementielles Syndrom

Tabelle 4: Klinische Diagnosekriterien des IPS mit signifikantem Unterschied zum aPS (p-Wert < 0,05)

Klinisches Kriterium	IPS (%)	IPS (n von 32)	aPS (%)	aPS (n von78)	Sensitivität	Spezifität	p-Wert
Standunsicherheit	42,3	11	71,2	37	34%	53%	0,025
Einseitiger Beginn	93,3	28	72,1	44	87,5%	43,5%	0,027
Anhaltende Asymmetrie	92,9	26	67,3	37	81%	52,5%	0,013
Gutes Ansprechen auf L-Dopa	76,9	20	26,1	18	62,5%	77%	<,0001
Dyskinesien	45	9	13,9	5	28%	93,5%	0,022
Positive L-Dopa Antwort > 5 Jahre	44	11	3,1	2	34%	97%	<,0001
Verlauf >10 Jahre	39,3	11	14,9	10	34%	87%	0,014
Langsam fortschreitend	96,4	27	77,9	60	84%	23%	0,037
Assymetrisch akinetisch-rigides Parkinsonsyndrom	65,4	17	39,3	22	53%	70%	0,034

Tabelle 5: Klinische Diagnosekriterien des aPS mit signifikantem Unterschied zum IPS (p-Wert < 0,05)

Klinisches Kriterium	IPS (%)	IPS (n von 32)	aPS (%)	aPS (n von 78)	Sensitivität	Spezifität	p-Wert
Zerebelläre Symptome	13,8	4	57,6	38	49%	87,5%	<,0001
Frühe ausgeprägte autonome Störung	19	4	56,9	37	47%	87,5%	0,003
Fehlendes Ansprechen auf L-Dopa	20,7	6	71,4	50	64%	81%	<,0001
Orthostatische Hypotonie	28,6	6	59,6	34	43,5%	81%	0,021
Gangataxie	19,4	6	63,2	43	55%	81%	<,0001
Skandierende Dysarthrie	0	0	16,7	8	10%	100%	0,047
Verlangsamung der vertikalen Sakkaden	9,4	3	32,9	23	29%	90,5%	0,014
Ausgeprägte Gangunsicherheit und Stürze	13,8	4	54,9	39	50%	87,5%	<,0001
Frühzeitige Dysarthrie/ Dysphagie	20,8	5	60,3	38	49%	84%	0,002
Rasche Progression	10,3	3	39,2	29	37%	90%	0,004
Fehlende Dyskinesien unter L-Dopa	28,6	4	76,5	13	16,5%	87,5%	0,012
Dysphonie	40,7	11	72,7	48	61,5%	65,5%	0,005
Dysarthrie	32	8	64,5	40	51%	75%	0,008
Dysphagie	25	6	60,3	35	45%	81%	0,007
Frühe Rollstuhlpflichtigkeit	0	0	21,5	14	20%	100%	0,004
Autonomes Versagen	25	6	60,6	40	51%	81%	0,004

3.1.1. Klinische Kriterien mit höchster Signifikanz (p-Wert < 0,001)

Abbildung 8: Gutes Ansprechen auf L-Dopa beim IPS im Vergleich zum aPS

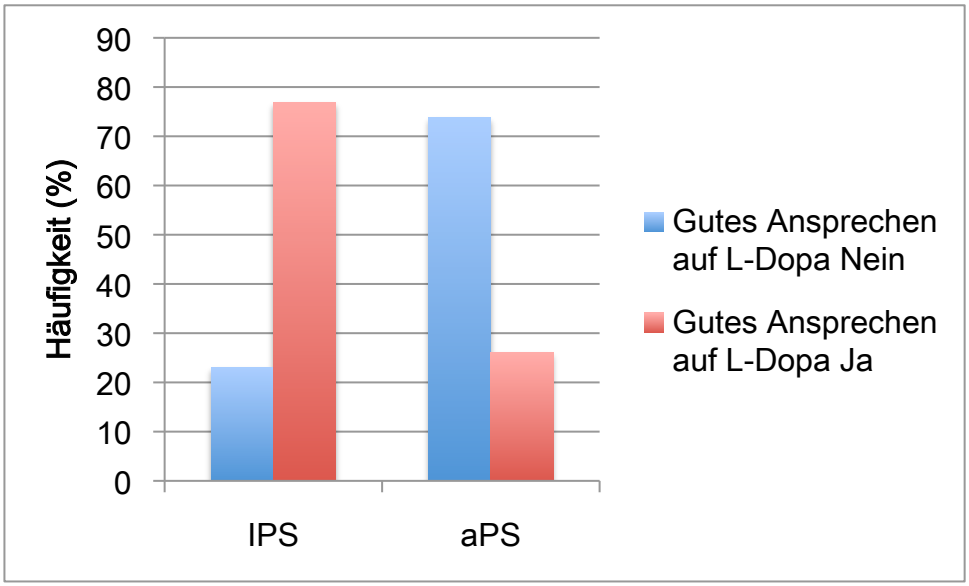


Tabelle 6: Gutes Ansprechen auf L-Dopa beim IPS im Vergleich zum aPS

	IPS	aPS	Gesamt
Nein (Anzahl)	6	51	57
Nein (%)	23,1	73,9	60
Ja (Anzahl)	20	18	38
Ja (%)	76,9	26,1	40
Gesamt (Anzahl)	26	69	95
Gesamt (%)	27,4	72,6	100

Die Abbildung 8 und die Tabelle 6 veranschaulichen das klinische Kriterium „Gutes Ansprechen auf L-Dopa“ beim IPS im Vergleich zum aPS. Hierbei wird ersichtlich, dass 76,9% der Patienten beim IPS (N=20) ein gutes Ansprechen auf L-Dopa zeigten im Vergleich zu 26,1 % der Patienten beim aPS (N=18). Bezüglich dieses Unterschiedes ergab sich im Fischer Test ein p-Wert von <,0001.

Das überprüfte klinische Kriterium „positive L-Dopa-Antwort > 5 Jahre“ wurde bei 44% der Patienten beim IPS (N=11) im Vergleich zu 3,1% der Patienten beim aPS

(N=2) dokumentiert. Bezüglich dieses Unterschiedes ergab sich im Fischer Test ebenfalls ein höchst signifikanter Unterschied (p-Wert <,0001).

Ebenso zeigte sich beim klinischen Kriterium „fehlendes Ansprechen auf L-Dopa“ ein höchst signifikanter Unterschied beim IPS im Vergleich zum aPS. 20,7% der Patienten beim IPS (N=6) zeigten ein fehlendes Ansprechen auf L-Dopa, im Vergleich zu 71,4% der Patienten beim aPS (N=50).

Abbildung 9: Ausgeprägte Gangunsicherheit und Stürze beim IPS im Vergleich zum aPS

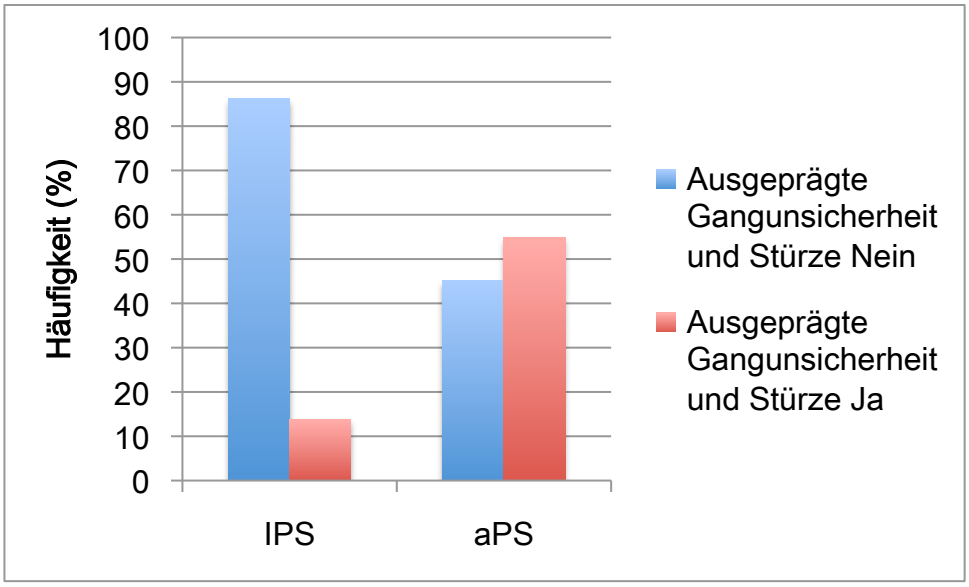


Tabelle 7: Ausgeprägte Gangunsicherheit und Stürze beim IPS im Vergleich zum aPS

	IPS	aPS	Gesamt
Nein (Anzahl)	25	32	57
Nein (%)	86,2	45,1	57
Ja (Anzahl)	4	39	43
Ja (%)	13,8	54,9	43
Gesamt (Anzahl)	29	71	100
Gesamt (%)	29	71	100

Die Abbildung 9 und die Tabelle 7 veranschaulichen das klinische Kriterium „Ausgeprägte Gangunsicherheit und Stürze“ beim IPS im Vergleich zum aPS. Hierbei wird ersichtlich, dass 13,8% der Patienten beim IPS (N=4) eine Standunsicherheit zeigten im Vergleich zu 54,9 % der Patienten beim aPS (N=39). Bezüglich dieses Unterschiedes ergab sich im Fischer Test ein p-Wert von <,0001.

Abbildung 10: Autonomes Versagen beim IPS im Vergleich zu aPS

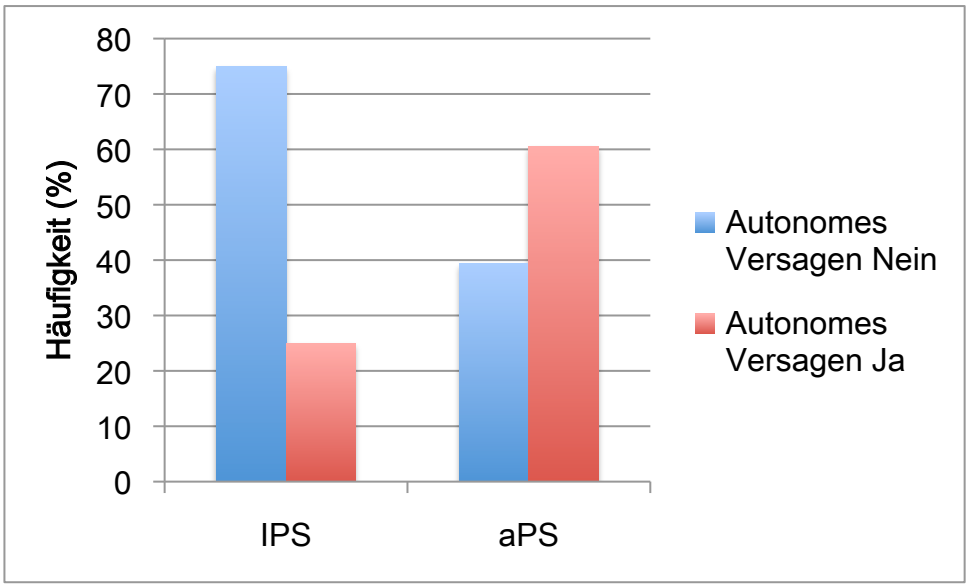


Tabelle 8: Autonomes Versagen beim IPS im Vergleich zum aPS

	IPS	aPS	Gesamt
Nein (Anzahl)	18	26	44
Nein (%)	75	39,4	48,9
Ja (Anzahl)	6	40	46
Ja (%)	25	60,6	51,1
Gesamt (Anzahl)	24	66	90
Gesamt (%)	26,7	73,3	100

Die Abbildung 10 und die Tabelle 8 veranschaulichen das klinische Kriterium „Autonomes Versagen“ beim IPS im Vergleich zum aPS. Hierbei wird ersichtlich,

dass deutlich mehr Patienten mit aPS (60,6%, n = 40) ein autonomes Versagen entwickeln als Patienten mit IPS (25%, n = 6).

3.1.2. Demenztestung

3.1.2.1. MMST

Tabelle 9: MMST beim IPS im Vergleich zum aPS

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	26,25	7,50	30	15	30	4
aPS	26,18	4,42	28	14	30	17
Gesamt	26,19	4,91	28,00	14	30	21

Die Daten des MMST zeigten keine Normalverteilung und es wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit IPS und aPS. Aufgrund der begrenzten Fallzahl ist hierbei allerdings von einer eingeschränkten Validität auszugehen.

3.1.3. UPDRS Teil III

Tabelle 10: UPDRS Teil III ohne L-Dopa Medikation beim IPS im Vergleich zum aPS

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	34,98	13,77	38,75	10	56	20
aPS	32,26	14,90	33,00	7	64	45
Gesamt	33,09	14,51	34,00	7	64	65

Tabelle 11: UPDRS Teil III mit L-Dopa Medikation bei IPS im Vergleich zu aPS

	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	21,41	10,76	21,25	0	50	28
aPS	28,02	13,21	27,00	7	63	57
Gesamt	25,84	12,78	23,00	0	63	85

Die Tabellen 10 und 11 stellen den UPDRS Teil III mit (Tabelle 15) und ohne L-Dopa-Medikation (Tabelle 14) dar. Die Daten ergaben keine Normalverteilung und es wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Der UPDRS Teil III ohne L-Dopa-Medikation ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen IPS und aPS. Im Gegensatz dazu ergab sich beim UPDRS Teil III mit L-Dopa-Medikation ein signifikanter Unterschied zwischen IPS und aPS mit einem p-Wert von 0,031. Die schwerere Symptomatik von aPS Patienten unter L-Dopa im On bei gleicher Symptomatik im Off, unterstützt die klinische Angabe einer schlechteren Medikamentenantwort bei aPS im Vergleich zu IPS Patienten.

3.2. Cerebrale Magnetresonanztomographie

3.2.1. cMRT-Zeichen

Beim Vergleich der 7 charakteristischen Zeichen und zusätzlich Beurteilung einer SAE in den konventionellen cMRTs ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit IPS und aPS. Bei den drei beurteilten Kriterien Pinguin-Zeichen, Mickey-Mouse-Zeichen und Mittelhirnatrophie ergaben sich grenzwertig signifikante Unterschiede mit einem p-Wert knapp über 0,05.

Tabelle 12: cMRT-Zeichen beim IPS im Vergleich zu aPS

cMRT Zeichen	IPS (%)	IPS Anzahl (n=17)	aPS (%)	aPS Anzahl (n=54)	p-Wert
Pinguin-Zeichen	0	0	20,4	10	0,057
Mickey-Mouse-Zeichen	0	0	20,4	11	0,055
Mittelhirnatrophie	0	0	22,4	11	0,053
Hyperintenser Randsaum	10	1	37,5	12	0,134
Hot cross bun- Zeichen	0	0	1,9	1	1,000
Kleinhirnstiel-Veränderungen	0	0	5,7	3	1,000
Fokale corticale Atrophie	0	0	5,8	3	0,570
SAE	0	0	13,2	7	0,188

Die Tabelle 12 zeigt die Anzahl der vohandenen cMRT-Zeichen bei IPS und aPS und die entsprechenden p-Werte.

3.2.2. κ-Koeffizienten

Die Interrater Reliabilität zwischen den zwei Bewertern wurde mit einem κ-Koeffizienten zwischen 0,9 und 0,21 bewertet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: κ-Koeffizienten

cMRT Zeichen	κ-Koeffizient
Pinguin-Zeichen	0.55
Mickey-Mouse-Zeichen	0.21
Mittelhirnatrophie	0.76
Hyperintenser Randsaum	0.68
Hot cross bun- Zeichen	0.9
Kleinhirnstiel-Veränderungen	0.46
Fokale corticale Atrophie	0.85

3.3. Funktionelle Bildgebung

3.3.1. Visuelle Auswertung

Bezüglich der drei verschiedenen Verfahren der funktionellen Bildgebung ergab sich bei der visuellen Auswertung bei IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie ein signifikanter Unterschied zwischen IPS und aPS.

Abbildung 11: IBZM-SPECT beim IPS im Vergleich zum aPS

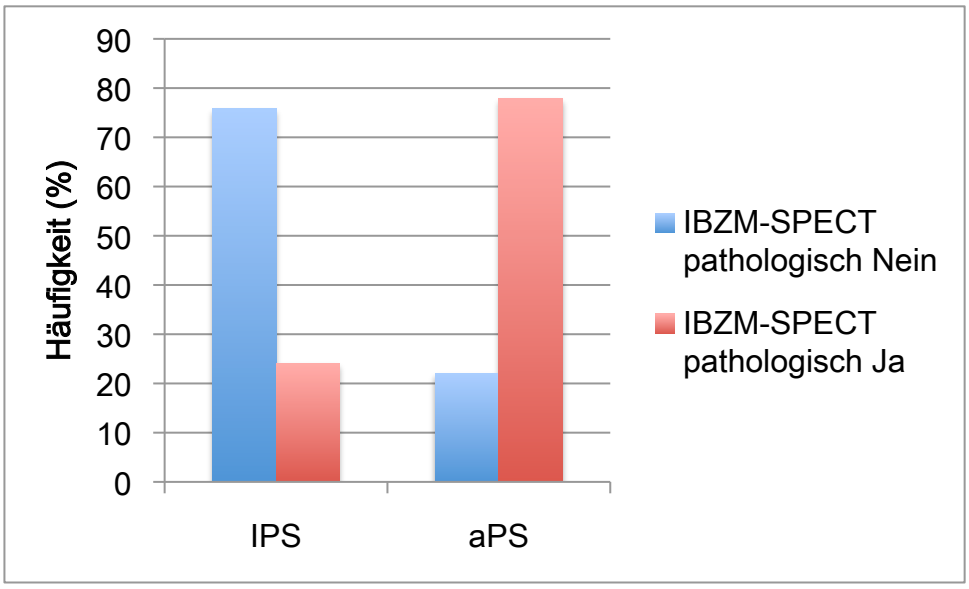


Tabelle 13: IBZM-SPECT beim IPS im Vergleich zum aPS

	IPS	aPS	Gesamt
Nein (Anzahl)	22	15	37
Nein (%)	75,9	22	38,1
Ja (Anzahl)	7	53	60
Ja (%)	24,1	77,9	61,9
Gesamt (Anzahl)	29	68	97
Gesamt (%)	29,9	70,1	100

Die Abbildung 11 und die Tabelle 13 zeigen, dass die IBZM-SPECT bei 24,1% der Patienten beim IPS (N=7) einen pathologischen Befund darstellte, im Vergleich zu

77,9% der Patienten beim aPS (N=53). Bezüglich dieses Unterschiedes ergab sich ein höchst signifikanter Unterschied im Fischer Test mit einem p-Wert von < 0,001.

Abbildung 12: MIBG-Szintigraphie beim IPS im Vergleich zum aPS

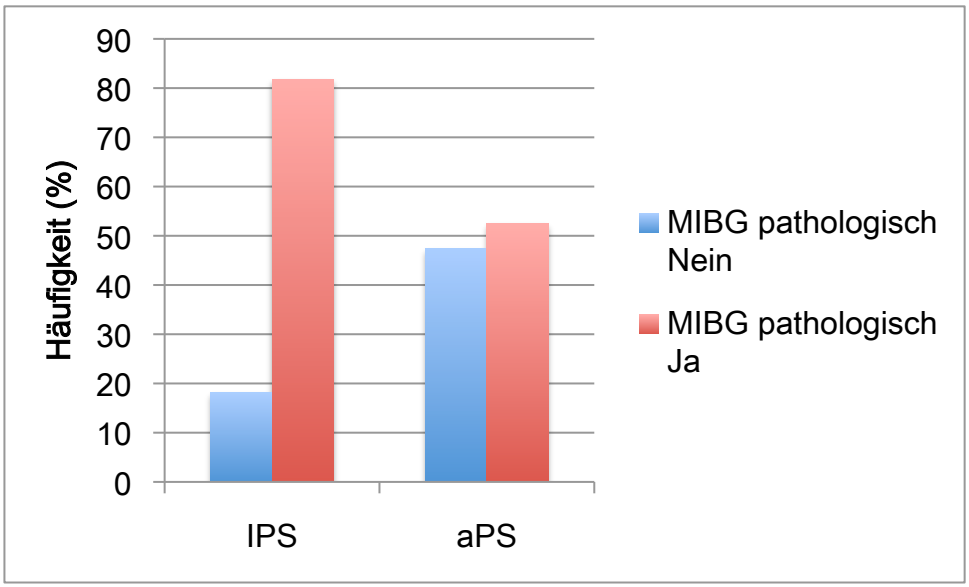


Tabelle 14: MIBG-Szintigraphie beim IPS im Vergleich zum aPS

	IPS	aPS	Gesamt
Nein (Anzahl)	2	19	21
Nein (%)	18,2	47,5	41,2
Ja (Anzahl)	9	21	30
Ja (%)	81,8	52,5	58,8
Gesamt (Anzahl)	11	40	51
Gesamt (%)	21,6	78,4	100

Die Abbildung 12 und die Tabelle 14 zeigen, dass die MIBG-Szintigraphie bei 81,8% der Patienten beim IPS (N=9) einen pathologischen Befund ergab, im Vergleich zu 52,5% der Patienten beim aPS (N=21). Bezüglich dieses Unterschiedes ergab sich ein signifikanter Unterschied im Fischer Test mit einem p-Wert von 0,034.

3.3.2. Semiquantitative Auswertung

In der semiquantitativen Auswertung der funktionellen Bildgebung anhand von ROI-Technik und H/M ratio ergab sich bei allen 3 durchgeführten Verfahren kein signifikanter Unterschied zwischen IPS und aPS Patienten.

Tabelle 15: Volumenverteilungsquotient rechts und links beim IPS im Vergleich zum aPS in der FP-CIT -SPECT

Diagnose	Seite	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	Rechts	1,55	0,39	1,46	1,09	2,70	25
IPS	Links	1,56	0,34	1,46	1,11	2,75	25
aPS	Rechts	1,47	0,26	1,42	0,98	2,06	46
aPS	Links	1,51	0,26	1,48	1,05	2,09	46

Tabelle 16: Volumenverteilungsquotient rechts und links beim IPS im Vergleich zum aPS in der IBZM-SPECT

Diagnose	Seite	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	Rechts	1,37	0,10	1,40	1,08	1,52	25
IPS	Links	1,37	0,12	1,38	0,93	1,50	25
aPS	Rechts	1,37	0,11	1,37	1,13	1,82	58
aPS	links	1,37	0,10	1,38	1,14	1,78	58

Tabelle 17: H/M ratio nach 15 Minuten und 4 Stunden post injectionem beim IPS im Vergleich zum aPS in der MIBG-Szintigraphie

Diagnose	Zeit p.i.	Mittelwert	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum	N
IPS	15 min	1,20	0,34	1,35	0,78	1,76	7
IPS	4 h	1,32	0,44	1,33	0,72	1,78	7
aPS	15 min	1,31	0,24	1,36	0,78	1,69	25
aPS	4 h	1,36	0,25	1,39	0,76	1,7	27

3.4. Vorhersagewerte

Die Tabelle 18 stellt die Vorhersagewerte der charakteristischen Zeichen in der cMRT und der funktioneller Bildgebung für die klinische Diagnose eines aPS dar.

Tabelle 18: Vorhersagewerte

Kriterium	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
Pinguin-Zeichen	20,41	100	100	29,09
Mickey Mouse-Zeichen	20,37	100	100	28,33
Mittelhirnatrophie	22,45	100	100	29,63
Hyperintenser Randsaum	37,5	90,0	92,31	31,03
Hot cross bun-Zeichen	1,89	100	100	18,75
Kleinhirnstiel-Veränderungen	5,66	100	100	24,24
Fokale corticale Atrophie	5,77	100	100	25,76
FP-CIT-SPECT	94,1	0	100	0
IBZM-SPECT	77,9	75,86	88,3	59,46
MIBG-Szintigraphie	81,81	47,5	30	90,47

3.5. ROC-Analysen

3.5.1. ROC-Kurven

Anhand der ROC-Kurven wurde der Einfluß der Sensitivität und Spezifität veranschaulicht. Hierbei wurde auf der y-Achse die Sensitivität und auf der x-Achse der Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Die Fläche unter der Kurve (Area under curve = AUC) ist dabei ein Maß für die Güte der Methode.

Abbildung 13: ROC-Kurve für Pinguin-Zeichen

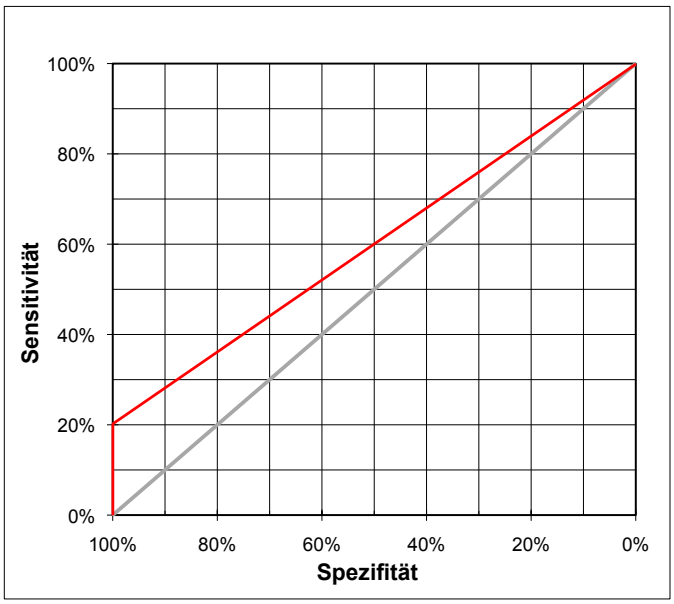


Abbildung 14: ROC-Kurve für Mickey Mouse-Zeichen

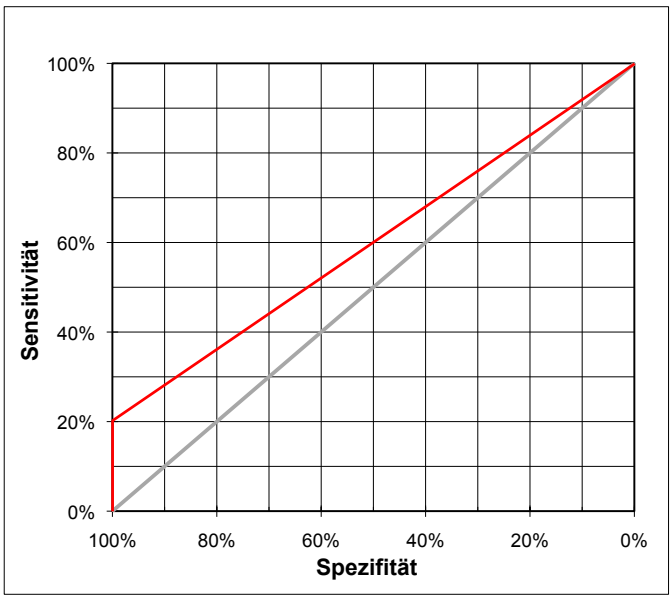


Abbildung 15: ROC-Kurve für Mittelhirnatrophie

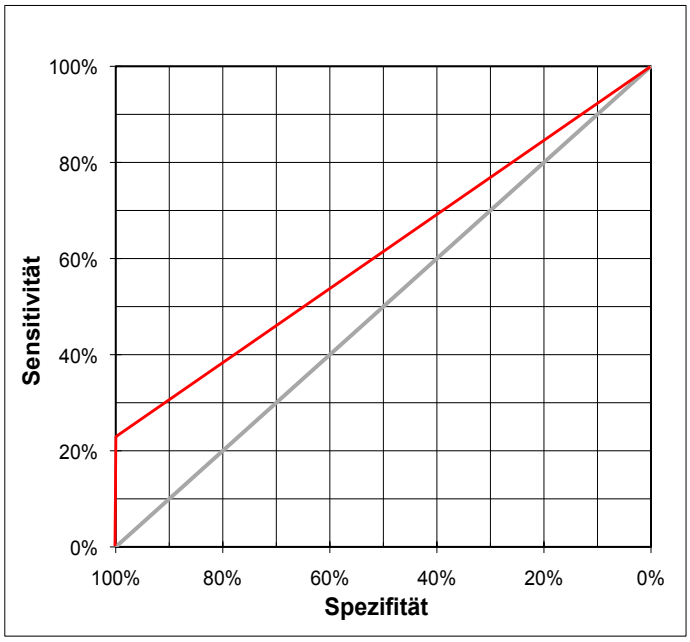


Abbildung 16: ROC-Kurve für Hyperintensen Randsaum

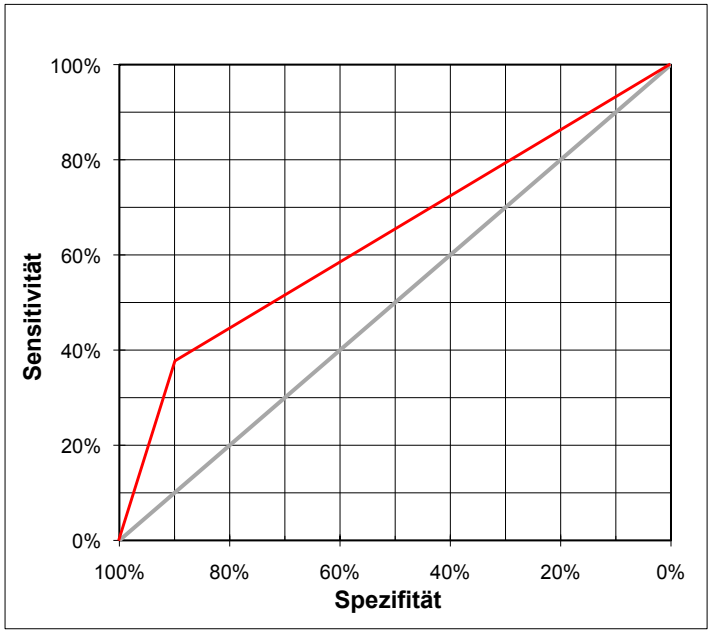


Abbildung 17: ROC-Kurve für Hot-Cross-bun Zeichen

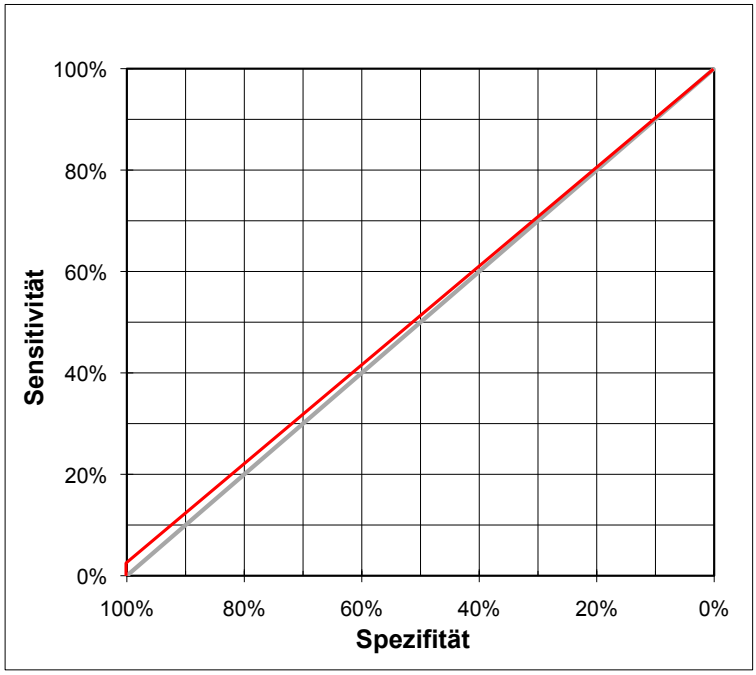


Abbildung 18: ROC-Kurve für Kleinhirnstiel-Veränderung

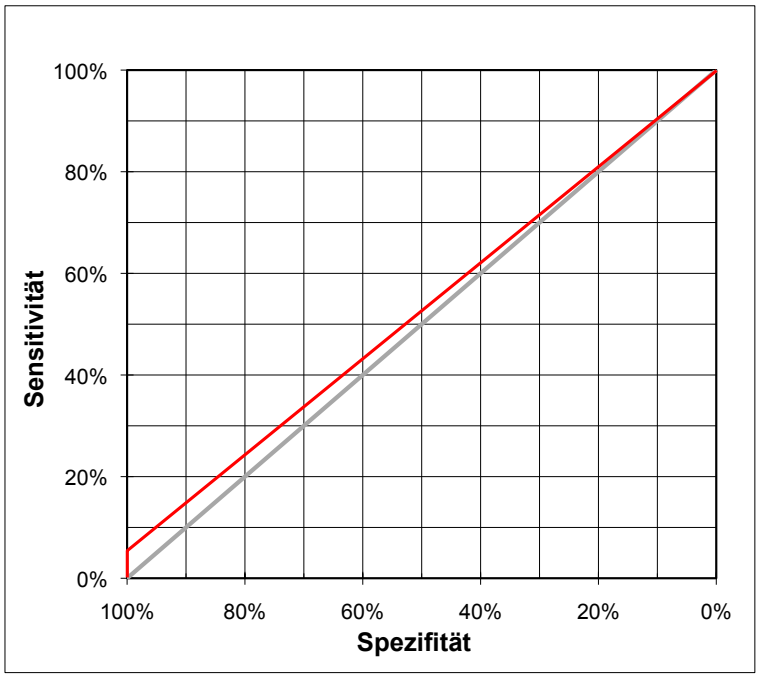


Abbildung 19: ROC-Kurve für Fokale corticale Atrophie

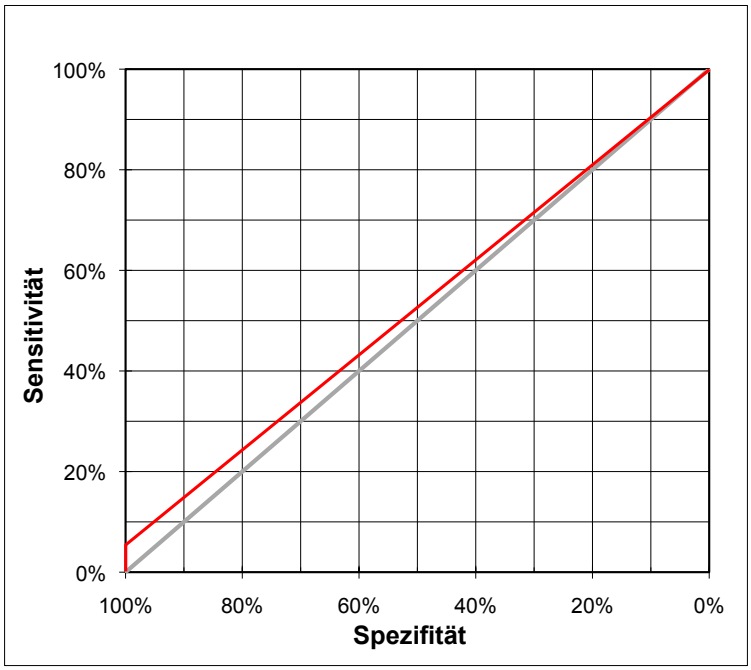


Abbildung 20: ROC-Kurve für FP-CIT -SPECT

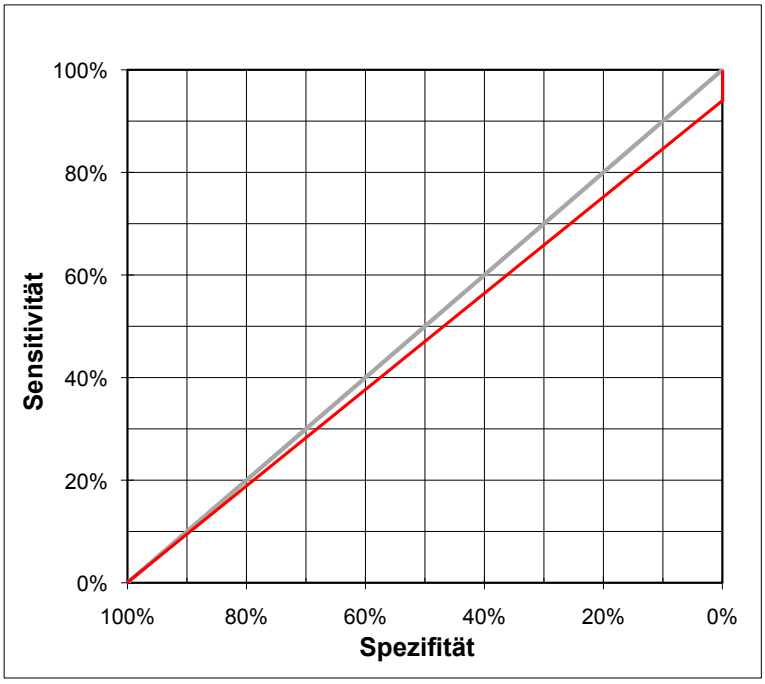


Abbildung 21: ROC-Kurve für IBZM-SPECT

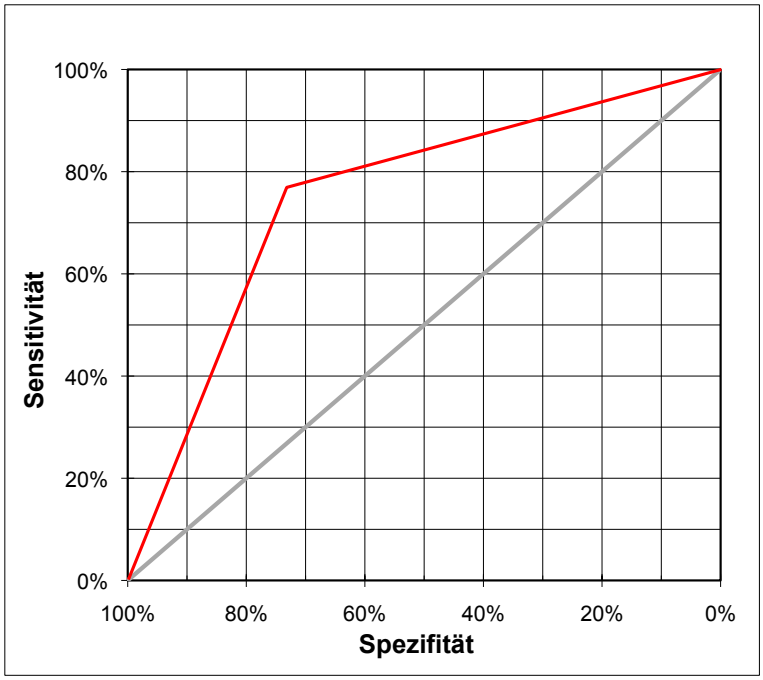
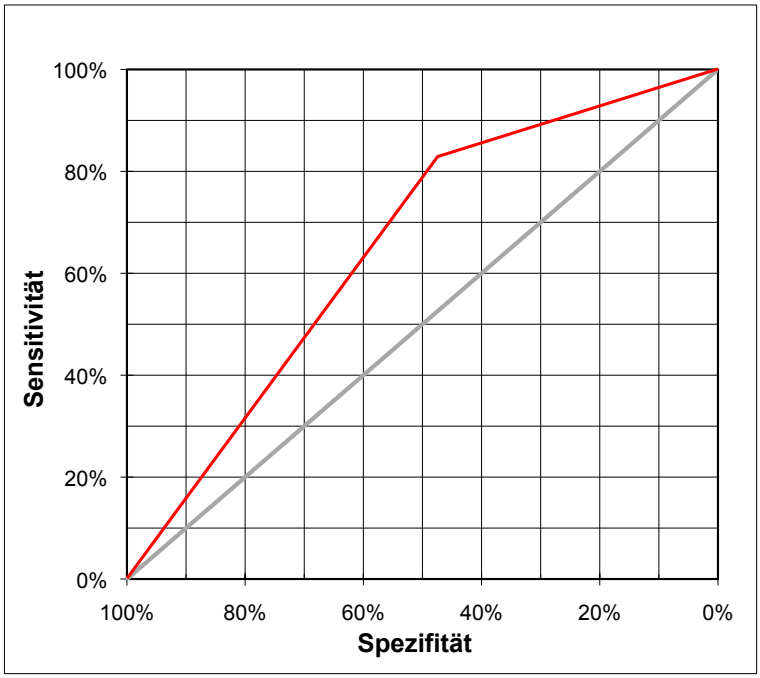


Abbildung 22: ROC-Kurve für MIBG-Szintigraphie



Die Abbildungen 13 – 22 stellen die ROC-Kurven der sieben cMRT-Zeichen, FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie dar.

3.5.2. AUC-Werte

Die Tabelle 19 zeigt die AUC-Werte der sieben cMRT-Zeichen, FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie. Im Idealfall ergibt sich ein Wert von 1. Werte unterhalb oder gleich 0,5 sind ohne Vorhersagekraft.

Tabelle 19: AUC-Werte der ROC-Kurven

	AUC
Pinguin-Zeichen	0,602
Mickey-Mouse-Zeichen	0,602
Mittelhirnatrophie	0,612
Hyperintenser Randsaum	0,638
Hot cross bun-Zeichen	0,509
Kleinhirnstielveränderungen	0,528
Fokale corticale Atrophie	0,528
FP-CIT -SPECT	0,471
IBZM-SPECT	0,763
MIBG-Szintigraphie	0,646

4. Diskussion

4.1. Methodenkritik

Eine retrospektive Studie kann sich mit einer prospektiven Untersuchung bezüglich der Vollständigkeit und der Standardisierung der Datenerhebung nicht messen. Im Nachhinein ist es teilweise nicht mehr möglich, klinisch relevante Daten zu erheben. Symptome, die nicht dokumentiert wurden, kann der Patient möglicherweise trotzdem gehabt haben. Die Auswertung der Krankenakten erfolgte allerdings anhand zuvor festgelegter und standardisierter klinischer Kriterien, die einheitlich an allen Datensätzen angewendet wurden.

Eine weitere Problematik dieser retrospektiven Studie ist die Einteilung der Patienten in die beiden Gruppen IPS und aPS. Klinisch war es zum Zeitpunkt der zugrunde liegenden Patientenakten in den meisten Fällen nicht möglich, die Gruppe der aPS (aPSnnb, N=51) weiter zu unterteilen. Daher fallen in diese Gruppe somit unterschiedliche Parkinsonsyndrome (MSA, PSP, CBD, DLB), die sich teilweise von den klinischen Merkmalen als auch den Ergebnissen bei struktureller und funktioneller Bildgebung voneinander unterscheiden können. Dies entspricht allerdings der klinischen Realität, in der sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Parkinsonsyndromen erst nach längerem Krankheitsverlauf ergeben und Überlappungen im klinischen Bild häufig sind. Wünschenswert wäre in einer möglichen zweiten Studie eine Verlaufs-Untersuchung der eingeschlossenen Patienten durchzuführen und die Gruppe der aPS weiter zu differenzieren. Ideal wäre die histopathologische Validierung post mortem, die aufgrund der geringen Autopsierate in Deutschland kaum realisierbar sein würde.

Ein letzter Kritikpunkt soll der Bewertung der funktionellen Bildgebung gelten. Die anfangs durchgeführten SPECT-Untersuchungen wurden lediglich visuell ausgewertet (FP-CIT-SPECT 20 von 91, IBZM-SPECT 14 von 97). Im Nachhinein war es nicht mehr möglich die ROI zu bestimmen und so eine semiquantitative

Auswertung zu erhalten. Aufgrund dessen sind für diese SPECT-Untersuchungen nur die visuellen Bewertungen berücksichtigt worden.

4.2. Klinische Diagnose

Das Hauptziel dieser retrospektiven Studie war, anhand der archivierten Patienakten der ausgewählten Patienten die etablierten Diagnosekriterien von IPS und aPS anzuwenden und zu überprüfen, in wiefern die Kriterien bei unserem Patientenkollektiv zutreffen und wo sich signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit IPS und aPS ergeben. Anschließend wurden strukturelle und funktionelle Bildgebung mit einbezogen und überprüft, inwiefern diese eine weitere Differenzierung der Parkinsonsyndrome ermöglichen.

Diese Differenzierung zwischen IPS und aPS durch Anamnese und klinische Untersuchung kann im klinischen Alltag erhebliche Schwierigkeiten bereiten. Für die Diagnose IPS wird von einer Sensitivität zwischen 72 und 90% (Hughes et al., 2001) ausgegangen, für MSA zwischen 56% bei erstem und 69% bei letztem Arzt-Besuch (Wenning et al., 2000; Litvan et al., 1996), für die Diagnose einer wahrscheinlichen PSP wird eine Sensitivität zwischen 21% und 54% (Litvan et al., 1996) angegeben, für die CBD eine Sensitivität von 35 % (Wenning et al., 1998) und für die DLB eine Sensitivität von 22% bis 75% (McKeith et al.,1999, 2004). Wobei oftmals die Patienten mit MSA und PSP fälschlicherweise als IPS beurteilt werden (De Bruin et al., 1994; Litvan et al., 1996; Wenning et al., 2000). In ca. 20% der Fälle wird eine MSA fehl diagnostiziert als IPS (Druschky et al., 2000). Bei Hughes et al. (2002) wird berichtet, dass bei 60% der Patienten, bei denen klinisch letztlich die Diagnose eines aPS gestellt wurde, die Diagnose im Krankheitsverlauf geändert werden mußte. Davon hatten 60% initial die Diagnose eines IPS erhalten. Die PSP ist laut Litvan et al. (1996) prinzipiell unterdiagnostiziert. Dieses liegt vor allem daran, dass die Diagnosekriterien den Steel-Richardson-Typ erfassen, während die PSP vom

Parkinson-Typ oft erst post-mortem histopathologisch gesichert wird. Ähnliches gilt für die weiteren Verlaufsformen „Pure akinesia with gait freezing“ und das Corticobasalganglionäre Syndrom.

Bei der Differenzierung zwischen IPS und aPS anhand der klinisch-neurologischen Untersuchung ergaben sich in unserer Studie signifikante Unterschiede insbesondere hinsichtlich des fehlenden Ansprechens auf L-Dopa und der Parkinson-Plus-Symptome bei den Patienten mit aPS.

Bezüglich der klassischen Parkinson-Symptome mit Bradykinese (IPS 94% vs. aPS 98%), Rigor (IPS 90% vs. aPS 88%) und Tremor (IPS 71% vs. aPS 54%), die sowohl bei den Patienten mit IPS als auch bei den Patienten mit aPS auftreten, ergab sich auch in dieser Studie kein signifikanter Unterscheid.

Ein unterstützendes Kriterium aus den Londoner Brain Bank Kriterien für die Patienten mit IPS ist der einseitige Beginn (Gibb et al., 1988). Für die MSA wird dieses klinische Kriterium in den Diagnose-Richtlinien (Gilman et al., 2008) nicht festgehalten. Einen einseitigen Beginn der Parkinson-Symptome zeigten bei Wenning et al. (2000) jeweils 72% der Patienten mit IPS und MSA. Bei der PSP ist im Gegensatz dazu das symmetrische Auftreten von Akinese und Rigor ein Nebenkriterium der Diagnoseleitlinien (Litvan et al., 1995) und wird bei 81% der Patienten beobachtet (Colosimo et al., 1995). In unserem Patientenkollektiv zeigten deutlich mehr Patienten mit IPS (93%) einen einseitigen Beginn im Gegensatz zu Patienten mit aPS (71%). Zusätzlich war die Asymmetrie der Parkinsonsymptome bei den Patienten mit aPS, sofern sie vorhanden war, nicht im gleichen Maße anhaltend wie bei den Patienten mit IPS (IPS 93% vs. aPS 67%). Demnach zeigt die starke Überlappung beider Gruppen, wie wenig Trennschärfe dieses klinische Merkmal hat.

Ein essentielles Unterscheidungsmerkmal zwischen Patienten mit IPS und aPS ist die Beeinflussung der Parkinson-Symptomatik durch L-Dopa. Bei den Patienten mit aPS ist nur eine geringe bzw. keine Verbesserung der Parkinson-Symptomatik durch eine dopaminerge Therapie nachzuweisen (Litvan et al., 2001; Stover et al., 2001;

Wenning et al., 2003; McKeith et al., 2005). Ein fehlendes Ansprechen auf L-Dopa wurde in unserem Patientenkollektiv bei 71% der Patienten mit aPS (vs. IPS 21%) nachgewiesen. Das Kriterium der anhaltenden positiven L-Dopa Antwort für 5 Jahre oder länger zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (IPS 44% vs. aPS 3%). Bei einem Vergleich des motorischen Teils der UPDRS ergab sich dementsprechend ein signifikanter Unterschied im Punktewert zwischen IPS und aPS. Hierbei ergab sich für die Patienten mit IPS ein Mittelwert von 21 Punkten im Vergleich zu 28 Punkten unter Medikation bei den Patienten mit aPS.

Zusätzlich zur klassischen Parkinson-Symptomatik und fehlenden L-Dopa-Antwort fallen bei den Patienten mit aPS die sogenannten Plus-Symptome auf. Eine autonome Dysfunktion ist ein charakteristisches klinisches Kriterium für die MSA und tritt praktisch bei jedem Patienten im Krankheitsverlauf auf. Zusammengefasst werden hierunter eine orthostatische Hypotension und Blasenfunktionsstörungen, die noch weiter unterteilt werden können in Dranginkontinenz, Blasenentleerungsstörungen und erektile Dysfunktion. Die European MSA Study group (EMSA) (Wenning et al., 2010) gibt für 437 Patienten aus dem EMSA-Register eine Häufigkeit von 99% für autonomes Versagen, 83% für Blasenfunktionsstörungen und 75% für orthostatische Hypotension an. Diese Werte spiegeln sich nur zum Teil in unserem Patientenkollektiv wieder. Ein autonomes Versagen zeigten 61% der Patienten beim aPS (vs. 25 % bei IPS). Eine orthostatische Hypotonie wurde bei 60% der Patienten mit aPS dokumentiert (vs. 29% bei IPS). Bei beiden klinischen Kriterien zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied zwischen IPS und aPS. Blasenfunktionsstörungen traten bei den Patienten aus unserem Patientenkollektiv deutlich weniger auf (67% aPS vs. 59% IPS). Allerdings ist dabei zu beachten, dass dieses klinische Kriterium nur bei 59% der Patienten in der Patientenakte dokumentiert wurde.

Ein weiteres Plus-Symptom bei der MSA ist die zerebelläre Ataxie, die noch weiter unterteilt werden kann in Gangataxie, Extremitätenataxie und skandierende Dysarthrie. Hier werden im EMSA-Register Häufigkeiten für zerebelläre Ataxie von 87%, für Gangataxie 86%, für Extremitätenataxie 78% und für skandierende Dysarthrie von 69% angegeben. Diese klinischen Kriterien sind bei den Patienten mit aPS in unserer Studie weniger häufig ausgeprägt, aber es zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den Patienten mit IPS, insbesondere bei der Gangataxie (aPS 63% vs. IPS 19%) und bei der skandierenden Dysarthrie (aPS17% vs. IPS 0%). Die Extremitätenataxie tritt in unserem Patientenkollektiv weniger häufig auf und es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen aPS und IPS (35% vs. 20%).

Bei der PSP ist ein wichtiges Plus-Symptom, welches diese Patienten von den Patienten mit IPS und auch Patienten mit anderen aPS abgrenzt, die vertikale supranukleäre Bickparese, die mit einer Häufigkeit von 50-90% angegeben wird (Litvan et al., 1996; Colosimo et al.,1995; De Bruin et al., 1994; Verny et al.,1996). Hierbei ist die Blickparese nach oben häufiger ausgeprägt als nach unten (Litvan et al.,1995). In unserem Patientenkollektiv lag die Häufigkeit mit 12% bei den Patienten mit aPS (vs. 0% bei IPS) deutlich unter der, die in der Literatur angegeben wird.

Ein weiteres Plus-Symptom der PSP ist die bereits früh im Krankheitsverlauf auftretende ausgeprägte Gangunsicherheit mit Stürzen. Die Gangunsicherheit tritt bei 71-96% und die Stürze bei 83-90% auf (Litvan et al., 1996; Colosimo et al.,1995; De Bruin et al., 1994; Verny et al.,1996). In unserem Patientenkollektiv zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied dieser Symptomatik, die als ein gemeinsames Kriterium betrachtet wurde, bei den Patienten mit IPS im Vergleich zu aPS (IPS 14% vs. aPS 55%), aber die Häufigkeit war deutlich geringer. Ein zusätzliches Kriterium der PSP ist die Dysarthrie. Diese trat in unserem Patientenkollektiv mit einer Häufigkeit von 65% bei den Patienten mit aPS auf, welche den Angaben in der Literatur gleicht mit 67-90% (Litvan et al., 1996; Colosimo et al.,1995; De Bruin et al., 1994; Verny et al.,1995). Zusätzlich zeigte sich hierbei ein signifikanter Unterschied zum IPS (32%).

Bei der CBD fällt das „Alien-limb“-Phänomen auf, welches die CBD vom IPS und anderen aPS abgrenzt und bei 50% der Patienten beobachtet werden kann (Stover et al., 2001). Diese Häufigkeit spiegelte sich bei uns mit 3% bei den Patienten mit aPS (vs. 0% bei IPS) nicht wieder. Ebenso waren die weiteren Achsensymptome für die CBD wie Apraxie (IPS 4% vs. aPS 17%) und kortikale Sensibiltätsstörungen (IPS 3% vs. aPS 7%) in unserem Patientenkollektiv nur sehr gering ausgeprägt und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen IPS und aPS. Das zentrale Symptom der DLB, das progrediente dementielle Syndrom mit Beeinträchtigung des sozialen und Berufslebens, trat in unserem Patientenkollektiv bei 22% der Patienten mit aPS auf (vs. IPS 5%).

Die sogenannten Red-Flags, welche Warnzeichen für die Patienten mit aPS sind und den Verdacht auf das Vorliegen bestärken, allerdings in den Diagnosekriterien nur bedingt berücksichtigt werden, zeigten in unserem Patientenkollektiv, sofern sie nicht schon erwähnt wurden, eine deutlich geringere Häufigkeit und keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten mit IPS. Allerdings sind einige dieser Symptome, wie REM-Schlaf-Störungen, kalte violette Akren, Zwangsweinen oder Palilalie auch außergewöhnliche Symptome, die, sofern sie nicht unmittelbar auffallen, in einer Anamnese nicht grundsätzlich erfragt werden und so in einer retrospektiven Studie auch nicht erfasst und ausgewertet werden können.

4.3. Strukturelle Bildgebung

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Studie und Auswertung der konventionellen cMRT mit T1- und T2- gewichteten Sequenzen ergeben, dass die strukturelle Bildgebung nicht zuverlässig zwischen den Patienten mit IPS und aPS trennt. Lediglich bei 3 der 7 bewerteten charakteristischen Zeichen in der cMRT ergab sich ein grenzwertig signifikanter Unterschied. Die Sensitivität ist dabei sehr niedrig, aber

das Vorhandensein eines der cMRT-Zeichen hat eine hohe Spezifität für die Diagnose eines aPS.

Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, dass die interindividuelle Variabilität zwischen den zwei Bewertern zum Teil einen niedrigen κ-Koeffizienten aufweist. Für das Mickey-Mouse-Zeichen ergab sich mit einem κ-Koeffizienten von 0,21 nur eine leichte Übereinstimmung. Für Pinguin-Zeichen und Mittelhirnstielveränderungen zeigte sich eine mittelmäßige Stärke der Übereinstimmung. Die weiteren Zeichen in der cMRT ergaben eine gute bis sehr gute Übereinstimmung mit einem κ-Koeffizienten von 0,68 bis 0,9 zwischen den beiden Bewertern.

Beim IPS zeigt die cMRT in der Regel besonders bei Krankheitsbeginn einen Normalbefund (Hotter et al., 2009; Mahlknecht et al., 2010). Im weiteren Krankheitsverlauf können hippokampale sowie präfrontale kortikale Atrophien auftreten (Hotter et al., 2009). Bei fortgeschrittenem IPS kommt es zu leichten Signalveränderungen in der Substantia nigra mit Hyperintensitäten in der T2 gewichteten Sequenz und ein Verwaschen der Grenzen zum Nucleus ruber (Mahlknecht et al., 2010; Seppi et al., 2010). Dies bestätigte sich auch in unserer Studie. In unserem Patientenkollektiv konnte von allen überprüften cMRT- Kriterien lediglich ein hyperintenser Randsaum bei 10% der Patienten mit IPS nachgewiesen werden. Typisch ist der in der T2-gewichteten Sequenz sichtbare hyperintense Randsaum einhergehend mit oder ohne Hypointensität im dorsolateralen Teil des Putamens allerdings für die MSA. Aber auch in der Literatur wird über das Auftreten bei MSA und IPS berichtet (Schocke et al., 2002; Yekhlef et al., 2003; Bhattacharya et al., 2002). Nichtsdestotrotz trat in unserem Patientenkollektiv der hyperintense Randsaum häufiger beim aPS (IPS 10% vs. aPS 38%) auf. Weitere typische cMRT-Veränderungen neben dem hyperintensen Randsaum sind bei der MSA das Hot-cross-bun-Zeichen, Kleinhirnatrophie und Kleinhirnstielveränderungen (Seppi et al., 2010). In der Literatur wird ähnlich wie bei unserem Patientenkollektiv von einer ungenügenden Sensitivität bei hoher Spezifität bezüglich der MSA-typischen cMRT-Veränderungen zur Differenzierung von Patienten mit IPS berichtet (Schocke et al.,

2002; Mahlknecht et al., 2010). In fast der Hälfte der Fälle (44%) konnte bei Schrag et al. (1998) durch die cMRT nicht zwischen IPS und MSA unterschieden werden. In unserem Patientenkollektiv befindet sich die Sensitivität zwischen 2% für das Hot-cross-bun Zeichen und 38% beim hyperintensen Randsaum, bei einer Spezifität zwischen 90% für den hyperintensen Randsaum und 100% beim Hot-cross-bun-Zeichen.

Bei der PSP kann in der konventionellen cMRT eine Mittelhirnatrophie und das Pinguin-Zeichen beobachtet werden (Seppi et al., 2010; Mahlknecht et al., 2010). Die Sensitivität zur Differenzierung von Patienten mit IPS wird mit 74% angegeben bei einer Spezifität von 94% (Paviour et al., 2006). Auch diese Werte waren in unserem Patientenkollektiv deutlich niedriger. Die Sensitivität für die Mittelhirnatrophie lag bei 20% bei einer Spezifität von 100% und für das Pinguin-Zeichen lag die Sensitivität bei 22% bei einer Spezifität von 100%. Ein weiteres cMRT Kriterium bei der PSP ist das Mickey-Mouse-Zeichen, welches aus einem reduzierten Durchmesser des Mittelhirns, zusammen mit einer Verschmächtigung der Mittelhirnschenkel resultiert. Dieser Begriff hat in der Literatur allerdings kaum noch eine Bedeutung.

Nur wenige Studien haben sich mit cMRT-Veränderungen bei der CBD befasst. Bildmorphologisch lässt sich aber häufig eine corticale, besonders frontoparietal ausgeprägte Atrophie, nachweisen, die asymmetrisch ausgeprägt ist (Hauser et al., 1996). Allerdings hat diese cMRT-Veränderung keine Relevanz für die Diagnosestellung der CBD (Schrag et al., 2000). In unserem Patientenkollektiv trat eine fokale corticale Atrophie bei 6% der Patienten mit aPS (vs. IPS 0%) auf.

Unabhängig von der cMRT als diagnostisches Kriterium, um Patienten mit IPS von aPS zu differenzieren, ist sie eine wichtige Methode, um symptomatische Parkinsonsyndrome, wie Multiple Sklerose, Hirntumore, Normaldruckhydrozephalus und andere seltene Ursachen wie M.Wilson, M.Huntington (Westphal-Variante) oder eine striatodentale Kalzifikation, auszuschließen (Hotter et al., 2009; Mahlknecht et al., 2010) und aus diesem Grund unerlässlich in der Diagnostik der Parkinsonsyndrome.

Weiterführende MRT-Techniken wie die magnetic resonance volumetry (MRV), bei der regionale zerebrale Atrophien quantitativ dargestellt werden, die diffusionsgewichtete MRT (DWI, diffusion-weighted imaging), Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, diffusion tensor imaging) und Magnetisation-Transfer-Bildgebung (MTI, magnetization transfer imaging) wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt und stellen eine zusätzliche Möglichkeit dar, strukturelle Veränderungen darzustellen und Parkinsonsyndrome zu differenzieren (Rizzo et al., 2008). Besonders die DWI ermöglicht es, Patienten mit IPS von Patienten mit MSA bzw. PSP zu differenzieren. Beim IPS ergeben sich in der DWI kaum auffällige Befunde (Hotter et al., 2009), allerdings sind auch hier Schwierigkeiten beschrieben, die MSA von der PSP zu differenzieren (Seppi et al., 2003).

Die transkranielle Sonographie kann in der Zukunft eine weitere Methode sein, um Patienten mit IPS von aPS zu unterscheiden. Bei einer striato-nigralen Degeneration lässt sich eine erhöhte Echogenität des Mittelhirns darstellen. Diese Hyperechogenität zeigt sich bisher vermehrt bei Patienten mit IPS (Brooks et al., 2010; Stoessl et al., 2011).

4.4. Funktionelle Bildgebung

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die kombinierte Durchführung von FP-CIT –SPECT, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie eine Differenzierung zwischen IPS und aPS ermöglicht. Betrachtet wird hierbei die visuelle Auswertung, bei der sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit IPS und aPS ergaben. Die semiquantitative Auswertung anhand der ROI-Technik und H/M ratio erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit IPS und aPS.

Eine verminderte präsynaptische DAT-Bindung in der FP-CIT –SPECT zeigte sich in unserer Studie bei allen Patienten mit IPS und 92% der Patienten mit aPS. Dies ergab eine hohe Sensitivität von 94% bei einer Spezifität von 0%. Hierbei ergeben

sich in der Literatur bezüglich einer Degeneration des präsynaptischen DAT sowohl bei Patienten mit IPS als auch bei Patienten mit aPS nahezu einheitliche Ergebnisse (Booij et al., 2001; Marshall et al., 2003; Mo et al., 2010). Die verminderte DAT-Darstellung in der FP-CIT ist bei aPS in der Regel eher symmetrisch ausgeprägt im Vergleich zu IPS (Varrone et al., 2001; Pirker et al.,2000). Die FP-CIT–SPECT ist somit eine gute Möglichkeit Parkinsonsyndrome zu diagnostizieren, aber nicht geeignet für die weitere Differenzierung zwischen IPS und aPS (Plotkin et al., 2004; Pirker et al., 2002).

In der IBZM-SPECT ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit IPS und aPS. 78% der Patienten mit aPS zeigten eine verminderte postsynaptische D2-Rezeptorbindung im Gegensatz zu 24% der Patienten mit IPS. Dadurch ergab sich eine Sensitivität von 78% bei einer Spezifität von 76%.

Studien mit einer kombinierten Durchführung von FP-CIT –SPECT und IBZM-SPECT sind beschrieben (Plotkin et al., 2004; Kim et al., 2002; Knudsen et al., 2004; Vlaar et al., 2008; Mo et al., 2010) und ergaben teilweise ähnliche Ergebnisse.

Bei Plotkin et al. (2004) konnte bei 93% der Patienten mit einem Parkinsonsyndrom ein Mangel des DAT nachgewiesen werden. Bei der IBZM zeigte sich ein verminderter postsynaptischer Rezeptorstatus bei 75% der PSP-, 53% der MSA-P-, 20% der MSA-C- und 22% der CBD-Patienten. Die Patienten mit DLB zeigten alle einen normalen postsynaptischen Rezeptorstatus.

Ein übereinstimmendes Ergebnis zeigte sich bei Vlaar et al. (2008).

Bei Kim et al. (2002) ergab sich eine verminderte präsynaptische DAT-Darstellung bei allen Parkinsonsyndromen im Vergleich zur Kontrollgruppe. In der IBZM-SPECT hingegen ergab sich lediglich bei der MSA ein verminderter postsynaptischer Dopaminrezeptorstatus. Patienten mit IPS und auch PSP zeigen hier einen regelrechten Befund. IPS-Patienten, die bisher noch keine L-Dopa Therapie erhalten hatten, zeigten einen erhöhten postsynaptischen Dopaminrezeptorstatus.

Patienten mit IPS und MSA wurden bei Knudsen et al. (2004) mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Hierbei ergab sich in der IBZM-SPECT

interessanterweise keine Differenz in der Darstellung des postsynaptischen Dopaminrezeptorstatus zwischen den beiden Patientengruppen und gesunden Kontrollen. Allerdings wurde hier statt dem, wie bei uns verwendeten Radiotracer IBZM, Epidepride verwendet. Über eine physiologische postsynaptische Rezeptorstatus-Darstellung bei IPS und aPS wird auch bei Mo et al. (2010) berichtet

Demzufolge ist die Studienlage bezüglich des postsynaptischen Rezeptorstatus in der IBZM-SPECT bei Patienten mit aPS widersprüchlich. Bei der MSA wird überwiegend von einem verminderten postsynaptischen Rezeptorstatus berichtet (Vlaar et al.,2008; Schulz et al.,1994; Plotkin et al.,2004; Kim et al., 2002). Demgegenüber gibt es aber auch Nachweise für eine physiologische Darstellung in der IBZM-SPECT bei Patienten mit MSA (Knudsen et al., 2004; Brooks et al.,1992; Mo et al., 2010). Auch für die PSP ergeben sich bezüglich des postsynaptischen Dopaminrezeptorstatus in der IBZM-SPECT unterschiedliche Ergebnisse. Teilweise stellt sich ein Rezeptorverlust dar (Plotkin et al., 2004; Vlaar et al., 2008), teilweise ergeben sich normale postsynaptische Rezeptordarstellungen (Kim et al., 2001). Für die CBD scheint die IBZM-SPECT nur einen begrenzten Wert zu haben, da sich hier keine Veränderungen des postsynaptischen Dopaminrezeptorstatus darstellen (Plotkin et al., 2004).

Somit ist die Durchführung einer IBZM-SPECT sinnvoll bei einem pathologischem Befund in der FP-CIT–SPECT, denn lediglich anhand der FP-CIT–SPECT kann nicht zwischen IPS, MSA und PSP differenziert werden (Kim et al., 2002). Eine IBZM-SPECT mit verminderter postsynaptischer D2-Rezeptorbindung spricht für das Vorliegen eines aPS. Allerdings kann sich im späteren Krankheitsstadium auch bei Patienten mit IPS ein veränderter postsynaptischer Dopamin-Rezeptorstatus darstellen (Larisch et al.,1998; Schwarz et al., 1997). Bei einem normalen Befund in der IBZM-SPECT kann andererseits ein aPS auch nicht ausgeschlossen werden.

Bisher noch nicht näher eingegangen wurde auf die MIBG-Szinzigraphie. Besonders bei der MSA kommt es wie auch beim IPS zu einer Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems und somit kann die Differenzierung dadurch weitere Schwierigkeiten

bereiten. Allerdings sind bei Patienten mit MSA im Gegensatz zu Patienten mit IPS vorwiegend präganglionäre Strukturen betroffen (Druschky et al., 1999). Mithilfe der MIBG-Szintigraphie kann die Degeneration der postganglionären sympathischen Neurone anhand des Noradrenalin-Analogons MIBG dargestellt werden. So konnte in zahlreichen Studien eine reduzierte MIBG-Aufnahme bei Patienten mit IPS nachgewiesen werden (Yoshita et al., 1998; Druschky etal , 2000; Chung et al., 2009; Oka et al., 2010). Demgegenüber ergaben sich bei Patienten mit aPS in der MIBG-Szintigraphie unterschiedliche Ergebnisse. Bei der MSA und PSP wurde über eine normale Tracer-Aufnahme in der MIBG-Szintigraphie berichtet (Druschky et al., 2000; Nagayama et al, 2005; Yoshita et al., 1998). Allerdings konnte auch bei der MSA teilweise eine reduzierte MIBG-Aufnahme dargestellt werden (Oka et al., 2003; Oka et al., 2010; Nagayama et al., 2010).

Bei einem Vergleich der MIBG-Szintigraphie zwischen Patienten mit IPS und DLB zeigte sich eine signifikant geringere MIBG-Aufnahme bei den Patienten mit DLB im Vergleich zu IPS (Oka et al., 2007; Suzuki et al., 2006).

In unserer Studie zeigte sich in der visuellen Auswertung der MIBG-Szintigraphie eine reduzierte Aufnahme des Radiotracers bei 82% der Patienten mit IPS im Vergleich zu 53% bei den Patienten mit aPS. Dies ergab eine hohe Sensitivität von 82% bei einer geringen Spezifität von 48%. Die semiquantitative Auswertung anhand des H/M ratios ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen IPS und aPS. Allerdings finden sich auch in der Literatur zahlreiche kritische Angaben über die semiquantitative Auswertung anhand des H/M ratios, da sich die Werte zwischen IPS und MSA überschneiden und sich auch bei einem großen Teil der MSA-Patienten ein niedriger H/M ratio ergibt (Nagayama et al., 2005; Nagamachi et al., 2008). Marini et al. (2010) führte eine Studie an 30 Patienten mit IPS und MSA durch und prüfte eine neue Methode der semiquantitativen Auswertung der MIBG anhand eines Verhältnisses zwischen kardialer- und Ganzkörper-MIBG-Aufnahme im Gegensatz zum H/M ratio, der die kardiale Aufnahme im Verhältnis zur mediastinalen MIBG-Aufnahme betrachtet. Es zeigte sich eine signifikant geringere MIBG-Aufnahme bei

Patienten mit IPS im Vergleich zu Patienten mit aPS. Abgesehen davon korreliert das generelle Vorhandensein von autonomen Symptomen oder die Schwere der autonomen Ausfälle nicht mit dem Ergebnis in der MIBG-Szintigraphie (Nagayama et al., 2010; Matsui et al., 2006; Druschky et al., 2000). So konnte bei Patienten mit IPS, bei denen bisher keine autonomen Ausfälle bestanden, bereits eine reduzierte MIBG-Aufnahme in der Szintigraphie beobachtet werden. Berücksichtigt werden muss außerdem, dass verschiedene Faktoren das MIBG-Ergebnis verändern können, wie z.B. Alter, linksventrikuläre Herzfunktion, Kardiomyopathie, KHK oder ein bestehender Diabetes mellitus mit Polyneuropathie, wobei unter diesen Bedingungen eine verminderte MIBG-Aufnahme beobachtet wird (Marini et al., 2010; Jost et al., 2010).

Eine Studie von Südmeyer et al. (2011) betrachtet wie in unserer retrospektiven Arbeit die kombinierte Durchführung aller drei Möglichkeiten, der bei uns überprüften funktionellen Bildgebung mit FP-CIT-SPECT, IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie. Es wurden 48 Patienten eingeschlossen, 31 mit der Diagnose eines IPS, 11 die einer wahrscheinlichen MSA und 6 die einer wahrscheinlichen PSP. Es ergaben sich vergleichbare Ergebnisse wie in unserer Studie. Die präsynaptische Radiotracer-Bindung in der FP-CIT-SPECT war signifikant höher bei Patienten mit IPS im Vergleich zu aPS und die Darstellung des postsynaptischen Rezeptorstatus mit IBZM-SPECT signifikant geringer bei Patienten mit aPS. Die MIBG-Aufnahme war signifikant geringer bei Patienten mit IPS im Vergleich zu Patienten mit aPS.

Ein mögliches praktisches Vorgehen bezüglich einer gezielten Einsetzung der funktionellen Bildgebung zur Differenzierung zwischen Patienten mit IPS und aPS wäre initial eine kombinierte Durchführung von IBZM-SPECT und MIBG-Szintigraphie auszuführen. Eine normaler Befund in der IBZM-SPECT und ein pathologisches Ergebnis in der MIBG-Szintigraphie würden für die Diagnose IPS sprechen. Demgegenüber ist ein pathologisches Ergebnis in der IBZM-SPECT und ein normaler Befund in der MIBG-Szintigraphie charakteristisch für aPS.

5. Zusammenfassung

Die klinische Unterscheidung zwischen dem idiopathischen M.Parkinson und den atypischen Parkinsonsyndromen, zu denen die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese, die kortikobasale Degeneration und die Demenz mit Lewy-Körperchen gehören, ist im klinischen Alltag häufig schwierig.

Im Hinblick darauf wurden die archivierten Patientenakten von 110 Patienten ausgewählt, die im Zeitraum von April 2001 – November 2007 in der Klinik für Neurologie der Christian-Albrecht-Universität zu Kiel behandelt wurden. Bei diesen Patienten war ein Parkinsonsyndrom diagnostiziert worden und zusätzlich mindestens eine nuklearmedizinische Untersuchung in Form von FP-CIT -SPECT, IBZM-SPECT oder MIBG-Szintigraphie durchgeführt worden. Das Ziel war es, zu überprüfen, in wieweit cerebrale Magnetresonanztomographie und funktionelle Bildgebung eine weitergehende Differenzierung zwischen Patienten mit idiopathischem M.Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen ermöglichen, wenn die Diagnose anhand von Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung nicht gesichert werden kann.

Mithilfe der archivierten Patientenakten erfolgte zunächst die Überprüfung der etablierten Diagnosekriterien. Dabei konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Es fielen insbesondere signifikante Unterschiede bei einem fehlenden Ansprechen auf L-Dopa und der Parkinson-Plus-Symptome bei den atypischen Parkinsonsyndromen auf.

Die strukturelle Bildgebung anhand der konventionellen cerebralen Magnetresonanztomographie erbrachte keine sichere Trennung zwischen den beiden Patientengruppen. Wenn die klassischen Zeichen in der cerebralen Magnetresonanztomographie vorhanden waren, wiesen sie allerdings mit hoher Spezifität auf ein aPS hin. Zusätzlich ist die cerebrale Magnetresonanztomographie eine wichtige und unerlässliche Untersuchung, um symptomatische

Parkinsonsyndrome auszuschließen.

Die funktionelle Bildgebung erbrachte wertvolle Ergebnisse, um Patienten mit einem idiopathischen M.Parkinson von den atypischen Parkinsonsyndromen zu unterscheiden. Allerdings ist die Studienlage hier bisher nicht einheitlich.

In der Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter mit der FP-CIT-SPECT konnten der idiopathische M.Parkinson und die atypischen Parkinsonsyndrome anhand einer verminderten präsynaptischen Dopamin-Transporter-Bindung mit einer hohen Sensitivität diagnostiziert werden.

Mit der IBZM-SPECT kann der postsynaptische Dopaminrezeptorstatus abgebildet werden und es zeigte sich eine verminderte Radiotracer-Aufnahme bei den Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom. Allerdings ist die Literatur diesbezüglich uneinheitlich, da sich auch bei atypischen Parkinsonsyndromen teilweise ein normaler postsynaptischer Dopaminrezeptorstatus zeigt.

Mithilfe der MIBG-Szintigraphie und Darstellung der postganglionären sympathischen Neurone kann eine Beeinträchtigung des autonomen Nervensystems gezeigt werden. Die Patienten mit einem idiopathischen M.Parkinson wiesen signifikant häufiger eine verminderte Radiotraceraufnahme auf als die Patienten mit einem atypischen Parkinsonsyndrom. Auch hier sind die Ergebnisse in der Literatur nicht einstimmig und es zeigt sich bei einem Teil der Patienten mit einer Multisystematrophie eine Degeneration der postganglionären sympathischen Neurone.

Somit konnte durch diese retrospektive Studie gezeigt werden, dass eine sorgfältige Anamnese und ausführliche klinische Untersuchung die wesentlichen Voraussetzungen sind, strukturelle und funktionelle Bildgebung gezielt einzusetzen, um die klinische Verdachtsdiagnose abzusichern.

6. Literaturverzeichnis

1. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, Yahr M, Olanow W, Drayer B, Kaufmann H.Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm.Arch Neurol. 2002 May;59(5):835-42.

2. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC.The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism.Eur J Nucl Med. 2001 Mar;28(3):266-72.

3. Brooks DJ.Imaging approaches to Parkinson disease.J Nucl Med. 2010 Apr;51(4):596-609.

4. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, Lees AJ, Marsden CD, Bannister R, Frackowiak RS.Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography.Ann Neurol. 1992 Feb;31(2):184-92.

5. Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de Bruin VM, Lees AJ.Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease.Arch Neurol. 1995 Mar;52(3):294-8.

6. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL, Någren K, Nobili F, Walker Z, Van Laere K.EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Feb;37(2):443-50.

7. De Bruin VM, Lees AJ.Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases.Mov Disord. 1994 Jul;9(4):381-9.

8. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Kuwert T, Neundörfer B.Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT.J Neurol Sci. 2000 Apr 1;175(1):3-12.

9. Gibb WR, Lees AJ.The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease.J Neurol Neurosurg Psychiatry.1988Jun;51(6):745-52.

10. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK.Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.J Neurol Sci. 1999 Feb 1;163(1):94-8.

11. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M.Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.Neurology. 2008 Aug 26;71(9):670-6.

12. Hauser RA, Murtaugh FR, Akhter K, Gold M, Olanow CW.Magnetic resonance imaging of corticobasal degeneration.J Neuroimaging. 1996 Oct;6(4):222-6.

13. Hotter A, Esterhammer R, Schocke MF, Seppi K.Potential of advanced MR 13. Hotter A, Esterhammer R, Schocke MF, Seppi K.Potential of advanced MR imaging

techniques in the differential diagnosis of parkinsonism.Mov Disord. 2009;24 Suppl 2:S711-20.

14. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ.Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease.Neurology. 2001 Oct 23;57(8):1497-9.

15. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ.The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service.Brain. 2002 Apr;125(Pt 4):861-70.

16. Jost WH, Del Tredici K, Landvogt C, Braune S.Importance of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy/single photon emission computed tomography for diagnosis and differential diagnostics of Parkinson syndromes. Neurodegener Dis. 2010;7(5):341-7. Epub 2010 Jul 12.

17. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, Lang AE.Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP.Mov Disord. 2002 Mar;17(2):303-12.

18. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, Krabbe K, Regeur L, Nygaard T, Videbaek C, Werdelin L.Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Dec;31(12):1631-8. Epub 2004 Jul 22.

19. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, Dupont E, Cardozo A, Tolosa E, Abele M, Klockgether T, Yekhlef F, Tison F, Daniels C, Deuschl G, Coelho M, Sampaio C, Bozi M, Quinn N, Schrag A, Mathias CJ, Fowler C, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system

atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. Mov Disord. 2010 Nov 15;25(15):2604-12.

20. Larisch R, Klimke A.[Clinical impact of cerebral dopamine-D2 receptor scintigraphy].Nuklearmedizin. 1998;37(7):245-50. German.

21. Litvan I.Diagnosis and management of progressive supranuclear palsy.Semin Neurol. 2001;21(1):41-8.

22. Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, D'Olhaberriague L, Chaudhuri KR, Pearce RK.Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996 Jun;60(6):615-20.

23. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop.Neurology. 1996 Jul;47(1):1-9.

24. Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K.Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease.Neurodegener Dis. 2010;7(5):300-18. Epub 2010 Jul 9.

25. Marini C, Bandettini di Poggio M, Pomposelli E, Marchese R, Nobili F, Morbelli SD, Villa G, Abbruzzese G, Sambuceti G.Whole body and cardiac metaiodobenzylguanidine kinetics in Parkinson disease and multiple system atrophy: implications for the diagnostic role of imaging.Clin Nucl Med. 2010 May;35(5):311-6.

26. Marshall V, Grosset D.Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice.Mov Disord. 2003 Dec;18(12):1415-23.

27. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, Komatsu K, Kubori T, Udaka F.Does cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms?Parkinsonism Relat Disord. 2006 Jun;12(5):284-8. Epub 2006 Mar 23.

28. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Booij J, Darcourt J, Padovani A, Giubbini R, Bonuccelli U, Volterrani D, Holmes C, Kemp P, Tabet N, Meyer I, Reininger C; DLB Study Group.Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study.Lancet Neurol. 2007 Apr;6(4):305-13.

29. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies.Neurology. 1999 Sep 22;53(5):902-5.

30. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.

31. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of

dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.Neurology. 1996 Nov;47(5):1113-24.

32. Mo SJ, Linder J, Forsgren L, Larsson A, Johansson L, Riklund K.Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010 Nov;37(11):2154-64.

33. Nagamachi S, Wakamatsu H, Kiyohara S, Fujita S, Futami S, Tamura S, Nakazato M, Yamashita S, Arita H, Nishii R, Kawai K.Usefulness of rCBF analysis in diagnosing Parkinson's disease: supplemental role with MIBG myocardial scintigraphy.Ann Nucl Med. 2008 Aug;22(7):557-64.

34. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, Nagashima J, Katayama Y.Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Feb;76(2):249-51.

35. Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy.Mov Disord. 2010 Aug 15;25(11):1744-7.

36. Oka H, Morita M, Onouchi K, Yoshioka M, Mochio S, Inoue K.Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease.J Neurol Sci. 2007 Mar 15;254(1-2):72-7. Epub 2007 Feb 15.

37. Oka H, Yoshioka M, Morita M, Mochio S, Inoue K.[Cardiac sympathetic dysfunction in Parkinson's disease--relationship between results of 123I-MIBG scintigraphy and autonomic nervous function evaluated by the Valsalva maneuver].Rinsho Shinkeigaku. 2003 Aug;43(8):465-9.

38. Oka H, Toyoda C, Yogo M, Mochio S.Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease.J Neurol. 2010 Jun;257(6):969-76.

39. Parkinson J.An essay on the shaking palsy. 1817.J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2002 Spring;14(2):223-36;

40. Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, Lees AJ, Fox NC.Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy.Brain. 2006 Apr;129(Pt 4):1040-9. Epub 2006 Feb 2.

41. Piccini P, Whone A.Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease.Lancet Neurol. 2004 May;3(5):284-90.

42. Piccini P, Brooks DJ.New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders.Mov Disord. 2006 Dec;21(12):2035-41.

43. Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, Gerschlager W, Tribl G, Hoffmann M, Brücke T.Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study.Mov Disord. 2002 Jan;17(1):45-53.

44. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L, Brücke T.[123I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration.Mov Disord. 2000 Nov;15(6):1158-67.

45. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S.Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients.J Neural Transm. 2005 May;112(5):677-92. Epub 2004 Sep 14.

46. Poewe W, Scherfler C.Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice.Mov Disord. 2003 Oct;18 Suppl 7:S16-21.

47. Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, Cortelli P, Malucelli E, Capellari S, Testa C, Parchi P, Montagna P, Barbiroli B, Lodi R. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease.Brain. 2008 Oct;131(Pt 10):2690-700.

38. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK.Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD.Neurology. 2002 Feb 26;58(4):575-80.

49. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP.Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI.Neurology. 2000 Feb 8;54(3):697-702.

50. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP.Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Jul;65(1):65-71.

51. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J.Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Sep;57(9):1047-56.

52. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH.[123]IBZM binding predicts

dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy.Mov Disord. 1997 Nov;12(6):898-902.

53. Seppi K, Poewe W.Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes.Neuroimaging Clin N Am. 2010 Feb;20(1):29 55.

54. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, Boesch S, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK.Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinson variant of multiple system atrophy.Neurology. 2003 Mar 25;60(6):922-7.

55. Spottke A, Wüllner U. Atypische Parkinsonsyndrome. Diffizile Diagnostik. Neurotransmitter 2008 (02): 61-63.

56. Stoessl AJ.Neuroimaging in Parkinson's disease.Neurotherapeutics. 2011 Jan;8(1):72-81.

57. Stover NP, Watts RL.Corticobasal degeneration.Semin Neurol. 2001;21(1):49-58.

58. Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M, Fukumitsu N, Abo M, Ito Y, Urashima M, Inoue K.Impaired myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease.J Neurol Sci. 2006 Jan 15;240(1-2):15-9. Epub 2005 Sep 29.

59. Südmeyer M, Antke C, Zizek T, Beu M, Nikolaus S, Wojtecki L, Schnitzler A, Müller HW.Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach.J Nucl Med. 2011 May;52(5):733-40.

60. Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A; European Association of Nuclear Medicine.European Association of Nuclear Medicin procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) transporter ligands.Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Oct;29(10):BP30-5.

61. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP.[(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopaminetransporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy.MovDisord. 2001 Nov;16(6):1023 32.

62. Verny M, Jellinger KA, Hauw JJ, Bancher C, Litvan I, Agid Y.Progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study of 21 cases.Acta Neuropathol. 1996;91(4):427-31.

63. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, Tromp SC, van Kroonenburgh MJ, Weber WE.Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes.Eur Neurol. 2008;59(5):258-66.

64. Watts RL, Mirra SS, Richardson EP. Corticobasal ganglionic degeneration. IN: Marsden CD, Fahn S (eds): Movement Disorders 3. London: Butterworths – Heinemann, 1994: 282-299.

65. Wenning GK, Michlmayr S, Braune S, Brücke T, Fogel W, Gerster P, Schulz JB, Volkmann J. Empfehlungen zur Differenzialdiagnostik von Parkinson-Syndromen Akt Neurol 2001; 28, Sonderheft 3: S256-260

66. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP.What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease?J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000 Apr;68(4):434-40.

67. Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F.Multiple system atrophy: an update.Mov Disord. 2003 Sep;18 Suppl 6:S34-42.

68. Wenning GK, Stefanova N.Recent developments in multiple system atrophy.J Neurol. 2009 Nov;256(11):1791-808. Epub 2009 May 27.

69. Wenning GK, Colosimo C.Diagnostic criteria for multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy.Rev Neurol (Paris). 2010 Oct;166(10):829-33. Epub 2010 Sep 1.

70. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, Poewe W, Jellinger K, Ray Chaudhuri K, D'Olhaberriague L, Pearce RK.Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination.J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Feb;64(2):184-9.

71. Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F.Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD.J Neural Transm. 2003 Feb;110(2):151-69.

72. Yoshita M.Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy.J Neurol Sci. 1998 Feb 18;155(1):60-7

7. Anhang

Diagnosekriterien

Diagnostische Kriterien des M. Parkinson nach Gibb u. Lees (Gibb et al., 1988)

Schritt 1: Diagnose eines Parkinson-Syndroms

- Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit progredienter Verminderung der Geschwindigkeit und Amplitude repititiver Bewegungen)
- Und mindestens eines der folgenden Symptome
    - Rigor
    - Ruhetremor (4-6 Hz)
    - Sandunsicherheit (bei Ausschluß primär visueller, zerebellärer oder propriozeptiver Störungen)

Schritt 2: Ausschlußkriterien für Morbus Parkinson

- Wiederholte zerebrale ischämische Insulte, die mit einer stufenweisen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik assoziiert waren
- Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte
- Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte
- Okulogyre Krisen
- Behandlung mit Neuroleptika zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Parkinson-Syndrome
- Positive Familienanamnese
- Anhaltende Remission
- Streng einseitige Symptome nach 3 Jahren
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Symptome
- Frühe ausgeprägte autonome Störungen

- Frühe schwere Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie
- Positives Zeichen nach Babinski
- Zerebraler Tumor oder Hydrozephalus communicans im CT
- Fehlendes Ansprechen auf L-Dopa (nach Ausschluß eines Malabsorption)

Schritt 3: Unterstützende Kriterien für Morbus Parkinson

(Das Vorhandensein von mindesten drei der folgenden Symptome ist für die Diagnose eines Morbus Parkinson notwendig)

- Einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- Chronisch fortschreitende Erkrankung
- Anhaltende Asymmetrie der Beschwerden
- Gutes Ansprechen (70-100%) auf L-Dopa
- Ausgeprägte choreatische Dyskinesien unter L-Dopa
- Positive L-Dopa Antwort seit 5 Jahren oder mehr
- Verlauf > 10 Jahre

Klinisch-diagnostische Kriterien der MSA nach Gilman et al. (Gilman et al., 1998)

Diagnostische Kategorien der MSA

1. Mögliche MSA

   Ein Kriterium (I-B, II-B oder III-B) und zwei weitere seperate Symptome
2. Wahrscheinliche MSA

   Kriterium I-B und ein L-Dopa refraktäres Parkinson-Syndrom oder eine zerebelläre Ataxie
3. Gesicherte MSA

   Histopathologisch hohe gliale zytoplasmatische Einschlüsse- Dichte sowie Degeneration der nigrostriatalen und oilovopontozerebellären Projektionen

A. *autonome Dysfunktion und Blasenentleerungsstörungen*

A. autonome und urologische Symptome

1. orthostatische Hypotonie (> 20mmHG systolisch oder > 10 mmHG diastolisch)
2. Harninkontinenz oder Harnretention

B. Diagnostisches Kriterium

Orthostatischer Blutdruckabfall (>30mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch) oder Harninkontinenz (persistierend, unwillkürliche partielle oder komplette Blasenentleerung, vergesellschaftet mit erektiler Dysfunktion bei Männern) oder beides

B. Parkinson-Syndrom

1. Parkinson-Symptome
    1. Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit pogredienter Verminderung der Geschwindigkeit und Amplitude repititiver Bewegungen)
    2. Rigor
    3. Standunsicherheit (nicht durch primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen verursacht)
    4. Tremor (Haltetremor, Ruhetremor, oder beides)
2. Diagnostisches Kriterium: Bradykinese und mindestens ein weiteres Parkinson-Symptom

C. Zerebelläre Ataxie (Dysfunktion)

1. Zerebelläre Symptome
    1. Gangataxie (breitbasig, irreguläre Schrittlänge, Richtungsabweichung)
    2. Skandierende Dysarthrie
    3. Ataxie der Gliedmaßen
    4. Anhaltender Blickrichtungsnystagmus
2. Diagnostisches Kriterium: Gangataxie und mindestens ein weiteres zerebelläres Symptom

D. Pyramidenbahnläsion

1. Pyramidenbahnzeichen
    1. Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie
2. Es wird kein diagnotisches Kriterium definiert. Pyramidenbahnzeichen werden nicht zur Sicherung der Diagnose MSA herangezogen

Ausschlußkriterien der MSA:

I. Anamnestisch:
Beginn vor dem 30. Lebensjahr, positive Familienanamnese, sekundäre Ursachen, spontane Halluzinose

II. Neurologische Untersuchung:
DSM-Kriterien für Demenz, Verlangsamung der vertikalen Sakkaden oder vertikale supranukleäre Blickparese, fokale kortikale Störungen wie Aphasie, „Alien-limb“-Phänomen und parietale Dysfunktion

III. Labor:
Metabolische, molekulargenetische und bildgebende Hinweise für eine andere Ursache der Krankheitssymptome

NINDS-SPSP klinische Kriterien zur Diagnose der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) (Litvan et al., 1996)

Obligate Einschlußkriterien

Mögliche PSP

- Langsam fortschreitende Erkrankung
- Erkrankungsbeginn über 40 Jahre
- Entweder vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder sowohl verlangsamte vertikale Sakkaden als auch ausgeprägte Gangunsicherheit mit Stürzen im ersten Erkrankungsjahr
- Ausschluss anderer Erkrankungen mit PSP-ähnlichem Verlauf (siehe Ausschlusskriterien)

Wahrscheinliche PSP

- Langsam fortschreitende Erkrankung
- Erkrankungsbeginn über 40 Jahre
- vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und ausgeprägte Gangunsicherheit mit Stürzen im ersten Erkrankungsjahr
- Ausschluss anderer Erkrankungen mit PSP-ähnlichem Verlauf (siehe Ausschlusskriterien)

Gesicherte PSP

- Klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und mit typischen histopathologischen Veränderungen

Nebenkriterien

- Symmetrisch, proximal betonte Akinese oder Rigor
- Retrokollis
- Fehlendes oder mangelhaftes Ansprechen auf L-Dopa
- Frühzeitige Dysarthrie/Dysphagie

I. Frühzeitiger kognitiver Abbau (subkortikale Demenz) mit mindestens zwei der folgenden Symptome
    a. Apathie
    b. Störungen des abstrakten Denkens
    c. Reduzierte Wortflüssigkeit
    d. Utilisations- und Imitationsverhalten
    e. Frontalhirnzeichen

Obligate Ausschlusskriterien

- Zustand nach Enzephalitis
- „Alien-limb“-Phänomen, kortikale Sensibilitätsstörungen, fokale, frontale oder temporoparietale Atrophie
- L-Dopa-unabhängige (primäre) Halluzinationen oder Wahnideen
- Kortikale Demenz vom Alzheimer-Typ (ausgeprägtes amnestisches Syndrom mit Aphasie und Agnosie)

- Ataxie, ausgeprägte Dysautonomie zu Erkrankungsbeginn (orthostatische Hypotonie und Blasenentleerungsstörungen)
- Ausgeprägte asymmetrische Parkinson-Symptome
- Strukturanomalien im zerebralen CT oder MRT
- Morbus Whipple
- Frontalhirnzeichen

Diagnosekriterien der CBD nach Watts (Watts et al., 1994)

Achsensymptome

Asymmtrisches akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom

Dystonie (v.a. distal betonte Flexionsdystonie des Armes)

Tremor (irregulärer Aktions- oder Haltetremor, 6-8 Hz)

Aktions/ Haltemyoklonus

„Alien-limb“-Phänomen

kortikale Sensibilitätsstörungen (Astereognosie, Hypgraphästhesie)

Apraxie

Pyramidenbahnzeichen

Nebensymptome

Blepharospasmus

Supranukleäre Blickparese

Demenz (spät)

Frontalhirnzeichen

Klinisch diagnostische Kriterien der Demenz mit Lewy-Körperchen nach McKeith et al. (McKeith et al., 1996)

I. Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz mit Lewy-Körperchen ist ein progredientes dementielles Syndrom. Ausgeprägte Gedächtnisstörungen

müssen in den Frühstadien der Erkrankung nicht vorhanden sein, treten aber im weiteren Verlauf üblicherweise hinzu. Konzentrationsstörungen, Störungen frontaler Funktionen und visuell-räumlicher Fähigkeiten können das klinische Bild dominieren

II. Mögliche DLB: 1 der folgenden Symptome muss vorhanden sein
Wahrscheinliche DLB: 2 der folgenden Symptome müssen vorhanden sein
- Fluktuationen der Hirnleistung mit ausgeprägten Schwankungen der Wachheit und Aufmerksamkeit
- Wiederholte visuelle Halluzinationen, typischerweise gut ausgeformt und detailliert
- Spontane motorische Parkinson-Symptomatik

III. Unterstützende Symptome:
- Wiederholte Stürze
- Synkopen
- Vorübergehender Bewusstseinsverlust
- Erhöhte Empfindlichkeit auf Neuroleptika
- Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten

IV. Bei Schlaganfällen oder anderen Hirn- bzw. systemischen Erkrankungen, die zu dem Bild beitragen könnten, ist die Diagnose einer DLB eher unwahrscheinlich

Warnzeichen („red flags“)

- Mangelndes Ansprechen aus L-Dopa
- Rasche Progression
- Fehlende oder atypische Dyskinesien unter L-Dopa
- Pyramidenbahnzeichen
- Irregulärer Haltetremor
- REM-Schlaf-Störungen
- Kontrakturen

- Ausgeprägte Dysphonie, Dysarthrie oder Dysphagie
- Frühe Rollstuhlpflichtigkeit
- Myoklonus
- Kalte violette Akren
- Zerebelläre Ataxie
- Kamptokormie (Flexions/Seitwärtsneigung des Rumpfes)
- Autonomes Versagen
- Disproportionierter Antekollis
- Respiratorischer Stridor
- Frühe Instabilität und Stürze
- Levator-Inhibition
- Blickparese nach unten
- Blepharospasmus
- Gröhnen („Löwenstimme“)
- Zwangsweinen/-lachen
- Palilalie/Palologie
- Demenz
- Apraxie
- „Alien-limb“-Phänomen

Anhand der Patientenakten überprüfte klinische Diagnosekriterien

1. Bradykinese
2. Rigor
3. Ruhetremor
4. Standunsicherheit
5. Einseitiger Beginn
6. Chronisch fortschreitende Erkrankung
7. Anhaltende Asymmetrie der Beschwerden
8. Gutes Ansprechen auf L-Dopa

9. Dyskinesien unter L-Dopa
10. Positive L-Dopa-Antwort > 5 Jahre
11. Verlauf > 10 Jahre
12. Rezidivierende zerebrale Ischämien
13. Rezidivierende Schädel-Hirn-Traumen in der Vorgeschichte
14. Diagnostisch gesicherte Enzephalitis in der Vorgeschichte
15. Okulogyre Krise
16. Behandlung mit Neuroleptika zum Zeitpunkt der Erstmanifestation
17. Positive Familienanamnese
18. Anhaltende Remission
19. Streng einseitige Symptome nach 3 Jahren
20. Supranukleäre Blickparese
21. Zerebelläre Symptome
22. Frühe ausgeprägte autonome Störung
23. Frühe schwere Demenz
24. Positives Zeichen nach Babinski
25. Zerebraler Tumor oder Hydrozephalus communicans
26. Fehlendes Ansprechen auf L-Dopa
27. MPTP-Exposition
28. Orthostatische Hypotonie
29. Harninkontinenz
30. Erektile Dysfunktion
31. Gangataxie
32. Skandierende Dysarthrie
33. Ataxie der Gliedmaßen
34. Anhaltender Blickrichtungsnystagmus
35. Beginn vor dem 30. Lebensjahr
36. Positive Familienanamnese
37. Sekundäre Ursachen

38. Spontane Halluzinose
39. Verlangsamung der vertikalen Sakkaden
40. Aphasie
41. „Alien-limb“-Phänomen
42. Apraxie
43. Neglect
44. Molekulargenetische Hinweise für andere Ursache der Krankheitssymptome
45. Metabolische Hinweise für andere Ursache der Krankheitssymptome
46. Langsam fortschreitend
47. Beginn > 40 Jahre
48. Ausgeprägte Gangunsicherheit und Stürze
49. Symmetrische proximal betonte Akinese oder Rigor
50. Retrokollis
51. Frühzeitige Dysarthrie/Dysphagie
52. Apathie
53. Störungen des abstrakten Denkens
54. Reduzierte Wortflüssigkeit
55. Utilisations- und Imitationsverhalten
56. Frontalhirnzeichen
57. Kortikale Sensibilitätsstörungen
58. Fokale frontale oder temporoparietale Atrophie
59. L-Dopa unabhängige Halluzinationen
60. Demenz vom Alzheimer-Typ
61. Ataxie, ausgeprägte Dysautonomie zu Erkrankungsbeginn
62. Ausgeprägte Asymmetrie der Parkinson-Symptome
63. Morbus Whipple
64. Asymmetrisches akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom
65. Dystonie
66. Irregulärer Aktions- oder Haltetremor

67. Aktions- oder Haltemyoklonus
68. Späte Demenz
69. Progredientes dementielles Syndrom
70. Konzentrationsstörungen
71. Störung frontaler Funktionen
72. Visuell räumliche Fähigkeiten gestört
73. Schwankungen der Wachheit
74. Visuelle Halluzinationen
75. Spontan motorische Parkinson-Symptomatik
76. Synkopen
77. Vorübergehender Bewusstseinsverlust
78. Erhöhte Empfindlichkeit auf Neuroleptika
79. Halluzinationen anderer Sinnesmodalitäten
80. Rasche Progression
81. Fehlende Dyskinesien unter L-Dopa
82. Irregulärer Tremor
83. REM-Schlafstörungen
84. Kontrakturen
85. Dysphonie
86. Dyarthrie
87. Dysphagie
88. Frühe Rollstuhlpflichtigkeit
89. Myoklonus
90. Kalte violette Akren
91. Kamptokormie
92. Autonomes Versagen
93. Disproprtionierter Antekollis
94. Respiratorischer Stridor
95. Levator-Inihibition

96. Blickparese nach unten
97. Gröhnen („Löwenstimme“)
98. Zwangsweinen/-lachen
99. Palilalie

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Jens Volkmann für die freundliche Überlassung des Themas, die fachliche Kritik und dass er mich in all den Jahren nicht vergessen hat, meiner Familie, die immer geglaubt hat, dass die Arbeit doch noch fertig wird und meinem Freund Philipp, für seine motivierende Unterstützung und unendliche Geduld.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name:	Friederike v.Hake
Geburtsdatum:	22.10.1980
Geburtsort:	Bremen
Familienstand:	ledig

Schule/Ausbildung

06/2000	Abitur am Domgymnasium, Verden/Aller
08/2000-07/2002	Ausbildung zur Groß- und Außenhandelskauffrau beim Otto Versand (GmbH&Co)
10/2003-11/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität Kiel
09/2005	Erste Ärztliche Prüfung
08/2008-07/2009	Praktisches Jahr: Chirurgie am Tribhuvan University Kathmandu Teaching Hospital, Nepal Neurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Innere Medizin am Diakonisssenkrankenhaus Flensburg
11/2009	Zweite Ärztliche Prüfung Approbation als Ärztin
Seit 06/2010	Assistenzärztin der Neurologie in Rüdersdorf bei Berlin