
Aus der
Klinik für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Striatale Dopamin-Transporter-Dichte gemessen mit I-123-FP-CIT-SPECT
bei Patienten mit Bewegungsstörungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2012

vorgelegt von

Andreas Maschur

Geboren am 18.11.1982 in Saarlouis

Inhaltsverzeichnis

1a	Zusammenfassung	4
1b	Summary	8
2	Einleitung	12
2.1	Klinische Einteilung von Parkinson-Syndromen	12
2.2	Epidemiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	13
2.3	Pathophysiologie und Neuropathologie der Parkinson-Krankheit	13
2.4	Klinische Ausprägung des Morbus Parkinson	20
2.5	Diagnostische Abläufe in der klinischen Routine	22
2.6	I-123-FP-CIT-SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen	24
2.7	Bildrekonstruktion und -datenanalyse	25
2.7.1	Semiquantitative Bilddatenanalyse mittels BRASS.....	27
2.7.2	Semiquantitative Bilddatenanalyse mittels SPM.....	27
2.8	Klinische Bedeutung der Dopamin-Transporter-Bildgebung.....	28
2.9	Wissenschaftliche Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	29
3	Material und Methoden	30
3.1	Patientenselektion und klinische Diagnosesicherung	30
3.1.1	Definition des Kontrollkollektivs	31
3.1.2	Definition von Subkollektiven	31
3.1.2.1	Subgruppen mit Parkinson-Erkrankung	31
3.1.2.2	Subgruppe mit Essentiellem Tremor.....	32
3.1.2.3	Klassifizierung nach der Erkrankungsdauer.....	32
3.2	FP-CIT-SPECT-Untersuchung	33
3.2.1	Patientenvorbereitung	33
3.2.2	Patientenlagerung und Datenakquisition	34
3.2.3	Rekonstruktion der akquirierten SPECT-Rohdaten	36
3.3	Optimierung postrekonstruktiver Filterparameter.....	36
3.4	Quantifizierung der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte mittels BRASS.....	38
3.4.1	Quantifizierung der Patientendaten unter Verwendung eines kommerziellen Referenzdatensatzes	40
3.4.2	Quantifizierung der Patientendaten unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes	41
3.5	SPM-Analysen zur Bewertung der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte	41
3.5.1	Erzeugung des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes	42
3.5.2	Vorbereitung der SPECT-Bilddatensätze für SPM.....	46
3.5.3	Bearbeitung der SPECT-Bilddatensätze unter SPM.....	46
3.5.4	Vergleiche der DAT-Dichte zwischen Patientenkollektiven mittels SPM	47
3.6	Statistische Auswertung	48
3.6.1	Deskriptive Analysen und statistische Testverfahren.....	48
3.6.2	ROC-Kurven-Analysen.....	49
3.6.3	SPM-Statistik	50
4	Ergebnisse	52
4.1	Optimale Bildrekonstruktionsparameter	52
4.2	Ergebnisse der BRASS-Auswertungen	53
4.2.1	Wahl des Referenzdatensatzes.....	53
4.2.1.1	Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Einfluss des kommerziellen bzw. eigenen Referenzdatensatzes	53
4.2.1.2	Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels kommerziellem bzw. eigenem Referenzdatensatz	55
4.2.2	Einfluss einer supervidierten SPECT-Registrierung	57

4.2.2.1	Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Einfluss der vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung	57
4.2.2.2	Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT- Analyse mittels vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten Bilddaten ..	59
4.2.3	Vergleich quantitativer Maße und Parameter der DAT-Dichte	62
4.2.3.1	Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Bewertung quantitativer Maße und Parameter der DAT-Dichte	62
4.2.3.2	Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT- Analyse mittels unterschiedlicher Maße und Parameter der DAT-Dichte ...	64
4.2.4	Quantitative Analyse der striatalen DAT-Dichte bei den verschiedenen Patientenkollektiven	68
4.2.5	Korrelationen zwischen DAT-Verlusten und verschiedenen Subscores der motorischen UPDRS-Skala bei Parkinson-Patienten.....	72
4.2.6	Analyse des Einflusses der Erkrankungsdauer von Parkinson-Patienten auf die Dichte von Dopamin-Transportern.....	73
4.3	Ergebnisse der SPM-Auswertungen	76
4.3.1	SPM-Analysen zum Vergleich der regionalen DAT-Dichte zwischen ausgewählten Patientenkollektiven	76
4.3.1.1	Vergleich des Normalkollektivs mit dem ET-Subkollektiv	79
4.3.1.2	Vergleiche von Parkinson-Kollektiven mit der Referenzgruppe.....	80
4.3.1.3	Vergleiche von Parkinson-Kollektiven mit unterschiedlicher Symptom- ausprägung	85
5	Diskussion.....	88
5.1	Betrachtung der ausgewählten Patientenkollektive	88
5.2	Nutzen der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung.....	89
5.3	Vorteile des Tracers I-123-FP-CIT	90
5.4	Optimierte Verfahren zur Rekonstruktion von SPECT-Rohdaten	90
5.5	Optimale Filter zur Glättung rekonstruierter SPECT-Aufnahmen.....	92
5.6	Auswertung rekonstruierter SPECT-Aufnahmen	94
5.7	Bedeutung eines tracerspezifischen Referenzdatensatzes	95
5.8	Robustheit von Quantifizierungs-Software	96
5.9	Verwendung kombinierter Kontrollkollektive zur Diagnostik von Parkinson- Syndromen	97
5.10	Beurteilung dopaminergischer Defizite in SPECT-Bildern.....	98
5.11	Befundmuster der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten bei BRASS-Analysen..	99
5.12	Korrelationen zwischen DAT-Verlusten und Subscores der UPDRS-III-Skala bei Parkinson-Patienten	102
5.13	Korrelationen zwischen der DAT-Dichte und der Erkrankungsdauer bei Parkinson- Patienten.....	103
5.14	Befundmuster der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten bei SPM-Analysen....	104
5.15	Potentielle Limitationen	107
6	Schlussfolgerung.....	109
7	Literaturverzeichnis	111
8	Verzeichnis der Abkürzungen.....	120
9	Verzeichnis der Abbildungen.....	122
10	Verzeichnis der Tabellen	125
11	Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation	127
12	Danksagung	128
13	Lebenslauf.....	129

1a Zusammenfassung

Zielsetzung

Mit I-123-FP-CIT-SPECT kann man präsynaptische striatale Dopamin-Transporter (DAT) darstellen, die bei der Diagnostik von Bewegungsstörungen von besonderem Interesse sind. Dabei liefern standardisierte und untersucherunabhängige Auswerteprogramme für SPECT-Bilder einen wichtigen Beitrag.

Zunächst sollten optimale Parameter für die Bildrekonstruktion von SPECT-Aufnahmen ermittelt werden. Ein weiteres Ziel galt der Erstellung eines auf die Gamma-Kamera abgestimmten Referenzdatensatzes für die Bilddatenanalyse mittels der Programmpakete SPM („Statistical Parametric Mapping“) und BRASS („Brain Registration and Analysis of SPECT Software“). Darüber hinaus sollte die mittels SPECT-Technik gemessene Dichte und Verteilung von Dopamin-Transportern mit der Symptomausprägung sowie der Erkrankungsdauer bei Parkinson-Syndromen korreliert werden. Schließlich interessierte die diagnostische Testleistung der BRASS-Software bei Verwendung verschiedener Referenzdatensätze, der Einfluss einer supervidierten Registrierung der SPECT-Aufnahmen auf die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung und die diagnostische Wertigkeit verschiedener Maße und Parameter der DAT-Dichte, also relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) im Vergleich zum Kontrollkollektiv sowie die Verwendung von „specific binding ratios“ (SBRs).

Methodik

Insgesamt konnten 87 Patienten, die eine I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung erhielten und deren Diagnose über einen Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren gesichert war, retrospektiv analysiert werden. Ein primäres Ausschlusskriterium stellte ein pathologischer Befund in der kraniellen morphologischen Bildgebung (MRT bzw. CT) dar.

68 Patienten waren an Morbus Parkinson im Hoehn und Yahr-Stadium I erkrankt, neun litten an Essentiellem Tremor (ET) und bei zehn Patienten konnte eine extrapyramidal-motorische Bewegungsstörung ausgeschlossen werden (Kontrollpatienten). Mit Hilfe von Subscores des klinisch genutzten UPDRS-Scores konnten die Parkinson-Patienten in drei Subkollektive unterteilt werden: Tremor-Dominanz-Typ, akinetisch-rigider Typ und Misch-Typ.

Die SPECT-Rohdaten wurden iterativ rekonstruiert, schwächungskorrigiert und gefiltert, wobei die optimalen kameraspezifischen Filterparameter sowohl durch visuelle Beurteilung verschiedener SPECT-Bilder als auch über die Berechnung einer Gütezahl (Figure of Merit: FOM) bewertet wurden. Die aus den Bilddatensätzen der zehn Kontrollpatienten erstellten Referenzdatensätze wurden in die Auswerteprogramme SPM und BRASS integriert. Damit konnten SPM-Analysen zum Vergleich regionaler Änderungen der Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen den verschiedenen Patienten(sub)kollektiven durchgeführt werden. Die Messung der Tracer-Anreicherung in den Stammganglien (Nucleus caudatus und Putamen) erfolgte mittels BRASS als Prozentwert im Vergleich zum Referenzkollektiv (relative Anreicherungsintensität) sowie als „specific binding ratio“ im Vergleich zum posterioren Kortex.

Ergebnisse

Für die postrekonstruktive Bildbearbeitung wurde das beste Signal-Rausch-Verhältnis mit einem 3D-Butterworth-Filter vierter Ordnung und einer Cut-off-Frequenz von 1,0 cycles/cm erreicht.

Zwischen dem eigenen und dem kommerziellen Referenzdatensatz konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wenn nach stattgehabter SPECT-Quantifizierung jeweils korrespondierende striatale „specific binding ratios“ (SBRs) miteinander verglichen wurden (alle $p > 0,19$), auch nicht beim Vergleich der diagnostischen Testgüte anhand von ROC-Analysen (alle $p > 0,21$). Ebenso fanden sich im Rahmen von ROC-Analysen keine Unterschiede zwischen der diagnostischen Testgüte der vollautomatisch und supervidiert registrierten SPECT-Aufnahmen (alle $p > 0,18$). Daneben konnte gezeigt werden, dass sowohl die unterschiedlichen Maße der DAT-Dichte (SBRs bzw. rAls) als auch die unterschiedlichen Parameter der DAT-Dichte (Wert des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamens bzw. Wert für minimale Anreicherung im ipsi- und kontralateralen Putamen) zu im Wesentlichen gleichen diagnostischen Ergebnissen führen. Somit eignen sich sowohl SBRs als auch rAls zur Charakterisierung der DAT-Dichte.

Die regionengestützte Quantifizierung der SPECT-Datensätze bestätigte, dass ET-Patienten gegenüber Kontrollpatienten keine statistisch signifikanten striatalen DAT-Defizite aufwiesen (alle $p > 0,40$). Demgegenüber ließ sich bei Parkinson-Patienten vom Tremor-Dominanz-Typ sowohl in kontralateralen als auch in ipsilateralen Stammganglien eine signifikant höhere I-123-FP-CIT-Aufnahme als bei Parkinson-

Patienten vom akinetisch-rigiden bzw. Misch-Typ nachweisen (alle $p \leq 0,007$). Darüber hinaus war die Tracer-Aufnahme in die Putamina im Vergleich zur FP-CIT-Aufnahme in die Nuclei caudati bei allen Typen des Morbus Parkinson signifikant erniedrigt (alle $p < 0,01$).

Bei Patienten mit Morbus Parkinson korrelierte das Ausmaß des Verlustes an prä-synaptischen Dopamin-Transportern mit dem Ausprägungsgrad von Rigor, Bradykinese und Hypokinese, jedoch nicht mit dem Ausmaß von Ruhe- oder Haltetremor, posturaler Instabilität oder der Erkrankungsdauer.

In SPM-Analysen, die nach regionalen Unterschieden suchen, konnte ebenfalls keine signifikante Reduktion hinsichtlich der striatalen DAT-Dichte bei Patienten mit Essentiellem Tremor gegenüber Kontrollpatienten mit Ausschluss eines Parkinson-Syndroms gefunden werden. Daher kann man diese beiden Patientengruppen zu einem gemeinsamen Referenzkollektiv zusammenfassen.

Im Vergleich zu diesem Referenzkollektiv zeigten Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden bzw. Misch-Typ signifikante DAT-Verluste im zur klinisch betroffenen Seite kontralateral gelegenen Striatum sowie im ipsilateralen Putamen. Dieses Befundmuster trat unabhängig von der Erkrankungsdauer auf. Demgegenüber zeigten Patienten vom akinetisch-rigiden Typ mit kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) in der Gegenüberstellung mit Patienten vom Tremor-Dominanz-Typ mit kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) eine Minderanreicherung in den lateralen Anteilen des zur klinisch betroffenen Seite kontralateral gelegenen Putamens sowie Nucleus caudatus.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der in Homburg verwendeten Systemkomponenten sowie der vorgenommenen Einstellungen erzielte der 3D-Butterworth-Filter vierter Ordnung mit einer Cut-off-Frequenz von 1,0 cycles/cm die optimale Bildqualität.

Zur semiquantitativen SPECT-Analyse mittels BRASS können sowohl der kommerzielle als auch der eigene Referenzdatensatz verwendet werden.

Eine supervidierte Ausrichtung der Bilddaten vor Beginn der BRASS-Quantifizierung ist nicht erforderlich, die vollautomatische Registrierung reicht aus.

Zur Beurteilung dopaminerger Defizite in FP-CIT-SPECT-Bildern können sowohl „specific bindings ratios“ (SBRs) als auch relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) genutzt werden.

Daneben konnte durch die vorliegende Arbeit erstmals gezeigt werden, dass die Nutzung von Referenzkollektiven, bestehend aus Kontroll- und ET-Patienten, sowohl bei SPM- als auch bei BRASS-Analysen für die FP-CIT-SPECT-Diagnostik von Parkinson-Syndromen sowie zur Untersuchung von wissenschaftlichen Fragestellungen zulässig ist.

Bei kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) ist der Verlust von Dopamin-Transportern bei Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden im Vergleich zu jenen vom Tremor-Dominanz-Typ in den lateralen Anteilen der zur klinisch betroffenen Seite kontralateral gelegenen Putamina und Nuclei caudati lokalisiert. Dieser Befund konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nur mittels regionengestützter (ROI)-Analyse erhoben, sondern erstmals mittels regionen- und untersucherunabhängiger SPM-Analyse bestätigt werden.

1b Summary

Aim

I-123-FP-CIT-SPECT is a valuable technique to assess presynaptic striatal dopamine transporters (DAT) which are of relevance for the diagnosis of movement disorders. Therefore standardized and observer-independent programs for SPECT studies play an important role in the diagnostic identification of these diseases.

At first optimal image-reconstruction parameters for SPECT studies were determined. The second intention was to create a reference template with respect to the gamma-camera used in order to analyze image-data sets with the software packages SPM (“Statistical Parametric Mapping”) and BRASS (“Brain Registration and Analysis of SPECT Software”). The density and distribution of dopamine transporters, as measured by SPECT, were correlated afterwards with the extent of the clinical symptoms as well as the disease duration regarding parkinsonian syndromes. Finally we were interested in the diagnostic test performance of BRASS using different reference templates, the effect of a supervised registration of SPECT studies on the results of the semiquantitative evaluation and the diagnostic value of different measures and parameters of DAT density, namely relative accumulation intensities (rAIs) in comparison to the control cohort as well as the use of “specific binding ratios” (SBRs).

Methods

A total of 87 patients, who underwent an I-123-FP-CIT-SPECT examination and whose diagnosis was confirmed after an observation period of at least two years, were analyzed retrospectively. A primary exclusion criterion was given by pathological findings in cranial morphological imaging (MRI or CT).

In 68 patients idiopathic Parkinson’s disease in Hoehn and Yahr-stage I was diagnosed, nine suffered from Essential Tremor (ET) and for ten patients an extrapyramidal-motoric movement disorder could be ruled out (control patients). By using subscores of the clinically-used UPDRS score, patients with Parkinson’s disease (PD) were assigned to the following three subcollectives: tremor-dominant subtype, akinetic-rigid subtype and mixed subtype.

SPECT raw data were reconstructed iteratively, corrected for attenuation and filtered post-reconstruction, whereby the optimal camera-specific filter parameters were

evaluated both by the visual rating of different SPECT studies and by the calculation of a quality index (Figure of Merit: FOM).

By using the image-data sets of the 10 control patients, reference templates were created and then integrated into the analysis programs SPM and BRASS. As a consequence, SPM analyses were performed to identify regional differences in the biodistribution of the I-123-FP-CIT among different patient cohorts. The measurement of the tracer uptake in the striatal structures (caudate nucleus and putamen) was carried out by BRASS as percentage in comparison to the reference cohort (relative accumulation intensity) as well as “specific binding ratio” in comparison to the posterior cortex.

Results

The optimal signal-to-noise ratio for the post-reconstruction filtering of SPECT images was achieved by using a 3D-Butterworth filter of fourth order with a cut-off frequency of 1.0 cycles/cm.

Neither were there found significant differences between the commercial and our own reference template (all $p > 0.19$) when comparing corresponding striatal “specific binding ratios” (SBRs) after SPECT quantification nor by comparing the diagnostic test performance regarding ROC analysis (all $p > 0.21$). Besides, no differences were found between the diagnostic test performance of automatically respectively supervised registered SPECT studies with the help of ROC analysis (all $p > 0.18$).

Additionally, different measures of DAT density (SBRs respectively rAls) as well as different parameters of DAT density (the value of the contralateral putamen with regard to the clinically affected side respectively the value of the minimal tracer accumulation in the ipsi- and contralateral putamen) led to almost identical diagnostic results. Thus, both rAls as well as SBRs can be used for the assessment of DAT densities.

The region-based quantitative analysis of SPECT-data sets confirmed that there were no statistically significant striatal dopamine transporter deficiencies between control patients and patients with ET (all $p > 0.40$). In contrast, patients with tremor-dominant PD exhibited a significantly higher I-123-FP-CIT uptake in contralateral as well as ipsilateral basal ganglia compared to akinetic-rigid or mixed-type PD (all $p \leq 0.007$). In addition, the tracer uptake into the putamina was significantly

degraded compared to the FP-CIT uptake into the caudate nucleus for all types of PD (all $p < 0.01$).

For PD patients the reduction of DAT density correlated with the extent of rigor, bradykinesia and hypokinesia; however, it did not correlate with the extent of resting or postural tremor, postural instability or the duration of disease.

In SPM analyses searching for regional differences no significant reduction in striatal DAT density between patients suffering from Essential Tremor and control patients devoid of parkinsonian syndroms was found. Therefore, both patient groups can be combined in a common reference population.

In comparison to this reference population, akinetic-rigid as well as mixed-type PD patients showed areas with significant dopamine transporter losses in the contralateral striatum as well as the ipsilateral putamen in relation to the clinically affected side. These findings were irrespective of disease duration. In contrast, akinetic-rigid patients with a short disease duration (< 2 years) showed a lower tracer uptake in the lateral parts of the contralateral putamen and caudate nucleus, in relation to the clinically affected side, compared to tremor-dominant PD patients with a short disease duration (< 2 years).

Conclusions

With respect to the equipment used in Homburg and the additional adjustments, the 3D-Butterworth filter of fourth order with a cut-off frequency of 1.0 cycles/cm resulted in optimal image quality.

For the semiquantitative SPECT analysis by BRASS both the commercial and our own reference template can be used.

An adjustment (supervision) of the data sets before the beginning of the BRASS quantification is not necessary, i.e. fully-automated registration is sufficient.

For the assessment of dopaminergic deficits in FP-CIT-SPECT studies both “specific binding ratios” (SBRs) as well as “relative accumulation intensities” (rAIs) can be used.

Moreover, the present work demonstrated for the first time that the use of reference populations consisting of control and ET patients is justified for both SPM and BRASS analyses for the FP-CIT-SPECT diagnosis of parkinsonian syndromes and for the analysis of scientific investigations.

If the disease lasted < 2 years, akinetic-rigid PD patients showed DAT losses in the lateral parts of the contralateral putamen and caudate nucleus, in relation to the clinically affected side, in comparison to those of the tremor-dominant subtype.

The present paper shows that these findings were confirmed not only by the region-based (ROI) analysis but for the first time also by the region- and observer-independent SPM analysis.

2 Einleitung

2.1 Klinische Einteilung von Parkinson-Syndromen

Anfang des 19. Jahrhunderts beschrieb James Parkinson in seiner Monographie "An essay on the shaking palsy" erstmals die typischen Anzeichen der später nach ihm benannten neurodegenerativen Erkrankung (Parkinson 1817). Heute werden alle Krankheitsbilder, deren klinische Symptomatik durch das Vorliegen einer Akinese bzw. Bradykinese sowie mindestens einem der Zusatzsymptome Rigor, Tremor oder posturale Instabilität geprägt ist, unter dem Oberbegriff der Parkinson-Syndrome (PS) zusammengefasst (Diener 2008). Hinsichtlich ihrer unterschiedlichen Ätiologie werden sie in mehrere große Gruppen aufgeteilt; Aufzählung modifiziert nach (Diener 2008):

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) } primäre
2. Hereditäres Parkinson-Syndrom } Parkinson-Syndrome
3. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome:
 - Vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)
 - Medikamenteninduziert (klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Cinnarizin, Flunarizin, Valproinsäure)
 - Tumorbedingt
 - Posttraumatisch
 - Toxininduziert (z.B. CO, Mangan)
 - Entzündlich (z.B. AIDS-Enzephalopathie)
 - Metabolisch (z.B. Morbus Wilson)
4. Atypische Parkinson-Syndrome:
 - Multisystematrophie (MSA)
 - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - Kortikobasale Degeneration (CBD)
 - Spinozerebelläre Atrophien (einige Subtypen)
 - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK, Variante des IPS)

2.2 Epidemiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine häufige extrapyramidal-motorische Bewegungsstörung und gehört zur großen Gruppe der neurodegenerativen Erkrankungen (Jellinger 2005). Grobe Schätzungen gehen davon aus, dass in Europa ca. 1,2 Millionen Menschen, weltweit sogar ca. 4 Millionen Menschen an Morbus Parkinson (M.P.) erkrankt sind (Andlin-Sobocki 2005, von Campenhausen 2009). Die Prävalenz in Europa variiert dabei zwischen 66 und 257 pro 100.000 Einwohnern (Alves 2008, Lindgren 2005, Spottke 2005, Tanner 2000, von Campenhausen 2009). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei einem Lebenszeitrisko von 1 bis 2 Prozent zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei Männer etwas häufiger als Frauen betroffen sind (Fahn 2003).

Bei zirka 1 bis 2 Prozent der Menschen über 65 Jahren kann ein M.P. diagnostiziert werden. In der Gruppe der über 85-Jährigen sind bereits 3 bis 5 Prozent erkrankt (Alves 2008, Gille 2005, Weintraub 2008).

Hinsichtlich der Inzidenz geht man in Europa und den USA von durchschnittlich 8,4 bis 19 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern aus (Alves 2008, Lindgren 2005, Tanner 2000, Twelves 2003).

2.3 Pathophysiologie und Neuropathologie der Parkinson-Krankheit

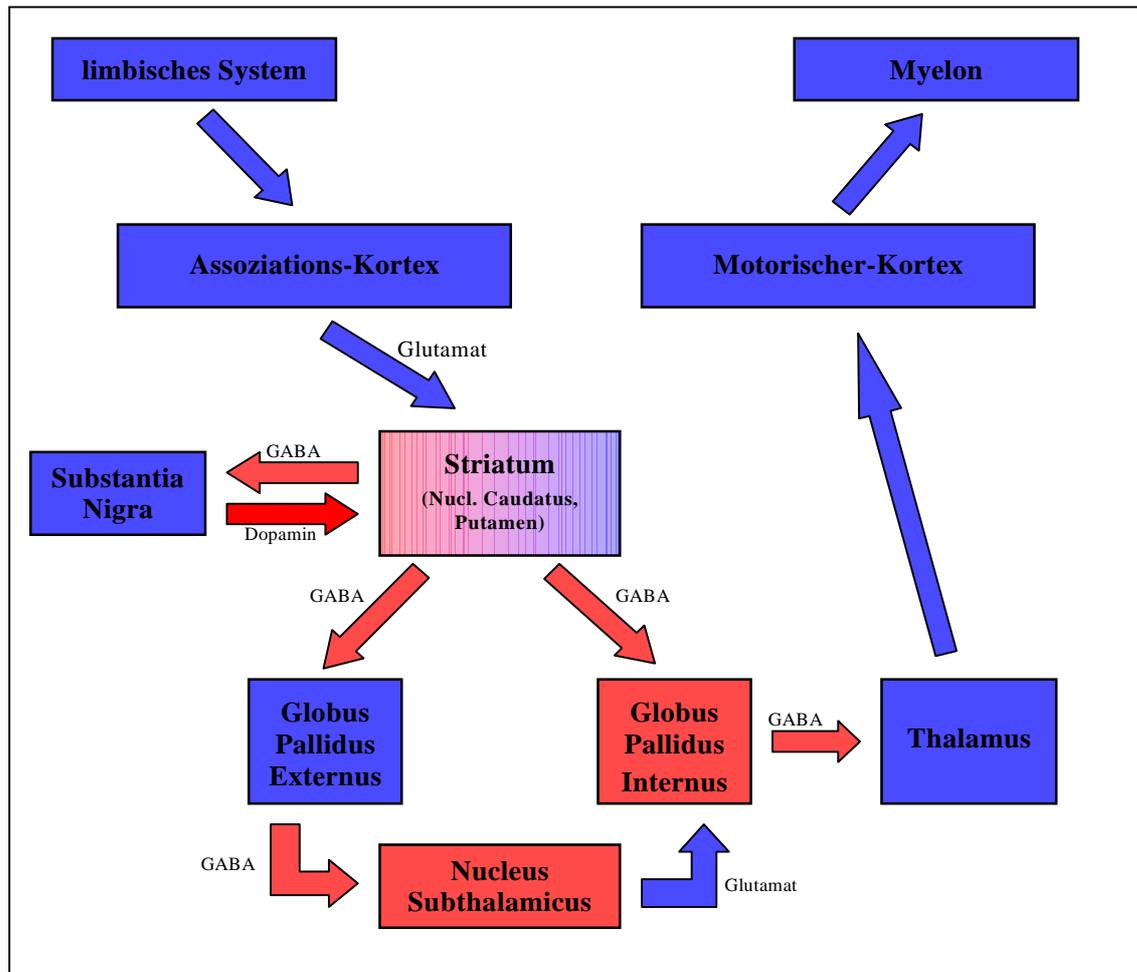
Neuropathologisch ist das idiopathische Parkinson-Syndrom unter anderem durch eine fortschreitende Degeneration dopaminerg, neuromelaninhaltiger Neurone im Bereich der ventralen und lateralen Pars compacta der Substantia nigra (SNc) gekennzeichnet (Bernheimer 1973, Braak 2003, Hughes 1993, Hughes 1992, Jellinger 1999, Paulus 1991, Schulz 2004).

Post-mortem- sowie in-vivo-Studien zeigten, dass die charakteristischen klinischen Parkinson-Symptome jedoch erst bei einer 50- bis 75-prozentigen Degeneration nigro-striataler dopaminerg Neurone bzw. einer striatalen Dopamin-Konzentrationsminderung von 70 bis 90 Prozent auftreten (Bernheimer 1973, Brotchie 2009, Fearnley 1991, Hornykiewicz 1987, Lloyd 1977).

Unter Berücksichtigung dieser Schwellwerte gelang schließlich der Nachweis einer durch Dopamin-Mangel ausgelösten, temporär gesteigerten Transmittersynthese. Über diesen Mechanismus ist der Organismus in der Lage, die vorherrschende Mangelversorgung über eine gewisse Zeit zu kompensieren (LeWitt 1992).

Die unbedingte Notwendigkeit des Dopamins bei der Bahnung jeglicher motorischer Aktivität wird mit Hilfe des vereinfacht dargestellten physiologischen Verschaltungsprinzips der Basalganglien in Abbildung 1 veranschaulicht, modifiziert nach (Trepel 2004).

Abbildung 1: Physiologisches Verschaltungsmuster der Basalganglien unter Berücksichtigung hemmender (rot) und erregender (blau) Transmitter sowie motorikhemmender (rot) und motorikfördernder (blau) Zentren, modifiziert nach (Trepel 2004).



Abkürzungen: GABA = γ -Aminobuttersäure, Nucl. = Nucleus

Aufgrund der Schlüsselrolle des Dopamins innerhalb der Basalganglien wird klar, dass ein bei Morbus Parkinson vorherrschender Mangel dieses Botenstoffes durch den Wegfall seiner hemmenden Wirkung auf das Striatum und einer daraus resultierenden direkten sowie indirekten Aktivierung des motorikhemmenden medialen Pallidum-Segments (Globus Pallidus Internus) zwangsläufig zu einer Minderung der Efferenzen vom Thalamus zum motorischen Kortex führt.

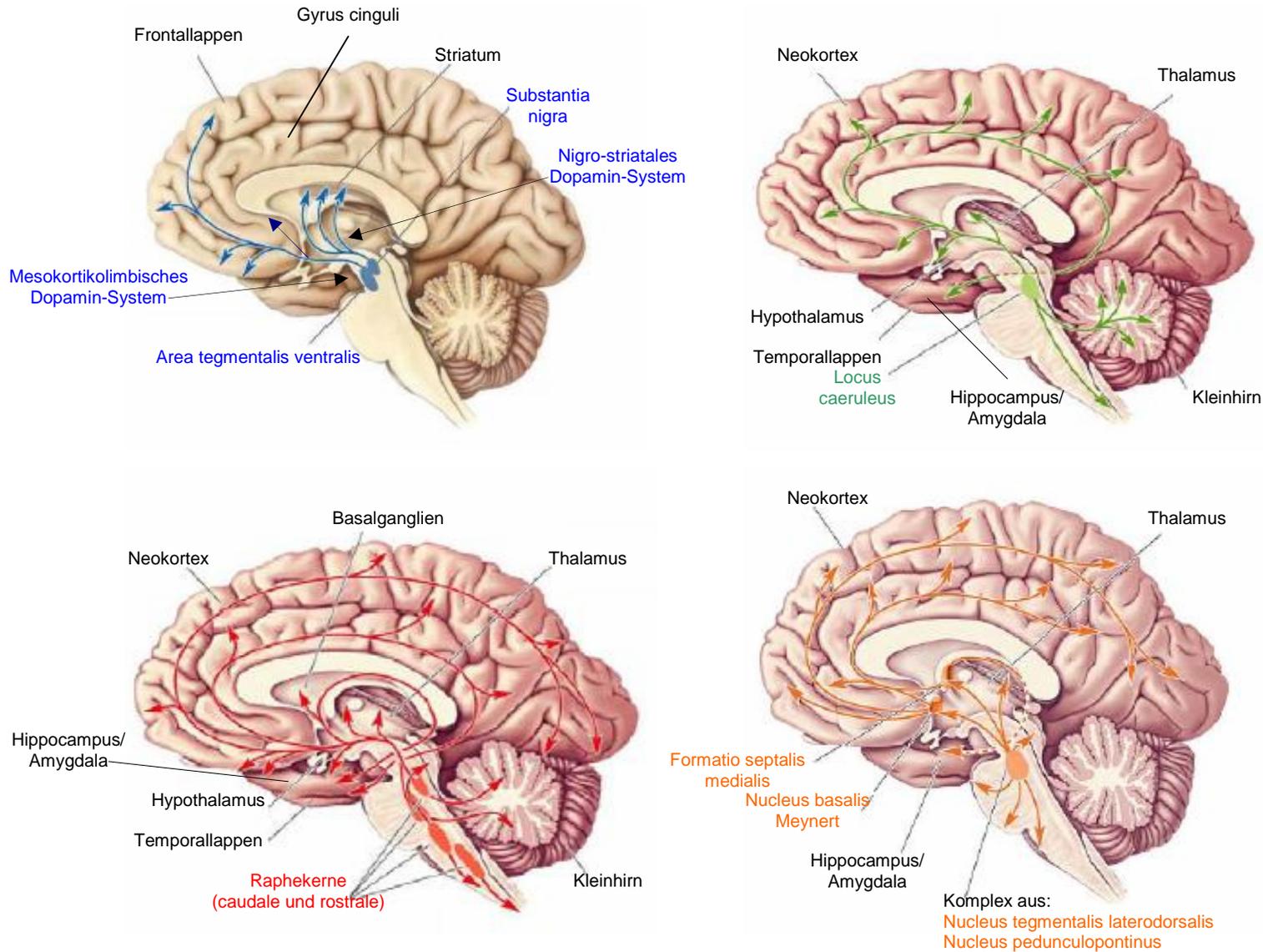
Ein wichtiger Schritt zum Verständnis des komplexen Krankheitsbildes gelang darüber hinaus mit dem Nachweis neurodegenerativer Prozesse auch außerhalb der nigro-striatalen Neurone. Vom extranigralen Nervenzelluntergang sind dabei Regionen, wie beispielsweise das dopaminerge mesokortikolimbische System, der noradrenerge Locus caeruleus, die serotonergen Raphe-Kerne, die cholinergen Kerngebiete des Nucleus basalis Meynert und des Nucleus tegmentalis pedunculopontinus, Teilbereiche der Formatio reticularis sowie die dorsalen viszeromotorischen Kerngebiete des Nervus vagus und glossopharyngeus betroffen (Jellinger 2005, Jellinger 1991, Lang 1998, Sandmann-Keil 2005). Dementsprechend ist in Abbildung 2 die Lokalisation der monoaminergen und cholinergen Kerne sowie deren Projektionen innerhalb des Gehirns dargestellt, modifiziert nach (Bussièrè).

Die Erkenntnis über die Mitbeteiligung der unterschiedlichen Neuronensysteme liefert dabei neben der u.a. durch Dopamin-Mangel bedingten Bewegungsarmut eine Erklärung für das Auftreten möglicher zusätzlicher motorischer Defizite. Darüber hinaus können die im Verlauf der Erkrankung fakultativ eintretenden Beeinträchtigungen des limbischen Systems, des autonomen Nervensystems sowie der Kognition dadurch wesentlich besser begründet werden (Diener 2008).

Das histopathologische Merkmal der Parkinson-Krankheit stellen nach ihrem Entdecker benannte Lewy-Körperchen dar, welche erstmals 1912 durch den Neurologen Friedrich Lewy in der Substantia innominata und dem dorsalen Kerngebiet des zehnten Hirnnerven (Nervus vagus) von Parkinson-Patienten nachgewiesen wurden (Lewy 1912). In den darauf folgenden Jahren gelang es verschiedenen Forschergruppen, weitere von Lewy-Körperchen befallene Hirnstrukturen und -regionen bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten ausfindig zu machen (Beach 2009, Bethlem 1960, Braak 2003, Gibb 1988, Hughes 1992, Lang 1998, Ohama 1976).

Des Weiteren ergaben genauere Analysen der erstmals von Lewy entdeckten „Strukturen“, dass es sich um rundliche, eosinophile, intraneurale Einschlusskörperchen handelt, deren Hauptbestandteile die Proteine α -Synuklein und Ubiquitin bilden (Bethlem 1960, Gibb 1988, Spillantini 1998).

Abbildung 2: Lokalisation dopaminerger (oben links; blau), noradrenerger (oben rechts; grün), serotonerger (unten links; rot) und cholinergere Kerne (unten rechts; orange) sowie deren Projektionen innerhalb des Gehirns, modifiziert nach (Bussi re).

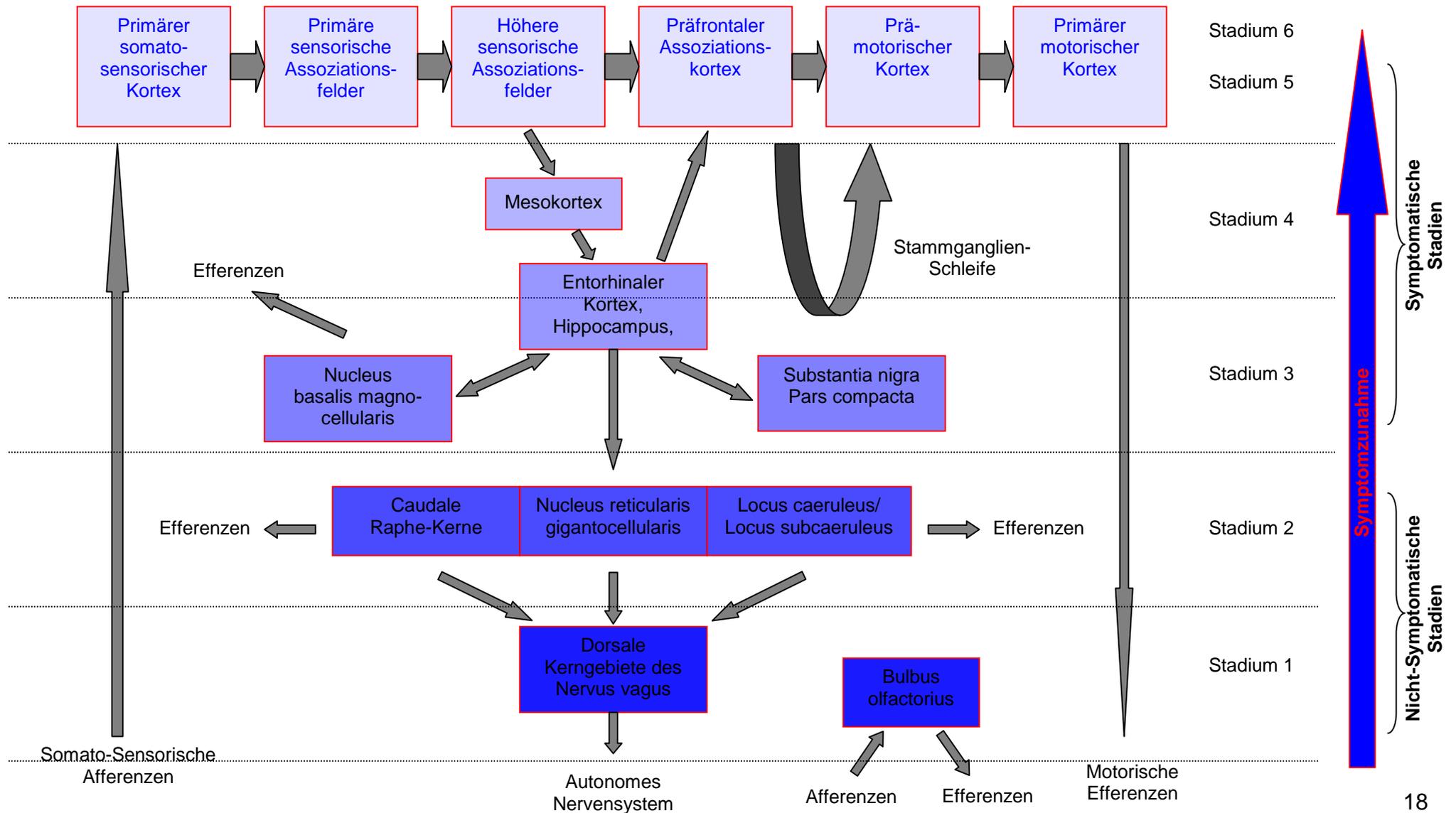


Als einige der ersten Autoren publizierten Braak et al. 2002 eine neuropathologische Stadieneinteilung des Morbus Parkinson (vergleiche Tabelle 1), die das typische Auftreten von intraneuralen Einschlusskörperchen im zeitlichen und räumlichen Verlauf berücksichtigt (Braak 2002). Sowohl Braak et al. (vergleiche Tabelle 1 und Abbildung 3) als auch Del Tredici et al. gehen jedoch in ihren Arbeiten davon aus, dass die zum Vollbild der Parkinson-Erkrankung führende räumliche Ausbreitung von Einschlusskörperchen nicht, wie lange Zeit vermutet, in der Substantia nigra beginnt (Braak 2003, Del Tredici 2002).

Tabelle 1: Nach Braak et al. modifizierte neuropathologische Stadieneinteilung, die das für die Parkinson-Erkrankung typische Auftreten von intraneuralen Einschlusskörperchen im zeitlichen und räumlichen Verlauf beschreibt (Braak 2002).

Zeitlicher Verlauf der Ausbreitung von Lewy-Körperchen	Räumlicher Verlauf der Ausbreitung von Lewy-Körperchen
Stadium 1	Bulbus olfactorius, Zona reticularis (intermediäre Zellsäule), Dorsale Kerngebiete des Nervus vagus und glosso-pharyngeus
Stadium 2	<u>Lokalisationsorte des 1. Stadiums plus:</u> Kaudale Raphe-Kerne, Caeruleus-Subcaeruleus-Komplex, Nucleus reticularis gigantocellularis
Stadium 3	<u>Lokalisationsorte des 2. Stadiums plus:</u> Substantia nigra Pars compacta, Graue Substanz des Mittelhirns
Stadium 4	<u>Lokalisationsorte des 3. Stadiums plus:</u> Graue Substanz des basalen Vorderhirns, Mesokortex, Allokortex
Stadium 5 + 6	<u>Lokalisationsorte des 4. Stadiums plus:</u> Neokortex (primärer somato-sensorischer Kortex, primäre und höhere sensorische Assoziationsfelder, präfrontaler Assoziationskortex, prämotorischer Kortex, primärer motorischer Kortex)

Abbildung 3: Nach Braak et al. modifizierte graphische Darstellung der an der Krankheitsentstehung des Morbus Parkinson beteiligten Hirnstrukturen im zeitlichen und räumlichen Verlauf (Braak 2004).



Anzumerken bleibt, dass die Einschlusskörperchen zusätzlich zum Vorkommen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom sowohl bei gesunden Menschen fortgeschrittenen Lebensalters als auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Alzheimer, MSA, PSP, CBD, etc., nachweisbar sind (Gibb 1988, Schulz 2004).

Inwieweit Lewy-Körperchen tatsächlich am Nervenzelluntergang beteiligt sind wird derzeit kontrovers diskutiert (Gerlach 2007, Schulz 2004).

Ogleich die Ätiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms bislang ungeklärt ist, wurden verschiedene Pathomechanismen, die für den Verlust dopaminerger Neurone verantwortlich sein könnten, aufgedeckt bzw. postuliert (Gille 2005). Beispielsweise wird vermutet, dass oxidativer Stress (Jenner 2003, Jenner 2006), Radikalbildung, ein gestörtes Ubiquitin-Proteasom-System (McNaught 2006), lokale Entzündungsreaktionen (Chen 2005, Hunot 2003, Ouchi 2005), mitochondriale Dysfunktion (Komplex-I-Defekt) (Schapira 1994), erhöhte Eisen- und Neuromelaninkonzentrationen (Berg 2002) sowie exzitatorischer Stress (Exzitotoxizität) (Rodriguez 1998) einen Einfluss auf die Degeneration dopaminerger Nervenzellen haben.

Den mit der striatalen Dopamin-Konzentrationsminderung einhergehenden Verlust präsynaptischer Dopamin-Transporter bei Parkinson-Patienten macht man sich in der vorliegenden Arbeit zunutze, um mit Hilfe eines radioaktiv markierten Tracers (I-123-FP-CIT), welcher mit hoher Affinität an die präsynaptischen Transporter des dopaminergen Systems bindet, das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms bestätigen bzw. ausschließen zu können (Tatsch 2001).

2.4 Klinische Ausprägung des Morbus Parkinson

Die charakteristischen Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung sind Brady-, Hypo- bzw. Akinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität (Diener 2008). Aufgrund der unterschiedlich starken Symptomausprägung bei verschiedenen Patienten wird das idiopathische Parkinson-Syndrom je nach vorherrschender Klinik in drei unterschiedliche Subtypen untergliedert: akinetisch-rigider Typ (ART), Misch-Typ (MT), Tremor-Dominanz-Typ (TDT), vergleiche (Diener 2008, Spiegel 2007).

Neben den motorischen Symptomen entwickeln viele Patienten im Verlauf der Erkrankung zusätzliche vegetative, sensorische, psychiatrische und kognitive Beschwerden sowie Schlafstörungen (Diener 2008).

Die motorischen sowie die nicht-motorischen Symptome sind in Anlehnung an Deuschl et al., Jankovic et al. und Weintraub et al. modifiziert in Tabelle 2 zusammengefasst (Deuschl 2003, Jankovic 2008, Weintraub 2008).

Tabelle 2: Klinische Manifestationen und Untersuchungsbefunde charakteristischer motorischer und nicht-motorischer Symptome bei Parkinson-Patienten, modifiziert nach (Deuschl 2003, Jankovic 2008, Weintraub 2008).

Symptome	Mögliche klinische Manifestationen und Untersuchungsbefunde
Verlangsamung (Bradykinese), Minderung (Hypokinese) und Verlust (Akinese) spontaner Bewegungen	<ul style="list-style-type: none"> - Hypomimie, Hypophonie, Dysphagie, Sialorrhö, Seborrhö, verminderte Gestik - Gestörte Feinmotorik (z.B. Mikrographie) - Startschwierigkeiten, kleinschrittiges Gangbild, Nachziehen eines Beines, Freezing, erhöhte Wendeschrittzahl, vermindertes Mitschwingen der Arme - Haltungstörungen
Muskeltonuserhöhung (Rigor)	<ul style="list-style-type: none"> - Steifigkeitsgefühl - Missempfindungen der proximalen Muskulatur („Schulter-Arm-Syndrom“) <p><i>Typischer Untersuchungsbefund:</i> wächserner Widerstand bei passiven Bewegungen, „Zahnradphänomen“</p>
Zittern (Tremor)	<ul style="list-style-type: none"> - Zu Beginn meist unilateraler, distal betonter Ruhetremor der oberen Extremität mit einer Frequenz von 4 bis 6 Hz („Pillenrolltremor“), der sich bei Aufregung verstärkt
Instabile Körperhaltung (Posturale Instabilität)	<ul style="list-style-type: none"> - Gang- und Standunsicherheit <p><i>Typischer Untersuchungsbefund:</i> Pro- und Retropulsion nach Provokationstests</p>
Vegetative Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Orthostatische Hypotension - Obstipation, Miktionsstörungen - Seborrhö, Sialorrhö, vermehrtes Schwitzen - Sexuelle Funktionsstörung
Sensorische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen, Parästhesien - Geruchs-, Geschmacks-, Sehstörungen
Psychiatrische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Angststörungen, Panikattacken - Psychosen, Depression - Apathie
Kognitive Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Frontale Leistungsstörungen - Gedächtnisstörungen, Demenz - Störung visuospatialer Funktionen
Schlafstörungen	<ul style="list-style-type: none"> - Oberflächlicher, fragmentierter Schlaf - Restless-Legs-Syndrom - REM-Schlaf-Verhaltensstörungen - Schlafassoziierte Atmungsstörungen - Lebhaftige Träume - Tagesmüdigkeit

Abkürzungen: REM = Rapid Eye Movement

2.5 Diagnostische Abläufe in der klinischen Routine

Eine relativ zuverlässige Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms kann im klinischen Alltag unter Berücksichtigung der Kriterien und Bedingungen der "United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank" (vergleiche Tabelle 3) gestellt werden (Gelb 1999, Jankovic 2008). Nichtsdestotrotz können die vorherrschenden Symptome einiger Patienten, besonders in der frühen Phase der Erkrankung, so unspezifisch oder lediglich diskret ausgeprägt sein, dass selbst erfahrene Neurologen Schwierigkeiten haben, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Die Treffsicherheit der klinischen Diagnose wird mit 76 bis 90 Prozent angegeben (Hughes 2002, Hughes 1992, Rajput 1991).

Zu den am schwierigsten abzugrenzenden Differentialdiagnosen gehören neben dem Essentiellen Tremor (ET) das vaskulär bedingte Parkinson-Syndrom, verschiedene atypische Parkinson-Syndrome (MSA, PSP und DLB) sowie der Morbus Alzheimer (Hesse 2007, Meara 1999, Pirker 2004, Schrag 2002, Schwarz 2008, Vlaar 2008).

Ogleich die Diagnose eines Morbus Parkinson in vielen Fällen nach ausführlicher Anamnese und neurologischer Untersuchung klinisch gestellt wird, können im Rahmen der Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik, insbesondere in der frühen Phase der Erkrankung, verschiedene laborchemische, elektrophysiologische sowie bildgebende Zusatzuntersuchungen hilfreich sein (Diener 2008).

So ist es beispielsweise mit Hilfe der morphologischen Bildgebung, wie der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und der Computer-Tomographie (CT) möglich, nicht-idiopathische PS, die durch cerebrale Raumforderungen, Normaldruckhydrozephalus, Mikrogefäßerkrankungen oder ischämische Läsionen ausgelöst werden können, differentialdiagnostisch auszuschließen. Unter Umständen kann sogar der klinisch erhobene Verdacht auf MSA, PSP bzw. CBD durch fakultativ vorhandene, spezifische MRT-Befunde untermauert werden (Diener 2008, Hahn 2008, Wenning 2001).

Ein weiteres Werkzeug zur Diagnosesicherung des idiopathischen Parkinson-Syndroms bzw. zur Abgrenzung des Morbus Parkinson von nicht-neurodegenerativ bedingten Erkrankungen, wie beispielsweise dem Essentiellen Tremor, bietet die Dopamin-Transporter-Bildgebung, zum Beispiel mittels Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (SPECT), unter Verwendung des Dopamin-Transporter-Liganden I-123-FP-CIT.

Tabelle 3: Kriterien der United Kindom Parkinson's Disease Society Brain Bank, modifiziert in Anlehnung an (Schwarz 2008).

<p>Stufe 1: Diagnose eines Parkinson-Syndroms</p>	<p>Bradykinese + eines der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rigor - Ruhetremor von 4-6 Hz - Posturale Instabilität, die nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktionen erklärt werden kann
<p>Stufe 2: Kriterien, die die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms unwahrscheinlich erscheinen lassen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rezidivierende zerebrale Ischämien mit einer schrittweisen Verschlechterung des Parkinson-Syndroms in der Anamnese - Schädel-Hirn-Traumen in der Anamnese - Enzephalitis in der Anamnese - Okulogyre Krise - Behandlung mit Neuroleptika bei Symptombeginn - Andauernde Remission - Streng einseitige Symptomatik drei Jahre nach Beginn der Erkrankung - Supranukleäre Blickparese - Kleinhirnzeichen - Frühe, schwere Störung des autonomen Nervensystems - Frühe, schwere Demenz mit Gedächtnis-, Sprach- und Praxiestörung - Pathologische Reflexe (Babinski-Reflex) - Bildmorphologische Diagnose eines Hirntumors oder kommunizierenden Hydrozephalus - Fehlendes Ansprechen auf hohe L-Dopa Dosen (bei ausgeschlossener Malabsorption) - MPTP-Exposition - Mehr als ein betroffener Verwandter
<p>Stufe 3: Kriterien, die die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms untermauern (mehr als drei Symptome werden für die definitive Diagnose eines M.P. benötigt)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Einseitiger (nicht-symmetrischer) Beginn - Ruhetremor nachweisbar - Persistierende Asymmetrie, die bei der zuerst betroffenen Seite stärker ausgeprägt ist - Gutes Ansprechen auf L-DOPA - L-DOPA induzierte Dyskinesien - Positiver L-DOPA Effekt für mehr als fünf Jahre - Progredienter Krankheitsverlauf - Krankheitsverlauf > 10 Jahre

Abkürzungen: L-DOPA = Levodopa; MPTP = 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

Im Gegensatz zur initialen Diagnostik spielen die apparativen Verfahren zur Therapiekontrolle bzw. zur Verlaufsbeobachtung eine untergeordnete Rolle. In diesem Zusammenhang ist die klinische Re-Evaluation der Parkinson-Patienten nach Hoehn und Yahr (Hoehn 1967) bzw. nach der "Unified Parkinson's Disease Rating Scale" (Fahn 1987) von größerer Bedeutung (Goetz 2004, Goetz 2003).

2.6 I-123-FP-CIT-SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen

Bei I-123-FP-CIT ($[^{123}\text{I}]\text{N-}\omega\text{-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan}$), Handelsname: DaTSCANTM (GE Healthcare Buchler, Braunschweig, Deutschland) handelt es sich um ein Kokain-Analogon, welches mit hoher Affinität an präsynaptische, in die Membran terminaler Nervenendigungen eingebettete Dopamin-Transporter bindet. Mittels der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung ist es somit möglich, das präsynaptische dopaminerge System in vivo auf dessen Unversehrtheit hin zu beurteilen sowie die Aufnahme des Tracers zu quantifizieren (Tatsch 2001, Tatsch 2007, Verhoeff 1999). Dementsprechend wird die funktionelle Bildgebung mittels I-123-FP-CIT zur Abgrenzung eines IPS von Gesunden bzw. von Erkrankungen, welche ohne Beeinträchtigung des dopaminergen Systems einhergehen (z.B. Essentieller Tremor), verwendet (Asenbaum 2009, Tatsch 2007).

Ist es im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen erforderlich, zwischen einem IPS und einem atypischen PS zu unterscheiden, kann im zeitlichen Abstand zur I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung eine Bildgebung mittels I-123-IBZM-SPECT zur Darstellung der postsynaptischen Dopamin-Transporter angeschlossen werden (Asenbaum 2009, Plotkin 2005).

2.7 Bildrekonstruktion und -datenanalyse

Im Rahmen der FP-CIT-SPECT-Diagnostik müssen die Rohdaten der apparativen Untersuchung aufwendig verarbeitet werden. Dazu werden die akquirierten Bilddaten zunächst iterativ rekonstruiert, schwächungskorrigiert und geglättet. Erst im Anschluss ist es möglich die generierten Daten auszuwerten. Hierzu stehen sowohl visuelle als auch semiquantitative Analyseverfahren zur Verfügung.

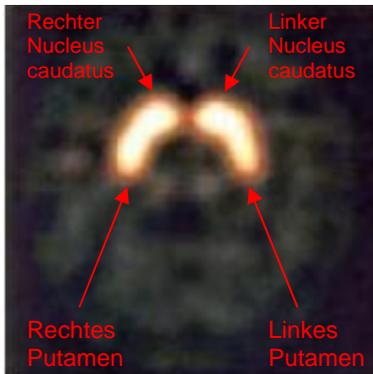
Mittels visueller Auswertung der Bilddaten kann beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß die Tracer-Aufnahme in die Nuclei caudati bzw. Putamina im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert ist. Darüber hinaus können etwaig vorhandene Seitenasymmetrien aufgedeckt und wahrgenommen werden. Die eigentliche Klassifizierung der individuellen Dopamin-Transporter-Verluste (DAT-Verluste) erfolgt bei der visuellen Auswertung nach vorgegebenen typischen Befundmustern, wie in Abbildung 4 beispielhaft dargestellt (Benamer 2000b).

Demgegenüber erfolgt die semiquantitative Bilddatenanalyse über die Berechnung so genannter „specific binding ratios“ (SBRs) mit Hilfe einer entsprechenden Auswerte-Software. Dazu müssen zunächst „regions of interest“ (ROIs) innerhalb ausgewählter transversaler Schichtaufnahmen des auszuwertenden SPECT-Bildes manuell festgelegt werden, wobei neben den beiden Nuclei caudati und Putamina auch eine Referenzregion im posterioren Kortex zu markieren ist. Danach ist die Software in der Lage, die mittleren Zählraten innerhalb der festgelegten ROIs zu bestimmen und die gewünschten SBRs zwischen den striatalen Hirnregionen mit spezifischer und der Referenzregion mit unspezifischer FP-CIT-Anreicherung zu berechnen (Habraken 1999).

Ein anschließender Vergleich mit entsprechenden Referenzwerten gesunder Kontrollen ermöglicht dem Untersucher schließlich eine Aussage darüber zu treffen, inwieweit die gemessenen DAT-Dichten als pathologisch einzustufen sind.

Abbildung 4: I-123-FP-CIT-SPECT-Aufnahmen mit typischen Befundmustern bei Kontrollpatienten und Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad (Grad 1-3) der Erkrankung, modifiziert nach (Benamer 2000b).

Kontrollpatient



Physiologische Tracer-Aufnahme in beiden Nuclei caudati und Putamina.

Parkinson-Patient: Grad 1



Signifikant verminderte Tracer-Anreicherung im linken Putamen, wohingegen das rechte Putamen sowie beide Nuclei caudati eine annähernd normale I-123-FP-CIT-Aufnahme aufweisen.

Parkinson-Patient: Grad 2



Signifikant verminderte Tracer-Anreicherung in beiden Putamina. Annähernd normale I-123-FP-CIT-Aufnahme in beiden Nuclei caudati.

Parkinson-Patient: Grad 3



Signifikant verminderte Tracer-Anreicherung in beiden Nuclei caudati und Putamina.

Prinzipiell ist festzustellen, dass die beiden beschriebenen Analyseverfahren untersucherabhängig, zeitintensiv in der Auswertung und nicht exakt reproduzierbar sind. Die daraus resultierende Schwäche, intra- bzw. interindividuell erhobene Ergebnisse nur eingeschränkt miteinander vergleichen zu können, konnte durch die Entwicklung vollautomatischer Auswerteprogramme, wie der „Brain Registration and Analysis of SPECT Software“ (BRASS) der Firma Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden (Diemling 2007, Radau 1998) oder der „Statistical Parametric Mapping Software“ (SPM) des Wellcome Departments of Cognitive Neurology, London, Großbritannien (Friston 2007), verringert werden (Colloby 2004b, Kas 2007, Koch 2005b).

2.7.1 Semiquantitative Bilddatenanalyse mittels BRASS

Die BRASS-Software ist aufgrund ihres vollautomatischen Auswertealgorithmus in der Lage, eine untersucherunabhängige und reproduzierbare Quantifizierung von Dopamin-Transportern an I-123-FP-CIT-SPECT-Aufnahmen innerhalb kurzer Zeit vorzunehmen. Um Bilddatensätze untersuchter Patienten dabei als gesund oder pathologisch einstufen zu können, werden die erhobenen Daten mit entsprechenden Referenzwerten gesunder Kontrollen verglichen und in Form von „specific binding ratios“ (SBR, spezifisches Bindungsverhältnis im Vergleich zum posterioren Kortex) sowie in Form von relativen Anreicherungsintensitäten (rAI, Prozentwert im Vergleich zur physiologischen Anreicherungsintensität einer Referenzgruppe) ausgegeben (Koch 2005b).

2.7.2 Semiquantitative Bilddatenanalyse mittels SPM

Bei SPM handelt es sich um ein Programmpaket, das u.a. in der Lage ist, signifikant unterschiedliche Bildintensitäten zwischen Patientengruppen zu identifizieren und zu lokalisieren (Friston 1997). Aufgrund dessen ist es möglich, jeweils zwei ausgewählte Patientenkollektive bezüglich ihrer Dopamin-Transporter-Verteilung voxelweise unter Anwendung eines t-Tests miteinander zu vergleichen. Automatisch ablaufende Algorithmen zur räumlichen Normalisierung (Registrierung), zur Ko-Registrierung sowie zur Glättung der Bilddaten gehen dabei der eigentlichen statistischen Analyse voraus (Friston 2007). Signifikante Unterschiede hinsichtlich der DAT-Verteilung, insbesondere DAT-Verluste, können so anatomisch lokalisiert und bewertet werden (Kas 2007).

2.8 Klinische Bedeutung der Dopamin-Transporter-Bildgebung

Wie bereits beschrieben wird die I-123-FP-CIT-SPECT-Bildgebung neben der klinisch-neurologischen Untersuchung zur apparativen Diagnostik einer Parkinson-Erkrankung eingesetzt. Dabei helfen automatische und untersucherunabhängige Auswerteprogramme die FP-CIT-SPECT-Diagnostik zu objektivieren.

In den vergangenen Jahren konnten Studien mit F-18- bzw. I-123-markiertem FP-CIT zeigen, dass die striatale Dopamin-Transporter-Dichte bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom vermindert ist (Colloby 2004b, Ma 2002, Spiegel 2007).

Über die Frage, inwieweit DAT-Verluste mit den Kardinalsymptomen des Morbus Parkinson (Rigor, Tremor, Akinese und posturale Instabilität) korreliert sind, herrschen unterschiedliche Thesen (Benamer 2000a, Colloby 2004b, Spiegel 2007). Demgegenüber scheint die Tatsache, dass mit einem Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung der striatale Dopamin-Transporter-Verlust zunimmt, wiederum unstrittig (Rinne 1995, Wang 2007).

2.9 Wissenschaftliche Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes und bisheriger Forschungsergebnisse verfolgte die vorliegende Arbeit folgende Ziele und Fragen:

1. Kameraspezifische Optimierung der verwendeten SPECT-Rekonstruktionsparameter
2. Herstellung kameraspezifischer Referenzdatensätze zur Bilddatenanalyse mittels BRASS und SPM
3. Beurteilung der diagnostischen Testleistung des kommerziellen sowie des eigenen Referenzdatensatzes
4. Bewertung der diagnostischen Testleistung vollautomatisch sowie supervidiert registrierter SPECT-Aufnahmen
5. Vergleiche verschiedener Maße und Parameter der DAT-Dichte, welche zur Beurteilung dopaminerg Defizite innerhalb der Stammganglien verwendet werden
6. Darstellung der DAT-Dichte in den zur klinischen Symptomatik ipsi- und kontralateral gelegenen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven
7. Analyse von Korrelationen zwischen DAT-Verlusten und Subscores der motorischen UPDRS-Skala bei Parkinson-Patienten
8. Beeinflusst die Erkrankungsdauer bei Morbus Parkinson die Verteilung von Dopamin-Transportern?
9. Ist es zulässig, bei SPM-Analysen ein kombiniertes Referenzkollektiv, bestehend aus Kontrollpatienten und Patienten mit Essentiellem Tremor, zu verwenden?
10. Existieren regionale Unterschiede in der striatalen I-123-FP-CIT-Aufnahme zwischen Parkinson-Kollektiven und der Referenzgruppe bzw. zwischen verschiedenen Parkinson-Kollektiven?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenselektion und klinische Diagnosesicherung

In diese retrospektive Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die sich zwischen 2001 und 2007 mit unklaren Bewegungsstörungen an der Universität des Saarlandes vorstellten, im Rahmen der Abklärung eine I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung hatten und bei denen abschließend die klinische Diagnose Morbus Parkinson im Hoehn und Yahr-Stadium I (Hoehn 1967) bzw. Essentieller Tremor gestellt wurde. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten, bei denen der ursprüngliche Verdacht auf das Vorliegen einer extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörung nicht bestätigt werden konnte.

Primär ausgeschlossen wurden Patienten, die Auffälligkeiten in der morphologischen Bildgebung des Neurokraniums (CT bzw. MRT) zeigten. Das Vorliegen eines sekundären sowie eines atypischen PS führte ebenso wie die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms ab Hoehn und Yahr-Stadium II zum sekundären Ausschluss von der Analyse (vergleiche Tabelle 4).

Die Abklärung der Bewegungsstörungen umfasste unter anderem eine ausführliche klinisch-neurologische Untersuchung der Patienten. Daneben wurden die üblichen laborchemischen und elektrophysiologischen Zusatzuntersuchungen, eine kranielle Bildgebung mittels CT bzw. MRT sowie eine I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung in der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführt.

In Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse und unter Berücksichtigung aller differentialdiagnostischen Überlegungen stellten letzten Endes zwei erfahrene Neurologen unabhängig voneinander eine abschließende Diagnose. Der weitere Verlauf des Krankheitsbildes wurde über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet. Nach Ablauf dieser Frist und erneuter körperlich-neurologischer Untersuchung überprüften die Neurologen ihre ehemals gestellte Diagnose. Alle Patienten, die nach dieser Re-Evaluation die geforderten Einschlusskriterien weiterhin erfüllten, wurden letztendlich in die vorliegende retrospektive Analyse aufgenommen.

Tabelle 4: Auswahlkriterien von Patienten, die zur Aufnahme in bzw. zum Ausschluss aus der vorliegenden Arbeit führten.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Klinisch gesicherte Diagnosen: 1. Idiopathischer Morbus Parkinson im Hoehn und Yahr-Stadium I 2. Essentieller Tremor 3. Patienten, bei denen jede Form einer extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörung ausgeschlossen werden konnte	Diagnose anderer Bewegungsstörungen: 1. Idiopathischer Morbus Parkinson ab Hoehn und Yahr-Stadium II 2. Sekundäre Parkinson-Syndrome 3. Atypische Parkinson-Syndrome
Unauffälliger morphologischer Befund in der kraniellen Bildgebung (CT bzw. MRT)	Pathologische Befunde jedweder Art in der morphologischen Bildgebung des Neurokraniums (CT bzw. MRT)
Stattgehabte I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung	

3.1.1 Definition des Kontrollkollektivs

In das Kontrollkollektiv (KK) wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, bei denen der anfängliche Verdacht auf das Vorliegen einer extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörung weder klinisch noch apparativ bestätigt werden konnte. Neben einem unauffälligen Befund in der morphologischen Bildgebung des Neurokraniums (CT bzw. MRT) stellte ein Normalbefund in der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung (unauffällig in der visuellen Beurteilung) eine obligate Voraussetzung zur Aufnahme in das Kontrollkollektiv dar.

Insgesamt erfüllten 10 Patienten (5 Männer und 5 Frauen im Alter zwischen 40 und 58 Jahren, mittleres Alter 51 ± 7 Jahre) dieses Anforderungsprofil.

3.1.2 Definition von Subkollektiven

3.1.2.1 Subgruppen mit Parkinson-Erkrankung

Bei 68 untersuchten Patienten (37 Männer und 31 Frauen im Alter zwischen 30 und 78 Jahren, mittleres Alter 59 ± 11 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer $2,3 \pm 1,7$ Jahre) konnte ein Morbus Parkinson im Hoehn und Yahr-Stadium I diagnostiziert werden. Um die verschiedenen klinischen Ausprägungstypen dieser Krankheit analysieren zu können, wurden die Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom anhand des motorischen Teils der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS-Skala)

(Fahn 1987) in drei Gruppen unterteilt: akinetisch-rigider Typ (ART), Misch-Typ (MT) und Tremor-Dominanz-Typ (TDT).

Dazu musste zunächst in Anlehnung an Lewis et al. und Spiegel et al. für jeden einzelnen Patienten sowohl ein „Tremor-“ als auch ein „Nicht-Tremor-Wert“ berechnet werden (Lewis 2005, Spiegel 2007).

Zur Berechnung des „Tremor-Wertes“ wurde die aus den Elementen (Items) 20 (Ruhetremor) und 21 (Aktions- und Haltetremor der Hände) der motorischen UPDRS-Skala klinisch ermittelte Punktschme durch 7 dividiert. Der Wertebereich der einzelnen Elemente lag jeweils zwischen 0 und 4. Der Divisor 7 ergab sich durch Addition der einzelnen Unterpunkte (Subitems) der Elemente 20 (5 Unterpunkte) und 21 (2 Unterpunkte). Analog dazu errechnete sich der „Nicht-Tremor-Wert“ wie folgt: Punktschme der Elemente (Items) 18 (Sprache, 1 Subitem), 19 (Gesichtsausdruck, 1 Subitem), 22 (Rigor, 5 Subitems), 27 (Aufstehen vom Stuhl, 1 Subitem), 28 (Haltung, 1 Subitem), 29 (Gang, 1 Subitem), 30 (Haltungsstabilität, 1 Subitem) und 31 (Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers, 1 Subitem) der motorischen UPDRS-Skala dividiert durch 12 (Summe aller Subitems).

Das Subkollektiv des akinetisch-rigiden Typs bildeten jene an Morbus Parkinson erkrankten Patienten, deren „Nicht-Tremor-Wert“ größer oder gleich dem zweifachen Wert ihres „Tremor-Wertes“ war, vergleiche (Spiegel 2007). Im Umkehrschluss wurden diejenigen Patienten, deren „Tremor-Wert“ größer oder gleich dem zweifachen Wert ihres „Nicht-Tremor-Wertes“ war, als tremor-dominant eingestuft und der entsprechenden Subgruppe zugeordnet (Spiegel 2007). Alle weiteren Patienten wurden dem Subkollektiv des Misch-Typs zugewiesen, vergleiche (Spiegel 2007) sowie Tabelle 5.

3.1.2.2 Subgruppe mit Essentiellem Tremor

Die klinische Diagnose Essentieller Tremor (ET) konnte bei insgesamt neun Patienten (3 Männer und 6 Frauen im Alter zwischen 37 und 70 Jahren, mittleres Alter 56 ± 11 Jahre, mittlere Erkrankungsdauer $7,4 \pm 9,3$ Jahre) gestellt werden.

3.1.2.3 Klassifizierung nach der Erkrankungsdauer

Neben der Zuordnung zu den zuvor genannten Subgruppen (ART, MT, TDT, ET) wurden die Patienten innerhalb der einzelnen Subkollektive nach ihrer individuellen Erkrankungsdauer von mehr bzw. weniger als 2 Jahren selektiert.

Tabelle 5: Basisdaten der einzelnen Parkinson-Subkollektive.

		Akinetisch- rigider Typ	Misch-Typ	Tremor- Dominanz- Typ
Patientenzahl		25	18	25
Männlich		12	10	15
Weiblich		13	8	10
Klinische Symptomatik	Rechtsseitig	13	8	16
	Linksseitig	12	9	7
	Symmetrisch	0	1	2
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)		58 \pm 12	58 \pm 11	60 \pm 10
UPDRS-III-Score (Mittelwert \pm SD)		10,3 \pm 4,2	13,6 \pm 5,4	10,2 \pm 6,6
Erkrankungsdauer in Jahren (Mittelwert \pm SD)		2,8 \pm 2,2	1,8 \pm 1,0	2,1 \pm 1,6

Abkürzungen: SD = Standardabweichung

3.2 FP-CIT-SPECT-Untersuchung

3.2.1 Patientenvorbereitung

Vor der eigentlichen I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung wurden alle Medikamente (vergleiche Tabelle 6) abgesetzt, die bekannterweise die Aufnahme des Tracers und somit die Ergebnisse der visuellen und quantitativen Analyse hätten beeinflussen können (Booij 2008).

Tabelle 6: Medikamentenklassen und Auszug zugehöriger Medikamente, die die Aufnahme von I-123-FP-CIT negativ beeinflussen können, modifiziert nach (Booij 2008).

Medikamentenklassen	Typische Medikamente
Selektive Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Bupropion
Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	Fluoxetin, Fluvoxamin
Sympathomimetika	Ephedrin, Phenylephrin, Noradrenalin
Opiate	Fentanyl
Anästhetika	Ketamin, Isofluran
Psychostimulanzien	Modafinil
Parasympatholytika	Atropin, Scopolamin

Die Einnahme etwaiger Medikamente wurde entsprechend der Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen vor der SPECT-Untersuchung beendet. Eine aktuell bestehende Anti-Parkinson-Medikation, insbesondere mit dopaminerg wirkenden Substanzen, konnte jedoch beibehalten werden (Booij 2008).

Daneben wurden die Patienten nach standardisiertem Protokoll angehalten, über vier Tage hinweg, einen Tag vor und drei Tage nach der szintigraphischen Untersuchung, dreimal täglich 10 bis 20 Tropfen (200 - 400 mg) Natriumperchlorat (Irenat) einzunehmen. Die Notwendigkeit dieser Vorgehensweise lag darin begründet, die Aufnahme von radioaktivem Jod in die Schilddrüse kompetitiv zu hemmen und die Strahlenexposition der Patienten zu minimieren (Bayer 2008).

Am Tag der Untersuchung erfolgte die Applikation des Radiopharmakons I-123-FP-CIT leitliniengemäß als intravenöse Injektion mit der Standardaktivität von 185 MBq (Darcourt 2009, Tatsch 2002).

3.2.2 Patientenlagerung und Datenakquisition

Die SPECT-Akquisition begann 4 Stunden post injectionem. Dazu wurden die Patienten in Rückenlage so positioniert, dass der Kopf mittig zwischen den Kollimatoren der Gamma-Kamera mit Hilfe eines Klettbandes fixiert werden konnte (Darcourt 2009). Um eine gute Aufnahmequalität der SPECT-Bilder des Neurokraniums zu erzielen, wurden die Patienten angehalten, sich während der Untersuchung so wenig wie möglich zu bewegen (Darcourt 2009). Die eigentliche Datenakquisition erfolgte mit Hilfe einer Dreikopf-Gamma-Kamera (Multispect MS 3, Siemens, Erlangen, Deutschland), bestückt mit LEHR-Kollimatoren (Low Energy, High Resolution), die im niederenergetischen Bereich hochauflösende Abbildungen ermöglichen.

Entsprechend des Photo-Peaks des verwendeten Nuklids (I-123) wurde das Energiefenster auf 20% um 159 keV eingestellt. Im Abstand von 10 cm betrug die räumliche Auflösung der Gamma-Kamera für I-123 7,5 mm (FWHM). Die SPECT-Aufnahmen wurden unter Verwendung einer 128x128-Pixel-Matrix im sogenannten Step-and-Shoot-Verfahren angefertigt. Dabei bewegte sich jeder der drei Kameraköpfe mit einem Rotationsradius von etwa 15-19 cm über jeweils 120° in 3° Winkelschritten um den Patienten, sodass die Bilddatenakquisition aus insgesamt 120 verschiedenen Winkelpositionen (40 Winkelpositionen pro Kamerakopf) erfolgte (Darcourt 2009).

Bei einer Aufnahmezeit von 50 Sekunden pro Winkelposition betrug die gesamte Akquisitionsdauer ungefähr 34 Minuten pro Patient.

Abbildung 5: Bild der Dreikopf-Gamma-Kamera (Siemens Multispect, MS3) in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes.



3.2.3 Rekonstruktion der akquirierten SPECT-Rohdaten

Die Nachverarbeitung und Quantifizierung der akquirierten SPECT-Rohdaten wurde an einer Hermes Workstation (Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden) durchgeführt.

Bevor mit der eigentlich Nachverarbeitung der aufgenommenen Bilddatensätze begonnen werden konnte, fand eine visuelle Kontrolle auf Bewegungsartefakte statt. Etwaig vorhandene Patientenbewegungen wurden manuell mittels der SPECT-Motion-Correction von Hermes (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) ausgebessert.

Die Bildrekonstruktion erfolgte mit Unterstützung der „Hermes-Ordered-Subset-Expectation-Maximization Software“ (HOSEM Software, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden), deren Funktionsprinzip auf dem OSEM-Algorithmus von Hudson und Larkin (Hudson 1994) basiert. Das Verfahren beschreibt die Unterteilung der Bilddaten in sogenannte Subsets während der iterativen Rekonstruktion (Hudson 1994). Mit 4 Iterationen und 6 Subsets wurden die akquirierten SPECT-Rohdaten iterativ rekonstruiert. Die Schwächungskorrektur der Bilddatensätze erfolgte nach der Methode von Chang (Chang 1978) mit einem Schwächungskoeffizienten für I-123 von $\mu = 0,11/\text{cm}$, nachdem visuell sichergestellt wurde, dass die von der Software in den transversalen Schichtaufnahmen automatisch gelegten elliptischen Konturen die Kalotte des Patienten komplett umschlossen. Im Anschluss an die potenziell rauschverstärkende Bildrekonstruktion wurden die SPECT-Bilder mit Hilfe eines geeigneten Filters geglättet.

3.3 Optimierung postrekonstruktiver Filterparameter

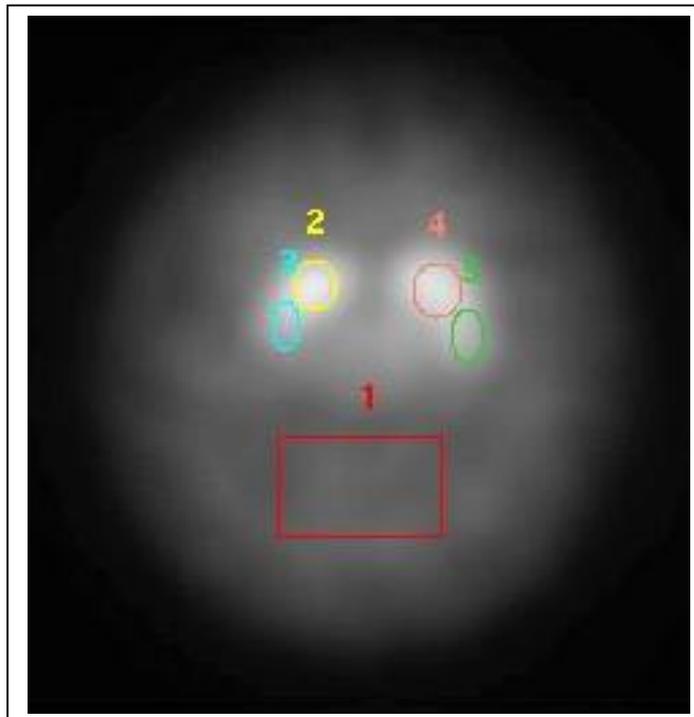
Um herauszufinden, welcher Filter bzw. welche Filterparameter zur postrekonstruktiven Nachverarbeitung am besten geeignet waren, wurden rekonstruierte und schwächungskorrigierte SPECT-Bilder von Patienten mit physiologischer bzw. pathologischer Dopamin-Transporter-Dichte zunächst empirisch mit unterschiedlichen Filtertypen geglättet.

Nachdem schließlich durch visuelle Begutachtung mehrerer dieser „Beispiel-Bilder“ ein dreidimensionaler Low-Pass-Butterworth-Filter vierter Ordnung als optimaler Filter für das in Homburg verwendete Hard- und Softwarepaket ausfindig gemacht werden konnte, war es möglich, die für diesen Filter bestmögliche Filterfrequenz (Cut-off-Frequenz) zu bestimmen.

Zu diesem Zweck wurden in Anlehnung an Kirsch et al. (Kirsch 1981) für verschiedene Cut-off-Frequenzen des zuvor empirisch ermittelten Butterworth-Filters ihre jeweils zugehörigen Gütemaße (Figures of Merit: FOM) berechnet.

Dazu war es in einem ersten Schritt notwendig, eine bereits rekonstruierte und schwächungskorrigierte SPECT-Aufnahme eines Patienten mit physiologischer Dopamin-Transporter-Dichte mit Cut-off-Frequenzen zwischen 0,7 und 3,6 cycles/cm unter Verwendung des 3D-Low-Pass-Butterworth-Filters vierter Ordnung zu glätten. Daran anschließend konnten mit Hilfe des „Multi Modality Tools“ (MMT, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) „regions of interest“ (ROIs) innerhalb der mit unterschiedlichen Filterfrequenzen geglätteten SPECT-Bilder definiert werden, wobei neben den Nuclei caudati und Putamina auch eine Referenzregion außerhalb der Basalganglien im posterioren Kortex manuell markiert wurde (vergleiche Abbildung 6). Erst nach abgeschlossener Positionierung der einzelnen ROIs war die Software schließlich in der Lage, die Mittelwerte und Standardabweichungen der Zählimpulse innerhalb der markierten Regionen zu bestimmen.

Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung der manuell markierten ROIs im posterioren Kortex (1, rot), im Nucleus caudatus rechts (2, gelb) und links (4, rosa) sowie im Putamen rechts (3, blau) und links (5, grün) zur Berechnung des Gütemaßes (FOM) einer ausgewählten Cut-off-Frequenz im Rahmen der Optimierung postrekonstruktiver Filterparameter.



Mit Hilfe der erhobenen Daten ließen sich die Gütezahlen (FOM) der einzelnen Cut-off-Frequenzen analog zu Kirsch et al. (Kirsch 1981) wie folgt berechnen:

$$\text{FOM} = \frac{1}{2\sigma_1} * (M_2 + M_3 + M_4 + M_5)$$

$$M_i = \frac{ROI_i - ROI_1}{ROI_i + ROI_1} \text{ mit } i = 2,3,4,5$$

ROI_1 = Mittelwert der Zählimpulse der Referenzregion im posterioren Kortex

ROI_2 = Mittelwert der Zählimpulse des rechten Nucleus caudatus

ROI_3 = Mittelwert der Zählimpulse des rechten Putamens

ROI_4 = Mittelwert der Zählimpulse des linken Nucleus caudatus

ROI_5 = Mittelwert der Zählimpulse des linken Putamens

σ_1 = Standardabweichung der Zählimpulse der Referenzregion im posterioren Kortex

Die Wahl der optimalen Filterfrequenz (Cut-off-Frequenz) erfolgte schließlich über die Maximierung des Gütemaßes (FOM).

3.4 Quantifizierung der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte mittels BRASS

Die semiquantitative Auswertung (Quantifizierung) der rekonstruierten SPECT-Bilder wurde mit Hilfe einer speziellen Software (BRASS-Software) der Firma Hermes (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) durchgeführt.

Im Rahmen dessen mussten die Bilddatensätze einen vollautomatischen, mehrstufigen Bild-Registrierungs-Algorithmus (Koch 2005b, Radau 2000) durchlaufen.

Im ersten Schritt wurde dabei das zu analysierende SPECT-Bild sowohl unter Anwendung der Hauptachsenanalyse (Principal Axes Technique) als auch unter Anwendung eines iterativen Algorithmus räumlich auf den in BRASS integrierten Referenzdatensatz ausgerichtet. Dabei basiert das Prinzip der Hauptachsenanalyse auf einer rigiden Transformation, bei der das Koordinatensystem des auszuwertenden Bilddatensatzes in das Koordinatensystem des Referenzbildes überführt wird. Durch Verschiebung, Drehung und Skalierung innerhalb der drei Raumebenen (9 Freiheitsgrade) konnten die beiden Bilddatensätze einander angeglichen werden. Daran anschließend wurde die rigide Transformation der Hauptachsenanalyse mit Hilfe eines iterativen, auf „normalized mutual information“ basierenden Algorithmus optimiert. Das Funktionsprinzip dieser Methodik beruht auf der

informationstheoretischen Bewertung zweidimensionaler Intensitätshistogramme, die aus dem Referenzdatensatz und dem zu analysierenden SPECT-Datensatz ermittelt werden. Dabei ist die wechselseitig erhaltene Information (englisch: mutual information) bei vorliegender Deckungsgleichheit beider Bilder optimal (Alpert 1990, Hill 1998, Koch 2005b, Radau 2000).

Nach dieser zunächst „groben“ Anpassung des zu analysierenden SPECT-Bildes wurde im zweiten und dritten Schritt des Bild-Registrierungs-Algorithmus die Feinabstimmung der Registrierung vorgenommen (Koch 2005b, Radau 2000).

Abschließend erfolgte die regionengestützte Quantifizierung der registrierten SPECT-Bilder, wobei als Maß für die spezifische Anreicherung des I-123-FP-CIT „specific binding ratios“ (SBRs) berechnet wurden. Zu diesem Zweck positionierte die Software automatisch „Volumes of interest“ (VOIs), welche die Nuclei caudati und Putamina sowie eine unspezifische Referenzregion im posterioren Kortex umfassten und ermittelte die Anzahl der Voxel sowie die Anreicherungsintensität innerhalb der einzelnen VOIs.

Zur Berechnung der SBRs wurde die Differenz der Anreicherungsintensität aus der interessierenden (spezifischen) Region und einer unspezifisch anreichernden Referenzregion ins Verhältnis zum Referenzwert der unspezifisch anreichernden Region gesetzt:

$$SBR = \frac{VOI_{spezifisch} - VOI_{unspezifisch}}{VOI_{unspezifisch}}$$

$VOI_{spezifisch}$ = Mittlere Zählrate im spezifisch anreichernden VOI

$VOI_{unspezifisch}$ = Mittlere Zählrate im unspezifisch anreichernden VOI

Nach diesem Vorgehen berechnete die Software die SBRs für den rechten und linken Nucleus caudatus sowie für das rechte und linke Putamen separat.

Daneben war die Software in der Lage, die relativen Anreicherungsintensitäten (rAIs) des I-123-FP-CIT innerhalb der Nuclei caudati und Putamina zu messen, sie mit integrierten Referenzwerten zu vergleichen und das Ergebnis prozentual als Verhältniswert auszugeben (Koch 2005b, Radau 2000).

Obwohl der zuvor beschriebene mehrstufige Bild-Registrierungs-Algorithmus der BRASS-Software vollautomatisch abläuft, besteht dennoch die Möglichkeit, dass die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung indirekt beeinflusst werden, wenn man

1. den in der Quantifizierungs-Software (BRASS) integrierten Referenzdatensatz austauscht

oder

2. die rekonstruierten SPECT-Bilder vor Beginn des mehrstufigen Bild-Registrierungs-Algorithmus manuell ausrichtet und optimiert.

3.4.1 Quantifizierung der Patientendaten unter Verwendung eines kommerziellen Referenzdatensatzes

Der erste Teil der quantitativen Bilddatenanalyse der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten wurde mit Hilfe einer „BRASS-Version“ durchgeführt, welche einen kommerziell erhältlichen Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung der zu analysierenden SPECT-Bilder verwendete.

Unter Verwendung dieser Software-Version wurden die Bilddatensätze auf zwei verschiedene Arten ausgewertet:

1. Quantitative Analyse der rekonstruierten, ansonsten aber unveränderten Bilddatensätze (vollautomatische Registrierung)
2. Quantitative Analyse der rekonstruierten und vor Beginn des mehrstufigen Bild-Registrierungs-Algorithmus manuell ausgerichteten Bilddatensätze (supervidierte Registrierung)

Vor Beginn der „supervidierten“ Bild-Registrierung wurden die rekonstruierten SPECT-Bilder manuell mit Hilfe des „Multi Modality Tools“ (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) so ausgerichtet, dass Stammganglien und Speicheldrüsen in den coronaren Schnittebenen symmetrisch zu liegen kamen.

3.4.2 Quantifizierung der Patientendaten unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes

Die wichtigste Neuerung des zweiten Teils der quantitativen Bilddatenanalyse der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten lag in der Verwendung einer veränderten, speziell auf die verwendete Gamma-Kamera angepassten Auswertung. Der zur Registrierung der zu analysierenden SPECT-Bilder als Vorlage dienende kommerziell erhältliche Referenzdatensatz (vergleiche Kapitel 3.4.1) wurde durch ein exklusiv von Hermes Medical Solutions angefertigtes Template, das aus den SPECT-Datensätzen der zehn Kontrollpatienten (Kontrollkollektiv) erzeugt wurde, ersetzt. Unter Berücksichtigung dessen wurden die Bilddatensätze wiederum nach dem zuvor in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Vorgehen ausgewertet.

3.5 SPM-Analysen zur Bewertung der striatalen Dopamin-Tranporter-Dichte

„Statistical Parametric Mapping“ (SPM) des Wellcome Departments of Cognitive Neurology, London, UK, ist eine von Friston und Ashburner entwickelte Software, die zur statistischen Auswertung und graphischen Darstellung funktioneller Hirnuntersuchungen (z.B. PET, SPECT, funktionelle MRT) genutzt werden kann (Friston 1997, Friston 2007). Programmiert wurde die Software mit MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, USA), einer Programmierumgebung für wissenschaftliche Berechnungen, die SPM gleichzeitig als „Benutzeroberfläche“ dient.

Die Anwendungsbereiche von SPM sind relativ breit gefächert. In der vorliegenden Arbeit wurde die Software dazu genutzt, regionale Unterschiede in der Verteilung von Dopamin-Transportern zwischen zwei unterschiedlichen Patientenkollektiven aufzuspüren und falls vorhanden, anatomisch zu lokalisieren.

Bevor mit den SPM-Gruppenvergleichen begonnen werden konnte, musste zunächst ein eigener I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz erzeugt und die Bilddatensätze aller in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Patienten wie folgt vorbereitet werden:

1. Registrierung mit einer modifizierten Version des kommerziell in Brass integrierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes mit Hilfe des „Multi Modality Tools“, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden (vergleiche Kapitel 3.5.2)
2. Zählratenskalierung mittels eines selbst geschriebenen MATLAB-Programms, The Mathworks Inc., Natick, USA (vergleiche Kapitel 3.5.2)
3. Ko-Registrierung mit dem in SPM hinterlegten T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz mittels SPM, Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK (vergleiche Kapitel 3.5.3)
4. Auflösungsadaptierte Glättung mittels SPM, Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK (vergleiche Kapitel 3.5.3)

Die hierzu jeweils erforderlichen Schritte werden nachfolgend erläutert.

3.5.1 Erzeugung des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes

Um mit Hilfe des „Multi Modality Tools“ von Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden, einen eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz (Template) zur Anwendung unter SPM erzeugen zu können, wurden die bereits iterativ rekonstruierten, schwächungskorrigierten und geglätteten SPECT-Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten (Kontrollkollektiv) herangezogen.

Die Konstruktion des eigenen Referenzdatensatzes beinhaltete einen mehrstufigen Prozess:

1. Ko-Registrierung des in der kommerziell erhältlichen BRASS-Version integrierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes mit dem in SPM hinterlegten T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz
2. Registrierung der FP-CIT-SPECT-Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten mit dem zuvor modifizierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz (vergleiche Punkt 1)
3. Zählratenskalierung der registrierten FP-CIT-SPECT-Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten

4. Summation der skalierten und registrierten FP-CIT-SPECT-Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten

Vor Beginn der Konstruktion des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes musste sichergestellt werden, dass die Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten untereinander deckungsgleich waren. Dazu wurden sie manuell auf ein im anatomischen Standardraum befindliches FP-CIT-SPECT-Template registriert. Eine entsprechende Vorlage bildete eine (durch Ko-Registrierung mit dem in SPM hinterlegten T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz modifizierte) Version des kommerziell in BRASS integrierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes (siehe Abbildung 7). Diese Modifikation war in der Zielsetzung begründet, um SPM im späteren Verlauf die Ko-Registrierung mit den zu analysierenden Bilddatensätzen der in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Patienten (PD- und ET-Patienten) zu ermöglichen (Kas 2007).

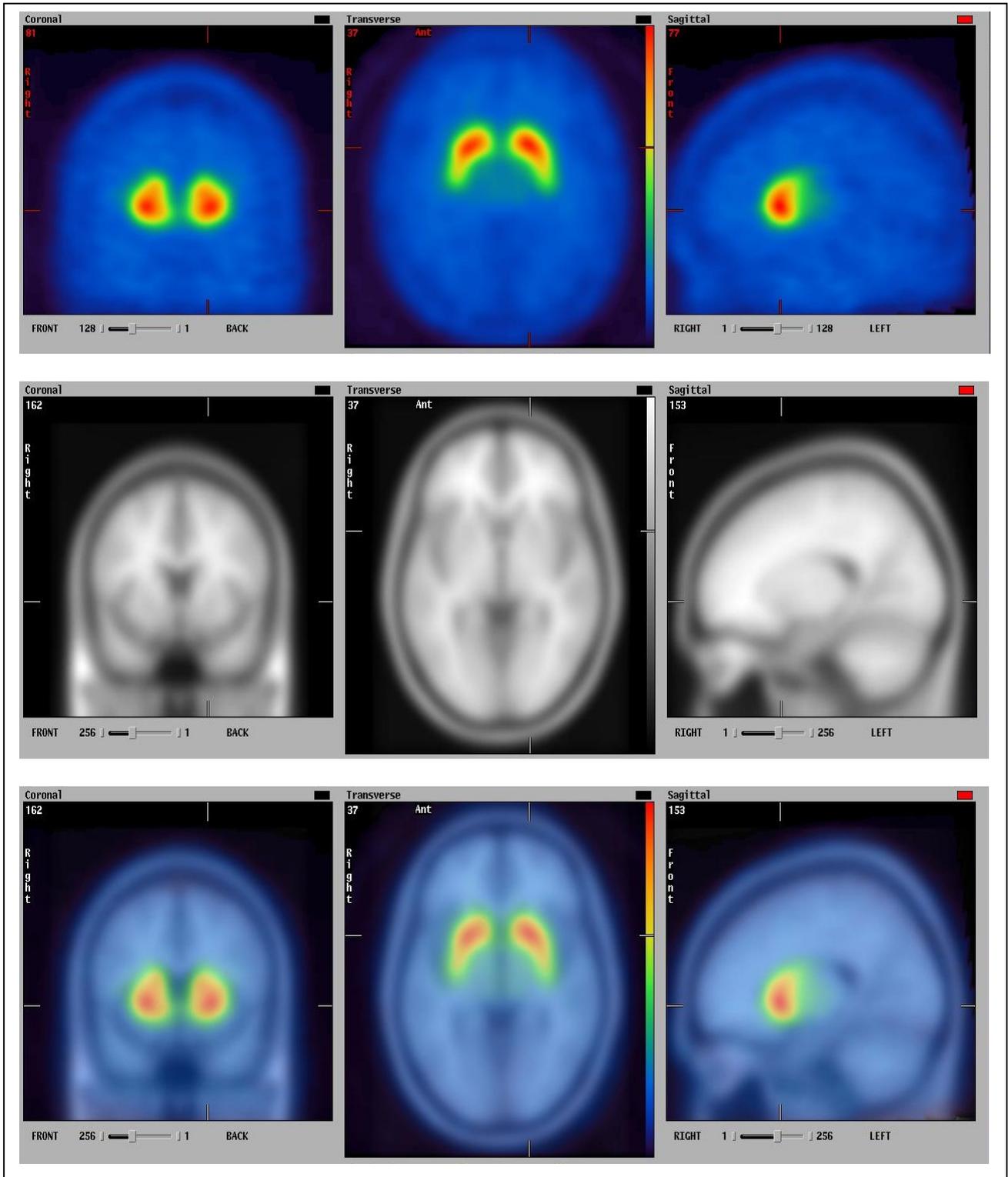
Um die system- und modalitätsbedingten Größenunterschiede der beiden unterschiedlichen Referenzdatensätze (SPECT- bzw. MRT-Template) auszugleichen und Deckungsgleichheit herzustellen, wurde das kommerziell erhältliche FP-CIT-SPECT-Template aus BRASS isotrop um 11% vergrößert und manuell in allen drei Raumebenen so verschoben und rotiert, dass dessen anatomische Strukturen mit denen des T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatzes aus SPM übereinstimmten (vergleiche Punkt 1). Stammganglien, Speicheldrüsen und Außenkonturen, wie beispielsweise Kalotte, Nasenwurzel und Augenhöhlen, waren dabei wichtige Orientierungshilfen.

Insgesamt wurden folgende Parameter angewandt, um die beschriebene Modifikation zu optimieren:

Shift: $x = 0$ $y = 12$ $z = 4$
Scale: $xy = 111\%$ $x/y = 100\%$ $z = 111\%$
Angle: $xy = 0$ $yz = -6$ $xz = 0$

Erst im Anschluss daran konnte die räumliche Vergleichbarkeit zwischen den Bilddatensätzen der zehn Kontrollpatienten durch deren individuelle Anpassung auf den zuvor modifizierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz hergestellt werden.

Abbildung 7: Referenzdatensätze (Templates) für die SPM-Analyse von I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchungen: Ko-Registrierung des kommerziell in BRASS integrierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes (oben) auf den T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz (mittlere Reihe) und deren Bildfusion (unten). Die Darstellung erfolgt in den drei Raumebenen koronal (links), transversal (Mitte) und sagittal (rechts).

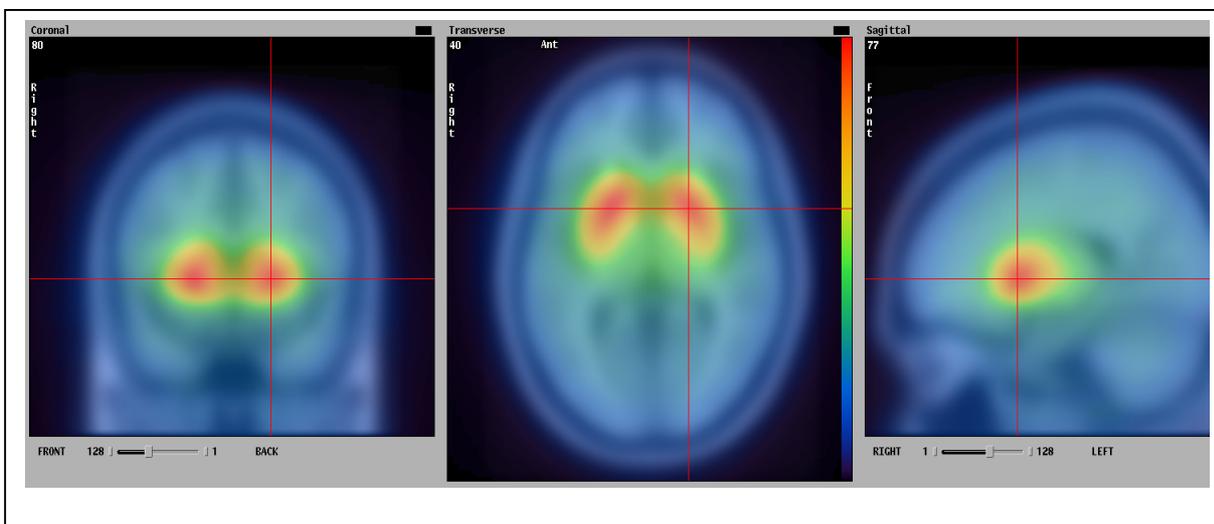


Zu diesem Zweck mussten die Bilddaten der Kontrollpatienten zunächst isotrop um die bereits beschriebenen 11% vergrößert werden, bevor sie nach Abzug eines fünfprozentigen Hintergrundniveaus einer automatischen, auf „normalized mutual information“ basierenden rigiden Transformation zugeführt wurden. Der gewählte Schwellwert diente der Hintergrundunterdrückung während der Anpassung auf den zuvor modifizierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz, indem Pixelaktivitäten von unter 5% des Maximums im Messvolumen verworfen wurden. Im Anschluss an die automatisch ablaufende Registrierung (räumliche Anpassung) wurden die SPECT-Bilder der Kontrollpatienten einzeln bezüglich ihrer Ausrichtung überprüft und gegebenenfalls im Rahmen einer zusätzlichen Feinabstimmung unter Berücksichtigung gut identifizierbarer anatomischer Leitstrukturen wie Stammganglien, Speicheldrüsen und Außenkonturen (z.B. Kalotte, Nasenwurzel, Augenhöhlen) manuell feinjustiert (vergleiche Punkt 2).

Im Folgenden wurden die individuell unterschiedlich hohen Zählraten der registrierten FP-CIT-SPECT-Bilddatensätze der zehn Kontrollpatienten durch Normierung auf eine gemeinsame Region mit unspezifischer DAT-Dichte (posteriorer Kortex) skaliert und damit vergleichbar gemacht (vergleiche Punkt 3).

Zur endgültigen Herstellung des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes wurden die skalierten und registrierten Bilddaten der zehn Kontrollpatienten im letzten Arbeitsschritt paarweise übereinander gelegt und sukzessive aufsummiert (vergleiche Abbildung 8 sowie Punkt 4).

Abbildung 8: Darstellung des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes in drei Raumebenen: koronal (links), transversal (Mitte) und sagittal (rechts).



3.5.2 Vorbereitung der SPECT-Bilddatensätze für SPM

In Analogie zu der im vorherigen Kapitel beschriebenen Vorgehensweise mussten auch die rekonstruierten Bilddatensätze der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Parkinson- und ET-Patienten mit Hilfe des „Multi Modality Tools“ (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) auf den zuvor modifizierten I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz registriert (räumlich ausgerichtet) werden. Dazu wurden die Bilddaten isotrop um die bereits erwähnten 11% vergrößert und der automatisch ablaufenden rigiden Transformation zugeführt, bevor sie abschließend wiederum überprüft und gegebenenfalls manuell feinjustiert wurden.

Daran anschließend erfolgte die Zählratenskalierung auf eine Region mit unspezifischer Dopamin-Transporter-Dichte (posteriorer Kortex) unter Zuhilfenahme des selbst geschriebenen MATLAB-Programms (The Mathworks Inc., Natick, USA).

Bevor die skalierten und registrierten Bilddatensätze der Kontroll-, ET- sowie Parkinson-Patienten in SPM weiterbearbeitet werden konnten, mussten sie mit Hilfe von MRICro (GSU/GT Center of Advanced Brain Imaging, Atlanta GA, USA), einem Windows-basierten Programm zur Darstellung und Bearbeitung von Bilddaten, vom Interfile-Format ins SPM-kompatible Analyze-Format umgewandelt und von 16 auf 8 Bit umformatiert werden.

Eine zusätzliche Spiegelung an der sagittalen Medianebene erfolgte nur bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten, deren vorherrschende klinische Symptomatik linksseitig zu beobachten war. ET- bzw. Kontrollpatienten wurden nicht gespiegelt, da keine Seitenbetonung der Symptomatik vorlag.

3.5.3 Bearbeitung der SPECT-Bilddatensätze unter SPM

Zur Ko-Registrierung und Glättung wurden die skalierten und auf den modifizierten I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz ausgerichteten (Registrierung) Bilddatensätze von Kontroll-, ET- und Parkinson-Patienten in SPM transferiert.

Der automatische Ko-Registrierungs-Algorithmus (Ashburner 1997, Friston 1997) der SPM-Software umfasst mehrere Stufen und beschreibt die Angleichung funktioneller SPECT- und struktureller MRT-Bilddaten in einem gemeinsamen Raum, was als obligate Voraussetzung zur anatomischen Lokalisation etwaiger DAT-Verluste beim Vergleich zweier Patientenkollektive gilt.

Dementsprechend wurde der aus den Bilddatensätzen der zehn Kontrollpatienten selbst erzeugte I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz im ersten Schritt auf den in

SPM hinterlegten, hochauflösenden T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz ausgerichtet. Mit Hilfe der dabei ermittelten Transformationsparameter war es der Software im weiteren Verlauf möglich, die SPECT-Aufnahmen von Kontroll-, ET- sowie Parkinson-Patienten problemlos und schnell mit dem hinterlegten T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz zu ko-registrieren.

Zur auflösungsadaptierten Glättung („Smoothing“) der Bilddaten wurde ein Gauß-Filter (FWHM = 10 mm) verwendet (Colloby 2004b, Friston 1997). Das allgemeine Funktionsprinzip dieses Filters besteht in der Verrechnung von Signalintensitäten eines Voxels mit denen räumlich benachbarter Voxel, wobei die zugehörige Glättungsfunktion des Filters einer Gauß-Funktion entspricht.

3.5.4 Vergleiche der DAT-Dichte zwischen Patientenkollektiven mittels SPM

Das zur statistischen Analyse mittels SPM (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) benötigte „Studiendesign“ musste in der sogenannten Design-Matrix festgelegt werden. Ein wichtiger Arbeitsschritt bestand dabei in der Auswahl eines geeigneten statistischen Modells. Daneben mussten geeignete Kontrastvektoren definiert werden, um die jeweils zu vergleichenden Patientenkollektive abbilden zu können. Im Rahmen dessen wurde derjenigen Patientengruppe, innerhalb derer kein Verlust von Dopamin-Transportern zu erwarten war, der kontrastgewichtende Vektor 1 zugeordnet. Der komplementären Patientengruppe wurde umgekehrt der kontrastgewichtende Vektor -1 zugeteilt.

Entsprechend dieses Vorgehens wurden folgende SPM-Gruppenvergleiche zur Analyse etwaiger Unterschiede in der Biodistribution des Tracers durchgeführt:

1. KK vs. ET
2. NPD (Non Parkinson's Disease \triangleq KK + ET) vs. ART bzw. NPD vs. ART*
3. NPD vs. MT bzw. NPD vs. MT*
4. NPD vs. TDT bzw. NPD vs. TDT*
5. NPD vs. PD (Parkinson's Disease \triangleq ART + MT + TDT) bzw. NPD vs. PD*
6. TDT vs. ART bzw. TDT* vs. ART*
7. MT vs. ART bzw. MT* vs. ART*
8. TDT vs. MT bzw. TDT* vs. MT*

Erklärung:

Die Parkinson-Subkollektive, die mit einem Asterisk (*) versehen sind, berücksichtigen lediglich Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 2 Jahren.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels der Programmpakete SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), MedCalc (Mariakerke, Belgien) und SPM (Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Nachdem der Kolmogorow-Smirnow-Test die Normalverteilung der erhobenen Daten innerhalb der einzelnen Patientenkollektive bestätigte, konnten für alle Analysen sowohl parametrische als auch nicht-parametrische Tests angewandt werden, wobei Signifikanzniveaus (p-Werte) unter 0,05 als signifikant angesehen wurden.

3.6.1 Deskriptive Analysen und statistische Testverfahren

Mit Hilfe von SPSS war es neben der Berechnung einfacher deskriptiver Statistiken, wie dem Mittelwert (MW) und der Standardabweichung (SD), möglich, verschiedene statistische Tests, wie den Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene bzw. den Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben, durchzuführen. Durch eine der jeweils zu beantwortenden wissenschaftlichen Fragestellung angepassten statistischen Testauswahl konnten die im Rahmen der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels BRASS gemessenen „specific binding ratios“ (SBRs) und relativen Anreicherungsintensitäten (rAIs) der in die Arbeit eingeschlossenen Patienten entsprechend der vorgenommenen Einteilung gruppenweise verglichen und auf signifikante Unterschiede hin geprüft werden. Dabei ist anzumerken, dass sich die Referenzgruppe aus den neun Patienten mit Essentiellem Tremor und den zehn Kontrollpatienten zusammensetzte.

Entsprechende Gruppenvergleiche mit mehr als zwei Patientenkollektiven wurden unter Anwendung einer Oneway-ANOVA mit anschließender Post-hoc-Analyse ausgewertet.

Daneben war es mit SPSS möglich, Korrelationsanalysen zwischen verschiedenen Subscores der motorischen UPDRS-Skala (z.B. Ruhetremor, Haltetremor, Rigidity, Hypokinese und posturale Instabilität) und den „specific binding ratios“ (SBRs) der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina der an Morbus Parkinson erkrankten Patienten durchzuführen. Zur Erfassung etwaiger Korrelationen wurde der Rangkorrelationskoeffizient (r_s) nach Spearman berechnet. Der Grund für die Anwendung dieses nicht-parametrischen Tests lag in der Tatsache begründet,

dass die Antwortmöglichkeiten des UPDRS-Tests ordinalskalierte Merkmale enthielten.

In Anlehnung an das von Landis und Koch entwickelte Schema zur Darstellung der Interrater-Reliabilität wurden die nach Spearman berechneten Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) zusätzlich wie folgt charakterisiert (Landis 1977):

$r_s < 0$ = Schlechte Korrelation

$r_s (0,00 - 0,2)$ = Geringe Korrelation

$r_s (0,21 - 0,4)$ = Ausreichende Korrelation

$r_s (0,41 - 0,6)$ = Mäßige Korrelation

$r_s (0,61 - 0,8)$ = Gute Korrelation

$r_s (0,81 - 1,0)$ = Sehr gute Korrelation

3.6.2 ROC-Kurven-Analysen

Prinzipiell werden ROC-Kurven-Analysen (Receiver-Operating-Characteristic-Curve-Analysis) zur Beurteilung der Treffsicherheit eines diagnostischen Testverfahrens durchgeführt. Dementsprechend war es mit deren Hilfe möglich, die diagnostische Leistungsfähigkeit des kommerziellen mit der des eigenen Referenzdatensatzes zu vergleichen. Darüber hinaus konnte anhand entsprechender ROC-Kurven-Analysen über die Notwendigkeit einer manuellen Ausrichtung der SPECT-Aufnahmen vor Beginn der automatischen Quantifizierung mittels BRASS entschieden werden. Ein weiteres Einsatzgebiet dieser statistischen Methodik galt der Klärung der Frage, welche Maße („specific binding ratios“ (SBRs) bzw. relative Anreicherungsintensitäten (rAIs)) und Parameter (Wert im zur klinischen Symptomatik kontralateral gelegenen Putamen bzw. Wert mit minimaler Anreicherung im ipsi- und kontralateralen Putamen) der DAT-Dichte in der klinischen Routine zur Beurteilung dopaminerger Defizite in SPECT-Bildern am besten geeignet sind.

Zur Analyse der ROC-Kurven dienten die Flächen unter den Kurven (AUCs), die daraus abgeleiteten Schwellwerte sowie die daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten samt zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI). Die jeweiligen Schwellwerte wurden in den entsprechenden Wertetabellen an der Stelle, an der Sensitivität und 1-Spezifität gleich groß waren, abgelesen. Mit ihrer Hilfe war es möglich, die Sensitivitäten und Spezifitäten der jeweiligen Testparameter anhand von Vierfeldertafeln zu errechnen. Die unteren und oberen Grenzwerte der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden nach Newcombe und Wilson mittels eines Online-

Kalkulators (<http://faculty.vassar.edu/lowry/prop1.html>) berechnet (Newcombe 1998, Wilson 1927).

Mit Hilfe einer speziellen Software (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) konnten die Flächen zweier ROC-Kurven anhand statistischer Testverfahren miteinander verglichen und unter Zuhilfenahme des De-Long-Algorithmus auf signifikante Unterschiede hin bewertet werden (DeLong 1988).

3.6.3 SPM-Statistik

Für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten SPM-Gruppenvergleiche zur Lokalisation regionaler Dopamin-Transporter-Verluste wurde ein t-Test für unverbundene Stichproben („Compare Populations 1 scan / subject“) verwendet, dessen Berechnung auf der Anwendung des „Generalisierten Linearen Modells“ (GLM) beruht. Die Software vergleicht dabei jeweils zwei ausgewählte Patientenkollektive voxelweise miteinander (Friston 1997, Friston 1995). Die Resultate der Analysen werden in Form einer statistischen t-Karte (t-Volumen) gespeichert (Friston 1997).

Unter Berücksichtigung zuvor festgelegter Wahrscheinlichkeitsniveaus, bestehend aus „Corrected Height Threshold“ (p-value) und „Extent Threshold“ (Clustergrößen), wurden die Ergebnisse der t-Statistik von SPM graphisch und tabellarisch dargestellt. Bei der graphischen Präsentation etwaiger DAT-Verluste wurden entsprechend signifikante Cluster bzw. Voxel als Projektionen der maximalen Intensität (MIP) auf ein Referenzgehirn in radiologischer Konvention der Bildorientierung („rechts im Bild ist links im Patienten“) ausgegeben. Die tabellarische Darstellung beinhaltete für jeden identifizierten Unterschied die Angabe der zugehörigen Koordinaten im stereotaktischen Raum, der ermittelten p-, t- und z-Werte sowie Angaben über die jeweiligen Clustergrößen.

Prinzipiell wurde bei allen SPM-Gruppenvergleichen zunächst ein „Corrected Height Threshold“ von $p = 0,001$ und ein „Extent Threshold“ von 185 Voxeln verwendet, um eine anatomisch möglichst genau lokalisierte Detektion etwaiger DAT-Verluste zu erreichen und mögliche Artefakte durch zu kleine Clustergrößen unterdrücken zu können.

Die im Rahmen der SPM-Analysen verwendete minimale Clustergröße („Extent Threshold“) von 185 Voxeln wurde wie folgt berechnet:

- Gegeben: 1. Halbwertsbreite (FWHM) der rekonstruierten SPECT-Bilddaten = 10 mm
2. Voxelgröße des selbst konstruierten I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes = 2 mm Kantenlänge

Nach Glättung der rekonstruierten SPECT-Bilddatensätze mit einem Filter einer Halbwertsbreite (FWHM) von 10 mm kann unter Berücksichtigung der „Gaußschen Fehlerfortpflanzung“ (Wurzel der Fehlerquadrate) von einer effektiven Halbwertsbreite (FWHM) von ca. 14 mm ausgegangen werden:

(Rechenweg: $\sqrt{(10\text{mm})^2 + (10\text{mm})^2} \sim 14 \text{ mm}$).

Die effektive Halbwertsbreite entspricht also bei einer Voxel-Kantenlänge des Referenzdatensatzes von 2 mm in den geglätteten SPECT-Bildern 7 Voxeln.

Wegen der Dreidimensionalität der SPECT-Aufnahmen nimmt man an, dass ein detektierbares Cluster mindestens die Größe einer Kugel mit einem Durchmesser der effektiven Halbwertsbreite hat ($d = 14 \text{ mm} \triangleq 7 \text{ Voxel}$). Anhand dieses Volumens einer Kugel berechnet man, wieviele Voxel pro Cluster mindestens notwendig sind, um mit ausreichender statistischer Sicherheit eine anatomisch möglichst genau lokalisierte Detektion etwaiger DAT-Verluste zu erreichen und mögliche Artefakte durch zu kleine Clustergrößen unterdrücken zu können. Aus geometrischen Überlegungen ergeben sich 185 Voxel:

(Rechenweg: $V = \frac{\pi}{6} * d^3 = \frac{\pi}{6} * 7^3 \approx 185 \text{ Voxel}$).

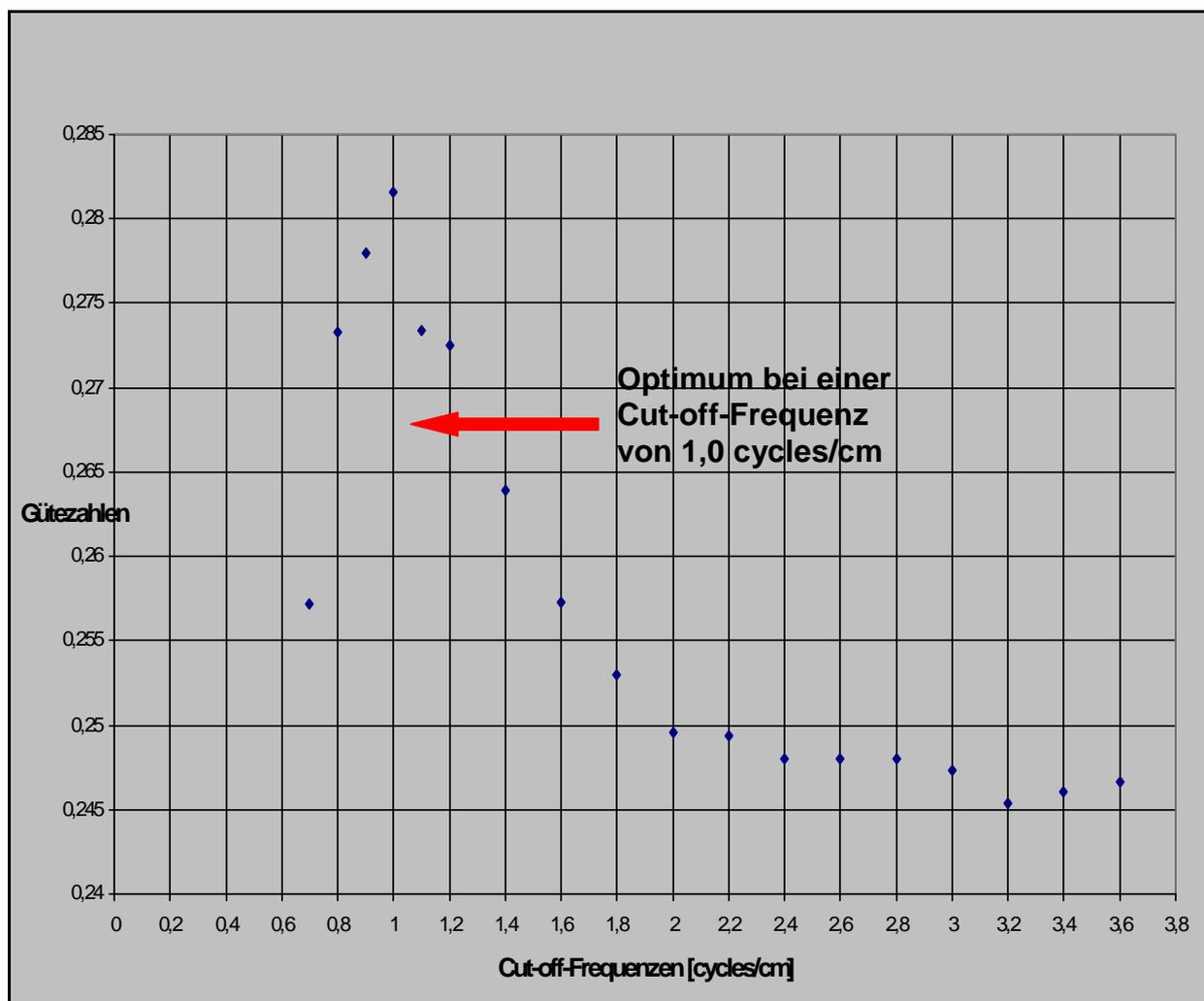
Konnten mit dieser Einstellung keine Unterschiede in der Dopamin-Transporter-Verteilung zwischen den zu vergleichenden Patientenkollektiven detektiert werden, wurde eine sensitivere Konfiguration gewählt. Dies gelang, indem der „Corrected Height Threshold“ sukzessive auf $p = 0,05$ erhöht und jede Clustergröße in die statistische Auswertung miteingeschlossen wurde („Extent Threshold“ = 0).

4 Ergebnisse

4.1 Optimale Bildrekonstruktionsparameter

Bei der Suche nach den optimalen hard- und softwarespezifischen Filtereinstellungen zur postrekonstruktiven Bildbearbeitung zeigte sich bei der visuellen Begutachtung der rekonstruierten SPECT-Bilder, dass bei einem 3D-Low-Pass-Butterworth-Filter vierter Ordnung ein guter Kompromiss zwischen Glättung und Rauschverhalten erzielt werden konnte. Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen zur Bestimmung der für diesen Filter optimalen Filterfrequenz (Cut-off-Frequenz) werden in Abbildung 9 durch die graphische Darstellung der untersuchten Filterfrequenzen und ihrer jeweils zugehörigen Gütezahlen (FOM) präsentiert.

Abbildung 9: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen verschiedenen Cut-off-Frequenzen eines 3D-Low-Pass-Butterworth-Filters vierter Ordnung und ihren jeweils zugehörigen Gütezahlen (FOM).



Wie der Grafik zu entnehmen ist, steigen die berechneten Gütezahlen zunächst bis zu einem Höchstwert von 0,282 bei einer zugehörigen Cut-off-Frequenz von 1,0 cycles/cm an, bevor sie schließlich nach Erreichen des Maximums mit größer werdenden Cut-off-Frequenzen kontinuierlich auf Werte zwischen 0,245 und 0,25 abfallen.

4.2 Ergebnisse der BRASS-Auswertungen

4.2.1 Wahl des Referenzdatensatzes

4.2.1.1 Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Einfluss des kommerziellen bzw. eigenen Referenzdatensatzes

Tabelle 7 zeigt die spezifischen Bindungsverhältnisse in Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn entweder das kommerzielle oder das eigene Template als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze mittels BRASS verwendet wurde.

Ganz allgemein konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Wahl eines bestimmten Referenzdatensatzes die Kontrollpatienten keine Beeinträchtigung der striatalen DAT-Dichte aufwiesen.

Bei den an Essentiellem Tremor (ET) erkrankten Patienten war visuell ebenfalls kein Dopamin-Transporter-Defizit feststellbar. Lediglich entsprechende Gruppenvergleiche mit dem Kontrollkollektiv zeigten geringe, jedoch statistisch nicht signifikante striatale DAT-Verluste der ET-Patienten, unabhängig von der Wahl des Templates.

Demgegenüber konnten bei allen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zum Kontrollkollektiv deutliche Dopamin-Transporter-Defizite innerhalb der Stammganglien nachgewiesen werden.

Hinsichtlich des Einflusses der untersuchten Referenzdatensätze auf die Ergebnisse der semiquantitativen SPECT-Analyse zeigen die in Tabelle 7 dargestellten Daten, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den SBRs vergleichbarer striataler Strukturen für die Anwendung der beiden verschiedenen Templates als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung von SPECT-Aufnahmen mittels BRASS gefunden werden konnten (Wilcoxon-Rangsummen-Tests für verbundene Stichproben, alle $p > 0,19$ bei allen Tests).

Zusammenfassend kann man festhalten, dass bei Betrachtung aller klinischen Patientenkollektive kein signifikanter Einfluss des verwendeten Referenzdatensatzes auf die mittels BRASS gemessenen SBRs zu beobachten war.

Tabelle 7: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in Stammganglien bei verschiedenen Patientengruppen, wenn das kommerzielle bzw. das eigene Template als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze mittels BRASS verwendet wurde.

		Kontrollkollektiv (n = 10)		Essentieller Tremor (n = 9)		Parkinson-Syndrom (n = 68)	
		kommerzielles Template	eigenes Template	kommerzielles Template	eigenes Template	kommerzielles Template	eigenes Template
Striatum	Kontralateral	1,79 ± 0,24	1,78 ± 0,23	1,69 ± 0,25	1,70 ± 0,23	1,07 ± 0,44	1,07 ± 0,46
	Ipsilateral	1,84 ± 0,28	1,85 ± 0,26	1,76 ± 0,24	1,75 ± 0,23	1,18 ± 0,42	1,17 ± 0,43
Putamen	Kontralateral	1,82 ± 0,23	1,80 ± 0,26	1,68 ± 0,26	1,67 ± 0,21	0,99 ± 0,46	0,98 ± 0,49
	Ipsilateral	1,84 ± 0,26	1,85 ± 0,28	1,68 ± 0,22	1,68 ± 0,23	1,07 ± 0,43	1,06 ± 0,46
	Minimum	1,77 ± 0,22	1,76 ± 0,25	1,62 ± 0,24	1,64 ± 0,20	0,96 ± 0,45	0,95 ± 0,47
Nucleus caudatus	Kontralateral	1,76 ± 0,28	1,79 ± 0,23	1,71 ± 0,23	1,75 ± 0,30	1,18 ± 0,42	1,19 ± 0,45
	Ipsilateral	1,85 ± 0,32	1,86 ± 0,27	1,86 ± 0,30	1,84 ± 0,27	1,33 ± 0,42	1,32 ± 0,41

Die Tabelle beschreibt die SBRs durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD).

4.2.1.2 Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels kommerziellem bzw. eigenem Referenzdatensatz

Zur Bewertung dieser speziellen Fragestellung wurden ROC-Kurven-Analysen verwendet. Die Berechnungsgrundlage dafür bildeten die unter Verwendung des jeweiligen Templates (kommerzieller bzw. eigener Referenzdatensatz) in den ipsi- und kontralateralen Stammganglien der vollautomatisch registrierten SPECT-Aufnahmen gemessenen SBRs sowie die Zuordnung zur klinischen Diagnose. Die ROC-Kurven, welche gleiche striatale Strukturen repräsentierten, wurden im Hinblick auf die Qualitätsbewertung beider Referenzdatensätze paarweise einander gegenübergestellt.

Tabelle 8 zeigt eine Gesamtübersicht über die ermittelten Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) als Maß für die diagnostische Treffsicherheit sowie zugehörige Schwellwerte, Sensitivitäten und Spezifitäten.

In Abbildung 10 sind exemplarisch die beiden ROC-Kurven dargestellt, welche die spezifischen Bindungsverhältnisse der jeweils zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina widerspiegeln.

Letztendlich zeigen Tabelle 8 sowie exemplarisch Abbildung 10, dass die für beide Templates erhobenen Daten für vergleichbare Stammganglien hinsichtlich des Verlaufs und der Flächen unter den ROC-Kurven, der Schwellwerte sowie der Sensitivitäten und Spezifitäten innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle weitestgehend identisch sind. Darüber hinaus konnten mit Hilfe des DeLong-Algorithmus zum Vergleich von Flächen unter ROC-Kurven keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Referenzdatensätzen gefunden werden, wenn die AUCs der jeweils korrespondierenden Stammganglien miteinander verglichen wurden (DeLong, $p > 0,21$ bei allen Tests).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die beiden untersuchten Referenzdatensätze im Rahmen der semiquantitativen SPECT-Analyse zu im Wesentlichen gleichen diagnostischen Ergebnissen führen.

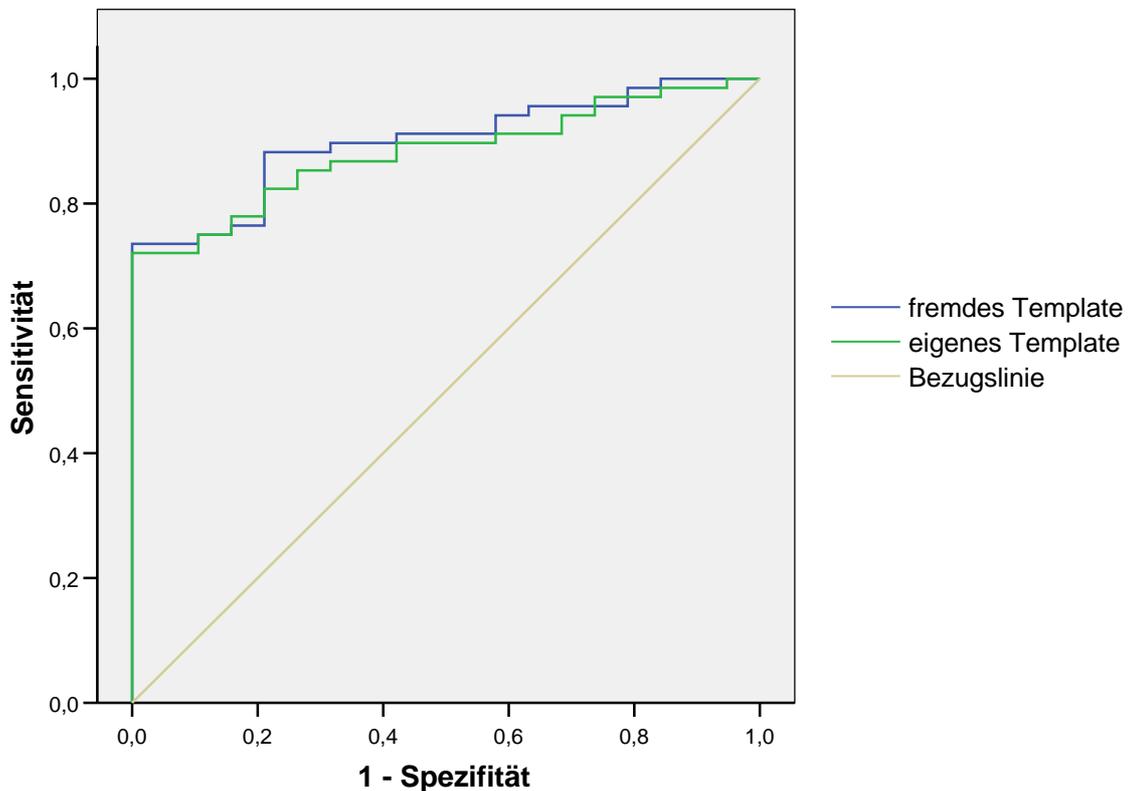
Demzufolge kann ein Template, das an einer anderen Gamma-Kamera gewonnen wurde, durchaus zur Registrierung und Quantifizierung von SPECT-Aufnahmen verwendet werden. Konkrete Schwellwerte können dabei jedoch differieren.

Tabelle 8: Diagnostische Trennschärfe der beiden untersuchten Templates (kommerzielles bzw. eigenes Template) in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.

		AUCs		Schwellwerte der ROC-Kurven		Sensitivität		Spezifität	
		kommerzielles Template	eigenes Template	kommerzielles Template	eigenes Template	kommerzielles Template	eigenes Template	kommerzielles Template	eigenes Template
Striatum	Kontralateral	0,88 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,53	1,58	78% [66 - 87%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Ipsilateral	0,89 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,54	1,58	77% [64 - 86%]	78% [66 - 87%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
Putamen	Kontralateral	0,90 ± 0,03	0,88 ± 0,04	1,50	1,53	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Ipsilateral	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,04	1,54	1,58	84% [73 - 91%]	79% [68 - 88%]	84% [60 - 96%]	79% [54 - 93%]
	Minimum	0,90 ± 0,03	0,89 ± 0,03	1,48	1,52	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
Nucleus caudatus	Kontralateral	0,86 ± 0,04	0,86 ± 0,04	1,48	1,51	75% [63 - 84%]	74% [61 - 83%]	74% [49 - 90%]	74% [49 - 90%]
	Ipsilateral	0,84 ± 0,05	0,86 ± 0,04	1,54	1,62	74% [61 - 83%]	78% [66 - 87%]	74% [49 - 90%]	79% [54 - 93%]

Die Tabelle stellt die Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardfehler (SEM) dar. Sensitivität und Spezifität werden prozentual mit Angabe des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls [95%-KI] aufgelistet.

Abbildung 10: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand des kommerziellen (fremden) bzw. des eigenen Referenzdatensatzes (Template), exemplarisch dargestellt für die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina, die unter Verwendung des jeweiligen Templates als Merkmale



4.2.2 Einfluss einer supervidierten SPECT-Registrierung

4.2.2.1 Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Einfluss der vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung

Die zuvor in Kapitel 4.2.1.1 durchgeführten Auswertungen wurden hier in ähnlicher Weise wiederholt, wobei der eigentlichen Registrierung der SPECT-Aufnahmen mit dem eigenen BRASS-Referenzdatensatz eine supervidierte (manuelle) Ausrichtung vorausging.

Tabelle 9 zeigt die resultierenden SBRs in striatalen Hirnregionen bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn die Bilddatensätze vollautomatisch bzw. supervidiert registriert und quantifiziert wurden.

Tabelle 9: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn der eigene BRASS-Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze verwendet wurde.

		Kontrollkollektiv (n = 10)		Essentieller Tremor (n = 9)		Parkinson-Syndrom (n = 68)	
		vollautomatische Registrierung	supervidierte Registrierung	vollautomatische Registrierung	supervidierte Registrierung	vollautomatische Registrierung	supervidierte Registrierung
Striatum	Kontralateral	1,78 ± 0,23	1,83 ± 0,23	1,70 ± 0,23	1,71 ± 0,24	1,07 ± 0,46	1,10 ± 0,46
	Ipsilateral	1,85 ± 0,26	1,90 ± 0,26	1,75 ± 0,23	1,78 ± 0,22	1,17 ± 0,43	1,21 ± 0,42
Putamen	Kontralateral	1,78 ± 0,26	1,79 ± 0,23	1,67 ± 0,21	1,68 ± 0,26	0,98 ± 0,49	1,00 ± 0,49
	Ipsilateral	1,85 ± 0,28	1,89 ± 0,27	1,68 ± 0,23	1,75 ± 0,21	1,06 ± 0,46	1,10 ± 0,46
	Minimum	1,76 ± 0,25	1,79 ± 0,23	1,64 ± 0,20	1,66 ± 0,26	0,95 ± 0,47	0,98 ± 0,48
Nucleus caudatus	Kontralateral	1,79 ± 0,23	1,88 ± 0,25	1,75 ± 0,30	1,77 ± 0,25	1,19 ± 0,45	1,22 ± 0,45
	Ipsilateral	1,86 ± 0,27	1,91 ± 0,27	1,84 ± 0,27	1,85 ± 0,30	1,32 ± 0,41	1,36 ± 0,43

Die Tabelle beschreibt die SBRs durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD).

Im Vergleich zur vollautomatischen Registrierung wiesen die spezifischen Bindungsverhältnisse (SBRs) nach supervidierter Registrierung minimal höhere Werte innerhalb der Stammganglien bei allen Patientengruppen auf (vergleiche Tabelle 9).

Aufgrund dieser zwar geringen, aber dennoch durchweg nachweisbaren Ergebnisvariabilität konnte nach stattgehabter SPECT-Analyse bei allen untersuchten Patientenkollektiven ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den SBRs der vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten und quantifizierten SPECT-Bilddatensätze nachgewiesen werden, wenn die „specific binding ratios“ jeweils korrespondierender striataler Strukturen einander gegenübergestellt wurden (Wilcoxon-Rangsummen-Tests für verbundene Stichproben, alle $p < 0,01$ bei allen Tests).

Unter Berücksichtigung dessen kann zusammenfassend festgehalten werden, dass die supervidierte (manuelle) Ausrichtung der SPECT-Aufnahmen vor Beginn der eigentlichen BRASS-Analyse einen, wenn auch geringen, Einfluss auf die gemessenen „specific binding ratios“ (SBRs) hat.

4.2.2.2 Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten Bilddaten

Angepasst an diese Fragestellung wurden die zuvor in Kapitel 4.2.1.2 vorgenommenen ROC-Analysen hier in ähnlicher Weise wiederholt, wobei zur Ermittlung der SBRs im Rahmen der BRASS-Analyse der eigene Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Bilddaten verwendet wurde.

Tabelle 10 zeigt eine Gesamtübersicht über die ermittelten Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) als Maß für die diagnostische Treffsicherheit sowie zugehörige Schwellwerte, Sensitivitäten und Spezifitäten.

In Abbildung 11 sind exemplarisch die beiden ROC-Kurven dargestellt, welche die spezifischen Bindungsverhältnisse der jeweils zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina widerspiegeln.

Letztendlich zeigen Tabelle 10 sowie exemplarisch Abbildung 11, dass die im Rahmen der vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung der SPECT-Bilddatensätze mittels BRASS erhobenen Daten für korrespondierende Stammganglien hinsichtlich des Verlaufs und der Flächen unter den ROC-Kurven, der Schwellwerte sowie der Sensitivitäten und Spezifitäten innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle weitestgehend identisch sind. Daneben konnten mit Hilfe des DeLong-Algorithmus

zum Vergleich von Flächen unter ROC-Kurven keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten Bilddatensätzen gefunden werden, wenn die AUCs der jeweils korrespondierenden Stammganglien miteinander verglichen wurden (DeLong, $p > 0,18$ bei allen Tests).

Zusammenfassend kann demnach festgehalten werden, dass sowohl vollautomatisch (nicht bearbeitete) als auch supervidiert (manuell vorausgerichtete) registrierte SPECT-Bilder im Rahmen der semiquantitativen BRASS-Analyse zu im Wesentlichen gleichen diagnostischen Ergebnissen führen.

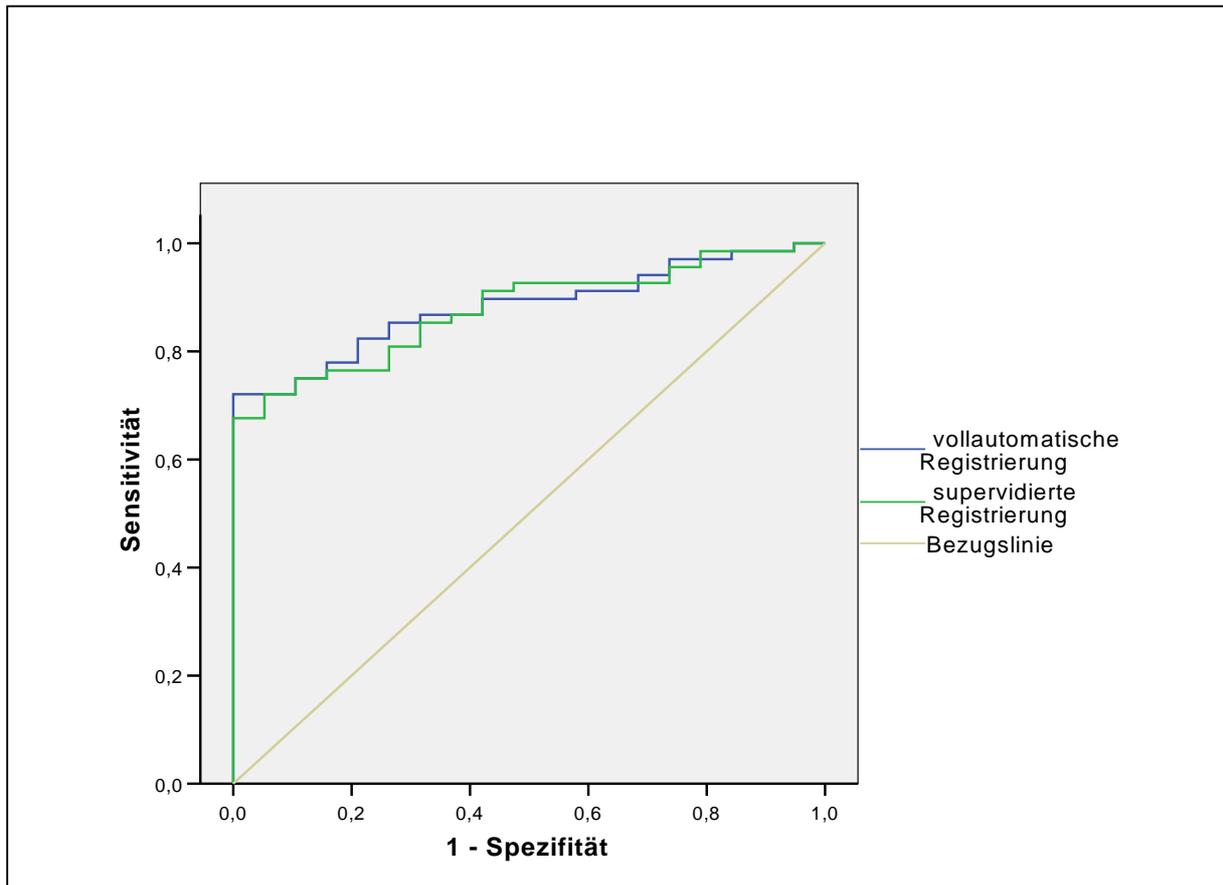
Demzufolge ist die vollautomatische Registrierung von SPECT-Bildern mittels BRASS ausreichend. Eine Supervision von Bilddaten ist nicht zwingend erforderlich, wobei beachtet werden muss, dass konkrete Schwellwerte geringfügig voneinander abweichen können.

Tabelle 10: Diagnostische Trennschärfe der vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten SPECT-Aufnahmen in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.

		AUCs		Schwellwerte der ROC-Kurven		Sensitivität		Spezifität	
		vollauto- matische Regis- trierung	super- vidierte Regis- trierung	vollauto- matische Regis- trierung	super- vidierte Regis- trierung	vollauto- matische Regis- trierung	super- vidierte Regis- trierung	vollauto- matische Regis- trierung	super- vidierte Regis- trierung
Striatum	Kontralateral	0,88 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,58	1,58	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Ipsilateral	0,88 ± 0,04	0,89 ± 0,04	1,58	1,59	78% [66 - 87%]	77% [64 - 86%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
Putamen	Kontralateral	0,88 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,53	1,51	79% [68 - 88%]	77% [64 - 86%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Ipsilateral	0,89 ± 0,04	0,89 ± 0,03	1,58	1,63	79% [68 - 88%]	78% [66 - 87%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Minimum	0,89 ± 0,03	0,89 ± 0,04	1,52	1,51	79% [68 - 88%]	78% [66 - 87%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
Nucleus caudatus	Kontralateral	0,86 ± 0,04	0,87 ± 0,04	1,51	1,55	74% [61 - 83%]	77% [64 - 86%]	74% [49 - 90%]	95% [72 - 100%]
	Ipsilateral	0,86 ± 0,04	0,84 ± 0,05	1,62	1,66	78% [66 - 87%]	74% [61 - 83%]	79% [54 - 93%]	74% [49 - 90%]

Die Tabelle stellt die Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardfehler (SEM) dar. Sensitivität und Spezifität werden prozentual mit Angabe des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls [95%-KI] aufgelistet.

Abbildung 11: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand vollautomatisch bzw. supervidiert registrierter SPECT-Bilddatensätze, exemplarisch dargestellt für die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.



4.2.3 Vergleich quantitativer Maße und Parameter der DAT-Dichte

4.2.3.1 Striatale DAT-Dichten bei verschiedenen Patientenkollektiven: Bewertung quantitativer Maße und Parameter der DAT-Dichte

Nachfolgend werden die Daten betrachtet, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze mittels BRASS erhoben wurden.

Als Maß für die DAT-Dichte kann man bei der Auswertung von FP-CIT-SPECT-Bildern sowohl das **spezifische Bindungsverhältnis (SBR)** als auch die **relative Anreicherungsintensität (rAI)** heranziehen. Da bei der Parkinson-Diagnostik striatale DAT-Verluste bedeutsam sind, kann man sowohl die **minimale Anreicherung im rechten bzw. linken Putamen** (als Hinweis auf den stärksten DAT-Verlust) als

auch die Anreicherung im **zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamen** als Parameter der DAT-Dichte betrachten.

Dementsprechend sind in Tabelle 9 die spezifischen Bindungsverhältnisse (SBRs) und in Tabelle 11 die relativen Anreicherungsintensitäten (rAls) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven zusammengetragen.

Tabelle 11: Relative Anreicherungsintensitäten (rAls) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientengruppen, wenn zur Ermittlung der rAls der eigene Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen verwendet wurden.

			Kontrollkollektiv (n = 10)	Essentieller Tremor (n = 9)	Parkinson-Syndrom (n = 68)
Relative Anreicherungsintensitäten	Putamen	Kontralateral	1,02 ± 0,09	0,98 ± 0,08	0,72 ± 0,18
		Ipsilateral	1,02 ± 0,10	0,96 ± 0,08	0,74 ± 0,16
		Minimum	1,00 ± 0,09	0,95 ± 0,07	0,71 ± 0,17
	Nucleus caudatus	Kontralateral	0,94 ± 0,08	0,92 ± 0,10	0,73 ± 0,15
		Ipsilateral	0,95 ± 0,09	0,94 ± 0,09	0,78 ± 0,14

Die Tabelle beschreibt die rAls durch die Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD).

Die in Tabelle 11 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die relativen Anreicherungsintensitäten (rAls) der an Essentiellem Tremor (ET) erkrankten Patienten lediglich minimal niedriger als diejenigen der Kontrollpatienten sind. Demgegenüber weisen Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zum Kontrollkollektiv durchweg deutlich niedrigere rAls in allen striatalen Kerngebieten auf.

Gleiches gilt, wenn man die spezifischen Bindungsverhältnisse (SBRs) der ET- bzw. Parkinson-Patienten denjenigen des Kontrollkollektivs gegenüberstellt (vergleiche Tabelle 9).

Daneben fällt auf, dass die SBRs bzw. rAls der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina gegenüber den SBRs bzw. rAls mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina bei allen Patientenkollektiven lediglich geringfügig höher sind (vergleiche Tabelle 9 und 11).

4.2.3.2 Vergleich der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels unterschiedlicher Maße und Parameter der DAT-Dichte

Zur Evaluation der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse unter Berücksichtigung von „specific binding ratios“ bzw. relativen Anreicherungsintensitäten als mögliche Maße bzw. Parameter der DAT-Dichte wurden entsprechende ROC-Kurven analysiert. Tabelle 12 zeigt eine Gesamtübersicht über die ermittelten Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) als Maß für die diagnostische Treffsicherheit sowie zugehörige Schwellwerte, Sensitivitäten und Spezifitäten. In Abbildung 12 sind exemplarisch die beiden ROC-Kurven dargestellt, welche die SBRs bzw. rAls der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina widerspiegeln.

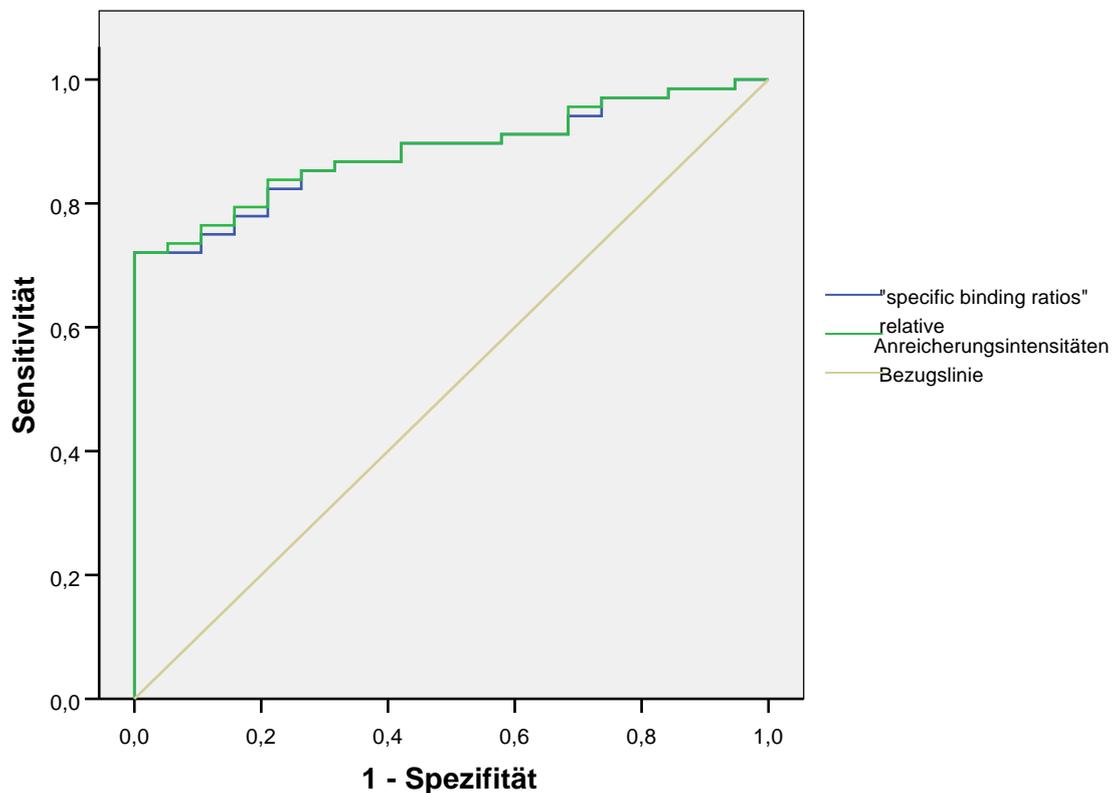
Um eine Aussage über die diagnostische Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse unter Berücksichtigung unterschiedlicher „specific binding ratios“ als mögliche Parameter der DAT-Dichte treffen zu können, sind in Abbildung 13 beispielhaft die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina den SBRs mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina in Form entsprechender ROC-Kurven gegenübergestellt.

Tabelle 12: Diagnostische Trennschärfe der „specific binding ratios“ (SBRs) bzw. der relativen Anreicherungsintensitäten (rAIs) in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-/rAI-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.

		AUCs		Schwellwerte der ROC-Kurven		Sensitivität		Spezifität	
		SBR	rAI	SBR	rAI	SBR	rAI	SBR	rAI
Putamen	Kontralateral	0,88 ± 0,04	0,89 ± 0,04	1,53	0,92	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Ipsilateral	0,89 ± 0,04	0,88 ± 0,04	1,58	0,93	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
	Minimum	0,89 ± 0,03	0,89 ± 0,03	1,52	0,91	79% [68 - 88%]	79% [68 - 88%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]
Nucleus caudatus	Kontralateral	0,86 ± 0,04	0,87 ± 0,04	1,51	0,84	74% [61 - 83%]	74% [61 - 83%]	74% [49 - 90%]	74% [49 - 90%]
	Ipsilateral	0,86 ± 0,04	0,85 ± 0,04	1,62	0,87	78% [66 - 87%]	78% [66 - 87%]	79% [54 - 93%]	79% [54 - 93%]

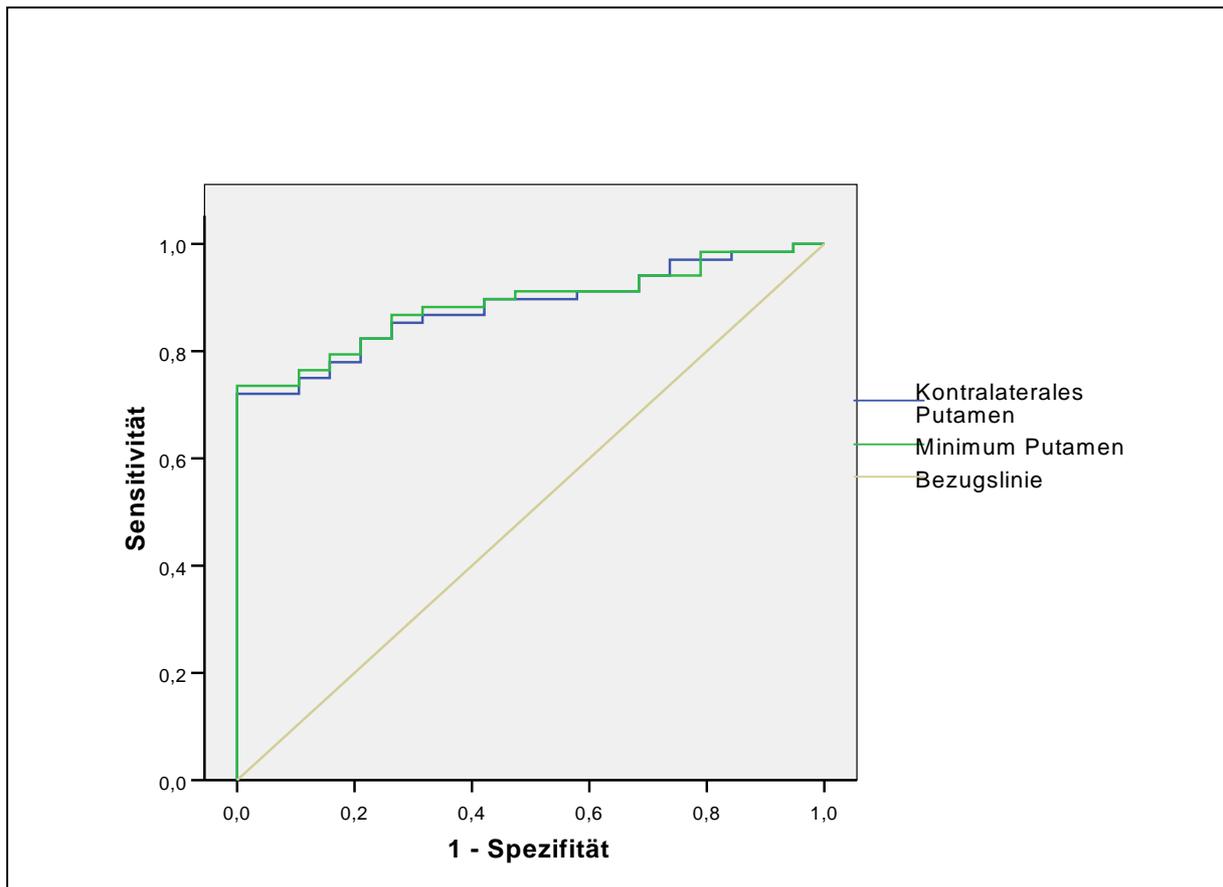
Die Tabelle stellt die Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs) durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardfehler (SEM) dar. Sensitivität und Spezifität werden prozentual mit Angabe des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls [95%-KI] aufgelistet.

Abbildung 12: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand von „specific binding ratios“ (SBRs) bzw. relativen Anreicherungsintensitäten (rAIs) als mögliche Maße der DAT-Dichte, exemplarisch dargestellt für die SBRs



Insgesamt veranschaulichen Tabelle 12 sowie exemplarisch Abbildung 12, dass „specific binding ratios“ (SBRs) und relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) als mögliche Maße der DAT-Dichte bei vergleichbaren Stammganglien hinsichtlich des Verlaufs und der Flächen unter den ROC-Kurven sowie der Sensitivitäten und Spezifitäten innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle weitestgehend identisch sind. Diese Beobachtungen wurden durch statistische Analysen zum Vergleich von Flächen unter ROC-Kurven (DeLong-Algorithmus) bekräftigt, nachdem keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Maßen der DAT-Dichte (SBRs vs. rAIs) nachgewiesen werden konnten, wenn die AUCs der jeweils korrespondierenden Stammganglien miteinander verglichen wurden.

Abbildung 13: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand unterschiedlicher „specific binding ratios“ (SBRs) als mögliche Parameter der DAT-Dichte, exemplarisch dargestellt für die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina bzw. die SBRs mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.



Die in Tabelle 12 aufgelisteten Daten sowie die in Abbildung 13 dargestellte Grafik zeigen, dass hinsichtlich des Verlaufs und der Flächen unter den ROC-Kurven, der Schwellwerte sowie der Sensitivitäten und Spezifitäten innerhalb der 95%-Konfidenzintervalle weitestgehend identische Werte zwischen den SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina und den SBRs mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina als mögliche Parameter der DAT-Dichte zu finden sind. Mit Hilfe des DeLong-Algorithmus zum Vergleich von Flächen unter ROC-Kurven konnten auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Parametern der DAT-Dichte (SBRs der zur Klinik kontralateral gelegenen Putamina vs. SBRs mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina) gefunden werden, wenn die entsprechenden AUCs miteinander verglichen wurden (DeLong, $p > 0,48$).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl die unterschiedlichen **Maße (SBRs bzw. rAIs)** als auch die unterschiedlichen **Parameter der DAT-Dichte (Wert des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamens bzw. Wert für minimale Anreicherung im ipsi- und kontralateralen Putamen)** zu im Wesentlichen **gleichen Ergebnissen** führen.

Demzufolge können bei gleicher diagnostischer Aussagekraft sowohl „**specific binding ratios**“ (SBRs) als auch **relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) zur Beurteilung dopaminerger Defizite** in SPECT-Bildern **verwendet** werden.

Bei der Entscheidung zur Verwendung von „specific binding ratios“ können bei ebenfalls gleicher diagnostischer Wertigkeit sowohl die Werte der zur Klinik kontralateral gelegenen Putamina als auch die Werte mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina zur quantitativen Darstellung von DAT-Verlusten in Bild Datensätzen genutzt werden. Konkrete Schwellwerte für SBRs und rAIs können jedoch aufgrund der beschriebenen statistisch signifikanten Differenzen voneinander abweichen.

4.2.4 Quantitative Analyse der striatalen DAT-Dichte bei den verschiedenen Patientenkollektiven

Zur quantitativen Analyse der Dopamin-Transporter-Dichte in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven wurden die Bilddatensätze, entsprechend den bisher gewonnen Erkenntnissen dieser Arbeit, mittels BRASS analysiert, wobei der eigene kameraspezifische Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Bilder verwendet wurde. Die dabei gemessenen spezifischen Bindungsverhältnisse (SBRs) sind Tabelle 13 sowie Abbildung 14 zu entnehmen.

Gruppenübergreifende sowie gruppeninterne Analysen der striatalen DAT-Dichte ergaben folgende Erkenntnisse:

Gegenüber dem Kontrollkollektiv (KK) zeigte die statistische Auswertung bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten (PD) eine signifikant niedrigere Tracer-Anreicherung in allen striatalen Kerngebieten (Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben: $p < 0,001$ bei allen Tests).

Demgegenüber fanden sich zwischen den Patienten des Kontrollkollektivs und den an Essentiellem Tremor (ET) erkrankten Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der I-123-FP-CIT-Anreicherung innerhalb der Stammganglien, wenn

jeweils korrespondierende striatale Kerngebiete miteinander verglichen wurden ($p > 0,40$ bei allen Tests).

Weiterführende Gruppenvergleiche ergaben, dass Parkinson-Patienten mit vornehmlicher Tremor-Symptomatik (TDT) gegenüber denjenigen mit akinetisch-rigider und Misch-Symptomatik (ART u. MT) in den zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Striata (Nuclei caudati und Putamina) eine signifikant höhere I-123-FP-CIT-Aufnahme aufwiesen (einfaktorielle ANOVA mit anschließender Post-hoc-Analyse: Nuclei caudati: $p < 0,007$, $F = 7,21$; Putamina: $p < 0,001$, $F = 12,39$). Die in Analogie hierzu durchgeführte statistische Analyse der SBRs der ipsilateral gelegenen Striata ergab ähnliche Ergebnisse. Auch hier war bei Patienten vom Tremor-Dominanz-Typ (TDT) eine signifikant höhere Tracer-Aufnahme im Vergleich zu Patienten vom akinetisch-rigiden und Misch-Typ (ART u. MT) zu verzeichnen (einfaktorielle ANOVA mit anschließender Post-hoc-Analyse: Nuclei caudati: $p < 0,007$, $F = 6,91$; Putamina: $p < 0,001$, $F = 11,91$).

Ein weiterer gruppenübergreifender Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben, der die SBRs der ipsi- sowie kontralateral gelegenen Nuclei caudati und Putamina der Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART) den jeweils korrespondierenden Kerngebieten der Patienten mit Misch-Symptomatik (MT) gegenüberstellte, fand in den miteinander verglichenen Hirnarealen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten I-123-FP-CIT-Anreicherung ($p > 0,51$ bei allen Tests).

Gruppeninterne Vergleiche, bei denen die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Nuclei caudati und Putamina mit den jeweils korrespondierenden SBRs der ipsilateral gelegenen Kerngebiete verglichen wurden, zeigten bei Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden, Misch- und Tremor-Dominanz-Typ eine signifikant niedrigere Tracer-Anreicherung in den kontralateralen Stammganglien, insbesondere den Putamina (Wilcoxon-Rangsummen-Tests für verbundene Stichproben: $p < 0,001$ bei allen Tests).

Daneben bestätigte ein weiterer Wilcoxon-Rangsummen-Test für verbundene Stichproben, was bereits in Tabelle 13 ersichtlich ist. Innerhalb der drei an Morbus Parkinson erkrankten Patientenkollektive (ART, MT und TDT) ist die Tracer-Anreicherung in den Putamina gegenüber derjenigen in den Nuclei caudati signifikant erniedrigt, unabhängig von der untersuchten Seite ($p < 0,01$ bei allen Tests).

Tabelle 13: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen.

		Kontrollkollektiv (n = 10)	Essentieller Tremor (n = 9)	Parkinson-Syndrom (n = 68)		
				ART (n = 25)	MT (n = 18)	TDT (n = 25)
Striatum	Kontralateral	1,78 ± 0,23	1,70 ± 0,23	0,92 ± 0,41	0,86 ± 0,32	1,36 ± 0,45
	Ipsilateral	1,85 ± 0,26	1,75 ± 0,23	1,03 ± 0,40	0,99 ± 0,29	1,45 ± 0,41
	Minimum	1,77 ± 0,23	1,70 ± 0,23	0,91 ± 0,40	0,85 ± 0,31	1,34 ± 0,45
Putamen	Kontralateral	1,78 ± 0,26	1,67 ± 0,21	0,81 ± 0,41	0,75 ± 0,34	1,31 ± 0,48
	Ipsilateral	1,85 ± 0,28	1,78 ± 0,23	0,90 ± 0,43	0,85 ± 0,28	1,37 ± 0,44
	Minimum	1,76 ± 0,25	1,64 ± 0,20	0,80 ± 0,40	0,73 ± 0,32	1,26 ± 0,47
Nucleus caudatus	Kontralateral	1,79 ± 0,23	1,75 ± 0,30	1,07 ± 0,43	1,01 ± 0,33	1,44 ± 0,46
	Ipsilateral	1,86 ± 0,27	1,84 ± 0,27	1,20 ± 0,40	1,18 ± 0,32	1,54 ± 0,40
	Minimum	1,77 ± 0,24	1,72 ± 0,28	1,05 ± 0,41	0,99 ± 0,33	1,42 ± 0,46

Die Tabelle beschreibt die SBRs durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD).

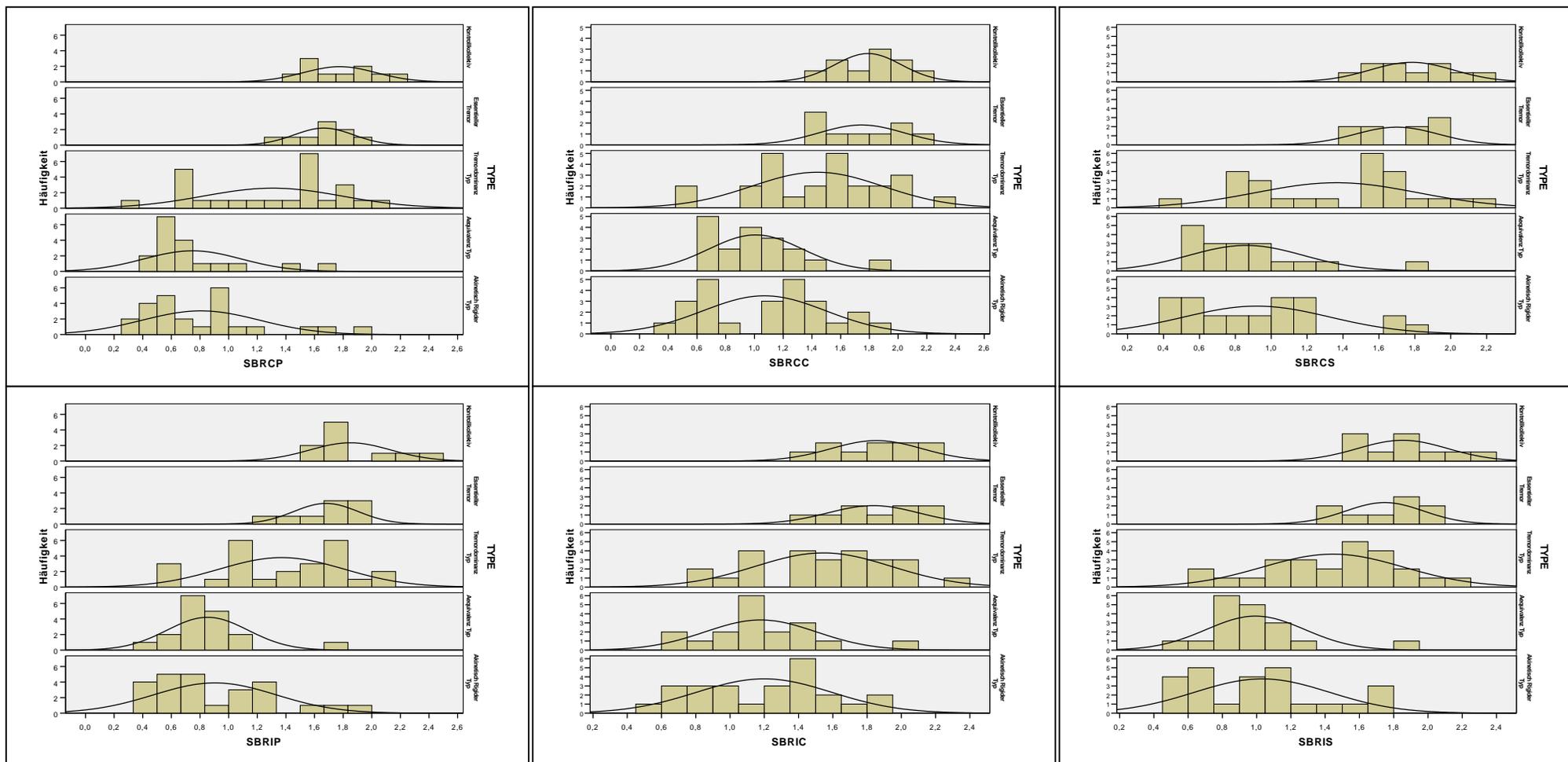
Abkürzungen:

ART = Akinetisch-rigider Typ

MT = Misch-Typ

TDT = Tremor-Dominanz-Typ

Abbildung 14: Histogramme zur Darstellung der striatalen DAT-Dichte bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn die SBRs unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden (vergleiche Tabelle 12).



Abkürzungen: SBRCC = „specific binding ratios“ der kontralateralen Nuclei caudati
 SBRCS = „specific binding ratios“ der kontralateralen Striata
 SBRIP = „specific binding ratios“ der ipsilateralen Putamina

SBRCP = „specific binding ratios“ der kontralateralen Putamina
 SBRIC = „specific binding ratios“ der ipsilateralen Nuclei caudati
 SBRIS = „specific binding ratios“ der ipsilateralen Striata

4.2.5 Korrelationen zwischen DAT-Verlusten und verschiedenen Subscores der motorischen UPDRS-Skala bei Parkinson-Patienten

Um zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Dopamin-Transporter-Verlusten und dem Ausprägungsgrad von neurologischen Symptomen bestand, wurden die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina aller Parkinson-Patienten mit den für verschiedene Subscores der motorischen UPDRS-Skala jeweils ermittelten Punktwerten korreliert. Für diese Analysen wurden die SBRs, die unter Verwendung des eigenen kameraspezifischen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden, verwendet. In Tabelle 14 sind die Resultate der Korrelationsanalysen nach Spearman durch Angabe des Rangkorrelationskoeffizienten (r_s), des Signifikanzniveaus (p) sowie einer nach Landis und Koch modifizierten Darstellungsweise der Rangkorrelationskoeffizienten charakterisiert (Landis 1977).

Tabelle 14: Korrelationsanalysen zwischen den „specific binding ratios“ (SBRs, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen) der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina aller Parkinson-Patienten und verschiedenen Subscores der motorischen UPDRS-Skala, errechnet nach Spearman. Die Resultate der Korrelationsanalysen werden durch Angabe des Rangkorrelationskoeffizienten (r_s), des Signifikanzniveaus (p) sowie einer nach Landis und Koch modifizierten Darstellungsweise der Rangkorrelationskoeffizienten charakterisiert.

UPDRS-III-Subscore	Rangkorrelationskoeffizient (r_s),	Signifikanzniveau (p)	Landis und Koch
Ruhetremor	0,05	0,667	Geringe Korrelation
Haltetremor	0,12	0,327	Geringe Korrelation
Rigor	- 0,31	0,010	Ausreichende Korrelation
Hypokinese	- 0,39	0,001	Ausreichende Korrelation
Bradykinese	- 0,33	0,006	Ausreichende Korrelation
Posturale Instabilität	- 0,20	0,092	Geringe Korrelation

Abkürzungen: UPDRS = „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass signifikante („ausreichende“) **negative Korrelationen zwischen den SBRs des beschriebenen striatalen Kerngebietes und dem Ausprägungsgrad** der Kardinalsymptome der Parkinson-Erkrankung, wie **Rigor, Brady- und Hypokinese, bestehen**. Eine **Korrelation zwischen der putaminalen Tracer-Aufnahme** und klinischen Merkmalen, wie **Ruhetremor, Haltetremor und posturaler Instabilität**, konnte im Gegensatz dazu **nicht nachgewiesen werden**.

4.2.6 Analyse des Einflusses der Erkrankungsdauer von Parkinson-Patienten auf die Dichte von Dopamin-Transportern

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich die Erkrankungsdauer der an Morbus Parkinson leidenden Patienten auf deren Dopamin-Transporter-Dichte auswirkte, kamen neben Korrelationsanalysen nach Spearman auch Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben zum Einsatz. Zur Durchführung dieser Analysen wurden wiederum die „specific binding ratios“, die unter Verwendung des eigenen kamera-spezifischen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden, verwendet.

Zunächst wurden die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina der Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden, Misch- bzw. Tremor-Dominanz-Typ mit ihrer klinisch jeweils individuell erhobenen Erkrankungsdauer korreliert (Korrelationsanalysen nach Spearman), wobei im Rahmen dessen keine signifikanten Korrelationen nachgewiesen werden konnten (alle $p > 0,19$).

Daneben wurde untersucht, inwieweit die spezifischen Bindungsverhältnisse (SBRs) vergleichbarer Stammganglien bei Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider, Misch- bzw. Tremor-Dominanz-Symptomatik voneinander abwichen, wenn im Rahmen gruppeninterner Analysen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren jenen mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 2 Jahren gegenübergestellt wurden (vergleiche Tabelle 15). Unter Berücksichtigung dessen konnte anhand von Mann-Whitney-Tests für unverbundene Stichproben für die nach klinischem Ausprägungstyp unterschiedenen Subkollektive (ART, MT und TDT) nachgewiesen werden, dass zwischen Parkinson-Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren bzw. von mehr als 2 Jahren keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der striatalen DAT-Dichte bestanden, wenn innerhalb gruppeninterner Vergleiche die

SBRs korrespondierender Stammganglien miteinander verglichen wurden ($p > 0,90$ bei allen Tests).

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass **keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der I-123-FP-CIT-Aufnahme in die zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina und der Erkrankungsdauer** von Parkinson-Patienten, unabhängig vom Ausprägungstyp der Erkrankung, **besteht**.

Tabelle 15: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven unter Berücksichtigung einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren bzw. von mehr als 2 Jahren.

			Akinetisch-rigider Typ	Misch-Typ	Tremor-Dominanz-Typ
Erkrankungs- dauer ≤ 2 Jahre	Striatum	Kontralateral	0,85 ± 0,31	0,88 ± 0,33	1,40 ± 0,43
		Ipsilateral	0,95 ± 0,34	1,02 ± 0,29	1,45 ± 0,40
	Putamen	Kontralateral	0,73 ± 0,27	0,77 ± 0,35	1,35 ± 0,48
		Ipsilateral	0,81 ± 0,31	0,87 ± 0,29	1,39 ± 0,44
		Minimum	0,72 ± 0,27	0,75 ± 0,32	1,29 ± 0,47
	Nucleus caudatus	Kontralateral	1,00 ± 0,38	1,02 ± 0,35	1,47 ± 0,39
Ipsilateral		1,14 ± 0,40	1,22 ± 0,33	1,54 ± 0,37	
Erkrankungs- dauer > 2 Jahre	Striatum	Kontralateral	1,02 ± 0,51	0,77 ± 0,27	1,34 ± 0,57
		Ipsilateral	1,13 ± 0,46	0,85 ± 0,26	1,51 ± 0,50
	Putamen	Kontralateral	0,91 ± 0,54	0,64 ± 0,31	1,21 ± 0,56
		Ipsilateral	1,02 ± 0,54	0,75 ± 0,26	1,39 ± 0,51
		Minimum	0,90 ± 0,52	0,64 ± 0,30	1,21 ± 0,56
	Nucleus caudatus	Kontralateral	1,16 ± 0,49	0,93 ± 0,22	1,51 ± 0,59
Ipsilateral		1,27 ± 0,40	0,98 ± 0,28	1,65 ± 0,51	

Die Tabelle beschreibt die SBRs durch Angabe von Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD).

4.3 Ergebnisse der SPM-Auswertungen

4.3.1 SPM-Analysen zum Vergleich der regionalen DAT-Dichte zwischen ausgewählten Patientenkollektiven

Zur anatomischen Lokalisation etwaiger Unterschiede in der intrazerebralen Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen zwei ausgewählten Patientenkollektiven wurden SPM-Analysen durchgeführt. Die Grundlage hierzu bildeten die normalisierten, korregistrierten und geglätteten SPECT-Bilddatensätze der in diese retrospektive Arbeit eingeschlossenen Patientenkollektive.

Im Zuge der SPM-Gruppenvergleiche wurden zuvor ausgewählte Patientenkollektive entweder mit der Referenzgruppe („Non Parkinson’s Disease“, NPD), bestehend aus dem Kontrollkollektiv und den an Essentiellem Tremor erkrankten Patienten, oder einem anderen zuvor definierten Patientenkollektiv verglichen, wobei hier ausschließlich Kontraste für die Suche nach Dopamin-Transporter-Defiziten betrachtet wurden, da es sich um neurodegenerative Erkrankungen handelte.

Zu erwähnen bleibt außerdem, dass in einer ergänzenden Auswertung Parkinson-Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren genauer betrachtet und analysiert wurden. Dementsprechend wurden die Bezeichnungen der Parkinson-Subkollektive, die lediglich Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer einschlossen, zur besseren Kennzeichnung um ein Asterisk (*) ergänzt.

Die wesentlichen Ergebnisse der durchgeführten SPM-Analysen sind in Tabelle 16 zusammengefasst und werden in den nachfolgenden Unterkapiteln detailliert dargestellt.

Tabelle 16: Lokalisation signifikanter regionaler Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen ausgewählten Patientenkollektiven: (A) Kontrollkollektiv vs. Essentieller Tremor; (B) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Akinetisch-rigider Typ; (C) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Misch-Typ; (D) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Tremor-Dominanz-Typ; (E) „Non Parkinson’s Disease“ vs. „Parkinson’s Disease“.

	Voxel-Level $P_{\text{corrected}}$	Extent Threshold k (Voxel)	Ermittelte Cluster- Größe	t-Wert	Z_{max} -Wert	Koordinaten x, y, z (mm)	Anatomische Region
(A) KK vs. ET (vgl. Abb. 15)	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(B) NPD vs. ART (vgl. Abb. 18)	$\leq 0,001$	185	2452	9,07	6,71	26 / -8 / 4	Kontralaterales Striatum
			1119	8,14	6,27	-28 / -12 / 8	Ipsilaterales Putamen
(B) NPD vs. ART* (vgl. Abb. 19)	$\leq 0,001$	185	3854	13,36	7,64	30 / -10 / 2	Kontralaterales Striatum
			1536	10,14	6,68	-32 / -12 / -2	Ipsilaterales Putamen
(C) NPD vs. MT (vgl. Abb. 20)	$\leq 0,001$	185	4997	12,40	7,63	26 / 0 / -4	Kontralaterales Striatum
			2176	9,80	6,75	-30 / -4 / 2	Ipsilaterales Putamen
(C) NPD vs. MT* (vgl. Abb. 21)	$\leq 0,001$	185	3380	12,02	7,34	26 / 2 / -4	Kontralaterales Striatum
			1255	9,08	6,34	-30 / -4 / 2	Ipsilaterales Putamen
(D) NPD vs. TDT	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(D) NPD vs. TDT*	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(E) NPD vs. PD (vgl. Abb. 16)	$\leq 0,001$	185	2149	6,62	5,92	24 / -6 / 4	Kontralaterales Putamen
				6,50	5,83	10 / 22 / -8	Kontralateraler Nucleus caudatus
			1243	7,54	6,57	-18 / -14 / 10	Ipsilaterales Putamen
(E) NPD vs. PD* (vgl. Abb. 17)	$\leq 0,001$	185	2405	6,74	5,85	24 / -2 / 0	Kontralaterales Putamen
				7,25	6,18	12 / 22 / -10	Kontralateraler Nucleus caudatus
			937	7,45	6,31	-14 / -14 / 6	Ipsilaterales Putamen

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Lokalisation signifikanter regionaler Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen ausgewählten Patientenkollektiven: (F) Tremor-Dominanz-Typ vs. Akinetisch-rigider Typ; (G) Misch-Typ vs. Akinetisch-rigider Typ; (H) Tremor-Dominanz-Typ vs. Misch-Typ.

(F) TDT vs. ART	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(F) TDT* vs. ART* (vgl. Abb. 22)	< 0,05	185	1455	5,99	4,85	26 / -8 / 12	Kontralaterales Striatum
				5,90	4,80	28 / -14 / 2	
				5,87	4,78	24 / 4 / 16	
(G) MT vs. ART	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(G) MT* vs. ART*	< 0,05	185	0	Keine signifikanten Voxel			
(H) TDT vs. MT (vgl. Abb. 23)	< 0,05	185	1320	5,86	4,95	18 / -18 / -2	Kontralaterales Putamen
				5,79	4,90	26 / -14 / -4	
				5,69	4,84	20 / -4 / -6	
(H) TDT* vs. MT* (vgl. Abb. 24)	< 0,05	185	437	5,73	4,72	24 / -2 / -6	Kontralaterales Putamen
				5,63	4,66	30 / -14 / -4	

Die Tabelle veranschaulicht neben der Voxel-Level-Signifikanz $P_{\text{corrected}}$, dem Extent Threshold k (in Anzahl der Voxel) und der Clustergröße, die gemessenen t - und Z_{max} -Werte, die Talairach-Koordinaten (mm) sowie die anatomischen Regionen signifikanter Reduktionen in der Anreicherungsintensität des I-123-FP-CIT.

(*) Die Patientenkollektive, die mit einem Asterisk versehen sind, enthalten ausschließlich Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren.

Abkürzungen:

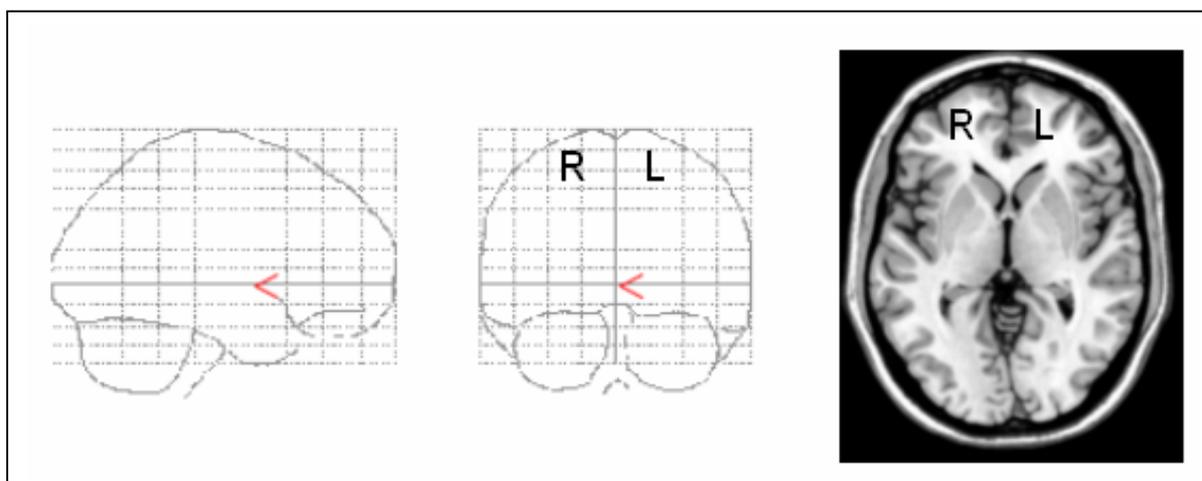
ART = Akinetisch-rigider Typ
 MT = Misch-Typ
 TDT = Tremor-Dominanz-Typ

ET = Essentieller Tremor
 NP = „Non Parkinson's Disease“ (= KK + ET)
 KK = Kontrollkollektiv
 PD = „Parkinson's Disease“ (= ART + MT + TDT)

4.3.1.1 Vergleich des Normalkollektivs mit dem ET-Subkollektiv

Wie Tabelle 16 und Abbildung 15 zu entnehmen ist, konnten mit Hilfe der sensitivsten SPM-Einstellung zur Detektion regionaler Änderungen der Biodistribution des I-123-FP-CIT, bei welcher der „Corrected Height Threshold“ auf einen p-Wert von 0,05 angehoben und jede Clustergröße zugelassen wurde, keine signifikanten Unterschiede zwischen der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte des Kontrollkollektivs (KK) und derjenigen des ET-Subkollektivs nachgewiesen werden. Diesbezüglich bleibt zu erwähnen, dass weder Dopamin-Transporter-Verluste noch Dopamin-Transporter-Gewinne im Rahmen der SPM-Analysen identifiziert werden konnten.

Abbildung 15: Ausschluss signifikanter regionaler Unterschiede zwischen der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte des ET-Subkollektivs (ET) und derjenigen des Kontrollkollektivs (KK), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

Diese Beobachtungen rechtfertigen die Zusammenfassung der Kontroll- (KK) und der ET-Patienten (ET) zur Referenzgruppe („Non Parkinson's Disease“, NPD), die für weiterführende Analysen herangezogen wurde.

Dementsprechend kann festgehalten werden, dass die **Nutzung kombinierter Kontrollkollektive (Referenzgruppe, NPD), bestehend aus Kontrollpatienten (KK) und Patienten mit Essentiellem Tremor (ET)**, bei SPM-Analysen für die Diagnostik von Parkinson-Syndromen im klinischen Alltag **gerechtfertigt** ist.

4.3.1.2 Vergleiche von Parkinson-Kollektiven mit der Referenzgruppe

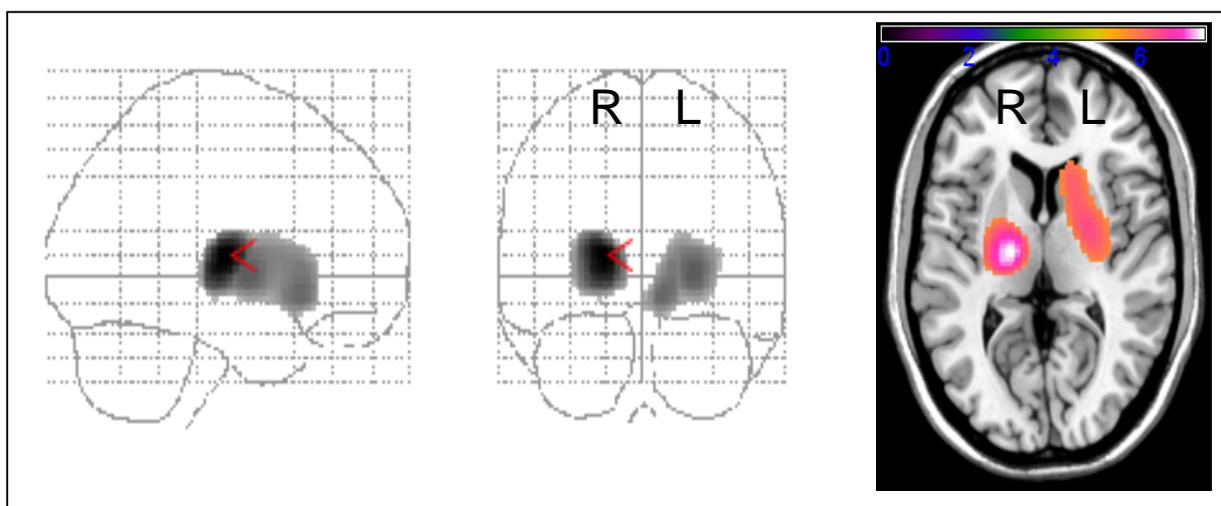
1. NPD vs. PD (ART + MT + TDT) bzw. NPD vs. PD* (ART* + MT* + TDT*)

Der Vergleich des Parkinson-Gesamtkollektivs (PD), bestehend aus den Parkinson-Subkollektiven mit akinetisch-rigider, Misch- und Tremor-Dominanz-Symptomatik (einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer), mit der Referenzgruppe (NPD) brachte zwei große Cluster mit ausgeprägten DAT-Verlusten bei den an Morbus Parkinson erkrankten Patienten zum Vorschein (vergleiche Tabelle 16 und Abbildung 16).

Der erste Cluster umfasste dabei das gesamte zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegene Striatum, wobei das kontralateral gelegene Putamen ($Z = 5,92$) gegenüber dem kontralateral gelegenen Nucleus caudatus ($Z = 5,83$) stärker betroffen war, wie man an den Z-Werten erkennen kann (vergleiche Tabelle 16 sowie Abbildung 16).

Demgegenüber beinhaltete der zweite Cluster lediglich das zur klinisch symptomatischen Seite ipsilateral gelegene Putamen ($Z = 6,57$). Hier sei darauf hingewiesen, dass das ipsilateral (2. Cluster) gegenüber dem zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamen (s.o.) faktisch gesehen stärker ausgeprägte DAT-Verluste aufwies.

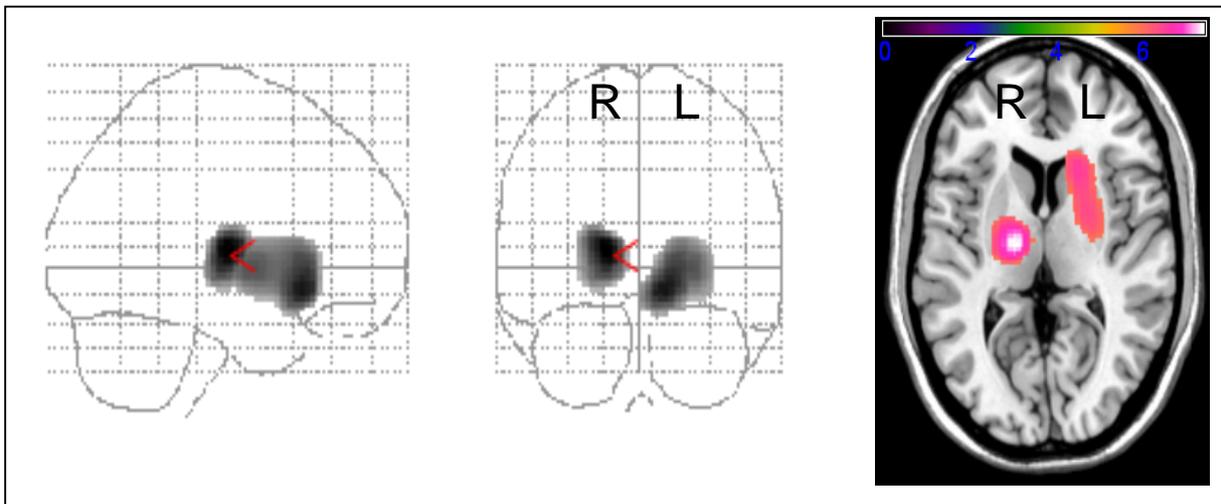
Abbildung 16: Signifikante DAT-Verluste des Parkinson-Gesamtkollektivs (ART, MT und TDT), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

Im Vergleich zur Referenzgruppe waren die für das Parkinson-Gesamtkollektiv (einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer) zuvor beschriebenen Dopamin-Transporter-Verluste bereits in ähnlichem Ausprägungsgrad bei Patienten des Parkinson-Gesamtkollektivs mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren nachweisbar (kontralaterales Putamen: $Z = 5,85$; kontralateraler Nucleus caudatus: $Z = 6,18$; ipsilaterales Putamen: $Z = 6,31$), wie Tabelle 16 und Abbildung 17 veranschaulichen.

Abbildung 17: Signifikante DAT-Verluste des Parkinson-Gesamtkollektivs (ART, MT, TDT), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



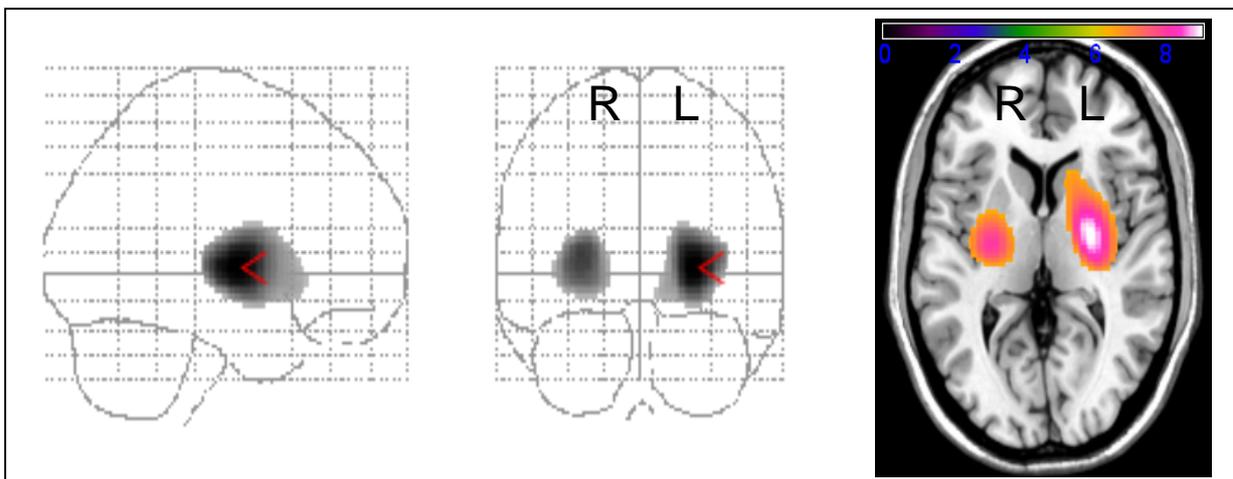
Bilddatensätze gespiegelt bei Symptombdominanz links (L = links, R = rechts)

Zusammenfassend kann demnach festgehalten werden, dass sowohl der **Ausprägungsgrad** als auch die **Lokalisation** von **Dopamin-Transporter-Defiziten** bei Patienten des **Parkinson-Gesamtkollektivs (PD)** im Vergleich zur Referenzgruppe **unabhängig von der Erkrankungsdauer** ist.

2. NPD vs. ART bzw. NPD vs. ART*

Für die an Morbus Parkinson erkrankten Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, konnten im direkten Vergleich zur Referenzgruppe (NPD) zwei Cluster mit ausgeprägter Reduktion der DAT-Dichte im Bereich des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Striatums ($Z = 6,71$, Cluster 1) bzw. ipsilateral gelegenen Putamens ($Z = 6,27$, Cluster 2) nachgewiesen werden, wobei das kontralaterale Areal stärker betroffen war (vergleiche Tabelle 16 sowie Abbildung 18), wie der Vergleich der Z-Werte zeigte.

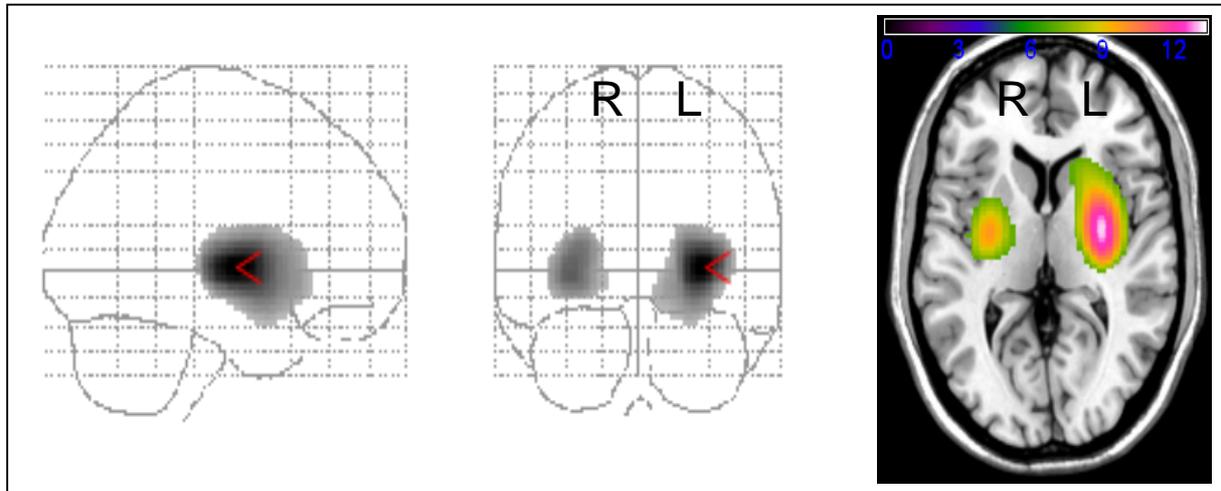
Abbildung 18: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

Abbildung 19 verdeutlicht, dass die zuvor unter Einschluss von ART-Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer beschriebenen DAT-Verluste in ähnlichem Ausprägungsgrad bereits bei an Morbus Parkinson erkrankten Patienten vom akinetisch-rigiden Typ mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren nachweisbar waren (kontralaterales Striatum: $Z = 7,64$, Cluster 1; ipsilaterales Putamen: $Z = 6,68$, Cluster 2).

Abbildung 19: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

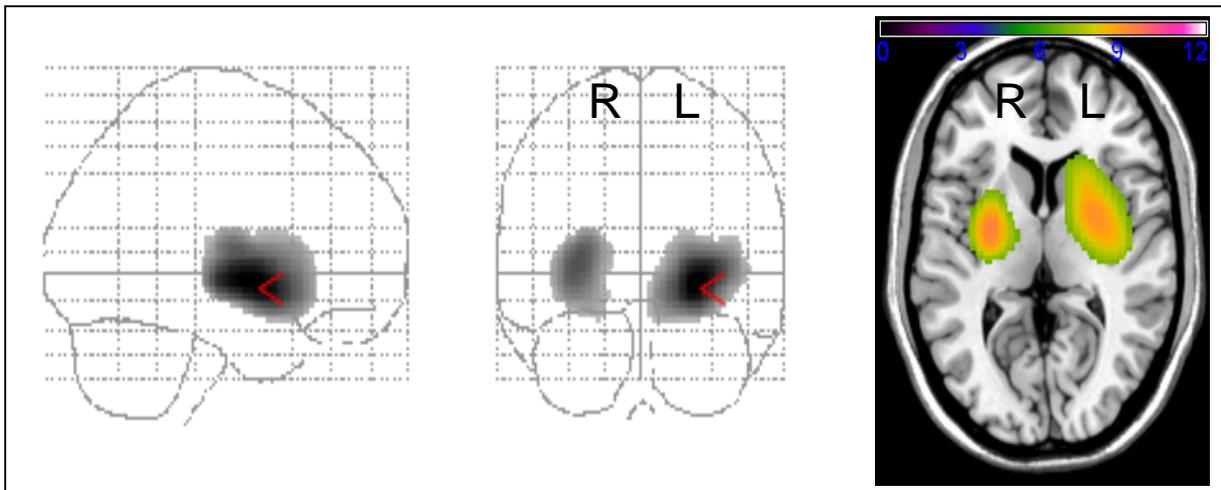
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei **Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik im Vergleich zur Referenzgruppe bereits nach kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren ähnlich ausgeprägte und lokalisierte Dopamin-Transporter-Defizite wie nach langer Erkrankungsdauer** nachzuweisen sind.

3. NPD vs. MT bzw. NPD vs. MT*

Im direkten Vergleich zur Referenzgruppe (NPD) wiesen die Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT) sowohl unter Einschluss von Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer als auch unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren jeweils zwei große Cluster mit ausgeprägten Dopamin-Transporter-Verlusten im Bereich des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Striatums (Cluster 1: $Z = 7,63$; $Z^* = 7,34$) und ipsilateral gelegenen Putamens (Cluster 2: $Z = 6,75$; $Z^* = 6,34$) auf. Die in beiden Fällen dargestellten DAT-Verluste waren jeweils in den kontralateral zur klinischen Symptomatik gelegenen Hirnarealen am stärksten ausgeprägt (vergleiche Tabelle 16 sowie Abbildung 20 und Abbildung 21).

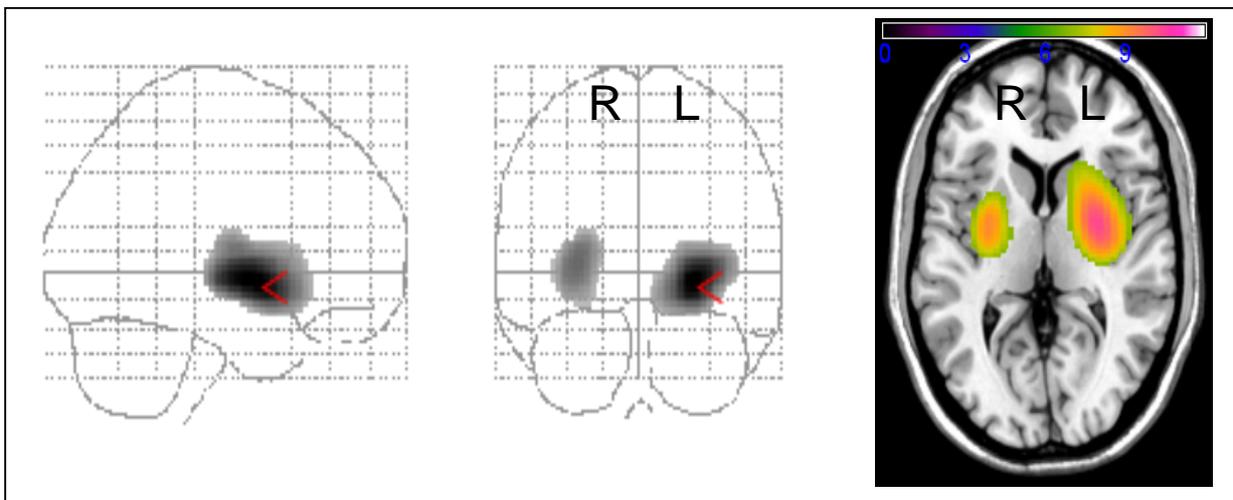
Zusammenfassend kann auch hier festgehalten werden, dass bei **Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik im Vergleich zur Referenzgruppe bereits nach kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren ähnlich ausgeprägte und lokalisierte Dopamin-Transporter-Defizite wie nach langer Erkrankungsdauer nachzuweisen** sind.

Abbildung 20: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

Abbildung 21: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

4. NPD vs. TDT bzw. NPD vs. TDT*

Weder unter Einschluss von Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer noch unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren konnten bei den an Morbus Parkinson erkrankten Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT) im Rahmen der SPM-Gruppenvergleiche, im Gegensatz zu allen anderen Parkinson-Kollektiven, signifikante striatale Dopamin-Transporter-Verluste gegenüber der Referenzgruppe (NPD) nachgewiesen werden (vergleiche Tabelle 16).

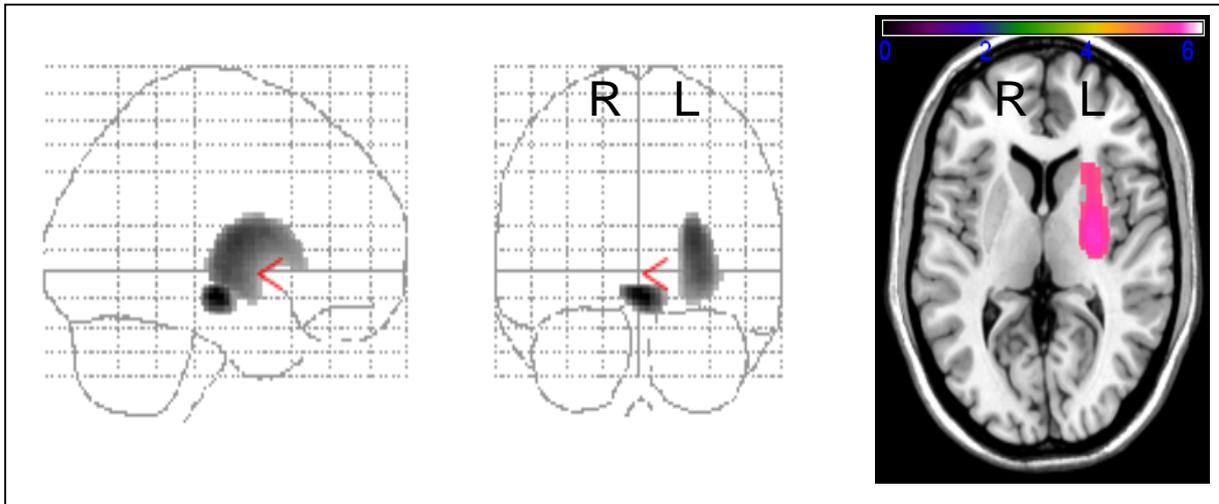
4.3.1.3 Vergleiche von Parkinson-Kollektiven mit unterschiedlicher Symptomausprägung

1. ART vs. TDT bzw. ART* vs. TDT*

Bei der SPM-Gruppenanalyse von Parkinson-Kollektiven, welche lediglich Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren berücksichtigten, ließ sich bei Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT) ein Cluster mit signifikanter Reduktion der Dopamin-Transporter-Dichte im Bereich der lateralen Anteile des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Striatums ($Z_{\max} = 4,85$) nachweisen (vergleiche Tabelle 16 und Abbildung 22).

Bei zusätzlichem Einschluss von Parkinson-Patienten mit langer Erkrankungsdauer zeigte ein entsprechender Vergleich der beiden zuvor beschriebenen Kollektive (ART vs. TDT) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dopamin-Transporterverteilung (vergleiche Tabelle 16).

Abbildung 22: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren berücksichtigt wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

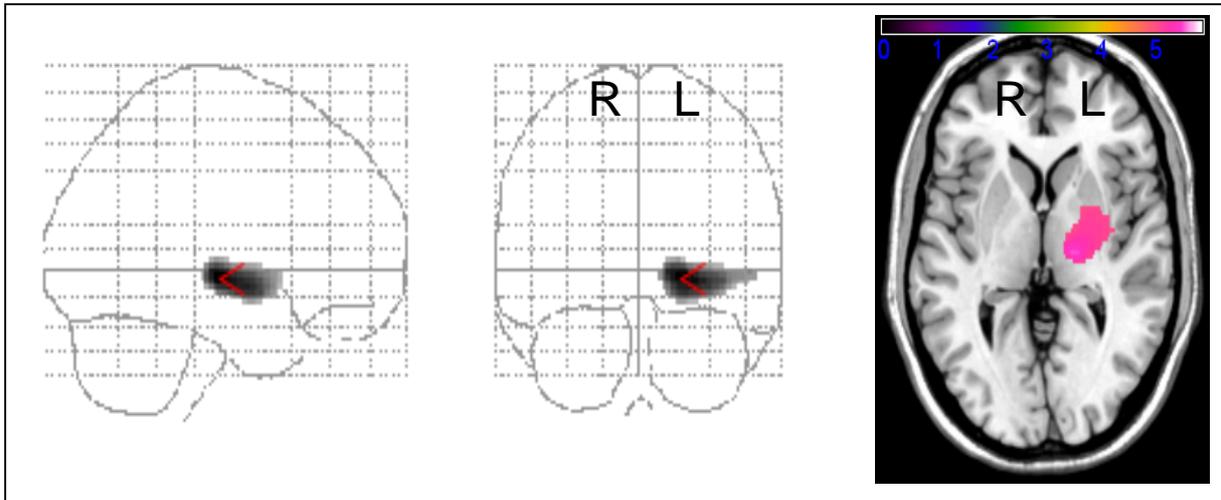
2. MT vs. ART bzw. MT* vs. ART*

Unabhängig von der Patientenselektion nach der Erkrankungsdauer konnten mit Hilfe der sensitivsten SPM-Einstellung zur Detektion regionaler Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT keine signifikanten Unterschiede in der DAT-Verteilung zwischen Parkinson-Patienten vom Misch-Typ (MT) und Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ (ART) gefunden werden.

3. MT vs. TDT bzw. MT* vs. TDT*

Im Rahmen der SPM-Gruppenanalyse von Parkinson-Kollektiven, welche Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer einschlossen, zeigte sich bei Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT) ein Cluster mit signifikanten Dopamin-Transporter-Verlusten, wobei die beschriebene Reduktion der DAT-Dichte im Bereich des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamens ($Z_{\max} = 4,95$) lokalisiert werden konnte (vergleiche Abbildung 23 sowie Tabelle 16).

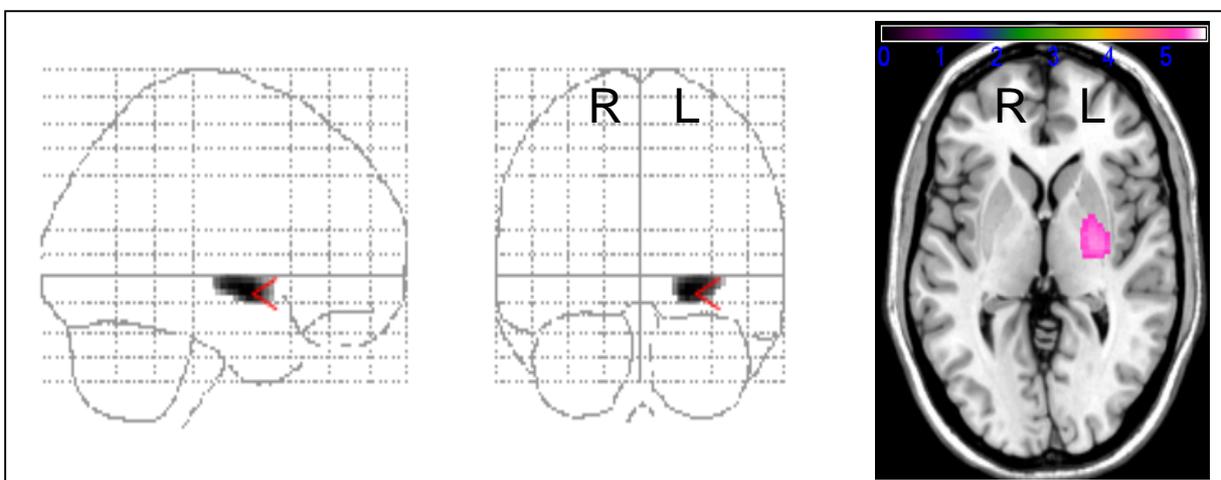
Abbildung 23: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer eingeschlossen wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

In Analogie konnte ein entsprechender Gruppenvergleich unter Berücksichtigung von Parkinson-Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren (MT* vs. TDT*) bei Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik ähnlich ausgeprägte und lokalisierte Dopamin-Transporter-Verluste im Bereich des zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamens ($Z^*_{\max} = 4,72$) aufdecken (vergleiche Abbildung 24 sowie Tabelle 16).

Abbildung 24: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren berücksichtigt wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).



Bilddatensätze gespiegelt bei Symptomdominanz links (L = links, R = rechts)

5 Diskussion

5.1 Betrachtung der ausgewählten Patientenkollektive

Insgesamt konnten 87 Patienten in diese retrospektive Analyse eingeschlossen und einer Kontrollgruppe, einer Gruppe mit Essentiellem Tremor und einer Gruppe mit Parkinson-Erkrankungen zugeordnet werden.

Das Kontrollkollektiv umfasste 5 Männer und 5 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 51 ± 7 Jahren. Obwohl die Fallzahl mit 10 Patienten zunächst gering erscheint, ist die Größe der Kontrollgruppe mit der anderer Arbeiten vergleichbar (Habraken 1999, Kas 2007, Koch 2007, Koch 2005b, Lucignani 2002), die zwischen $n = 5$ und $n = 30$ Kontrollpatienten bzw. gesunde Freiwillige einschlossen. Ein Grund für die wenigen Kontrollpatienten mag in den hier strengeren Aufnahmekriterien liegen. Neben unauffälliger I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung und unauffälligem neuropsychiatrischen Status war ein unauffälliger morphologischer Befund in der kraniellen CT oder MRT gefordert. Das Alter der Kontrollpatienten lag durchschnittlich etwa 5-7 Jahre unter dem in anderen Studien (Habraken 1999, Koch 2005b, Lucignani 2002).

Innerhalb der Gruppe mit Essentiellem Tremor (ET) lag das Geschlechterverhältnis zwar mit 3:1 auf Seiten der Frauen, das Alter bei Diagnose war mit 56 ± 11 Jahren jedoch durchaus mit epidemiologischen Daten zum ET vereinbar (Louis 2007).

Die größte Untergruppe des hier beschriebenen Patientengutes umfasste 68 Parkinson-Patienten im Hoehn und Yahr-Stadium I, die anhand von Subscores der UPDRS-Skala in drei Subgruppen unterteilt wurden: akinetisch-rigider, Misch- und Tremor-Dominanz-Typ. Zu beachten bleibt jedoch, dass die subjektiven Eindrücke jedes einzelnen Untersuchers den UPDRS-Score beeinflussen, obgleich die zur Bewertung der kognitiven Funktionen, des Verhaltens, der Stimmung, der Motorik und der Aktivitäten des täglichen Lebens von Parkinson-Patienten genutzte UPDRS-Skala eine relativ gute Reliabilität und Validität aufweist (Ramaker 2002). Um diese Fehlerquelle weitestgehend auszuschließen, wurden die UPDRS-Scores in der vorliegenden Arbeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten von zwei unabhängigen Neurologen ermittelt.

Innerhalb der Parkinson-Subkollektive mit akinetisch-rigider ($n = 25$) bzw. Misch-Symptomatik ($n = 18$) war das Geschlechterverhältnis (Männer zu Frauen) mit 0,92:1 bzw. 1:0,8 im Rahmen der statistischen Streubreite relativ ausgewogen. Lediglich in der Gruppe mit Tremor-Dominanz-Symptomatik lag das Verhältnis von Männern zu

Frauen mit 1,5:1 mehr auf Seiten der Männer, was jedoch mit den epidemiologischen Daten in Einklang steht (Fahn 2003).

Mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 59 ± 11 Jahren wiesen die Parkinson-Patienten die typische Altersverteilung auf, die man auch in anderen Studien findet (Habraken 1999, Isaias 2007, Kas 2007, Koch 2005b, Ma 2002, Radau 2000, Spiegel 2007, Wang 2007).

Mit $2,2 \pm 1,6$ Jahren entsprach die mittlere Erkrankungsdauer der Parkinson-Patienten in der vorliegenden Arbeit zwar weitestgehend derjenigen, der von Isaias et al. untersuchten Patienten (Isaias 2007), insgesamt sind die in der Studienliteratur diesbezüglich berichteten Daten jedoch inhomogen. Ein Grund könnte im ungleichen Krankheitsstadium (Hoehn und Yahr-Stadien I-III) der in anderen Studien eingeschlossenen Parkinson-Patienten liegen (Habraken 1999, Kas 2007, Wang 2007). Daneben sind teilweise weder das Krankheitsstadium noch die Dauer des Krankheitsverlaufs der untersuchten Patienten in Publikationen dokumentiert (Benamer 2000b, Radau 2000).

5.2 Nutzen der I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung

Ogleich der klinische Standard zur Diagnose einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung in einer gründlichen klinisch-neurologischen Untersuchung zu sehen ist, können die klinischen Symptome besonders in der frühen Phase der Erkrankung so unspezifisch und dezent ausgeprägt sein, dass es selbst erfahrenen Neurologen nicht immer möglich ist, eine eindeutige Diagnose zu stellen (Hesse 2007, Hughes 2002, Pirker 2004, Schrag 2002, Schwarz 2008).

Die funktionelle Bildgebung mittels I-123-FP-CIT-SPECT ist ein breit verfügbares Verfahren zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (Benamer 2003, Hesse 2007, Vlaar 2007).

Die diagnostische Bedeutung zeigt die 2007 von Vlaar et al. veröffentlichte Metaanalyse (Vlaar 2007): Die Odds Ratio der Differenzierung zwischen Patienten in einer frühen Phase der Parkinson-Erkrankung und Gesunden liegt bei 60 (95% Konfidenzintervall: 13 - 277), der entsprechende Wert für die Differenzierung zwischen IPS und ET sogar bei 210 (95% Konfidenzintervall: 79 - 563). Wegen dieser hohen Trennschärfe wird die FP-CIT-SPECT zunehmend für die initiale Diagnostik von Parkinson-Syndromen eingesetzt.

5.3 Vorteile des Tracers I-123-FP-CIT

Prinzipiell können zur Darstellung der präsynaptischen Dopamin-Transporter (DAT) verschiedene mit I-123 markierte Tracer, wie beispielsweise β -CIT oder FP-CIT, verwendet werden (Tatsch 2007). Aufgrund günstiger Bindungsaffinität und Selektivität zum DAT sowie vorteilhafter pharmakokinetischer Eigenschaften entwickelte sich das seit 2000 zugelassene Radiopharmazeutikum I-123-FP-CIT (Handelsname: DaTSCAN) zum klinischen Standard in der Darstellung präsynaptischer Dopamin-Transporter (Brooks 2010, Eckert 2004, Hesse 2007, Pirker 2004, Tatsch 2007).

Einen wichtigen Beitrag dazu lieferten Seibyl et al. mit ihrer 1998 veröffentlichten Arbeit, in der sie die DAT-Dichte von gesunden Kontrollen und Parkinson-Patienten mittels I-123- β -CIT und I-123-FP-CIT maßen (Seibyl 1998). Die mittels der beiden unterschiedlichen Tracer akquirierten SPECT-Aufnahmen von Parkinson-Patienten wiesen bei visueller Auswertung zwar ähnlich lokalisierte striatale DAT-Defizite auf, das quantitative Ausmaß etwaiger DAT-Verluste konnte jedoch mit I-123-FP-CIT genauer abgeschätzt werden (Kägi 2010, Seibyl 1998).

Daneben konnte man anhand pharmakokinetischer Eigenschaften zeigen, dass der geeignete Zeitpunkt zur Bilddatenakquisition (\triangleq Maximum der striatalen DAT-Bindung) bei I-123-FP-CIT aufgrund einer Blutplasma-Eliminationsrate von ungefähr 13-20%/h bereits ca. 3-6 Stunden nach Injektion des Tracers erreicht wird, während man bei I-123- β -CIT nach Injektion des Radiopharmazeutikums ca. 15-27 Stunden bis zum Erreichen der maximalen striatalen DAT-Bindung warten muss, da die Blutplasma-Eliminationszeit weniger als 1%/h beträgt (Booij 1999, Kägi 2010, Seibyl 1998).

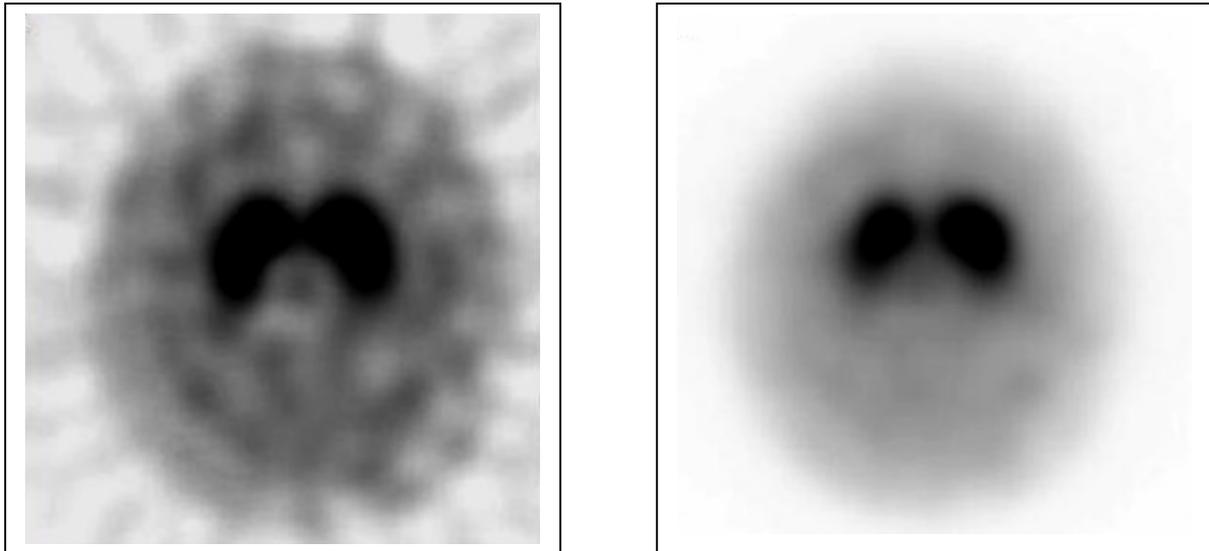
Der große Vorteil, die I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchung innerhalb eines Tages durchführen zu können, stellte einen weiteren wichtigen Schritt bei der Etablierung des Tracers in der klinischen Routine dar.

5.4 Optimierte Verfahren zur Rekonstruktion von SPECT-Rohdaten

Zur Rekonstruktion von SPECT-Rohdaten kann man sowohl die gefilterte Rückprojektion (filtered back-projection, FBP) als auch iterative Algorithmen (z.B. OSEM) anwenden, wobei im Rahmen beider SPECT-Rekonstruktionsverfahren gewisse Transformations- und Filteralgorithmen verwendet werden, um bei optimaler Rauschunterdrückung eine möglichst detailgenaue Darstellung in den Bildern zu erreichen.

Dabei bleibt zu berücksichtigen, dass die beiden unterschiedlichen Rekonstruktionsverfahren charakteristische Vor- und Nachteile besitzen, was Abbildung 25 beispielhaft verdeutlicht.

Abbildung 25: Vor- und Nachteile der gefilterten Rückprojektion (FBP, links) bzw. eines iterativen Algorithmus (OSEM, rechts), dargestellt anhand einer mittels FBP bzw. OSEM rekonstruierten SPECT-Aufnahme eines Kontrollpatienten.



Wie in Abbildung 25 (links) zu erkennen ist, weist die FBP einige Mängel, insbesondere bei der visuellen SPECT-Auswertung, auf. Neben einem suboptimalen Signal-Rausch-Verhältnis lassen sich streifenförmige Artefakte („streak artefacts“) nachweisen. Diese sowohl extra- als auch intrakraniell zu lokalisierenden Artefakte können die Abgrenzbarkeit von Hirnstrukturen erschweren und zu Fehlinterpretationen bei der visuellen Auswertung von SPECT-Aufnahmen führen.

Insgesamt liefern die mittels FBP rekonstruierten SPECT-Bilddatensätze nur eine begrenzte Bildqualität hinsichtlich Auflösung und Kontrast. Der einzige Vorteil der „filtered back-projection“ ist im geringeren Rechenaufwand zu sehen (Koch 2005a, Süßmair 2007), der jedoch mit zunehmender Leistung moderner Computersysteme nachrangig ist.

Im Vergleich dazu bietet die Anwendung des iterativen Rekonstruktionsalgorithmus dem Untersucher bei der visuellen Auswertung von SPECT-Aufnahmen wesentliche Vorteile, wie Abbildung 25 (rechts) erahnen lässt (Brambilla 2005, Hutton 1997, Kauppinen 2000, Koch 2005a, Süßmair 2007, Van Laere 2000):

1. Fehlen streifenförmiger Artefakte
2. Verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis
 - à Steigerung der Bildqualität (Auflösung und Kontrast)
 - à Verminderung des Rauschens
3. Homogenere Tracer-Anreicherung in Bereichen unspezifischer DAT-Dichte (z.B. posteriorer Kortex)
4. Verbesserte Abgrenzung striataler Strukturen untereinander sowie vom umliegenden Hirnparenchym

Van Laere et al. zeigten anhand von Phantomuntersuchungen, dass SPECT-Bild Datensätze nach iterativer Rekonstruktion einen besseren Bildkontrast und eine höhere Trennschärfe von grauer und weißer Hirnsubstanz aufwiesen als nach FBP (Van Laere 2000). Mit entsprechender Anzahl von Iterationen und passenden Filterparametern fanden Kauppinen et al. und Brambilla et al. ebenfalls eine bessere Auflösung sowie einen höheren Kontrast in iterativ rekonstruierten SPECT-Bildern (Brambilla 2005, Kauppinen 2000). Anzumerken bleibt jedoch, dass sich das Signal-Rausch-Verhältnis in iterativ rekonstruierten SPECT-Bildern mit steigender Iterationszahl verschlechtern kann. Um diesbezüglich mögliche Qualitätseinbußen zu vermeiden und eine optimale Bildqualität zu erreichen, sollte die optimale Anzahl an Iterationen empirisch ermittelt werden (Hutton 1997, Koch 2005a, Süßmair 2007).

Geht es im Gegensatz zur visuellen SPECT-Analyse darum, Bilddaten vollautomatisch auszuwerten, sind FBP und iterative Rekonstruktionsalgorithmen durchaus ebenbürtig. Koch und Mitarbeiter fanden eine enge Korrelation zwischen gemessenen „specific binding ratios“ (SBRs), wenn SPECT-Bilddatensätze mittels FBP bzw. iterativen Algorithmen rekonstruiert und quantifiziert wurden (Koch 2005a).

Dementsprechend wird klar, weshalb den iterativen Rekonstruktionsverfahren eine immer größere Bedeutung in der klinischen Routine zuteil wird. Der aktuellen Studienlage entsprechend wurden die Bilddaten der in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Patienten iterativ rekonstruiert.

5.5 Optimale Filter zur Glättung rekonstruierter SPECT-Aufnahmen

Neben hardware- und patientenabhängigen Faktoren, wie Kameraauflösung, Kollimatortyp, Patientenlagerung und Bewegungsartefakten, wird die Bildqualität von SPECT-Aufnahmen entscheidend durch den gewählten Rekonstruktionsalgorithmus, die Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur sowie die Glättung der

rekonstruierten Bilddaten beeinflusst (Van Laere 2001). Demzufolge stellt die Glättung von SPECT-Aufnahmen einen wichtigen Arbeitsschritt dar (Tatsch 2007).

Ganz allgemein sollen Filter einen guten Kompromiss zwischen Abbildungsgenauigkeit, Schärfe und Rauschen erzielen und Artefakte eliminieren (Groch 2000, Pandey 2004, Qi 2006, Van Laere 2001).

Neben dem Hanning-Filter kommt der Butterworth-Filter häufig in der nuklearmedizinischen Diagnostik zum Einsatz (Germano 2001, Pandey 2004, Van Laere 2001). Die Gründe hierfür sind unter anderem in seiner vielseitigen Einsetzbarkeit zu sehen. Daneben bietet der Butterworth-Filter die Möglichkeit der manuellen Wahl von Filterordnung und -frequenz, so dass im Rahmen der Glättung von SPECT-Aufnahmen ein individuell optimaler Kompromiss zwischen Bildauflösung und Rauschen gefunden werden kann (Germano 2001, Groch 2000, Van Laere 2001).

Insgesamt findet man jedoch in der Literatur nur wenige Informationen, wenn es darum geht, systematisch einen passenden Filter nach objektiven Kriterien zu wählen. Obgleich Faktoren, wie beispielsweise das untersuchte Organ, das Hintergrundrauschen sowie die gemessene Zählrate, dem Untersucher neben Nomogrammen und Formeln eine Hilfestellung bei der Auswahl eines geeigneten Filters samt zugehöriger Filterparameter bieten können, bleibt die Entscheidung letztendlich den subjektiven Vorlieben und Erfahrungswerten des Untersuchers überlassen (Minoshima 1993, Van Laere 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurde ermittelt, welche Kombination aus Filter und zugehörigen Filterparametern für das verwendete Hard- und Softwarepaket die optimale Bildqualität der I-123-FP-CIT-SPECT-Aufnahmen lieferte.

Nachdem durch visuell-empirische Begutachtung ein 3D-Low-Pass-Butterworth-Filter vierter Ordnung als optimaler Filter gefunden wurde, konnte in Anlehnung an die von Kirsch et al (Kirsch 1981) beschriebene Methodik gezeigt werden, dass nach objektiven Kriterien eine Cut-off-Frequenz von 1,0 cycles/cm die Bildqualität optimiert.

Da die Auswahl eines geeigneten Filters, insbesondere aber der zugehörigen Filtereinstellungen multifaktoriell ist, fällt es schwer, unsere Ergebnisse mit entsprechenden Daten anderer Forschergruppen zu vergleichen. Auch wenn zum Beispiel Van Laere et al. die Möglichkeit beschreibt, Cut-off-Frequenzen mittels einer Formel zu berechnen (Van Laere 2001), kann man seine Ergebnisse wegen grundverschiedener Voraussetzungen, wie beispielsweise der Verwendung der FBP-Rekonstruktion, hier nicht berücksichtigen.

5.6 Auswertung rekonstruierter SPECT-Aufnahmen

Prinzipiell können rekonstruierte I-123-FP-CIT-SPECT-Bilddatensätze auf unterschiedliche Art und Weise ausgewertet werden.

Mittels **visueller SPECT-Auswertung** kann beurteilt werden, ob und in welchem Ausmaß die Tracer-Aufnahme in die Nuclei caudati bzw. Putamina im Vergleich zum Kontrollkollektiv vermindert ist, was die Diagnose eines neurodegenerativ bedingten Parkinson-Syndroms sowie eine genauere Stadieneinteilung über charakteristische Befundmuster ermöglicht (Benamer 2000b).

Im Rahmen der **manuellen semiquantitativen Analyse** werden unter Anwendung der **ROI-Technik** „specific binding ratios“ (SBRs) bzw. relative Anreicherungsintensitäten (rAls) ermittelt und mit Referenzwerten des Kontrollkollektivs verglichen, um SPECT-Bilder als gesund oder pathologisch einzustufen zu können (Darcourt 2009, Habraken 1999).

Da die zeitintensive ROI-Analyse von der Erfahrung des jeweiligen Untersuchers abhängig ist, resultiert neben einer intra- bzw. interindividuellen Ergebnisvariabilität eine lediglich eingeschränkte Möglichkeit einen Krankheitsprogress suffizient beurteilen zu können (Colloby 2004b, Kas 2007, Koch 2005b).

Die Entwicklung **vollautomatischer Auswerteprogramme**, wie beispielsweise der **BRASS- oder der SPM-Software**, half, die zuvor genannten Limitationen zu beseitigen (Colloby 2004b, Koch 2005b). Obwohl beide Auswerteprogramme ähnliche Bild-Registrierungs-Algorithmen verwenden, unterscheiden sie sich in der Methodik der semiquantitativen Analyse. Während die BRASS-Software automatisch positionierte VOIs analysiert (Koch 2005b), setzt SPM auf eine voxelbasierte Analyse (Kas 2007) und arbeitet ohne anatomische Vorbedingungen.

Hinsichtlich der Validität der beiden vollautomatischen Auswerteprogramme konnten Sychra et al. nachweisen, dass die von BRASS genutzte VOI-Technik, im Gegensatz zur voxelbasierten SPM-Analyse, weniger fehleranfällig ist (Koch 2005b, Sychra 1994). Van Laere et al. bestätigten die Überlegenheit von BRASS gegenüber SPM, nachdem sie verschiedene Methoden zur Quantifizierung kranieller SPECT-Aufnahmen miteinander verglichen (Van Laere 2002).

Obwohl die vollautomatische Quantifizierungs-Software in der klinischen Routine aufgrund der zuvor genannten Vorteile gegenüber den manuellen semiquantitativen Analyseverfahren bevorzugt wird, besteht dennoch eine nachweisbare Korrelation zwischen den beiden unterschiedlichen Methoden zur Auswertung von SPECT-

Aufnahmen (Calvini 2007, Colloby 2004b, Habraken 1999, Pöpperl 2005, Radau 2000, Slomka 2001, Van Laere 2002).

Im Gegensatz dazu wird die diagnostische Wertigkeit der rein visuellen Beurteilung von SPECT-Bildern ambivalent betrachtet. Beispielsweise ist bei Koch et al. die diagnostische Aussagekraft der visuellen SPECT-Analyse durchaus mit derjenigen semiquantitativer Analyseverfahren (vollautomatische bzw. manuelle Bilddatenanalyse) vergleichbar (Koch 2005b). Daneben zeigen Benamer et al., dass bereits die visuelle SPECT-Interpretation bei der Unterscheidung von Patienten mit neurodegenerativ bedingtem Parkinson-Syndrom und Patienten mit Essentiellem Tremor bzw. gesunden Probanden eine hohe Sensitivität von über 90% aufweist (Benamer 2000b). Demgegenüber stehen die Forschungsergebnisse von Van Laere et al., die semiquantitative Analyseverfahren der visuellen SPECT-Auswertung vorziehen (Van Laere 2002).

Dementsprechend wurden die SPECT-Bilddatensätze der in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Patienten mit den vollautomatischen Auswerteprogrammen BRASS und SPM analysiert.

5.7 Bedeutung eines tracerspezifischen Referenzdatensatzes

Laut einiger Autoren können die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung prinzipiell durch hardware-, software- und patientenabhängige Faktoren, wie beispielsweise Kameraauflösung, Kollimatortyp, Wahl des Rekonstruktionsalgorithmus, Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur, Glättung, Patientenlagerung und Bewegungsartefakte, mehr oder minder stark beeinflusst werden (Koch 2007, Koch 2006, Tossici-Bolt 2011).

Um verfälschte Quantifizierungsergebnisse zu vermeiden, sollten die auszuwertenden SPECT-Bilddatensätze demnach im Rahmen der Bildrekonstruktion auf einen **tracerspezifischen Referenzdatensatz** angepasst (registriert) werden (Gispert 2003). Unter Berücksichtigung dessen eignet sich das in SPM 99 hinterlegte Standard-Template, erstellt aus den ^{15}O -H₂O-PET-Aufnahmen gesunder Patienten, nur bedingt zur (Ko-)Registrierung von PET- bzw. SPECT-Bildern, die unter Verwendung abweichender Tracer (z.B. ^{18}F -FDG oder I-123-FP-CIT) akquiriert wurden (Gispert 2003).

Zur Vermeidung der beschriebenen Limitationen wurde in der vorliegenden Arbeit ein **tracerspezifischer** Referenzdatensatz, erzeugt aus den eigenen I-123-FP-CIT-

SPECT-Bilddatensätzen der zehn Kontrollpatienten, zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der zu analysierenden SPECT-Bilder verwendet. Die wissenschaftlichen Veröffentlichungen einiger Autoren gaben hilfreiche Anregungen, anhand derer ein tracerspezifischer I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatz, wie im Methodikteil beschrieben, erzeugt werden konnte (Colloby 2004b, Gispert 2003, Kas 2007, Koch 2005b, Pöpperl 2005, Radau 2000).

5.8 Robustheit von Quantifizierungs-Software

Hinsichtlich der Robustheit von Quantifizierungs-Software sind in der wissenschaftlichen Literatur ambivalente Meinungen vertreten.

Da einige Autoren postulieren, dass die Ergebnisse der semiquantitativen Auswertung durch multiple Faktoren beeinflusst werden können, sollen laut Koch et al. und Tossici-Bolt et al. bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, um Quantifizierungsergebnisse, die unter Verwendung unterschiedlicher Hard- und Softwarekomponenten sowie voneinander abweichender Systemeinstellungen erhoben wurden, miteinander vergleichen zu können. Um die genannten Limitationen zu umgehen, schlagen die Autoren neben der Verwendung standardisierter Akquisitions-, Rekonstruktions- und Auswerteprotokolle auch den Einsatz von individuellen Korrekturfaktoren vor, welche man durch Phantommessungen ermittelt (Koch 2007, Koch 2005b, Koch 2006, Tossici-Bolt 2011).

Im Gegensatz dazu gelang Kas et al. der Nachweis, dass unter Verwendung vier völlig unterschiedlicher Referenzdatensätze (unterschiedliche Kontrollpatienten, unterschiedliche Systemkomponenten und -einstellungen bei der Bilddatenakquisition der Kontrollpatienten) im Rahmen der Auswertung von SPECT-Bilddaten unter SPM ähnliche Quantifizierungsergebnisse erzielt wurden. Somit konnte geschlossen werden, dass die unterschiedlichen Referenzdatensätze ebenbürtig waren (Kas 2007). Diese von Kas et al. gewonnene Erkenntnis konnte in der vorliegenden Arbeit für die SPECT-Auswertung mittels BRASS bestätigt werden, nachdem der Einfluss eines kommerziell erhältlichen sowie eines selbst erzeugten I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes (unterschiedliche Kontrollpatienten, unterschiedliche Systemkomponenten und -einstellungen) auf die Quantifizierungsergebnisse untersucht wurde. Anhand von ROC-Kurven-Analysen konnte gezeigt werden, dass der Einsatz eines hard- und softwarespezifischen Referenzdatensatzes im Rahmen der semiquantitativen SPECT-Analyse mittels BRASS nicht notwendig ist. Bei gleicher

diagnostischer Testleistung kann sowohl das kommerzielle als auch das selbst erzeugte Template zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung von SPECT-Bildern verwendet werden.

Daneben gelang der Nachweis, dass eine manuelle Ausrichtung von SPECT-Aufnahmen vor Beginn der semiquantitativen (vollautomatischen) BRASS-Analyse nicht erforderlich ist, was die Robustheit der Software unterstreicht.

5.9 Verwendung kombinierter Kontrollkollektive zur Diagnostik von Parkinson-Syndromen

Sowohl regionengestützte SPECT-Analysen (vergleiche BRASS) anhand von SBRs oder rAls als auch voxelweise Analysen (vergleiche SPM) von SPECT-Bildern nutzen zur Quantifizierung in der Regel den Vergleich mit Kontrollkollektiven. Als Vergleichspopulation rekrutierten beispielsweise Kas et al. sowohl gesunde freiwillige Probanden als auch Patienten mit Essentiellem Tremor (ET) (Kas 2007). Ob der Einschluss von ET-Patienten in ein Kontrollkollektiv für die Erstellung eines Referenzdatensatzes statthaft ist, wurde bislang jedoch nicht geklärt. Immerhin konnten sowohl Asenbaum et al. für I-123- β -CIT als auch Benamer et al. für I-123-FP-CIT im Rahmen regionengestützter SPECT-Analysen nachweisen, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der striatalen SBRs zwischen gesunden Probanden und ET-Patienten bestanden (Asenbaum 1998, Benamer 2000b).

Bislang nicht belegt werden konnte allerdings die u.a. von Kas et al. vorausgesetzte Annahme, dass keine regionalen Unterschiede in der Verteilung von Dopamin-Transportern zwischen gesunden Probanden und Patienten mit ET bestehen.

Daher wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob derartige Unterschiede bestehen und ob die Verwendung kombinierter Kontrollkollektive gerechtfertigt ist. Nachdem im Rahmen der SPM-Analysen keine signifikanten regionalen Unterschiede in der Verteilung von Dopamin-Transportern zwischen Kontroll- und ET-Patienten nachgewiesen werden konnten und die durchgeführten BRASS-Auswertungen, wie bereits von Asenbaum et al. und Benamer et al. postuliert, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der striatalen SBRs zwischen den untersuchten Patientengruppen zeigten, konnte belegt werden, dass die **Nutzung kombinierter Kontrollkollektive, bestehend aus Kontroll- und ET-Patienten**, sowohl bei SPM- als auch bei regionengestützten Analysen (z.B. mittels BRASS) **für die Diagnostik von Parkinson-Syndromen statthaft** ist.

5.10 Beurteilung dopaminerger Defizite in SPECT-Bildern

Zur Beurteilung dopaminerger Defizite in SPECT-Bildern werden in der Regel „specific binding ratios“ (SBRs) verwendet, wobei auch der Gebrauch von relativen Anreicherungsintensitäten (rAls) durchaus üblich ist. Bislang wurde jedoch nicht untersucht, ob zwischen SBRs und rAls, als mögliche Maße der DAT-Dichte, Unterschiede hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft bei der Interpretation von DAT-Verlusten in SPECT-Aufnahmen bestehen.

Dementsprechend zeigte die vorliegende Arbeit, dass bei gleicher diagnostischer Wertigkeit der beiden untersuchten Maße der DAT-Dichte sowohl SBRs als auch rAls zur quantitativen Charakterisierung von Dopamin-Transporter-Verlusten verwendet werden können.

Sollten zur Beurteilung dopaminerger Defizite in SPECT-Bildern „specific binding ratios“ benutzt werden, können bei nachgewiesenermaßen ebenfalls gleicher diagnostischer Testgüte sowohl die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina als auch die Minima der SBRs in ipsi- bzw. kontralateralen Putamina, als mögliche Parameter der DAT-Dichte, verwendet werden.

Demzufolge können ohne Kenntnis der Seitenbetonung der klinischen Symptomatik prinzipiell die SBRs mit minimaler Anreicherung im rechten bzw. linken Putamen für die Parkinson-Diagnostik herangezogen werden.

5.11 Befundmuster der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten bei BRASS-Analysen

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Arbeit lag in der Suche nach charakteristischen Verteilungsmustern striataler Dopamin-Transporter bei Patientenkollektiven mit vermuteten DAT-Verlusten. Dabei konnten folgende Ergebnisse erhoben werden:

1. Gegenüber Kontrollpatienten zeigten Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider, Misch- und Tremor-Dominanz-Symptomatik eine signifikant niedrigere Tracer-Anreicherung in allen Stammganglien.
2. Parkinson-Patienten zeigten in den zur klinisch symptomatischen Seite ipsilateral gelegenen Stammganglien eine signifikant höhere I-123-FP-CIT-Aufnahme als in den zur klinisch betroffenen Seite kontralateral gelegenen striatalen Kerngebieten.
3. Parkinson-Patienten mit Misch- bzw. akinetisch-rigider Symptomatik wiesen sowohl in den zur Klinik ipsi- als auch kontralateral gelegenen striatalen Kerngebieten eine signifikant niedrigere Tracer-Anreicherung als Parkinson-Patienten mit Tremor-Symptomatik auf.
4. Die striatale I-123-FP-CIT-Aufnahme unterschied sich nicht signifikant zwischen:
 - a. Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider und Misch-Symptomatik bzw.
 - b. Patienten des Kontrollkollektivs und ET-Patienten.
5. Im Gegensatz zu Kontroll- und ET-Patienten war bei Parkinson-Patienten die putaminale Tracer-Anreicherung im Vergleich zur I-123-FP-CIT-Aufnahme in die Nuclei caudati signifikant vermindert.

Zu den typischen Befundmustern der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten finden sich in der wissenschaftlichen Literatur zahlreiche Veröffentlichungen, wobei die von uns erhobenen Befunde entweder untermauert werden (Asenbaum 1998, Benamer 2000b, Heiss 1999, Ichise 1999, Kim 2002, Pirker 2004, Rossi 2009, Seibyl 1998, Spiegel 2007) oder im Kontrast zu den Daten anderer Arbeitsgruppen stehen (Isaias 2007).

Typische Befundmuster der DAT-Verluste von ART- und TDT-Patienten

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit und anderen Publikationen kamen Isaias et al. zu dem Schluss, dass Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT) im Vergleich zu solchen mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART) signifikant

niedrigere Tracer-Anreicherungen aufwiesen. Diese gegensätzlichen Forschungsergebnisse könnten unter anderem in der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweils analysierten Patientenkollektive begründet sein. Unter Berücksichtigung dessen vergleicht Tabelle 17 detailliert die klinischen und demographischen Charakteristika der von Isaias et al. bzw. der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten.

Tabelle 17: Klinische und demographische Charakteristika der von Isaias et al. bzw. der vorliegenden Arbeit untersuchten Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider und Tremor-Dominanz-Symptomatik.

	Eigene Arbeit		Isaias et al.	
	ART	TDT	ART	TDT
Patientenzahl: n (Gesamt)	25	25	10	10
Männlich	12	15	4	7
Weiblich	13	10	6	3
Alter in Jahren (Mittelwert \pm SD)	58 \pm 12	60 \pm 10	57 \pm 10	62 \pm 11
Hoehn und Jahr-Stadium	1	1	1	1
UPDRS-III-Score (Mittelwert \pm SD)	10 \pm 4	10 \pm 7	17 \pm 7	17 \pm 8
Tremor-Score (Mittelwert \pm SD)	1 \pm 1	5 \pm 2	0	3 \pm 1
Bradykinese-Rigor-Score (Mittelwert \pm SD)	8 \pm 3	5 \pm 4	9 \pm 4	7 \pm 4
Erkrankungsdauer in Jahren (Mittelwert \pm SD)	2,8 \pm 2,2	2,1 \pm 1,6	1,6 \pm 0,9	1,5 \pm 1

Der UPDRS-III-, Tremor- und Bradykinese-Rigor-Score wird als Punktwert dargestellt, wobei höhere Punktwerte eine stärkere Ausprägung der Symptome widerspiegeln.

Ogleich sich die Parkinson-Kollektive der beiden Arbeiten ähneln (alle Patienten befinden sich im gleichen Erkrankungsstadium I nach Hoehn und Jahr), lassen sich dennoch kleinere Differenzen feststellen. Dabei liegt der deutlichste Unterschied zwischen den von Isaias et al und den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiven in der Erkrankungsdauer sowie den UPDRS-III-Scores. Dies könnte zusammen mit Unterschieden in der Methodik zur Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen die abweichenden Ergebnisse der beiden Arbeiten möglicherweise erklären.

Demgegenüber wird die in der vorliegenden Arbeit beobachtete, im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider und Misch-Symptomatik, relativ gesehen stärkere striatale I-123-FP-CIT-Anreicherung bei Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik beispielsweise durch die Forschungsergebnisse von Rossi et al. und Spiegel et al. bestätigt (Rossi 2009, Spiegel 2007). Für die Ursache dieses Phänomens wurde jedoch bislang keine hinreichende Erklärung gefunden.

Eine mögliche Theorie beschreiben sowohl Spiegel et al. als auch Rossi et al. mit der Hypothese, dass Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik früher als solche erkannt und dementsprechend im Frühstadium der Erkrankung diagnostiziert werden könnten. Dadurch wäre die bei TDT-Patienten beobachtete relativ gesehen stärkere striatale Tracer-Aufnahme durchaus erklärbar (Rossi 2009, Spiegel 2007).

Eine weitere Theorie von Rossi et al. beinhaltet die Hypothese, dass an der Entstehung des Tremors bei Parkinson-Patienten möglicherweise bislang unbekannte Neurone, Neuronensysteme bzw. Neurotransmitter beteiligt sein könnten (Rossi 2009). Sollte zukünftig diese Vermutung durch neuropathologische und post-mortem-Analysen gestützt werden, könnte man mit entsprechenden radioaktiven Neurotransmitter-Liganden in-vivo-Studien zur Überprüfung durchführen. Momentan bleibt die Ursache dieses Phänomens jedoch weiterhin unklar.

Allgemeine Befundmuster der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten

Generell stehen die in dieser Arbeit erhobenen Befunde im Einklang mit den bisher in der Studienliteratur veröffentlichten Forschungsergebnissen über charakteristische Befundmuster striataler Dopamin-Transporter-Verluste bei Patienten mit Morbus Parkinson.

Die insgesamt verminderte striatale I-123-FP-CIT-Aufnahme bei Parkinson-Patienten lässt sich durch die im Zuge der Erkrankung auftretende Degeneration nigro-striataler, dopaminergischer Neurone sowie dem daraus resultierenden Verlust von prä-synaptischen Dopamin-Rezeptoren begründen (vergleiche Einleitung). Die ausgeprägtere Minderanreicherung des Tracers in den zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen striatalen Kerngebieten, insbesondere den Putamina, hängt mit dem zeitlichen Verlauf des Nervenzelluntergangs im Rahmen der Krankheit zusammen (vergleiche Einleitung). Mit Hilfe von post-mortem- und in-vivo-Studien konnte gezeigt werden, dass bei einseitiger Symptomatik zunächst das zur klinisch betroffenen Seite kontralateral gelegene Striatum, insbesondere aber das posteriore

Putamen, von degenerativen Prozessen betroffen ist (Booij 1999, Brooks 2010, Heiss 1999, Hesse 2007, Ichise 1999, Kim 2002, Pirker 2004, Seibyl 1998). Eine Erklärung hierfür findet sich in der mit Beginn der Erkrankung einhergehenden Zerstörung derjenigen Anteile der Substantia nigra (Pars compacta), deren Leitungsbahnen in das posteriore Putamen projizieren (Fearnley 1991, Ma 2002, Pirker 2004, Rossi 2009).

5.12 Korrelationen zwischen DAT-Verlusten und Subscores der UPDRS-III-Skala bei Parkinson-Patienten

Ein anderes Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, Korrelationen zwischen dem Ausmaß von DAT-Verlusten und Subscores der motorischen UPDRS-Skala bei Parkinson-Patienten zu finden. Diesbezüglich belegten Korrelationsanalysen einen inversen Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen wie Rigor, Brady- sowie Hypokinese und der I-123-FP-CIT-Aufnahme in die zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina. Im Gegensatz dazu korrelierten klinische Symptome wie Ruhetremor, Haltetremor und posturale Instabilität nicht mit der putaminalen Tracer-Aufnahme.

Ein Vergleich mit den Publikationen anderer Arbeitsgruppen, welche ebenfalls über eine positive Korrelation zwischen der Höhe des DAT-Verlustes und dem Schweregrad von Rigor, Brady- sowie Hypokinese berichten, untermauert die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse (Benamer 2003, Brooks 2010, Isaias 2007, Rossi 2009, Spiegel 2007).

Daneben bestätigen einige Autoren in ihren wissenschaftlichen Veröffentlichungen die von uns erhobenen Befunde eines fehlenden Zusammenhangs zwischen DAT-Verlusten und symptomatischem Parkinsontremor und bekräftigen die Vermutung, dass neben einer nigro-striatalen Nervenzelldegeneration mit einhergehendem Dopamin-Mangel auch andere Neuronensysteme und Neurotransmitter an der Entstehung des Tremors bei Parkinson-Patienten beteiligt sein könnten (Benamer 2003, Benamer 2000a, Brooks 2010, Hutchison 1997, Rossi 2009, Spiegel 2007).

5.13 Korrelationen zwischen der DAT-Dichte und der Erkrankungsdauer bei Parkinson-Patienten

Bezüglich der Frage eines Zusammenhangs zwischen der Erkrankungsdauer von Parkinson-Patienten und der Tracer-Aufnahme in die zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina konnte in der vorliegenden Arbeit keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Auch bei genauerer Betrachtung der einzelnen Parkinson-Subkollektive (ART, MT und TDT) zeigten sich zwischen Patienten mit einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren und jenen mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 2 Jahren keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der striatalen DAT-Dichte.

Ogleich dieser Befund von einigen Autoren in ihren Publikationen untermauert wird (Ma 2002, Tissingh 1998), findet man jedoch in der Mehrzahl der veröffentlichten Studien eine negative Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und der DAT-Dichte bei Parkinson-Patienten (Benamer 2000a, Eshuis 2006, Hesse 2007). Diesbezüglich divergierende Forschungsergebnisse kann man möglicherweise auf Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven zurückführen. In der vorliegenden Arbeit befanden sich alle Parkinson-Patienten im Frühstadium der Erkrankung (Stadium I nach Hoehn und Yahr) und wiesen verhältnismäßig niedrige UPDRS-Motor-Scores auf.

Ganz allgemein sollte man bei der Bewertung abweichender Studienergebnisse berücksichtigen, dass die DAT-Dichte der Parkinson-Patienten durch zahlreiche Faktoren, wie das Lebensalter, das Stadium der Erkrankung sowie die Dauer der Einnahme von Anti-Parkinson-Medikamenten (möglicher neuroprotektiver Effekt einiger Anti-Parkinson-Medikamente), beeinflusst werden kann (Eshuis 2006, Hesse 2007, Lauterbach 2012). Hinsichtlich einer möglichen neuroprotektiven Wirksamkeit verschiedener Anti-Parkinson-Medikamente finden sich in der aktuellen Studienliteratur zwar einige vielversprechende Hinweise auf das Vorliegen einer Verzögerung der nigro-striatalen Nervenzelldegeneration, ein endgültiger Beweis konnte in klinischen Studien allerdings bislang nicht zweifelsfrei erbracht werden (Lauterbach 2012).

So wurde beispielsweise in der Real-PET-Studie untersucht, ob Patienten, die Ropinirol, einen Dopamin-Agonisten, über einen längeren Zeitraum einnahmen, geringere Dopamin-Transporter-Verluste aufwiesen als diejenigen Patienten der Vergleichsgruppe, die mit L-Dopa behandelt wurden. Anhand einer F-18-DOPA-PET-Messung der striatalen DAT-Dichte wurde gezeigt, dass eine entsprechende Therapie mittels

Dopamin-Agonisten mit einem verzögerten Fortschritt der Parkinson-Erkrankung einhergehen könnte (Whone 2003).

Daneben werden auch Rasagalin, einem Mao-B-Hemmer, tendenziell neuroprotektive Eigenschaften zugesprochen, die in einer ähnlichen klinischen Studie, der ADAGIO-Studie, überprüft wurden (Olanow 2009).

Obgleich auch in experimentellen Arbeiten bereits vielversprechende Ergebnisse dokumentiert werden konnten, sind die neuroprotektiven Therapieoptionen derzeit ungeklärt (Lauterbach 2012)

5.14 Befundmuster der DAT-Verluste von Parkinson-Patienten bei SPM-Analysen

Zur anatomischen Lokalisation etwaiger Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen jeweils zwei ausgewählten Patienten-Kollektiven wurden in der vorliegenden Arbeit SPM-Analysen durchgeführt.

1. Kontrollkollektiv versus ET-Subkollektiv

Der Vergleich des Kontrollkollektivs mit dem ET-Subkollektiv zeigte keine signifikanten Unterschiede bezüglich der striatalen I-123-FP-CIT-Aufnahme zwischen den Patientengruppen und bestätigte, dass ET-Patienten keine signifikant reduzierte DAT-Dichte aufwiesen. Diese Beobachtung kann mit den Ergebnissen regionengestützter Analyseverfahren (z.B mittels BRASS) durch den Nachweis normwertiger striataler SBRs bei ET-Patienten sowohl durch die vorliegende Arbeit als auch durch andere Arbeitsgruppen untermauert werden (Asenbaum 1998, Benamer 2000b).

Dementsprechend gelang in der vorliegenden Arbeit erstmalig der Nachweis, dass keine regionalen Unterschiede hinsichtlich der striatalen DAT-Dichte zwischen Kontrollpatienten und ET-Patienten bestehen. Daher kann man kombinierte Kontrollkollektive, bestehend aus Kontroll- und ET-Patienten, sowohl bei SPM-Analysen als auch bei regionengestützten Analyseverfahren, wie der BRASS-Analyse, für die Diagnostik von Parkinson-Syndromen heranziehen.

2. Parkinson-Gesamtkollektiv (ART + MT + TDT) versus Referenzgruppe

Unabhängig von der Erkrankungsdauer identifizierte der Vergleich des Parkinson-Gesamtkollektivs, bestehend aus den Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider, Misch- und Tremor-Dominanz-Symptomatik, mit der Referenzgruppe zwei große

Cluster mit ausgeprägten DAT-Verlusten bei den an Morbus Parkinson erkrankten Patienten. Dabei umfasste der erste, größere Cluster das gesamte zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegene Striatum (2149 Voxel), wohingegen der zweite, kleinere Cluster lediglich das zur klinisch symptomatischen Seite ipsilateral gelegene Putamen beinhaltete (1243 Voxel). Scheinbar im Widerspruch zu bisher veröffentlichten Daten (Colloby 2004b, Ito 1999, Lucignani 2002, Ma 2002, Wang 2007) waren die DAT-Verluste bei Patienten des Parkinson-Gesamtkollektivs im Bereich des ipsilateralen Putamens zwar stärker ausgeprägt, jedoch von kleinerer Ausdehnung als auf der kontralateralen Seite (vergleiche Tabelle 16 sowie Abbildung 16 und 17). Anzumerken bleibt außerdem, dass dem wissenschaftlichen Kenntnisstand entsprechend, zunächst der posteriore Anteil des ipsilateralen Putamens von degenerativen Prozessen betroffen war (Booij 1999, Brooks 2010, Heiss 1999, Hesse 2007, Ichise 1999, Kim 2002, Pirker 2004, Seibyl 1998). Diese Beobachtung war unabhängig von der Erkrankungsdauer.

3. ART/MT-Subkollektiv versus Referenzgruppe

Die SPM-Subgruppenvergleiche zwischen Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider bzw. Misch-Symptomatik und der Referenzgruppe untermauern am ehesten die bisherigen Forschungsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen (Colloby 2004b, Ito 1999, Lucignani 2002, Ma 2002, Wang 2007). Im Rahmen der hiesigen Analysen zeigten sowohl die Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider als auch diejenigen mit Misch-Symptomatik, unabhängig von der Erkrankungsdauer, eine verminderte Tracer-Anreicherung innerhalb der Stammganglien, wobei das zur klinischen Symptomatik kontralateral gelegene Striatum stärker ausgeprägte DAT-Verluste aufwies als das ipsilaterale Putamen. Obgleich neben diesen Beobachtungen auch die visuelle Auswertung der Daten die Erkenntnisse der zuvor zitierten Autoren bekräftigt, bleibt zu beachten, dass eine genaue Aussage über quantitative DAT-Verluste im ipsi- und kontralateralen Putamen aufgrund der von SPM vorgegebenen Analyseergebnisse (Clustergröße, t-Werte und Z_{\max} -Werte) nicht getroffen werden kann.

4. TDT-Subkollektiv versus Referenzgruppe

Im Gegensatz dazu konnten im Rahmen der SPM-Analyse von Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), unabhängig von der Erkrankungsdauer, keine signifikanten DAT-Verluste gegenüber der Referenzgruppe nachgewiesen werden. Dass bei den durchgeführten BRASS-Analysen signifikante Unterschiede hinsichtlich der DAT-Dichte zwischen TDT- und Kontrollpatienten festgestellt wurden, kann man mit der Anwendung von unterschiedlichen statistischen Testverfahren bei beiden Auswerteprogrammen (BRASS und SPM) begründen. Wie in Abbildung 14 dargestellt, zeigen die SBRs der TDT-Patienten eine große Streubreite. Da die SPM-Software zur anatomischen Lokalisation regionaler Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT einen (parametrischen) t-Test, die BRASS-Software hingegen einen (nicht-parametrischen) Mann-Whitney-Test verwendet, sind Abweichungen im Ergebnis möglich. Weiterhin ist denkbar, dass es an unterschiedlichen Positionen im Striatum DAT-Verluste gibt, die bei der voxelweisen Analyse (SPM) nicht detektiert, sondern erst nach Zusammenfassung in einer regionenorientierten Auswertung (BRASS) erfasst werden.

5. Vergleiche zwischen Parkinson-Subkollektiven

Unabhängig von der Erkrankungsdauer konnten SPM-Gruppenvergleiche zwischen dem Parkinson-Subkollektiv mit akinetisch-rigider und Misch-Symptomatik keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der striatalen DAT-Dichte zwischen den beiden Patientenkollektiven finden. Neben den Daten von Spiegel et al. (Spiegel 2007) bekräftigen auch die in der vorliegenden Arbeit im Rahmen der regionengestützten BRASS-Analyse erhobenen Befunde diese Ergebnisse.

Durch weitere SPM-Gruppenvergleiche konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider bzw. Misch-Symptomatik im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik DAT-Verluste in den lateralen Anteilen der Stammganglien, die kontralateral zur klinisch symptomatischen Seite gelegen waren, aufwiesen (vergleiche Tabelle 16 sowie Abbildungen 22-24). Lediglich der Vergleich der Parkinson-Patienten vom akinetisch-rigiden Typ mit denjenigen vom Tremor-Dominanz-Typ (einschließlich der jeweiligen Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer) brachte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der DAT-Dichte zwischen beiden Patientenkollektiven zum Vorschein. Eine Ursache dieses Phänomens könnte darin begründet sein, dass Parkinson-Patienten

mit akinetisch-rigider Symptomatik im Gegensatz zu TDT-Patienten bereits nach kurzer Erkrankungsdauer (< 2 Jahre) ausgeprägtere DAT-Defizite aufweisen und mit fortschreitender Erkrankung relativ gesehen geringere Dopamin-Transporter-Verluste verzeichnen als Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (vergleiche Tabelle 15 und 16). Dementsprechend sind nach mehr als zweijähriger Erkrankungs-
dauer keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der DAT-Dichte zwischen den Patientengruppen (ART vs. TDT) nachzuweisen.

Bis auf diese Ausnahme sind die erhobenen Befunde unabhängig von der Erkrankungs-
dauer und decken sich mit den Ergebnissen der hiesigen BRASS-Analysen.

Das Fehlen von DAT-Verlusten im Bereich des Globus pallidus internus (mediale
Anteile der Stammganglien) bei Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Sympto-
matik stützt die von Hutchison et al. aufgestellte These, dass Neurone mit Tremor-
Frequenz-Aktivität in besagter Hirnstruktur an der Entstehung des Tremors beteiligt
sein könnten (Hutchison 1997).

5.15 Potentielle Limitationen

Die vorliegende Arbeit wurde als retrospektive Analyse (Fall-Kontroll-Studie) kon-
zipiert und durchgeführt. Die Vorteile des gewählten Studiendesigns waren dabei
sicherlich in der Zeit- und Kosteneffizienz sowie der relativ einfachen Durchführ-
barkeit zu sehen. Darüber hinaus ermöglichte das gewählte Studiendesign aner-
kannte wissenschaftliche Ergebnisse hinsichtlich charakteristischer Befundmuster
striataler Dopamin-Transporter-Verluste bei Parkinson-Patienten mit den eigenen
Daten zu korrelieren und gegebenenfalls neue Hypothesen aufzustellen (Klug 2004,
Rohrig 2009).

Die bei Fall-Kontroll-Studien prinzipiell nicht unerhebliche Gefahr, einem Recall- bzw.
Interview-Bias zu unterliegen, war in der vorliegenden Arbeit durch die alleinige
Patientenidentifikation anhand von SPECT-Datensätzen nicht gegeben (Klug 2004,
Rohrig 2009).

Die Strukturgleichheit zwischen den einzelnen Patientenkollektiven hinsichtlich
Gruppengröße, Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Erkrankungs-
dauer sowie UPDRS-Motor-Scores wurde überprüft (Klug 2004, Rohrig 2009). Lediglich in Bezug
auf das Alter der Kontrollgruppe ist ein geringes Verzerrungspotential möglich.
Nichtsdestotrotz findet man in dieser Arbeit das mitunter umfangreichste und
hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien das am genauesten selektierte

Normalkollektiv. Wie oben bereits angemerkt entstanden die Forschungsergebnisse vieler anderer Autoren ebenfalls unter Verwendung kleiner Kontrollgruppen (Kas 2007, Koch 2005b, Lucignani 2002).

Einen weiteren Kritikpunkt mag man darin sehen, dass in die vorliegende Arbeit lediglich Parkinson-Patienten im klinisch definierten Hoehn und Jahr-Stadium I aufgenommen wurden. Daher können hier keine Aussagen über Ausmaß oder Lokalisation striataler DAT-Verluste bei Parkinson-Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bzw. bei Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen getroffen werden.

Ein ebenfalls möglicher Einflussfaktor auf die hier beobachteten Forschungsergebnisse liegt in der Patientenzahl der einzelnen Kollektive. Größere Patientenkollektive könnten neben engeren Konfidenzintervallen eine exaktere Bewertung der untersuchten Testparameter ermöglichen (Rumsey 2010, Wolf 2010).

Darüber hinaus beschreiben einige Autoren eine Abnahme der striatalen DAT-Dichte mit zunehmendem Lebensalter (Lavalaye 2000, Ma 2002, Pirker 2004, Tissingh 1998). Unter Berücksichtigung dessen könnte aufgrund des im Vergleich zu Parkinson-Patienten niedrigeren Durchschnittsalters der Kontrollpatienten die Validität des selbst erzeugten I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes potenziell beeinflusst worden sein. Aufgrund der relativ kleinen Kontrollgruppe von lediglich 10 Patienten gibt es dazu allerdings in der vorliegenden Arbeit keine Alternative.

Abschließend ist die niedrigere Auflösung der SPECT mit I-123-FP-CIT gegenüber der PET mit F-18-Fluoro-DOPA zu erwähnen (Colloby 2004a). Diesbezüglich sei jedoch darauf hingewiesen, dass Eshuis et al. zu dem Schluss kamen, dass die Sensitivität mit der ein Morbus Parkinson im Frühstadium der Erkrankung diagnostiziert werden kann, bei beiden Untersuchungsverfahren mit 88% identisch ist (Eshuis 2009). Die Spezifität der F-18-FDOPA-PET übertraf mit 77% allerdings die der I-123-FP-CIT-SPECT mit 70%. Ein klarer Vorteil der SPECT-Technologie ist allerdings in ihrer breiten Verfügbarkeit sowie den niedrigen Betriebskosten zu sehen.

6 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit konnten folgende Erkenntnisse über die Rekonstruktion und Quantifizierung von SPECT-Daten sowie die anatomische Lokalisation und Interpretation von DAT-Verlusten gewonnen werden:

1. Unter Berücksichtigung der verwendeten Hard- und Softwarekomponenten sowie der vorgenommenen Systemeinstellungen erzielt der 3D-Butterworth-Filter vierter Ordnung mit einer Cut-off-Frequenz von 1,0 cycles/cm die optimale Bildqualität.
2. Hinsichtlich der Diagnostik von Parkinson-Syndromen sind bei Einsatz der BRASS-Software weder ein kameraspezifisches Referenz-Template noch die Supervision der Bilddatensätze (manuelle Ausrichtung) vor Beginn der vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung notwendig.
3. Die Nutzung kombinierter Kontrollkollektive, bestehend aus Kontrollpatienten und Patienten mit Essentiellem Tremor, ist sowohl bei SPM- als auch bei BRASS-Analysen für die FP-CIT-SPECT-Diagnostik von Parkinson-Syndromen und die Analyse wissenschaftlicher Fragestellungen zulässig.
4. Zur Beurteilung dopaminerg Defizite in SPECT-Bildern können sowohl „specific binding ratios“ (SBRs) als auch relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) verwendet werden. Darüber hinaus können ohne Kenntnis der Seitenbetonung der klinischen Symptomatik die SBRs mit minimaler Anreicherung im rechten bzw. linken Putamen für die Parkinson-Diagnostik herangezogen werden.
5. Im Vergleich zu den ipsilateral gelegenen Stammganglien zeigen Parkinson-Patienten innerhalb der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen striatalen Kerngebiete, insbesondere den Putamina, eine signifikant niedrigere I-123-FP-CIT-Aufnahme.
6. Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik weisen im Vergleich zu denjenigen mit Misch- bzw. akinetisch-rigider Symptomatik sowohl in den ipsi- als auch in den kontralateral gelegenen striatalen Kerngebieten eine signifikant höhere Tracer-Anreicherung auf.

7. Im Vergleich zum kombinierten Kontrollkollektiv weisen Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider bzw. Misch-Symptomatik bei SPM-Analysen Areale mit signifikanten DAT-Verlusten in den zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Striata sowie den ipsilateral gelegenen Putamina auf.
8. Bei kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren zeigt sich bei Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik gegenüber denen mit Tremor-Dominanz-Symptomatik eine Minderanreicherung des Tracers in den lateralen Anteilen der zur klinischen Symptomatik kontralateral gelegenen Putamina sowie Nuclei caudati, passend zu Hypothesen der Tremor-Entstehung in diesem Areal (Hutchison 1997).
9. Zwischen dem Ausmaß klinischer Symptome, wie Rigor, Brady- sowie Hypokinese, und der I-123-FP-CIT-Aufnahme in die zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina besteht eine inverse Korrelation. Eine wechselseitige Beziehung zwischen der putaminalen Tracer-Aufnahme und klinischen Merkmalen, wie Ruhetremor, Haltetremor, posturale Instabilität, oder der Erkrankungsdauer von PD-Patienten kann im Gegensatz dazu nicht beobachtet werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Alpert NM, Bradshaw JF, Kennedy D, Correia JA (1990) The principal axes transformation--a method for image registration. *J Nucl Med* 31:1717-1722
2. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP (2008) Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 255 Suppl 5:18-32
3. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005) Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 12 Suppl 1:1-27
4. Asenbaum S (2009) Rezeptorszintigraphie in der Neurologie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 10:48-54
5. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brucke T (1998) [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 105:1213-1228
6. Ashburner J, Friston K (1997) Multimodal image registration - A unified framework. *Neuro Image* 6:209-217
7. Bayer (2008) Fachinformation Irenat® Tropfen. Fachinformation Bayer Schering Pharma.
8. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, Sasse J, Boyer S, Shirohi S, Brooks R, Eschbacher J, White CL, 3rd, Akiyama H, Caviness J, Shill HA, Connor DJ, Sabbagh MN, Walker DG (2009) Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 117:613-634
9. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, Gerstner A, Grosset DG (2003) Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 18:977-984
10. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG (2000a) Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 15:692-698
11. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V (2000b) Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15:503-510
12. Berg D, Roggendorf W, Schroder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, Tucha O, Preier M, Lange KW, Reiners K, Gerlach M, Becker G (2002) Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 59:999-1005
13. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 20:415-455
14. Bethlem J, Den Hartog Jager WA (1960) The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:74-80
15. Booij J, Kemp P (2008) Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:424-438
16. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA (1999) Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission

- tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *European Journal of Nuclear Medicine* 26:171-182
17. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U (2002) Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *Journal of Neurology* 249 (Suppl 3):III/1-III/5
 18. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24:197-211
 19. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318:121-134
 20. Brambilla M, Cannillo B, Dominiotto M, Leva L, Secco C, Inglese E (2005) Characterization of ordered-subsets expectation maximization with 3D post-reconstruction Gauss filtering and comparison with filtered backprojection in 99mTc SPECT. *Ann Nucl Med* 19:75-82
 21. Brooks DJ (2010) Imaging Approaches to Parkinson Disease. *The Journal of Nuclear Medicine* 51:596-609
 22. Brotchie J, Fitzer-Attas C (2009) Mechanisms compensating for dopamine loss in early Parkinson disease. *Neurology* 72:S32-38
 23. Bussi re M Neurotransmitters and their pathways. URL: <http://www.uwo.ca/cns/resident/restricted/Neurotransmitters.pdf> (abgerufen am 13. April 2011). PDF-Datei:Seite 6, 12, 18, 24
 24. Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F (2007) The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1240-1253
 25. Chang LT (1978) A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 25:638-643
 26. Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 58:963-967
 27. Colloby S, O'Brien J (2004a) Functional Imaging in Parkinson's Disease and Dementia With Lewy Bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17:158-163
 28. Colloby SJ, O'Brien JT, Fenwick JD, Firbank MJ, Burn DJ, McKeith IG, Williams ED (2004b) The application of statistical parametric mapping to 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroimage* 23:956-966
 29. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu OL, Nagren K, Nobili F, Walker Z, Van Laere K (2009) EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:443-450
 30. Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Bohl JRE, Braak H (2002) Where Does Parkinson Disease Pathology Begin in the Brain?. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61:413-426
 31. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL (1988) Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 44:837-844
 32. Deuschl G (2003) Nichtmotorische Parkinson-Symptome. *Aktuelle Neurologie* 30:242-245

33. Diemling M (2007) Multimodale Bildregistrierung: Eine spezielle Entwicklung der medizinischen Bildgebung wurde maßgeblich mitgetragen von einer kleinen, hoch qualifizierten Softwareschmiede. *Der Nuklearmediziner* 30:289-296
34. Diener HC, Putzki N, Berlit P, Deuschl G, Elger E, Gold R, Hacke W, Hufschmidt A, Mattle H, Meier U, Oertel WH, Reichmann H, Schmutzhard E, Wallesch EW, Weller M (2008) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4. überarbeitete Auflage, ISBN 978-3-13-132414-6
35. Eckert T, Eidelberg D (2004) The role of functional neuroimaging in the differential diagnosis of idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 14:84-91
36. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL (2009) Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36:454-462
37. Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL (2006) Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:200-209
38. Fahn S (2003) Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 991:1-14
39. Fahn S, Elton R, and members of the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds). *Recent developments in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 2:153-163
40. Fearnley JM, Lees AJ (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 114 (Pt 5):2283-2301
41. Friston KJ (1997) Analysing brain images: Principals and overview. In *Human Brain Function* (Frackowiak R.S.J. & Friston K.J. & Frith C.D. & Dolan R.J. & Mazziotta J.C., editors). San Diego: Academic Press:25-41
42. Friston KJ, Ashburner J, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD (2007) *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press
43. Friston KJ, Holmes AP, Worsles KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mappng* 2:189-210
44. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S (1999) Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56:33-39
45. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, Dietmaier O, Götz W, Laux G, Storch A (2007) *Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie*. Vierte überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer-Verlag, WienNewYork
46. Germano G (2001) Technical aspects of myocardial SPECT imaging. *J Nucl Med* 42:1499-1507
47. Gibb WR, Lees AJ (1988) The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:745-752
48. Gille G, Reichmann H (2005) Ursachen des idiopathischen Parkinson-Syndroms. *Aktuelle Neurologie* 3:75-87
49. Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martinez-Lazaro R, Molina V, Garcia-Barreno P, Desco M (2003) Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage* 19:601-612
50. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, Giladi N, Holloway RG, Moore CG, Wenning GK, Yahr MD, Seidl L (2004) Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 19:1020-1028

51. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Fahn S, Lang AE, Martinez-Martin P, Tilley BC, van Hilten B, Seidl L, Kleczka C (2003) The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord* 18:738-750
52. Groch MW, Erwin WD (2000) SPECT in the year 2000: basic principles. *J Nucl Med Technol* 28:233-244
53. Habraken JB, Booij J, Slomka P, Sokole EB, van Royen EA (1999) Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 40:1091-1097
54. Hahn U, Schwarz J, Gratz S, Kaiser JW, Jarnig M, Förstl H (2008) Morphologische Magnetresonanz-Tomographie: Ihre Wertigkeit bei der Diagnose neurodegenerativer Erkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 133:15-18
55. Heiss W-D, Würker M (1999) Möglichkeiten und Grenzen funktioneller bildgebender Verfahren beim Parkinson-Syndrom. *Der Nervenarzt* 70:2-10
56. Hesse S, Barthel H, Seese A, Sabri O (2007) Dopamin-Transporter- und Dopamin-D₂-Rezeptor-SPECT bei Erkrankungen der Basalganglien. *Der Nuklearmediziner* 30:195-203
57. Hill DL, Maurer CR, Jr., Studholme C, Fitzpatrick JM, Hawkes DJ (1998) Correcting scaling errors in tomographic images using a nine degree of freedom registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 22:317-323
58. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17:427-442
59. Hornykiewicz O, Kish SJ (1987) Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45:19-34
60. Hudson HM, Larkin RS (1994) Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 13:601-609
61. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125:861-870
62. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ (1993) A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50:140-148
63. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-184
64. Hunot S, Hirsch EC (2003) Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53 Suppl 3:S49-58; discussion S58-60
65. Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Lang AE, Dostrovsky JO (1997) Identification and characterization of neurons with tremor-frequency activity in human globus pallidus. *Experimental Brain Research* 113:557-563
66. Hutton BF, Hudson HM, Beekman FJ (1997) A clinical perspective of accelerated statistical reconstruction. *Eur J Nucl Med* 24:797-808
67. Ichise M, Kim YJ, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tanaka F, Lang AE (1999) SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-dopa-untreated PD. *Neurology* 52:1206-1214
68. Isaias IU, Benti R, Cilia R, Canesi M, Marotta G, Gerundini P, Pezzoli G, Antonini A (2007) [¹²³I]FP-CIT striatal binding in early Parkinson's disease patients with tremor vs. akinetic-rigid onset. *Neuroreport* 18:1499-1502
69. Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ, Brooks DJ (1999) Statistical parametric mapping with ¹⁸F-dopa PET shows

- bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:754-758
70. Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:368-376
71. Jellinger K (2005) Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 6:9-18
72. Jellinger KA (1991) Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 14:153-197
73. Jellinger KA (1999) Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 56:1-29
74. Jenner P (2003) Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53 Suppl 3:S26-36; discussion S36-28
75. Jenner P, Olanow CW (2006) The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 66:S24-36
76. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E (2010) The role of DAT-SPECT in movement disorders. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 81:5-12
77. Kas A, Payoux P, Habert MO, Malek Z, Cointepas Y, El Fakhri G, Chaumet-Riffaud P, Itti E, Remy P (2007) Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of 123I-FP-CIT images. *J Nucl Med* 48:1459-1467
78. Kauppinen T, Koskinen MO, Alenius S, Vanninen E, Kuikka JT (2000) Improvement of brain perfusion SPET using iterative reconstruction with scatter and non-uniform attenuation correction. *Eur J Nucl Med* 27:1380-1386
79. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, Lang AE (2002) Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 17:303-312
80. Kirsch CM, Moore SC, Zimmerman RE, English RJ, Holman BL (1981) Characteristics of a scanning, multidetector, single-photon ECT body imager. *J Nucl Med* 22:726-731
81. Klug SJ, Bender R, Blettner M, Lange S (2004) Wichtige epidemiologische Studientypen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 129:T7-T10
82. Koch W, Hamann C, Welsch J, Popperl G, Radau PE, Tatsch K (2005a) Is iterative reconstruction an alternative to filtered backprojection in routine processing of dopamine transporter SPECT studies? *J Nucl Med* 46:1804-1811
83. Koch W, Hornung J, Hamann C, Popperl G, Tatsch K (2007) Equipment-independent reference values for dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT. *Nuklearmedizin* 46:107-111
84. Koch W, Radau PE, Hamann C, Tatsch K (2005b) Clinical testing of an optimized software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamine transporter SPECT studies. *J Nucl Med* 46:1109-1118
85. Koch W, Radau PE, Munzing W, Tatsch K (2006) Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:495-502
86. Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33:159-174
87. Lang AE, Lozano AM (1998) Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 339:1044-1053
88. Lauterbach EC, Fontenelle LF, Teixeira AL (2012) The neuroprotective disease-modifying potential of psychotropics in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*:753548

89. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA (2000) Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [¹²³I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 27:867-869
90. Lewis SJ, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA (2005) Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:343-348
91. LeWitt PA, Galloway MP, Matson W, Milbury P, McDermott M, Srivastava DK, Oakes D (1992) Markers of dopamine metabolism in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *Neurology* 42:2111-2117
92. Lewy FH (1912) Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: *Handbuch der Neurologie*, III. Band, 920-933. Berlin: Springer 1912.
93. Lindgren P, von Campenhausen S, Spottke AE, Siebert U, Dodel R (2005) Cost of Parkinson's disease in Europe. *European Journal of Neurology* 12:68-73
94. Lloyd KG (1977) CNS compensation to dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol* 90:255-266
95. Louis ED, Dogu O (2007) Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology* 29:208-212
96. Lucignani G, Gobbo C, Moresco RM, Antonini A, Panzacchi A, Bonaldi L, Carpinelli A, Caraceni T, Fazio F (2002) The feasibility of statistical parametric mapping for the analysis of positron emission tomography studies using 11C-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl)-tropane in patients with movement disorders. *Nucl Med Commun* 23:1047-1055
97. Ma Y, Dhawan V, Mentis M, Chaly T, Spetsieris PG, Eidelberg D (2002) Parametric mapping of [¹⁸F]FPCIT binding in early stage Parkinson's disease: a PET study. *Synapse* 45:125-133
98. McNaught KS, Jackson T, JnoBaptiste R, Kapustin A, Olanow CW (2006) Proteasomal dysfunction in sporadic Parkinson's disease. *Neurology* 66:S37-49
99. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P (1999) Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing* 28:99-102
100. Minoshima S, Maruno H, Yui N, Togawa T, Kinoshita F, Kubota M, Berger KL, Uchida Y, Uno K, Arimizu N (1993) Optimization of Butterworth filter for brain SPECT imaging. *Ann Nucl Med* 7:71-77
101. Newcombe RG (1998) Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine* 17:857-872
102. Ohama E, Ikuta F (1976) Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. *Acta Neuropathol* 34:311-319
103. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E (2009) A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 361:1268-1278
104. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T (2005) Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 57:168-175
105. Pandey AK, Pant GS, Malhorta A (2004) Standardization of SPECT Filter Parameters. *Indian Journal of Nuclear Medicine* 19:30-35
106. Parkinson J (1817) *An Essay on the Shaking Palsy*. London, Sherwood, Neely and Jones
107. Paulus W, Jellinger K (1991) The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 50:743-755

108. Pirker W, Brücke T (2004) SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2:9-20
109. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S (2005) Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 112:677-692
110. Pöpperl G, Radau P, Linke R, Hahn K, Tatsch K (2005) Diagnostic performance of a 3-D automated quantification method of dopamine D2 receptor SPECT studies in the differential diagnosis of parkinsonism. *Nucl Med Commun* 26:39-43
111. Qi J, Leahy RM (2006) Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. *Phys Med Biol* 51:R541-578
112. Radau PE, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K (2000) Optimization of automated quantification of 123I-IBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med* 41:220-227
113. Radau PE, Slomka PJ, Julin P (1998) Automated Fitting and Quantitative Analyses of Brain Studies Utilizing the Clinical Software BRASS. *Clinical Nuclear Medicine* 23 (1):60
114. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A (1991) Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci* 18:275-278
115. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ (2002) Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:867-876
116. Rinne JO, Kuikka JT, Bergstrom KA, Rinne UK (1995) Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease studied with [(123)I]beta-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord* 1:47-51
117. Rodriguez MC, Obeso JA, Olanow CW (1998) Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 44:S175-188
118. Rohrig B, du Prel JB, Blettner M (2009) Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:184-189
119. Rossi C, Frosini D, Volterrani D, De Feo P, Unti E, Nicoletti V, Kiferle L, Bonuccelli U, Ceravolo R (2009) Differences in nigro-striatal impairment in clinical variants of early Parkinson's disease: evidence from a FP-CIT SPECT study. *Eur J Neurol*
120. Rumsey D (2010) *Statistik für Dummies: Grundlagen der Statistik*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Taschenbuch Ausgabe, 2. überarbeitete Auflage
121. Sandmann-Keil D, Braak H (2005) Zur postmortalen Diagnose des idiopathischen Morbus Parkinson. *Der Pathologe* 26:214-220
122. Schapira AH (1994) Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease--a critical appraisal. *Mov Disord* 9:125-138
123. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N (2002) How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:529-534
124. Schulz JB, Falkenburger BH (2004) Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 318:135-147
125. Schwarz J, Gratz S, Hahn U, Forstl H, Jarnig M (2008) [The status of imaging methods for the treatment of patients with Parkinson's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 133 Suppl 1:S8-10

126. Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Zoghbi S, Baldwin RM, Charney DS, van Dyck CH, Innis RB (1998) Iodine-123- β -CIT and Iodine-123-FP-CIT SPECT Measurement of Dopamine Transporters in Healthy Subjects and Parkinson's Patients. *The Journal of Nuclear Medicine* 39:1500-1508
127. Slomka PJ, Radau P, Hurwitz GA, Dey D (2001) Automated three-dimensional quantification of myocardial perfusion and brain SPECT. *Comput Med Imaging Graph* 25:153-164
128. Spiegel J, Hellwig D, Samnick S, Jost W, Mollers MO, Fassbender K, Kirsch CM, Dillmann U (2007) Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J Neural Transm* 114:331-335
129. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M (1998) alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6469-6473
130. Spottke AE, Reuter M, Machat O, Bornschein B, von Campenhausen S, Berger K, Koehne-Volland R, Rieke J, Simonow A, Brandstaedter D, Siebert U, Oertel WH, Ulm G, Dodel R (2005) Cost of illness and its predictors for Parkinson's disease in Germany. *Pharmacoeconomics* 23:817-836
131. Süßmair C (2007) Neue Methoden in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen mit SPECT. Dissertation
132. Sychra JJ, Pavel DG, Chen Y, Jani A (1994) The accuracy of SPECT brain activation images: propagation of registration errors. *Med Phys* 21:1927-1932
133. Tanner CM, Aston DA (2000) Epidemiology of Parkinson's disease and akinetic syndromes. *Curr Opin Neurol* 13:427-430
134. Tatsch K (2001) Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun* 22:819-827
135. Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A (2002) European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using (123)I-labelled dopamine D(2) transporter ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:BP30-35
136. Tatsch K, Bartenstein P, Brust P, Coenen HH, Grünwald F, Kuwert T, Krause BJ, Sabri O (2007) SPECT-Untersuchungen mit dem I-123-markiertem Dopamintransporter Liganden FP-CIT (DaTSCAN). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
137. Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, van Royen EA, Stoof JC, Wolters EC (1998) Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med* 39:1143-1148
138. Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, De Nijs R, Bagnara MC, Jonsson C, Scheepers E, Zito F, Seese A, Koulibaly PM, Kapucu OL, Koole M, Raith M, George J, Lonsdale MN, Münzing W, Tatsch K, Varrone A (2011) Calibration of gamma camera systems for a multicentre European 123-I-FP-CIT SPECT normal database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:1529-1540
139. Trepel M (2004) Neuroanatomie: Struktur und Funktion. Urban & Fischer Verlag 3. Auflage:Seite 198
140. Twelves D, Perkins KS, Counsell C (2003) Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:19-31
141. Van Laere K, Koole M, Kauppinen T, Monsieurs M, Bouwens L, Dierck R (2000) Nonuniform transmission in brain SPECT using ^{201}Tl , ^{153}Gd , and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ static line sources: anthropomorphic dosimetry studies and influence on brain quantification. *Journal of Nuclear Medicine* 41:2051-2062

142. Van Laere K, Koole M, Lemahieu I, Dierckx R (2001) Image filtering in single-photon emission computed tomography: principles and applications. *Comput Med Imaging Graph* 25:127-133
143. Van Laere KJ, Warwick J, Versijpt J, Goethals I, Audenaert K, Van Heerden B, Dierckx R (2002) Analysis of clinical brain SPECT data based on anatomic standardization and reference to normal data: an ROC-based comparison of visual, semiquantitative, and voxel-based methods. *J Nucl Med* 43:458-469
144. Verhoeff NP (1999) Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 147:217-249
145. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, Tromp SC, van Kroonenburgh MJ, Weber WE (2008) Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 59:258-266
146. Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE (2007) Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol* 7:27
147. von Campenhausen S, Winter Y, Gasser J, Seppi K, Reese J-P, Pfeiffer K-P, Geiger-Gritsch S, Bötzel K, Siebert U, Oertel WH, Dodel R, Poewe W (2009) Krankheitskosten und Versorgungssituation bei Morus Parkinson - eine Analyse in Österreich. *Wiener klinische Wochenschrift* 121:574-582
148. Wang J, Zuo CT, Jiang YP, Guan YH, Chen ZP, Xiang JD, Yang LQ, Ding ZT, Wu JJ, Su HL (2007) 18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol* 254:185-190
149. Weintraub D, Comella CL, Horn S (2008) Parkinson's Disease - Part 1: Pathophysiology, Symptoms, Burden, Diagnosis, and Assessment. *Am J Manag Care* 14:40-48
150. Wenning GK, Diem A, Michlmayr S, Schocke M, Seppi K, Poewe W (2001) Atypische Parkinson-Syndrome. *Aktuelle Neurologie* 28, Sonderheft 3:242-245
151. Whone AL, Watts RL, Stoessel AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ (2003) Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54:93-101
152. Wilson EB (1927) Probable Interference, the Law of Succession, and Statistical Interference. *Journal of the American Statistical Association* 22:209-212
153. Wolf C, Best H (2010) *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse*. VS-Verlag für Sozialwissenschaften, Auflage 2010

8 Verzeichnis der Abkürzungen

AIDS	Acquired-Immundeficiency-Syndrome
ART	Akinetisch-rigider Typ
AUC	Area under the curve \triangleq Fläche unter ROC-Kurven
BRASS	Brain Registration and Analysis of SPECT Software
CBD	Kortikobasale Degeneration
CO	Kohlenmonoxid
COMT-Hemmer	Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer
CT	Computer-Tomographie
DAT	Dopamin-Transporter
DD	Disease Duration \triangleq Erkrankungsdauer
DLK	Demenz vom Lewy-Körper-Typ
ET	Essentieller Tremor
FBP	Filtered back-projection
F-DOPA	Fluorodopa
FOM	Figure of Merit
FWHM	Full Width at Half Maximum
GABA	γ -Amino-Buttersäure
GLM	General linear model
HOSEM	Hermes Ordered Subset Expectation Maximization
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
I-123- β -CIT	[¹²³ I]2beta-carbomethoxy-3beta(4-iodophenyl)tropane
I-123-FP-CIT	[¹²³ I]N- ω -fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)-nortropan
I-123-IBZM	[¹²³ I] (S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-benzamide
KI	Konfidenzintervall
KK	Kontrollkollektiv
L-DOPA	Levodopa
LEHR	Low Energy High Resolution \triangleq niederenergetisch, hochauflösend
MAO-B-Inhibitoren	Mono-Amino-Oxydase-B-Inhibitoren
MIP	Maximum intensity projection
MMT	Multi Modality Tool
M.P.	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSA	Multisystematrophie
MT	Misch-Typ
MW	Mittelwert
NMDA-Antagonisten	N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten
NPD	Non-Parkinson's Disease
PD	Parkinson's Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PK	Patientenkollektiv
PS	Parkinson-Syndrom

8 Verzeichnis der Abkürzungen

PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
rAIs	Relative Anreicherungsintensitäten
REM	Rapid Eye Movement
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
ROIs	Regions of interest
SBRs	Specific binding ratios
SD	Standard Deviation \triangleq Standardabweichung
SNc	Substantia nigra
SPECT	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDT	Tremor-Dominanz-Typ
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VOIs	Volumes of interest

9 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Physiologisches Verschaltungsmuster der Basalganglien unter Berücksichtigung hemmender (rot) und erregender (blau) Transmitter sowie motorikhemmender (rot) und motorikfördernder (blau) Zentren, modifiziert nach (Trepel 2004).....14

Abbildung 2: Lokalisation dopaminerg (oben links; blau), noradrenerg (oben rechts; grün), serotonerg (unten links; rot) und cholinerg Kerne (unten rechts; orange) sowie deren Projektionen innerhalb des Gehirns, modifiziert nach (Bussi re).16

Abbildung 3: Nach Braak et al. modifizierte graphische Darstellung der an der Krankheitsentstehung des Morbus Parkinson beteiligten Hirnstrukturen im zeitlichen und räumlichen Verlauf (Braak 2004).18

Abbildung 4: I-123-FP-CIT-SPECT-Aufnahmen mit typischen Befundmustern bei Kontrollpatienten und Parkinson-Patienten mit unterschiedlichem Auspr agungsgrad (Grad 1-3) der Erkrankung, modifiziert nach (Benamer 2000b).....26

Abbildung 5: Bild der Dreikopf-Gamma-Kamera (Siemens Multispect, MS3) in der Klinik f ur Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes.35

Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung der manuell markierten ROIs im posterioren Kortex (1, rot), im Nucleus caudatus rechts (2, gelb) und links (4, rosa) sowie im Putamen rechts (3, blau) und links (5, grün) zur Berechnung des Gütemaßes (FOM) einer ausgewählten Cut-off-Frequenz im Rahmen der Optimierung postrekonstruktiver Filterparameter.37

Abbildung 7: Referenzdatensätze (Templates) f ur die SPM-Analyse von I-123-FP-CIT-SPECT-Untersuchungen: Ko-Registrierung des kommerziell in BRASS integrierten FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes (oben) auf den T1-gewichteten-MRT-Referenzdatensatz (mittlere Reihe) und deren Bildfusion (unten). Die Darstellung erfolgt in den drei Raumebenen koronal (links), transversal (Mitte) und sagittal (rechts).44

Abbildung 8: Darstellung des eigenen I-123-FP-CIT-SPECT-Referenzdatensatzes in drei Raumebenen: koronal (links), transversal (Mitte) und sagittal (rechts).....45

Abbildung 9: Graphische Darstellung der Beziehung zwischen verschiedenen Cut-off-Frequenzen eines 3D-Low-Pass-Butterworth-Filters vierter Ordnung und ihren jeweils zugehörigen Gütezahlen (FOM).52

Abbildung 10: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand des kommerziellen (fremden) bzw. des eigenen Referenzdatensatzes (Template), exemplarisch dargestellt f ur die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina, die unter Verwendung des jeweiligen Templates als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.57

Abbildung 11: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand vollautomatisch bzw. supervidiert registrierter SPECT-Bilddatensätze, exemplarisch dargestellt f ur die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.62

Abbildung 12: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand von „specific binding ratios“ (SBRs) bzw. relativen Anreicherungsintensitäten (rAls) als mögliche Maße der DAT-Dichte, exemplarisch dargestellt f ur die SBRs bzw. rAls der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.66

- Abbildung 13: ROC-Kurven zur Beurteilung der diagnostischen Testgüte der semiquantitativen SPECT-Analyse anhand unterschiedlicher „specific binding ratios“ (SBRs) als mögliche Parameter der DAT-Dichte, exemplarisch dargestellt für die SBRs der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina bzw. die SBRs mit minimaler Anreicherung in ipsi- und kontralateralen Putamina, die unter Verwendung des eigenen Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden.....67
- Abbildung 14: Histogramme zur Darstellung der striatalen DAT-Dichte bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn die SBRs unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen ermittelt wurden (vergleiche Tabelle 12).71
- Abbildung 15: Ausschluss signifikanter regionaler Unterschiede zwischen der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte des ET-Subkollektivs (ET) und derjenigen des Kontrollkollektivs (KK), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).79
- Abbildung 16: Signifikante DAT-Verluste des Parkinson-Gesamtkollektivs (ART, MT und TDT), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).80
- Abbildung 17: Signifikante DAT-Verluste des Parkinson-Gesamtkollektivs (ART, MT, TDT), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).81
- Abbildung 18: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).82
- Abbildung 19: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).83
- Abbildung 20: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), einschließlich der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).84
- Abbildung 21: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), unter Berücksichtigung von Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren, im Vergleich zur Referenzgruppe (NPD), dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).84

- Abbildung 22: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider Symptomatik (ART) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren berücksichtigt wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).86
- Abbildung 23: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT), im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer eingeschlossen wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links und Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).87
- Abbildung 24: Signifikante DAT-Verluste der Parkinson-Patienten mit Misch-Symptomatik (MT) im Vergleich zu Parkinson-Patienten mit Tremor-Dominanz-Symptomatik (TDT), wenn jeweils Patienten mit lediglich kurzer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren berücksichtigt wurden, dargestellt mittels der T-MAP aus SPM (Sagittal- und Frontalebene, Bild links bzw. Mitte) bzw. einer Überlagerung der SPM-T-MAP auf einen T1-MRT-Referenzdatensatz (Transversalebene, Bild rechts).87
- Abbildung 25: Vor- und Nachteile der gefilterten Rückprojektion (FBP, links) bzw. eines iterativen Algorithmus (OSEM, rechts), dargestellt anhand einer mittels FBP bzw. OSEM rekonstruierten SPECT-Aufnahme eines Kontrollpatienten.91

10 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Nach Braak et al. modifizierte neuropathologische Stadieneinteilung, die das für die Parkinson-Erkrankung typische Auftreten von intraneuralen Einschlusskörperchen im zeitlichen und räumlichen Verlauf beschreibt (Braak 2002).	17
Tabelle 2: Klinische Manifestationen und Untersuchungsbefunde charakteristischer motorischer und nicht-motorischer Symptome bei Parkinson-Patienten, modifiziert nach (Deuschl 2003, Jankovic 2008, Weintraub 2008).....	21
Tabelle 3: Kriterien der United Kindom Parkinson's Disease Society Brain Bank, modifiziert in Anlehnung an (Schwarz 2008).	23
Tabelle 4: Auswahlkriterien von Patienten, die zur Aufnahme in bzw. zum Ausschluss aus der vorliegenden Arbeit führten.	31
Tabelle 5: Basisdaten der einzelnen Parkinson-Subkollektive.	33
Tabelle 6: Medikamentenklassen und Auszug zugehöriger Medikamente, die die Aufnahme von I-123-FP-CIT negativ beeinflussen können, modifiziert nach (Booij 2008).	33
Tabelle 7: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in Stammganglien bei verschiedenen Patientengruppen, wenn das kommerzielle bzw. das eigene Template als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze mittels BRASS verwendet wurde.	54
Tabelle 8: Diagnostische Trennschärfe der beiden untersuchten Templates (kommerzielles bzw. eigenes Template) in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.	56
Tabelle 9: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven, wenn der eigene BRASS-Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen bzw. supervidierten Registrierung und Quantifizierung der Bilddatensätze verwendet wurde.	58
Tabelle 10: Diagnostische Trennschärfe der vollautomatisch bzw. supervidiert registrierten SPECT-Aufnahmen in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.	61
Tabelle 11: Relative Anreicherungsintensitäten (rAIs) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientengruppen, wenn zur Ermittlung der rAIs der eigene Referenzdatensatz als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen verwendet wurden.	63
Tabelle 12: Diagnostische Trennschärfe der „specific binding ratios“ (SBRs) bzw. der relativen Anreicherungsintensitäten (rAIs) in der Differenzierung von Bewegungsstörungen mittels SBR-/rAI-Quantifizierung der FP-CIT-SPECT, dargestellt für einzelne Stammganglien anhand der Flächen unter den ROC-Kurven (AUCs), den daraus abgeleiteten Schwellwerten sowie daraus resultierenden Sensitivitäten und Spezifitäten.	65
Tabelle 13: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen.	70

<p>Tabelle 14: Korrelationsanalysen zwischen den „specific binding ratios“ (SBRs, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen) der zur klinisch symptomatischen Seite kontralateral gelegenen Putamina aller Parkinson-Patienten und verschiedenen Subscores der motorischen UPDRS-Skala, errechnet nach Spearman. Die Resultate der Korrelationsanalysen werden durch Angabe des Rangkorrelationskoeffizienten (r_s), des Signifikanzniveaus (p) sowie einer nach Landis und Koch modifizierten Darstellungsweise der Rangkorrelationskoeffizienten charakterisiert.</p>	72
<p>Tabelle 15: Spezifische Bindungsverhältnisse (SBRs, ermittelt unter Verwendung des eigenen BRASS-Referenzdatensatzes als Vorlage zur vollautomatischen Registrierung und Quantifizierung der SPECT-Aufnahmen) in ipsi- und kontralateralen Stammganglien bei verschiedenen Patientenkollektiven unter Berücksichtigung einer Erkrankungsdauer von bis zu 2 Jahren bzw. von mehr als 2 Jahren.....</p>	75
<p>Tabelle 16: Lokalisation signifikanter regionaler Unterschiede in der Biodistribution des I-123-FP-CIT zwischen ausgewählten Patientenkollektiven: (A) Kontrollkollektiv vs. Essentieller Tremor; (B) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Akinetisch-rigider Typ; (C) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Misch-Typ; (D) „Non Parkinson’s Disease“ vs. Tremor-Dominanz-Typ; (E) „Non Parkinson’s Disease“ vs. „Parkinson’s Disease“; (F) Tremor-Dominanz-Typ vs. Akinetisch-rigider Typ; (G) Misch-Typ vs. Akinetisch-rigider Typ; (H) Tremor-Dominanz-Typ vs. Misch-Typ.....</p>	77
<p>Tabelle 17: Klinische und demographische Charakteristika der von Isaias et al. bzw. der vorliegenden Arbeit untersuchten Parkinson-Patienten mit akinetisch-rigider und Tremor-Dominanz-Symptomatik.</p>	100

11 Publikationen im Zusammenhang mit dieser Dissertation

Die in dieser Dissertation dargestellten Ergebnisse wurden bereits teilweise in folgendem Kongressbeitrag veröffentlicht.

Poster:

1. A. Maschur, J. Spiegel, A. Grgic, A. P. Hellwig, G. Farmakis, U. Dillmann, K. Fassbender, C.-M. Kirsch, D. Hellwig (10. 2010)
Statistical Parametric Mapping of FP-CIT SPECT reveals no regional differences in striatal dopamine transporter density between patients with essential tremor and normal controls.
10th Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine
2. A. Maschur, J. Spiegel, A. Grgic, A. P. Hellwig, G. Farmakis, U. Dillmann, K. Fassbender, C.-M. Kirsch, D. Hellwig (10. 2010)
Statistical Parametric Mapping of FP-CIT SPECT reveals regional differences in striatal dopamine transporter density between tremor-dominant and akinetic-rigid subtypes of early Parkinson's disease.
10th Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine

Vorträge:

1. D. Hellwig, A. Maschur, J. Spiegel, A. Grgic, A. P. Hellwig, G. Farmakis, U. Dillmann, K. Fassbender, C.-M. Kirsch (04. 2011)
„Statistical Parametric Mapping“ von FP-CIT SPECT zeigt keine regionalen Unterschiede der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte zwischen Patienten mit Essentiellem Tremor und normalen Kontrollen.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.
2. D. Hellwig, A. Maschur, J. Spiegel, A. Grgic, A. P. Hellwig, G. Farmakis, U. Dillmann, K. Fassbender, C.-M. Kirsch (04. 2011)
„Statistical Parametric Mapping“ von FP-CIT SPECT zeigt keine regionalen Unterschiede der striatalen Dopamin-Transporter-Dichte zwischen tremor-dominantem und akinetisch-rigidem Subtyp früher Parkinson-Erkrankungen.
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zum Fortschreiten der Arbeit beigetragen haben.

Ich danke dem Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, Herrn Professor Dr. Dr. C.-M. Kirsch, für die Möglichkeit, an seiner Klinik zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Professor Dr. med. D. Hellwig, für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas und die hervorragende Unterstützung. Durch seine Erfahrung, seine Ratschläge und Anregungen war es mir möglich, das Thema der Dissertation erfolgreich auszuarbeiten.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. J. Spiegel, Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die zur Verfügung gestellten Patientendaten und Untersuchungsergebnisse bedanken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Diemling, Hermes Medical Solutions, für die Erstellung des BRASS-Referenz-Templates aus den Bilddatensätzen unseres Kontrollkollektivs.

Dank gebührt ebenfalls den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin für die harmonische Zusammenarbeit und stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der praktischen Arbeiten.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere aber meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht und mich jederzeit tatkräftig unterstützt haben.

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.