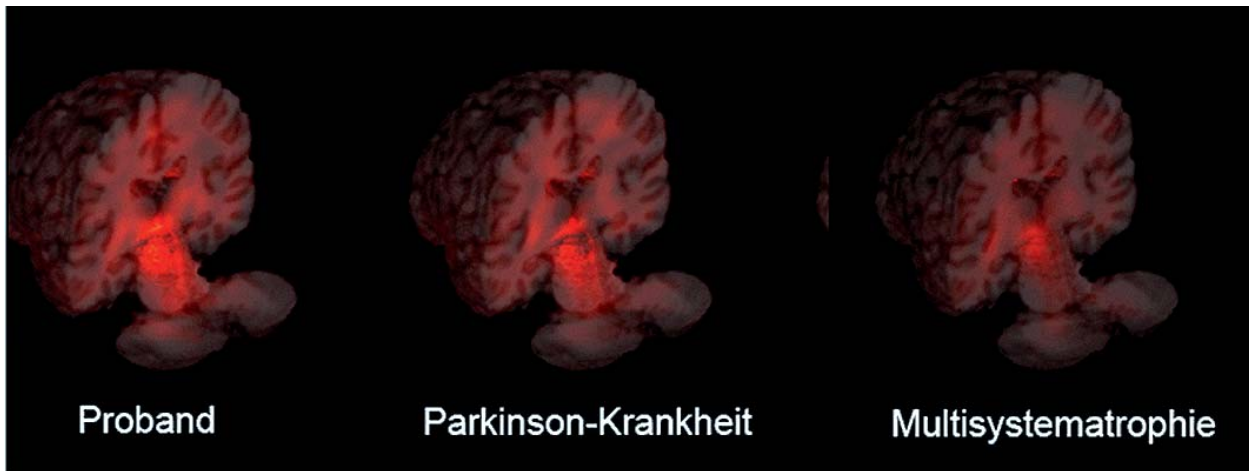


# P - a k t u e l l

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

## SPECT in der Diagnostik der Parkinson Syndrome



### Editorial

*O. Univ.-Prof. Dr. Werner POEWE, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie, Anichstrasse 35, Innsbruck, Präsident der Österreichischen Parkinson Gesellschaft*

**O**bwohl die klinische Diagnose eines klassisch ausgeprägten idiopathischen Parkinson-Syndroms in den meisten Fällen eine einfache klinische Übung zu sein scheint, können doch gerade in den sehr frühen Erkrankungsstadien beträchtliche Schwierigkeiten auftreten. Internationale Studien haben in dieser Situation 20 – 30 %ige Irrtumraten bei klinisch-pathologischen Studien gefunden. Auch in den Händen erfahrener Neurologen besteht die größte diagnostische Problematik in der Abgrenzung des Morbus Parkinson von anderen degenerativen, Parkinson-Syndromen wie MSA oder PSP. Schwierigkeiten können aber auch in der korrekten Zuordnung von asymmetrischen, isolierten Tremorsyndromen auftreten. Klinisch allein unlösbar ist z.B. auch die Frage, ob ein medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom nicht letztlich eine Demaskierung einer noch subklinischen nigrostriatalen Funktionsstörung war. Auch die Unterscheidung zwischen einem vaskulären Parkinson-Syndrom und der Koexistenz eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms mit einer cerebrovaskulären Grunderkrankung mit multiplen subkortikalen Infarkten kann mit klinischen Mitteln allein oft unmöglich sein.

Reduzierte Dopamin-Transporter-Bindung, wie sie mit SPECT-Untersuchungen und Dopamintransporter-Liganden wie  $\beta$ -CIT oder FP-CIT nachgewiesen werden kann, hat eine hohe Differenzierungsgenauigkeit zwischen Tremorsyndromen aufgrund ei-

nes Parkinson-Syndroms und anderen Tremorerkrankungen und ist auch in der Lage eine nigrostriatale terminale Dysfunktion in Patienten auszuschließen oder nachzuweisen, bei denen es zu vagen und klinisch nicht eindeutigen Parkinsonismuszzeichen gekommen

ist und bei denen die Differentialdiagnose eines beginnenden Morbus Parkinson im Raum steht. Klinische Studien haben gezeigt, dass bis zu 10 % von nach klinischen Kriterien diagnostizierten Parkinson-Fällen keine entsprechende Abnormität im Dopamintransporter-SPECT aufweisen und dass solche Patienten im Langzeitverlauf keine Progression zeigen und damit als Morbus Parkinson ausgeschlossen werden können.

Voraussetzung für ein Ausschöpfen der diagnostischen Wertigkeit von SPECT-Untersuchung zur Früh- und Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen ist jedoch neben der klinischen Expertise des zuweisenden Neurologen mit entsprechend gezielter Fragestellung auch eine standardisierte und internationalen Qualitätsanforderungen entsprechende Durchführung dieser apparativen Diagnostik. Das vorliegende Schwerpunktthema fasst den gegenwärtigen Kenntnisstand zur Wertigkeit der SPECT-Diagnostik bei Parkinson-Syndromen zusammen und zeigt neben den Möglichkeiten auch deren Grenzen auf.

# Klinische Indikationen für SPECT-Untersuchungen bei Bewegungsstörungen

Walter Pirker<sup>1</sup>, Christoph Scherfler<sup>2</sup>, Thomas Brücke<sup>3</sup>, Werner Poewe<sup>2</sup> und der wissenschaftliche Beirat der ÖPG\*

## Zusammenfassung

Rezeptor-SPECT-Untersuchungen haben in den letzten Jahren einen wichtigen praktischen Stellenwert in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen erlangt. SPECT-Untersuchungen mit Dopamintransporter-Liganden wie [<sup>123</sup>I]β-CIT erlauben bereits im Frühstadium eine zuverlässige Dokumentation der dopaminergen Degeneration beim Morbus Parkinson und atypischen Parkinson-Erkrankungen. Damit ist eine zuverlässige Abgrenzung dieser Erkrankungen von nicht-degenerativen Parkinson- und von Tremorsyndromen möglich. Die Dopamintransporter-SPECT erlaubt darüber hinaus eine Differenzierung der Demenz mit Lewy-Körperchen von der Alzheimer-Demenz. SPECT-Untersuchungen postsynaptischer Dopamin-D2-Rezeptoren mit [<sup>123</sup>I]IBZM können zur Differentialdiagnose zwischen M. Parkinson und

Multisystematrophie bzw. der progressiven supra-nukleären Paralyse beitragen. Der Einsatz von Rezeptor-SPECT-Untersuchungen ist jedoch nur gerechtfertigt, wenn die klinische Untersuchung keine ausreichend zuverlässige diagnostische Zuordnung der Bewegungsstörung erlaubt. Die diagnostische Aussagekraft der SPECT hängt entscheidend von der richtigen Fragestellung und der Qualität der Untersuchung, Datenauswertung und Befundübermittlung ab. Die Autoren erarbeiteten im Auftrag der ÖPG eine Übersicht typischer SPECT-Befunde bei Parkinson-Syndromen und eine Zusammenstellung sinnvoller klinischer Indikationen für SPECT-Untersuchungen bei Bewegungsstörungen.

## Einleitung

Die Diagnose des Morbus Parkinson basiert primär auf Anamnese und Klinik. Bei typischer Symptomkonstellation (einseitiger Beginn; Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und im weiteren Verlauf Haltungsinstabilität; Ansprechen auf dopaminerge Therapie) bereitet die Diagnosestellung keine Schwierigkeiten, Zusatzuntersuchungen sind in dieser Situation nicht zwingend erforderlich. Oft sind die Frühsymptome der Erkrankung jedoch uncharakteristisch (Schulter-Arm-Syndrom, monosymp-

tomatischer Ruhetremor, Depression) und eine klinische Diagnose zunächst nicht sicher möglich. Diagnostische Schwierigkeiten bereiten bei milder Parkinson-Symptomatik die Abgrenzung von Tremorsyndromen (wie z.B. nicht-klassischen Formen des essentiellen Tremors), milde extrapyramidale Störungen bei ansonsten gesunden älteren Personen und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression), Medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome und vaskuläre Parkinson-Syndrome. Auch die Differentialdiagnose zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen degenerativer Ätiologie wie der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) und der Demenz mit Lewy Körperchen kann im Frühstadium schwierig sein.

In unklaren Situationen kann die klinisch-diagnostische Treffsicherheit durch Zuziehung eines im Bereich Bewegungsstörungen speziell geschulten Neurologen erheblich erhöht werden. Post mortem Untersuchungen von Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigen, dass die Treffsicherheit für die klinische Diagnose eines M. Parkinson aber selbst in spezialisierten Zentren und unter Einhaltung strikter Kriterien bei maximal 90% liegen dürfte (1). Zu Fehldiagnosen führen auch in diesem Fall atypische Parkinson-Erkrankungen wie die MSA und PSP, aber auch Parkinson-Syndrome im Rahmen eines M. Alzheimer und vaskuläre Parkinson-Syndrome (2, 3).

## SPECT bei Morbus Parkinson

Der M. Parkinson ist durch eine relativ selektive Degeneration dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und ihrer Nervenendigungen im Striatum gekennzeichnet (4). Damit kommt es im Krankheitsverlauf zu einer zunehmenden Abnahme der Dichte von Do-

### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker  
Universitätsklinik für Neurologie  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
Tel. ++43 1 40400 3117  
Fax ++43 1 40400 3141  
walter.pirker@meduniwien.ac.at

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

<sup>3</sup> Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital der Stadt Wien

\* Eduard Auff, Regina Katzenschlager, Erwin Ott, Peter Schneider, Gerhard Ransmayr, Gregor Wenning

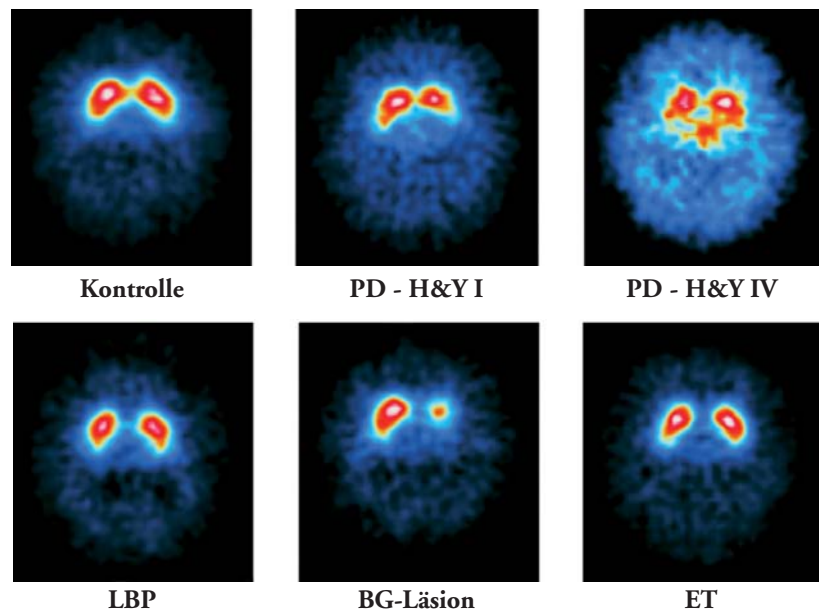
pamintransportern (DAT), die selektiv an dopaminergen Nervenendigungen im Striatum exprimiert sind. Die postsynaptischen Dopaminrezeptoren bleiben dagegen im Wesentlichen intakt. SPECT-Untersuchungen mit DAT-Liganden, wie [<sup>123</sup>I]β-CIT oder FP-CIT, zeigen beim M. Parkinson eine progressive Reduktion der striatalen Tracerspeicherung mit zunehmender Dauer und Schwere der Erkrankung (5-9). Bei Patienten mit Hemiparkinson ist die striatale Bindung kontralateral zur klinisch betroffenen Seite stärker reduziert (10, 11). Diese Asymmetrie der striatalen Bindung bleibt ebenso wie die klinische Asymmetrie in der Mehrzahl der Patienten bis in späte Stadien der Erkrankung erhalten. Zusätzlich zeigt sich eine leichte Reduktion der DAT-Bindung ipsilateral zur klinisch betroffenen Seite. Die SPECT Untersuchung kann damit die beginnende dopaminerge Degeneration vor Auftreten der klinischen Symptomatik erfassen (7). Die Reduktion der DAT-Bindung ist im Putamen ausgeprägter als im Kopf des Nucleus caudatus. Ursache ist die beim M. Parkinson bevorzugte Degeneration ventrolateraler Anteile der Substantia nigra, die in das Putamen projizieren (4).

Die DAT-SPECT kann einer Reihe von Untersuchungen nach mit nahezu 100%-iger Sensitivität zwischen gesunden Personen und Patienten mit M. Parkinson differenzieren (5-7, 10, 12-14). Bei einer kleinen Zahl von frühen M. Parkinson-Patienten liegt die gesamte striatale DAT-Bindung (berechnet als Verhältnis zwischen Bindung im Striatum und einer von DAT-freien Referenzregion wie des Cerebellums oder occipitalen Cortex, »Ratio«) im altersentsprechenden Normbereich. Im Großteil dieser Fälle ist eine Differenzierung zwischen gesunden Kontrollpersonen und Patienten durch das pathologische Muster der striatalen Bindung beim M. Parkinson (Asymmetrie,

Putamen stärker betroffen als Nucleus caudatus) möglich (5, 7). Die visuelle Auswertung der SPECT-Studie liefert in diesem Fall wesentliche Zusatzinformation zum Ergebnis der semi-quantitativen Auswertung.

Die hohe Sensitivität des funktionellen Imagings in der Frühdiagnose des M. Parkinson wurde vor kurzem durch longitudinale SPECT- bzw. PET-Studien in Frage gestellt, die zeigten, dass bis zu 10% der Patienten mit der Diagnose eines sehr milden M. Parkinson eine normale striatale DAT- bzw. F-Dopa Bindung aufweisen (15-17). Diese normalen bildgebenden Befunde bei Patienten mit der klinischen Diagnose eines M. Parkinson wurden als »scans

without evidence for dopaminergic deficit« (SWEDDs) bezeichnet. Der SPECT- bzw. PET-Befund blieb bei allen dieser Patienten nach einem Beobachtungszeitraum von 1, 2 bzw. 4 Jahren normal (15-17). Bislang ist kein Patient mit einem »SWEDD« dokumentiert, bei dem das Parkinson-Syndrom eine weitere klinische Progredienz gezeigt hätte. Es ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass diese Patienten nicht unter einem M. Parkinson leiden. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass ein methodisch einwandfrei ausgewerteter normaler DAT-SPECT-Befund die Diagnose eines Morbus Parkinson weitgehend ausschließt.



*β-CIT SPECT bei einer gesunden Kontrollperson, einem Patienten mit rechts-seitigem Hemiparkinson (Hoehn und Yahr Stadium 1), einem Patienten mit fortgeschrittenen M. Parkinson (H-Y 4), einem Patienten mit vaskulär-bedingtem Lower body Parkinsonismus, einem Patienten mit rechtsseitigem Hemiparkinson-Syndrom als Folge eines zentralen Mediateilinfarkts links und einem Patienten mit essentiellen Tremor. Seitengleiche kommaförmige Darstellung des Striatums bei der Kontrollperson, Reduktion der striatalen Bindung bei M. Parkinson, normale Bindung bei Lower body Parkinsonismus, einseitige Bindungsreduktion beim Patienten mit zentralem Mediateilinfarkt und normale Bindung beim essentiellen Tremor. Aufgrund der starken Abnahme der striatalen Bindung wird beim fortgeschrittenen M. Parkinson die unspezifische Bindung im Cortex und die Bindung an Serotonin-Transporter im Thalamus stärker sichtbar. Axiale Schichten auf Höhe der maximalen Bindung im Striatum.*

Experten-Erfahrung nach können DAT-SPECT-Untersuchungen gesunde ältere Personen mit milden extrapyramidalen Symptomen von Patienten mit beginnendem M. Parkinson differenzieren. Desweiteren ist es mit dieser Methode möglich, zwischen Patienten, die im Rahmen einer Depression milde extrapyramidale Symptome entwickeln, und Patienten mit einer Depression als Frühsymptom eines M. Parkinson zu unterscheiden (14). Diese Beobachtung ist allerdings nicht durch prospektive Untersuchungen bestätigt. Mehreren Studien nach zeigen Patienten mit psychogenem Parkinson-Syndrom im Gegensatz zum M. Parkinson eine normale striatale DAT Bindung (18, 19).

### SPECT bei atypischen Parkinson-Erkrankungen

Atypische Parkinson-Syndrome degenerativer Ätiologie, wie die MSA, die PSP und die Corticobasale Degeneration (CBD) sind durch schlechtes oder fehlendes Ansprechen auf L-Dopa und rascheren Krankheitsverlauf mit früher Behinderung gekennzeichnet.

Neuropathologisch zeigen diese Erkrankungen eine Degeneration zahlreicher Neuronensysteme des ZNS, die üblicherweise das »präsynaptische« dopaminerge System und »postsynaptische« Neurone des Striatums einschließt. Die DAT-SPECT zeigt bei atypischen Parkinson-Erkrankungen in der Regel eine Reduktion der striatalen Bindung (7, 20, 21). Seltene Ausnahmen (mit noch normaler DAT-Bindung) könnten neuerkrankte Patienten mit atypischen Parkinson-Erkrankungen sein, bei denen die Degeneration des präsynaptischen dopaminergen Systems der Degeneration striataler Neurone nachhinkt (18). Das Muster der striatalen DAT-Speicherung im SPECT erlaubt keine individuelle Differenzierung von Patienten mit M. Parkinson, MSA und PSP (20, 21). Patienten mit MSA zeig-

ten jedoch eine deutliche Abnahme der [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT-Bindung im Mittelhirn, verglichen mit einer Gruppe von Parkinson Patienten (22). Ob dieser Unterschied in der [ $^{123}\text{I}$ ]β-CIT-Verteilung eine Differenzierung auf individueller Ebene zulässt, muss in weiteren Studien untersucht werden. Bei CBD kann das Muster der striatalen DAT-Aufnahme in Einzelfällen (asymmetrische, diffuse Abnahme der striatalen DAT-Bindung über die ganze anterior-posteriore Ausdehnung des Striatums) eine Abgrenzung vom M. Parkinson möglich machen (20).

Dopaminrezeptor-Untersuchungen mit [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM zeigen bei etwa zwei Drittel der Patienten mit MSA bzw. PSP eine Reduktion der striatalen D2-Rezeptor-Bindung (23-28). Dagegen ergibt die [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT Untersuchung beim M. Parkinson typischerweise einen Normalbefund (23, 25). Bei unbehandelten Patienten mit M. Parkinson findet sich, insbesondere kontralateral zur klinisch stärker betroffenen Körperseite, häufig eine Steigerung der striatalen [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM Bindung, die durch eine up-Regulation postsynaptischer Dopamin-Rezeptoren im Frühstadium der Erkrankung bedingt ist (26, 29). Die [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM-SPECT kann daher zur Differenzierung zwischen M. Parkinson (Normalbefund) und MSA bzw. PSP (reduzierte Bindung in zwei Drittel der Fälle) beitragen. Während eine pathologische IBZM Studie, vorausgesetzt eine einwandfreie technische Durchführung und Auswertung der SPECT Untersuchung, einen M. Parkinson sehr unwahrscheinlich macht, schließt ein Normalbefund eine MSA oder PSP nicht aus. Die IBZM-SPECT kann nicht zwischen MSA und PSP differenzieren. Für die CBD wurde eine reduzierte striatale IBZM-Bindung nur bei einer Minderheit der Patienten beschrieben (30, 31). Die Aussagekraft von IBZM-SPECT Studien kann

durch eine Therapie mit Neuroleptika, Metoclopramid, Kalziumantagonisten wie Flunarizin und Cinnarizin und durch eine Therapie mit Dopaminagonisten massiv eingeschränkt sein. Auf ein rechtzeitiges Absetzen dieser Substanzen ist vor Durchführung einer IBZM-SPECT-Untersuchung mit der Fragestellung M. Parkinson vs. atypische Parkinson-Erkrankung zu achten. Neben dem Einsatz von IBZM-SPECT gelang es unter Verwendung der diffusionsgewichteten MRT, MSA-Patienten von Parkinson-Patienten zu differenzieren (32). Patienten mit MSA zeigten im Vergleich zu Parkinson-Patienten aufgrund von neuronaler Degeneration und konsekutiven gliotischen Umbauprozessen einen höheren Duffusivitätsindex im Striatum. Ein direkter Vergleich mit IBZM-SPECT ergab einen höheren prädiktiven Wert für die diffusionsgewichtete MRT-Untersuchung (33).

Beim frühen M. Parkinson ergeben SPECT-Untersuchungen der Hirnperfusion mit [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]HMPAO oder [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]ECD üblicherweise Normalbefunde. Patienten mit Parkinson-Demenz können eine temporoparietale Hypoperfusion zeigen, ein Muster das jenem beim M. Alzheimer ähnelt (34). Mit sophistizierten statistischen Methoden (statistical parametric mapping) findet sich auf Gruppenniveau jedoch auch bei M. Parkinson-Patienten ohne Demenz eine im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierte Perfusion im posterior-parietalen und im occipitalen Cortex (35). Bei der MSA können sich eine reduzierte striatale und kortikale Perfusion zeigen (36). Bei der PSP betreffen kortikale Perfusionsdefizite am stärksten den Frontallappen. Während Perfusionsuntersuchungen zur Differenzierung zwischen MSA und PSP vom M. Parkinson beitragen können, helfen sie nicht in der Differenzierung zwischen MSA und PSP. Bei der CBD können Perfusionsuntersuchungen

eine deutlich asymmetrische Hypoperfusion in Kortex und Basalganglien zeigen, die zu einer Differenzierung von der PSP beitragen kann (37).

## Demenz mit Lewy Körperchen

Die Demenz mit Lewy Körperchen (Dementia with Lewy bodies; DLB) ist durch eine Degeneration des nigrostriatalen dopaminergen Systems, eine schwere Degeneration cholinergischer Projektionssysteme und das Auftreten von Lewy Körperchen im Cortex gekennzeichnet (38). DLB-Patienten zeigen daher wie der M. Parkinson eine reduzierte striatale DAT-Bindung (39-41). Der M. Alzheimer zeigt dagegen keine relevante dopaminerge Degeneration und damit keine Bindungsreduktion im DAT-SPECT (41). DAT-SPECT-Untersuchungen können daher zwischen DLB (reduzierte Bindung) und M. Alzheimer (Normalbefund) unterscheiden (41). Perfusions-SPECT-Untersuchungen zeigen bei der DLB ebenso wie beim M. Alzheimer häufig ein temporoparietales Perfusionsdefizit. Im Gegensatz zum M. Alzheimer findet sich bei der DLB häufig zusätzlich eine Hypoperfusion im occipitalen Kortex (42). Dieses Perfusionsmuster könnte möglicherweise zur Differenzierung zwischen DLB und M. Alzheimer beitragen.

## Medikamentös-induzierte Parkinson-Syndrome

Medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome können, falls eine suffiziente Anamnese durchgeführt werden kann, meist klinisch diagnostiziert werden. Als Auslöser ist neben Neuroleptika an Antiemetika wie Metoclopramid, das Antihypertensivum Reserpin, die antidyskinetisch wirksame Substanz Tetrabenazin und die Calcium-Antagonisten Flunarizin und Cinnarizin zu denken. Insbesondere klassische Neu-

roleptika wie Haloperidol, aber auch Flunarizin und Cinnarizin führen zu einer über Wochen bis Monate anhaltenden D2-Rezeptor-Blockade im Striatum. Diese kann in der IBZM-SPECT durch eine Reduktion der striatalen Bindung dargestellt werden (43, 44). Klinische Untersuchungen zeigen, dass ältere Personen anfälliger für extrapyramidale Nebenwirkungen von Neuroleptika, Flunarizin und Cinnarizin sind. Ursache ist die mit dem natürlichen Altern einhergehende milde Abnahme dopaminergischer Neurone und postsynaptischer D2-Rezeptoren. Ein Parkinsonoid nach Gabe niedriger Neuroleptika-Dosen kündigt bei älteren Patienten jedoch nicht selten eine beginnende dopaminerge Degeneration, die ohne Neuroleptikum noch subklinisch war, an (45). Diese kann mittels DAT-SPECT dokumentiert werden (18). Dopamin-Antagonisten beeinflussen die striatale DAT-Bindung nicht. Ergibt die DAT-SPECT einen Normalbefund, kann davon ausgegangen werden, dass das Parkinson-Syndrom medikamentös-induziert ist und nach Absetzen des auslösenden Medikaments abklingen wird. In der Fragestellung eines medikamentös-induzierten Parkinson-Syndroms ist die DAT-SPECT daher die bevorzugte Untersuchung, um eine zugrunde liegende Parkinson-Erkrankung auszuschließen oder nachzuweisen.

## Vaskuläre Parkinson-Syndrome

Der Begriff des vaskulären Parkinson-Syndroms (VP) ist in der Literatur nicht einheitlich definiert. Man versteht darunter unter anderem 1) Parkinson-Syndrome mit Betonung der unteren Körperhälfte (»Lower body parkinsonism«, weitgehend synonym mit dem Begriff der »frontalen« Gangstörung) durch diffuse Marklagerschädigung (Leukoaraiose im CT) und/oder lakunäre Infarkte in den Basalganglien, 2)

Parkinson-Syndrome durch Territorialinfarkte unter Einbeziehung des Striatums oder im A. cerebri anterior-Territorium, 3) vaskuläre Läsionen im Mittelhirn, die die Substantia nigra mit einbeziehen (46). Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass mikroangiopathische bzw. lakunäre Läsionen in Marklager und Basalganglien nicht nur zum oben beschriebenen Phänotyp des Lower body Parkinsonismus, sondern auch zu Parkinson-Syndromen, die schwer vom M. Parkinson oder von atypischen Parkinson-Erkrankungen degenerativer Ätiologie, wie der PSP, differenzierbar sind, führen können. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn vaskuläre Läsionen strategisch im Bereich der Basalganglien oder im thalamokortikalen Ausstromgebiet lokalisiert sind (47). Weiter kompliziert wird die diagnostische Einordnung durch die Tatsache, dass diese Patienten mit VP auch eine sekundäre, retrograde Degeneration des nigrostriatalen Systems und, wie in solchen Fällen zu erwarten, ein Ansprechen auf dopaminerge Therapie zeigen können (47). Diagnostische Schwierigkeiten bereitet darüber hinaus die Tatsache, dass Patienten beides, vaskuläre Läsionen und eine Neurodegeneration aufweisen können (48).

Eine klinische Differenzierung des VP vom M. Parkinson ist bei Patienten möglich, die keinen Ruhetremor und keine echte Bradykinese zeigen (46). DAT-SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit vaskulär bedingtem Lower body Parkinsonismus zeigten eine normale oder nur sehr leicht reduzierte striatale DAT-Bindung (49, 50). Die Wahrscheinlichkeit für eine vaskuläre Ätiologie war bei diesen Patienten jedoch bereits aufgrund der typischen Klinik sehr hoch (49, 50). Territorialinfarkte unter Einbeziehung der Basalganglien führen nur bei einer Minderheit der betroffenen Patienten zu einem Parkinson-Syndrom (51, 52). Bei die-

sen Patienten findet sich Einzelfallberichten nach im Bereich des Substanzdefektes eine Reduktion der DAT- bzw. IBZM-Bindung (12, 14). Die Bindungsreduktion erfasst bei unilateraler vaskulärer Läsion nur ein Striatum, ein Befund, der mit einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom in den meisten Fällen nicht vereinbar ist. Darüber hinaus ist die Bindungsreduktion in Abhängigkeit von der Lokalisation der vaskulären Läsion gelegentlich ausgeprägter im Nucleus caudatus als im Putamen, was einen M. Parkinson ausschließt (14). Ebenso führen die sehr seltenen VP durch eine Läsion einer Substantia nigra zu einer unilateralen Reduktion der striatalen DAT-Bindung (53).

Eine rezente Untersuchung (54) an Patienten, bei denen die klinische Diagnose eines VP anhand klinisch-pathologisch validierter Diagnosekriterien (47) und MRI-gestützt gestellt worden war, zeigte im SPECT eine reduzierte striatale DAT-Bindung in derselben Größenordnung und mit ähnlichem intrastriatalem Verteilungsmuster wie Patienten mit M. Parkinson (stärkerer Bindungsverlust im Putamen im Vergleich zum Nucleus caudatus). Die Asymmetrie der DAT-Bindungsreduktion war bei diesen Patienten mit VP allerdings geringer ausgeprägt als bei den Patienten mit M. Parkinson (54). Im Gegensatz zu Patienten mit Lower body Parkinsonismus können Patienten mit einem »klassischen« Parkinson-Syndrom vaskulärer Ätiologie also einen pathologischen DAT-SPECT Befund, vergleichbar mit jenem beim M. Parkinson, zeigen.

Zusammenfassend kann die DAT-SPECT in der Fragestellung VP vs. M. Parkinson in Fällen zur Diagnose beitragen, die eine normale DAT-Bindung oder ein Muster der striatalen DAT-Bindung, das klar vom M. Parkinson abweicht (z.B. streng einseitiger Bindungsverlust), zeigen. In beiden Fällen

ist ein M. Parkinson mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Ein M. Parkinson-typischer DAT-SPECT Befund schließt aber ein VP nicht sicher aus. Die richtige Interpretation des SPECT Befundes ist bei Patienten mit klinischem Verdacht auf VP in jedem Fall nur in Kenntnis der strukturellen Bildgebung möglich.

### Nicht-klassischer essentieller Tremor (ET) und andere Tremorsyndrome

Der ET ist die häufigste Bewegungsstörung. Der klassische ET, definiert als symmetrischer Halte- und Bewegungstremor der Hände und Unterarme mit oder ohne Kopftremor und ohne andere neurologische Zeichen, wird klinisch diagnostiziert. Ein gleichzeitig bestehender (oft scheinbarer) Ruhetremor kann zu Problemen in der Abgrenzung vom M. Parkinson führen. Patienten, die die klinischen Kriterien eines klassischen ET erfüllen, jedoch weitere neurologische Symptome wie eine Hypomimie, eine reduzierte Armmittbewegung oder eine milde Bradykinese zeigen, werden als undeterminierte Tremorsyndrome klassifiziert (55). Bei diesen Patienten kann klinisch nicht sicher zwischen einem beginnenden M. Parkinson und ET differenziert werden. Für die verschiedenen Formen des ET gibt es bislang keinen Hinweis für strukturelle Veränderungen im ZNS, insbesondere zeigen diese Patienten keine dopaminerge Degeneration. Konsequenterweise ergibt die DAT-SPECT bei diesen Patienten einen Normalbefund (56-58). Auch Patienten mit dystonem, neuropathischem, Medikamenten-induziertem und psychogenem Tremor zeigen in der Regel eine normale striatale DAT-Bindung und sind damit von degenerativen Parkinson-Syndromen differenzierbar (59).

Beim Holmes-Tremor (Rubraler Tremor), einer symptomatischen Tremor-

Form mit Ruhe- und Aktionstremor, die durch eine gleichzeitige Läsion des dopaminergen und des cerebellothalamischen Systems charakterisiert ist, wurde eine reduzierte striatale F-Dopa-Aufnahme beschrieben (60). Damit ist bei diesen Patienten auch eine reduzierte striatale  $\beta$ -CIT-Bindung zu erwarten. Der monosymptomatische Ruhetremor ist als ausschließlicher oder vorzugsweiser Ruhetremor ohne andere Zeichen eines Parkinson-Syndroms mit einer Dauer von zumindest zwei Jahren definiert. F-Dopa-PET-Studien und DAT-SPECT-Studien zeigen bei zumindest einem Teil dieser Patienten ein eindeutiges dopaminerges Defizit (59, 61), was darauf schließen lässt, dass es sich bei diesem Syndrom in vielen Fällen um ein frühes Stadium eines M. Parkinson handelt.

### Andere Bewegungsstörungen

**M. Wilson.** Der M. Wilson, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeicher-Krankheit mit hepatalen und anderen internistischen, cerebellären und extrapyramidalen Symptomen. Die Differentialdiagnose M. Wilson sollte bei allen Patienten mit einem Parkinson-Syndrom bzw. einer unklaren Bewegungsstörung mit einem Beginn vor dem 50. Lebensjahr in Erwägung gezogen werden. SPECT-Studien zeigen beim M. Wilson, insbesondere bei Patienten mit neurologischer Verlaufsförm, prä- und postsynaptische Veränderungen des dopaminergen Systems (62-64). Die striatale IBZM-Bindung ist häufig reduziert (62). Auch DAT-SPECT-Untersuchungen zeigen häufig eine reduzierte striatale Bindung. Das Muster der striatalen DAT-Bindung kann ununterscheidbar von einem M. Parkinson sein (63). Dies ist von besonderer Relevanz für die Interpretation von DAT-SPECT Untersuchungen bei jungen Parkinson-Patienten. Die

spezifische Diagnose des M. Wilson erfolgt durch die Kupferbestimmung im Leberbiopsat. Für einige Mutationen ist ein direkter Gennachweis verfügbar.

**Chorea Huntington.** Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte Bewegungsstörung mit kognitiven und psychiatrischen Symptomen. Bei frühem Beginn können Rigor, Dystonie und Aktionstremor führende Symptome sein. Die rigid-akinetische Variante kann mit anderen Parkinson-Syndromen verwechselt werden. Bei der Chorea Huntington kommt es frühzeitig zu einer Degeneration D2-Rezeptor tragender, GABA-erger Neurone im Striatum. Die IBZM-SPECT zeigt daher in der Regel eine reduzierte striatale D2-Rezeptor-Bindung (22). Vereinzelt Studien zeigten bei der Chorea auch eine reduzierte striatale DAT-Bindung (65). Es ist allerdings nicht klar, ob dieser Befund tatsächlich auf eine Degeneration des präsynaptischen nigrostriatalen Systems oder auf die für die Erkrankung typische schwere Atrophie des Striatums zurückzuführen ist. Aufgrund des seit einigen Jahren verfügbaren direkten Gennachweises hat die SPECT-Untersuchung bei der Chorea Huntington an klinischer Bedeutung eingebüßt.

**Dopa-responsive Dystonie (DRD).** Die DRD ist ein seltenes generalisiertes dystones Syndrom mit charakteristischen Tagesschwankungen, das auf einem hereditären Defekt eines Kofaktors des Dopa-synthetisierenden Enzyms Tyrosin-Hydroxylase bzw. einer Mutation des Tyrosin-Hydroxylase-Gens selbst beruht. L-Dopa in niedriger Dosierung führt zu einer exzellenten Kontrolle dieser ansonsten progredienten, schwer behindernden Erkrankung. Eine Abgrenzung vom juvenilen (dann oft hereditären) M. Parkinson kann, da bei diesem ebenfalls häufig dystone Symptome auftreten, schwierig sein. Im Gegensatz zum M. Parkin-

son ist das dopaminerge System bei der DRD strukturell intakt. Patienten mit DRD zeigen daher eine normale striatale DAT-Bindung (66, 67). Die DAT-SPECT kann also zwischen DRD und juvenilem M. Parkinson differenzieren (67). Intermittierende, auch Aktivitäts-induzierte Dystonien im Erwachsenenalter können zu diagnostischen Problemen führen. Vor kurzem wurde bei einem solchen Patienten eine pathologische striatale DAT-Bindung beschrieben. Die klinische Verlaufsbeobachtung zeigte, dass die Dystonie in diesem Fall ein Frühsymptom eines M. Parkinson war (68).

#### **Spinocerebelläre Ataxien (SCA).**

Die SCAs sind eine heterogene Gruppe von autosomal dominant vererbten cerebellären Degenerationen, die in variabler Kombination mit degenerativen Veränderungen von Cortex, Basalganglien, Hirnstamm, Rückenmark oder peripherem Nervensystem auftreten können. Patienten mit spinocerebellärer Ataxie Typ 2 und 3 (SCA 2 und 3) können das klinische Bild eines atypischen Parkinson-Syndroms oder eines typischen L-Dopa-responsiven M. Parkinson bieten (69, 70). DAT-SPECT Untersuchungen zeigten sowohl bei SCA 2 als auch bei SCA 3 eine stark reduzierte striatale DAT Bindung (71-75). Dies steht im Einklang mit pathologischen Untersuchungen, die bei diesen Erkrankungen eine ausgeprägte dopaminerge Degeneration fanden. Interessanterweise zeigten bei der SCA 3 auch Patienten ohne Parkinson-Syndrom und asymptotische Genträger eine deutliche Reduktion der striatalen DAT-Bindung (74). Im Falle einer ausgeprägten cerebellären Atrophie sollte das Cerebellum nicht als Referenzregion für die semiquantitative SPECT-Auswertung herangezogen werden, da eine durch Atrophie bedingt reduzierte Aufnahme in der Referenzregion zu einer fälschlichen

Normalisierung der »Ratio Striatum/Cerebellum« führen könnte.

### **Klinische Indikationen für SPECT-Untersuchungen bei Bewegungsstörungen**

SPECT Untersuchungen bei Bewegungsstörungen sind prinzipiell sinnvoll,

- wenn die klinische Untersuchung durch einen im Bereich Bewegungsstörung geschulten Neurologen zu keiner eindeutigen diagnostischen Zuordnung führt,
- die genaue Diagnose für den Patienten von therapeutischer und prognostischer Relevanz ist, und
- die Fragestellung durch die SPECT Untersuchung beantwortet werden kann.

Das Ergebnis von SPECT-Untersuchungen ist in wenigen Fällen völlig spezifisch für eine Erkrankung (z.B. reduzierte DAT-Bindung bei M. Parkinson, atypischen Parkinson-Erkrankungen, DLB, VP mit größeren BGLäsionen bzw. bei VP mit retrograder Degeneration des nigrostriatalen Systems, Neuro-Wilson, SCA 2/3...). Eine klare Fragestellung (z.B. degeneratives vs. nicht-degeneratives Parkinson-Syndrom) ist daher Voraussetzung für einen sinnvollen Einsatz der Methode. In der Regel sollte vor der SPECT Untersuchung eine kraniale CT oder MRI durchgeführt werden, um Fehlinterpretationen aufgrund von strukturellen Läsionen zu vermeiden.

Aus Sicht der Zuweiser wäre eine Befundmitteilung in schriftlicher und visueller Form wünschenswert, da das Muster der Tracerverteilung neben der semiquantitativen Analyse (Ratio-Methode) entscheidende Zusatzinformation bieten kann. Darüber hinaus sollten Untersuchungen aus Sicht der Autoren an Nuklearmedizinischen Ab-

teilungen mit hoher Untersuchungs-frequenz und entsprechender Expertise erfolgen. Entscheidend für die praktische Einsetzbarkeit der Methode ist, dass diese Institutionen den entsprechenden Zuweisern auch zugänglich sind.

In Tabelle 1 sind typische SPECT Befunde bei Bewegungsstörungen zusammengefasst. Tabelle 2 fasst sinnvolle klinische Indikationen für SPECT Untersuchungen bei Parkinson-Syndromen zusammen. Zu den wichtigen Indikationen für die DAT-SPECT gehören

- die Frühdiagnose des M. Parkinson bei fraglicher und atypischer Klinik und
- die Differenzierung degenerativer Parkinson-Syndrome (M. Parkinson, MSA, PSP, CBD, DLB) von nicht-degenerativen Parkinson-Syndromen und Tremor-Syndromen.

Die Differenzierung von DLB und M. Alzheimer kann erhebliche therapeutische Konsequenzen haben (ev. L-Dopa-Therapie, Wahl eines Neuroleptikums) und kann daher eine sinnvolle klinische Indikation für eine DAT-SPECT-Untersuchung sein. Eine seltene, aber sinnvolle Indikation kann die Differentialdiagnose zwischen juvenilem M. Parkinson und Dopa-responsiver Dystonie sein.

Keine Indikation für eine DAT-SPECT Untersuchung stellt die Bestimmung des Schweregrads eines M. Parkinson (bzw. des Ausmaßes der dopaminergen Degeneration) dar. Beim M. Parkinson besteht zwar auf Gruppenniveau eine relativ gute inverse Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und motorischer Behinderung (5-9). Aufgrund der Variabilität der SPECT-Methode kann aber aus dem semiquantitativen Bindungswert (»Ratio«) beim individuellen Patienten nicht sicher auf die Krankheitsschwere geschlossen werden. Die DAT-SPECT eignet sich zur Untersuchung der Progression der do-

**Tabelle 1: Typische SPECT Befunde bei Parkinson-Syndromen**

	DAT-SPECT	IBZM-SPECT	Perfusion-SPECT
M. Parkinson	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen>Caudatum	normal	normal
MSA, PSP	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen>Caudatum	striatale Bindung ↓	BG Perfusion ↓ kortikale Perfusion ↓ (symmetrisch)
CBD	striatale Bindung ↓ Muster variabel	oft normal	kortikale Perfusion ↓ (asymmetrisch, fronto-parietal)
DLB	striatale Bindung oft asymmetrisch Putamen>Caudatum		kortikale Perfusion ↓ (temporo-parietal und occipital)
M. Alzheimer	normal		kortikale Perfusion ↓ (temporo-parietal)
ET	normal		
LBP	normal		

Abkürzungen: MSA = Multisystematrophie; PSP = Progressive Supranukleäre Paralyse; BG = Basalganglien; CBD = Corticobasale Degeneration; DLB = Demenz mit Lewy Körperchen; ET = Essentieller Tremor; LBP = Lower body Parkinsonismus

paminergen Degeneration beim M. Parkinson auf Gruppenniveau. Eine Aussage über den Verlauf der dopaminergen Degeneration beim einzelnen Parkinson-Patienten ist jedoch aufgrund der Variabilität der Methode nicht sicher möglich (76). Wiederhol-

te DAT-SPECT-Untersuchungen sollten nur erfolgen, wenn die erste Untersuchung einen unklaren Befund ergeben hat. Dies ist bei einer Minderheit der Patienten mit atypischen Parkinson-Erkrankungen oder bei einzelnen Patienten mit Verdacht auf ein de-

**Tabelle 2: Klinische Indikationen für SPECT Untersuchungen bei Bewegungsstörungen**

- (Präsynaptische) Untersuchungen mit DAT-Liganden (wie β-CIT)
- Frühdiagnose bei neu aufgetretenem Parkinson-Syndrom
  - Differentialdiagnose zwischen degenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, MSA, PSP, CBD, Demenz mit Lewy Körperchen) und nicht-degenerativen Parkinson-Syndromen (Medikamenten-induzierte und Vaskuläre Parkinson-Syndrome) und Essentiellem Tremor
  - Differenzierung von Demenz mit Lewy-Körperchen und M. Alzheimer
- (Postsynaptische) Untersuchungen mit D2-Rezeptor-Liganden (wie IBZM)
- Differentialdiagnose zwischen M. Parkinson und anderen Parkinson-Syndromen degenerativer Ätiologie (MSA, PSP)

generatives Parkinson-Syndrom bei gleichzeitigen vaskulären oder anderen Läsionen in der strukturellen Bildgebung zu erwarten (14). Die DAT-SPECT hat zwar das Potential zur präklinischen Diagnose des M. Parkinson. Da aber unklar ist, welche Risikopopulation getestet werden soll und ein pathologischer Befund bei fehlender Klinik zur Zeit keine therapeutischen Konsequenzen hat, stellt diese Fragestellung keine Indikation für eine DAT-SPECT dar (13).

Die Hauptindikation für die IBZM-SPECT ist die Differenzierung von M. Parkinson und MSA bzw. PSP. Aufgrund der Anfälligkeit der IBZM-SPECT für störende medikamentöse Einflüsse, sollte diese nur bei strenger Indikationsstellung und unter optimalen Bedingungen erfolgen. Perfusions-SPECT Untersuchungen können in der Abklärung von Patienten mit unklarem Parkinson-Syndrom und gleichzeitig bestehender Demenz und bei Patienten mit Verdacht auf PSP bzw. CBD sinnvoll sein.

#### Referenzen

- Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-1499.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism - A prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-278.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. The accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:23:2283-2301.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS, Hoffer PB, Innis RB. Decreased single photon emission computed tomographic [<sup>123</sup>I]β-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:589-598.
- Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Wöber Ch, Müller Ch, Deecke L. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-β-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997;38:1-6.
- Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wöber Ch, Müller Ch, Podreka I. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [<sup>123</sup>I]β-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm [Suppl]* 1997;50:9-24.
- Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphree GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000;15:692-698.
- Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):43-51.
- Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP. [<sup>123</sup>I]β-CIT-SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:231-237.
- Schwarz J, Linke R, Kerner M, Mozley PD, Trenkwalder C, Gasser T, Tatsch K. Striatal dopamine transporter binding assessed by [I-123]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000;57:205-208.
- Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;14:15-1418.
- Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice [Review]. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):16-21.
- Pirker W, Brücke T. SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen [Review]. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2004;5(2):9-20. Online: [www.kup.at/neurologie](http://www.kup.at/neurologie)
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-1661.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, Lang AE, Rascol O, Ribeiro MJ, Remy P, Poewe WH, Hauser RA, Brooks DJ. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-508.
- Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001;28:266-272.
- Benaderette S, Fregonara PZ, Apartis E, Nguyen C, Trocetto JM, Remy P, Devaux JJ, Askienazy S, Vidailhet M. Psychogenic parkinsonism: A combination of clinical, electrophysiological, and [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Mov Disord*. 2005 Oct 6 [Epub ahead of print].
- Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L, Brücke T. [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT in Multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000;15:1158-1167.
- Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123I)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001;16:1023-1032.
- Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, Goebel G, Brenneis C, Virgolini I, Wenning GK, Poewe W. Voxelwise analysis of [123I] beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain*. 2005;128:1605-12.
- Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Küfferle B, Müller C, Deecke L. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: Studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11: 220-228.
- Tatsch K, Schwartz J, Oertel W, Kirsch CM. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with I-123 IBZM in parkinsonian syndromes. *J Nucl Med* 1991;32:1014-1015.
- Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, Gasser T, Trenkwalder C, Kirsch CM, Oertel WH. 123I-iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1992;42:556-561.
- Brücke T, Wenger S, Asenbaum S, Fertl E, Pfafflmeyer N, Müller C, Podreka I, Angelberger P. Dopamine D2 receptor imaging and measurement with SPECT. *Adv Neurol* 1993;60:494-500.
- van Royen EA, Verhoeff NPLG, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Jansen AGM. Diminished striatal dopamine D2 receptor activity in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy, demonstrated by 123I-IBZM SPECT. *Arch Neurol* 1993;50:513-516.
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller-Schauenburg W, Spieker S, Voigt K, Dichgans J. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123I-IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1047-1056.
- Wenning GK, Donnemiller E, Granata R, Riccabona G, Poewe W. 123I-beta-CIT and 123I-IBZM-SPECT scanning in levodopa-naïve Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13:438-445.
- Frisoni GB, Pizzolato G, Zanetti O, Bianchetti A, Chierichetti F, Trabucchi M.

- Corticobasal degeneration: neuropsychological assessment and dopamine D2 receptor SPECT analysis. *Eur Neurol* 1995;35:50-54.
31. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kuhn A, Ludemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S. Combined <sup>123</sup>I-FP-CIT and <sup>123</sup>I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005;112:677-92.
32. Schocke MFH, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Mair KJ, Czermak BV, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004;21:1443-1451.
33. Seppi K, Schocke MFH, Donnemiller E, Kremser C, Scherfler C, Diem A, Jaschke W, Wenning GK, Poewe W. Comparison of diffusion weighted imaging and [<sup>123</sup>I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004;19:1438-1445
34. Antonini A, De Notaris R, Benti R, De Gaspari D, Pezzoli G. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;22:45-46.
35. Abe Y, Kachi T, Kato T, Arahata Y, Yamada T, Washimi Y, Iwai K, Ito K, Yanagisawa N, Sobue G. Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia: correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:419-422.
36. Bosman T, Van Laere K, Santens P. Anatomically standardised <sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers, multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:16-24.
37. Zhang L, Murata Y, Ishida R, Saitoh Y, Mizusawa H, Shibuya H. Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPET. *Nucl Med Commun* 2001;22:767-772.
38. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
39. Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK, Berger W, Decristoforo C, Moncayo R, Poewe W, Ransmayr G. Brain perfusion scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO or <sup>99m</sup>Tc-ECD and <sup>123</sup>Iβ-CIT single-photon emission tomography in dementia of Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med* 1996;24:320-325.
40. Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, Poewe W, Wenning GK. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1523-1528.
41. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CL. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134-140.
42. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, McKeith IG, O'Brien JT. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643-649.
43. Brücke T, Roth J, Podreka I, Strobl R, Wenger S, Asenbaum S. Striatal dopamine D2-receptor blockade by typical and atypical neuroleptics. *Lancet* 1992;339:497.
44. Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingol C, Asenbaum S, Aull S, Wenger S, Ilieva D, Harasko-van der Meer C, Wessely P, Deecke L. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15:513-518.
45. Burn DJ, Brooks DJ. Nigral dysfunction in drug-induced parkinsonism: an <sup>18F</sup>-dopa PET study. *Neurology* 1993;43:552-556.
46. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. *J Neurol* 2004;251:513-524.
47. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19:630-640.
48. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathological study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
49. Tzen KY, Lu CS, Yen TC, Wey SP, Ting G. Differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1. *J Nucl Med* 2001;42:408-413.
50. Gerschlagel W, Bencsits G, Pirker W, Bloem BR, Asenbaum S, Prayer D, Zijlmans JCM, Brücke T. [<sup>123</sup>I]β-SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:518-523.
51. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-876.
52. Peralta C, Werner P, Holl B, Kiechl S, Willeit J, Seppi K, Wenning G, Poewe W. Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. *J Neural Transm*. 2004;111:1473-83.
53. Goldstein S, Friedman JH, Innis R, Seibyl J, Marek K. Hemi-Parkinsonism due to a midbrain arteriovenous malformation: dopamine transporter imaging. *Mov Disord* 2001;16:350-353.
54. Zijlmans J, Evasn A, Fontes F, Katzenschlager R, Gacinovic S, Lees AJ, Costa D. [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT study of vascular parkinsonism and Parkinson's disease. Under submission.
55. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorders Society on Tremor ad hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 3):2-23.
56. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brücke T. [<sup>123</sup>I]β-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998;105:1213-1228.
57. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT: The [<sup>123</sup>I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-510.
58. Parkinson Study Group. A multicentre assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology* 2000;55:1540-1547.
59. Marshall V, Grosset DG. Role of dopamine transporter imaging in the diagnosis of atypical tremor disorders. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):22-27.
60. Remy P, de Recondo A, Defer G, Loc'h C, Amarenco P, Plante-Bordeneuve V, Dao-Castellana MH, Bendriem B, Crouzel C, Clanet M. Peduncular «ruberul» tremor and dopaminergic denervation: a PET study. *Neurology* 1995;45:472-477.
61. Benamer HT, Oertel WH, Patterson J, Hadley DM, Pogarell O, Hoffken H, Gerstner A, Grosset DG. Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Mov Disord* 2003;18:977-984.
62. Oertel WH, Tatsch K, Schwarz J, Kraft E, Trenkwalder C, Scherer J, Weinzierl M, Vogl T, Kirsch CM. Decrease of D2 receptors indicated by [<sup>123</sup>I]-iodobenzamide single-photon emission computed tomography relates to neurological deficit in treated Wilson's disease. *Ann Neurol* 1992;32:743-748.
63. Jeon B, Kim JM, Jeong JM, Kim KM, Chang YS, Lee DS, Lee MC. Dopamine transporter imaging with [<sup>123</sup>I]β-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:60-64.
64. Barthel H, Hermann W, Kluge R, Hesse S, Collingridge DR, Wagner A, Sabri O. Concordant pre- and postsynaptic deficits of dopaminergic neurotransmission in neurologic Wilson's disease. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:234-238.
65. Ginovart N, Lundin A, Farde L, Halldin C, Backman L, Swahn CG, Pauli S, Sedvall G. PET study of the pre- and post-synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. *Brain* 1997;120:503-514.
66. Naumann M, Pirker W, Reiners K, Lange K, Becker G, Brücke T. [<sup>123</sup>I]β-CIT single

photon emission tomography in DOPA-responsive dystonia. *Mov Disord* 1997;12:448-451.

67. O'Sullivan JD, Costa DC, Gacinovic S, Lees AJ. SPECT imaging of the dopamine transporter in juvenile-onset dystonia. *Neurology* 2001;56:266-267.

68. Katzenschlager R, Costa D, Gacinovic S, Lees A. [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT in the early diagnosis of PD presenting as exercise-induced dystonia. *Neurology* 2002;59:1974-1976.

69. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu H-C, Liu TY, Boss M, Seltzer W, Adam A, Singleton A, Koroshetz W, Waters C, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000;55:800-805.

70. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, Hussey J, Critchley P, Hardy J, Farrer M. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001;58:296-299.

71. Lu CS, Wu Chou YH, Yen TC, Tsai CH, Chen RS, Chang HC. Dopa-responsive parkinsonism phenotype of spinocerebellar ataxia

type 2. *Mov Disord* 2002;17:1046-1051.

72. Pirker W, Back C, Gerschlager W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003;18:221-225.

73. Yen TC, Lu CS, Tzen KY, Wey SP, Chou YH, Weng YH, Kao PF, Ting G. Decreased dopamine transporter binding in Machado-Joseph disease. *J Nucl Med* 2000;41:994-998.

74. Yen TC, Tzen KY, Chen MC, Chou YH, Chen RS, Chen CJ, Wey SP, Ting G, Lu CS. Dopamine transporter concentration is reduced in asymptomatic Machado-Joseph disease gene carriers. *Nucl Med* 2002;43:153-159.

75. Boesch SM, Donnemiller E, Muller J, Seppi K, Weirich-Schwaiger H, Poewe W, Wenning GK. Abnormalities of dopaminergic neurotransmission in SCA2: a combined I23I-betaCIT and I23I-IBZM SPECT study. *Mov Disord*. 2004;19:1320-5.

76. Pirker W, Holler I, Gerschlager W, Asenbaum S, Zettinig G, Brücke T. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003;18:1266-1272.

## Stellungnahme der Österreichischen Parkinsongesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie zum Risiko von Herzklappenveränderungen unter ergolinen Dopaminagonisten

In den letzten Jahren sind aus mehreren Zentren Berichte über Herzklappenveränderungen bei Parkinsonpatienten publiziert worden, die unter einer Therapie mit ergolinen Dopaminagonisten (Pergolid, Bromocriptin und Cabergolin) auftraten.

Die meisten Berichte betreffen derzeit die Substanz Pergolid (Pritchett 2002, Van Camp 2003, Horvath 2004; Baseman et al, 2004). Die größte Serie schloss 78 Patienten ein und berichtete über verschiedene Grade restriktiver Klappenveränderungen bei 33 % der Patienten, während in einer Kontrollgruppe ohne Pergolid-Exposition keine Veränderungen beobachtet wurden (Van Camp et al, 2004). Für Bromocriptin und Cabergolin liegen derzeit nur Einzelfallberichte von fibrotischen bzw. restriktiven Klappenveränderungen vor (Serratrice et al, 2002; Ling 1999, Horvath 2004).

Nach bisherigen Kenntnissen handelt

es sich überwiegend um Klappenverengungen auf nichtentzündlicher, fibrotischer Grundlage, welche histopathologisch und echokardiographisch den bei Appetitzüglern (Fenfluramine, Dexfenfluramine) beschriebenen Veränderungen ähneln (Horvath 2004, Pritchett 2002).

Insgesamt ist die Datenlage derzeit zu unsicher, um wissenschaftlich fundierte Schlüsse über absolutes Risiko, Häufigkeit, Klasseneffekte oder zusätzliche Risikofaktoren zu ziehen. Studien zur Klärung der offenen Fragen sind derzeit im Laufen.

Bis zur Erweiterung der Datenlage empfehlen die Österreichische Parkinsongesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie für die Praxis folgendes Vorgehen:

1. Vor Therapiebeginn mit einem Ergot-Dopaminagonisten:
  - ausführliche Aufklärung über mögliche Risiken von fibrotischen Re-

aktionen

- kardiologische Basisuntersuchung inkl. Echokardiographie

2. Unter laufender Therapie mit Ergot-Dopamin-Agonisten:

- kardiologische Kontrolluntersuchungen mindestens 1 x pro Jahr

3. Bei echokardiographischem Nachweis von suspekten Klappenveränderungen:

- Umstellung von Ergot-Agonisten auf alternative Therapien

Die Österreichische Parkinsongesellschaft gibt derzeit keine Empfehlung ab, Patienten mit guter Einstellung unter Ergot-Agonisten und fehlenden klinisch-kardiologischen bzw. echokardiographischen Hinweisen auf Herzklappenveränderungen therapeutisch umzustellen.

Referenzen:

Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG, Dewey RB Jr. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):301-4.

Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbart KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR, Lang AE. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord*. 2004 Jun;19(6):656-62.

Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc*. 1999 Apr;74(4):371-5.

Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM, Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002 Dec;77(12):1280-6.

Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F, Weiller P. Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002;10:334-336

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C, Schoors D. Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):859-61.

Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet*. 2004 Apr 10;363(9416):1179-83.

## Kongresskalender 2005/06

### 12. Dezember 05

#### **Botulinum Toxins in Neurological Practice: Workshop Demonstrating the Treatment of Dystonia, Rome, Italy**

*Contact:*

Lisa Seidl, The Movement Disorder Society; 555 East Wells Street, Suite 1100, Milwaukee, WI, 53202 USA ;  
TEL: +1 414-276-2145;  
FAX: +1 414-276-3349;  
E-mail: lseidl@movementdisorders.org  
Web site: www.movementdisorders.org

### 15. – 17. Dezember 05

#### **Facharztausbildungsseminar der ÖGN, Linz, Österreich**

Landesnervenklinik Wagner Jauregg  
Ausbildungszentrum, Niederharter  
Straße 20, A-4020 Linz  
(20 DFP Punkte)

*Information:*

Univ.-Prof. Dr. Franz Aichner  
Univ.-Prof. Dr. Michael Brainin  
ÖGN-Sekretariat  
Garnisongasse 7/22, A-1090 Wien  
Tel.: +43 1 512 80 91-19  
Fax: +43 1 512 80 91-80  
E-Mail: oegn@admicos.com

### 13. – 14. Januar 06

#### **Schmerzakademie – Modul 2 Anif, Österreich**

Hotel Friesacher, Hellbrunner Straße  
17, A-5081 Anif

*Information:*

Dr. Christian Lampl  
ÖGN-Sekretariat  
Garnisongasse 7/22, A-1090 Wien  
Tel.: +43 1 512 80 91-19  
Fax: +43 1 512 80 91-80  
E-Mail: oegn@admicos.com

### 21. – 28. Januar 06

#### **45. Fachtagung für klinische Neurophysiologie und angrenzende Gebiete, St. Michael/Lungau, Österreich**

Wellnesshotel Eggerwirt

*Information:*

Univ.-Prof. Dr. G. Spiel  
LKH Klagenfurt, St. Veiter-Straße 47,  
A-9020 Klagenfurt  
Tel.: +43 463 538 22510  
Fax: +43 463 538 23019  
E-Mail: elfriede.klary@kabeg.at

### 22. – 26. Februar 06

#### **World Parkinson Congress Washington D.C., USA**

*Information:*

World Parkinson Congress  
710 West 168th Street, Rm 314  
New York, New York 10032 USA  
E-Mail: info@worldpdcongress.org  
Webinfo: www.worldpdcongress.org

### 6. – 8. März 06

#### **International Symposium on Clinical Neurology and Neurophysiology, Tel Aviv, Israel**

*Information:*

ISAS International Seminars  
P.O.Box 574, Jerusalem 91004, Israel  
Tel.: +972 2 6520574  
Fax: +972 2 6520574  
E-Mail: conventions@isas.co.il  
Webinfo:  
www.neurophysiology-symposium.com

### 15. – 18. März 06

#### **4. ÖGN/ÖGSF Jahrestagung Wien, Österreich**

Austria Center Vienna  
Bruno-Kreisky-Platz 1, A-1220 Wien

*Information:*

Univ.-Prof. Dr. Eduard Auff  
Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang  
Admicos Congress Incentive GmbH  
Garnisongasse 7/22, A-1090 Wien  
E-Mail: perfler@admicos.com

Diese Sonderausgabe konnte erstellt werden mit freundlicher Unterstützung der Drucklegung von Amersham Health Austria

Kontaktadresse:

Amersham Health Austria  
Lemböckstraße 49/1b  
A-1230 Wien

Ansprechpartner:

Andreas Kispert  
Tel: +43/1/604 00 20-212  
Fax: +43/1/604 00 20-49  
E-Mail: andreas.kispert@ge.com  
www.amershamhealth.at

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, OÄ Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: + 43/512/504/81811, Fax: +43/512/504-23852, e-mail: gregor.wenning@uibk.ac.at; Co-Editor: OÄ Dr. R. Katzenschlager, Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck • Dezember 2005