



Neurologische Klinik und Poliklinik

Sensitivität und Spezifität der kardialen MIBG-Szintigraphie
in der Frühphase bei Parkinsonsyndromen

Sebastian Josef Brandl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades
eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Stefan Braune
2. Prof. Dr. Markus Schwaiger

Die Dissertation wurde am 03.11.2016 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017
angenommen.

Aus der neurologischen Klinik und Poliklinik

Technische Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. B. Hemmer

Sensitivität und Spezifität der kardialen MIBG-Szintigraphie in der Frühphase bei Parkinsonsyndromen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Fakultät für Medizin

Technische Universität München

2016

Vorgelegt von: Sebastian Josef Brandl

Geboren am: 19.07.1985 in München

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Stefan Braune bedanken, ohne dessen uneingeschränkte Unterstützung, Geduld und wertvolle Anregungen diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre. Ich bin unglaublich dankbar, Prof. Dr. med. Stefan Braune als Doktorvater und Mentor an meiner Seite zu haben. Weiter möchte ich mich bei ihm und dem Zweitkorrektor dieser Dissertation für die mühevollen Arbeit herzlich bedanken.

Überdies gilt mein Dank dem Neurozentrum Prien am Chiemsee von Herrn Professor Dr. med. S. Braune, den neurologischen Praxen von Herrn Dr. med. Herbert Lehner in Rosenheim, Frau Dr. med. Cornelia Reimer in Waldkraiburg, Herrn Dr. med. Ulrich Kiehl in Eggenfelden, Herrn Dr. med. Hans Schober und Herrn Dr. med. Michael Bauer in Freilassing sowie der orthopädischen Praxis von Herrn Dr. med. Gisbert Rodammer in Neuötting. Ohne die Unterstützung dieser Medizinerinnen und Mediziner und ihrer Praxen wäre die aufwendige Durchführung der Nachuntersuchung meiner Studie nicht möglich gewesen. Deshalb möchte ich mich bei ihnen allen für das entgegengebrachte Vertrauen und die Unterstützung bedanken.

Weiter möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums und der Promotionszeit bedanken. Mein besonderer Dank gilt dabei meinen Eltern Brigitta und Josef Brandl, die mir das Medizinstudium und diese Dissertation ermöglicht haben. Besonderen Dank gilt auch Sabine Moser, die mich in der Endphase dieser Arbeit mit viel Geduld und Perfektionismus tatkräftig unterstützte.

Abstract

Background. Proof of involvement of postganglionic cardiac neurons employing metajodobenzylguanidine scintigraphy (MIBG) was shown to support the probability of a correct diagnosis in Parkinson's disease (PD). Publications on clinical usefulness of MIBG up to now were confined to cross-sectional assessments encompassing inevitably this diagnostic uncertainty. *Objective.* In this observational study, initial clinical diagnosis was reevaluated at a mean of 3 years to assess sensitivity and specificity of clinical and MIBG parameter in the early diagnosis of PD. *Population and Methods.* 167 patients with PD or essential tremor (ET) underwent clinical assessment and MIBG scintigraphy. With a mean of 3 years after the first diagnosis 87 patients (56 with idiopathic PD (IPD), 1 with multiple system atrophy (MSA), 7 with ET and 23 with unclassified PD (UPD)) were reevaluated. With a first assessment at the mean age of 67.03 years ($SD = 8.92$), mean duration of symptoms of 2.48 years ($SD = 5.27$), median Hoehn and Yahr score of 2. These characteristics did not differ significantly from the total sample. *Results.* Best discrimination between IPD and other PD/ET was achieved based on a heart-to-mediastinum (H/M) ratio of 1.74. For the subgroups best diagnostic accuracy was pointed with a H/M ratio (SD) of 1.29 (0.26) in IPD, 2.35 in MSA, 1.75 (0.15) in ET and 1.70 (0.35) in UPD. Sensitivity of MIBG to identify IPD was 94 %, specificity 65 %, positive predictive value 88 %, negative predictive value 79 %. The results highlight that this procedure was better than clinical diagnosis alone (sensitivity 83 %, specificity 39 %) or Levodopa-responsiveness (sensitivity 92 %, specificity 10 %), but less effective than clinical diagnosis and MIBG scintigraphy (specificity 95 %, sensitivity 83 %, positive predictive value 95 %, negative predictive value 83 %). *Conclusion.* MIBG scintigraphy is a reliable tool in the diagnostic of early PD. In combination with clinical diagnosis MIBG scintigraphy was even more reliable.

Zusammenfassung

Hintergrund. Der Nachweis der postganglionären kardialen Neuronenbeteiligung durch die Metajodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG) zeigte sich als unterstützendes Diagnostiktool in der Diagnosestellung von Parkinsonsyndromen (PS). Publikationen zu dem klinischen Nutzen der MIBG-Szintigraphie beschränken sich bis jetzt auf Querschnittsprüfungen, die weiterhin eine diagnostische Unsicherheit zulassen. *Zielsetzung.* Um die Sensitivität und die Spezifität der klinischen und szintigraphischen Parameter in der Frühdiagnose der PS einzuschätzen, wurde die klinische Erstdiagnose im Mittel nach 3 Jahren reevaluiert. *Methodik.* 167 Patienten mit der Diagnose eines PS oder essentiellen Tremor (ET) wurden klinisch untersucht, und eine MIBG-Szintigraphie durchgeführt. Durchschnittlich 3 Jahre nach Erstdiagnosestellung konnten 87 Patienten (56 mit idiopathischen PS (IPS), 1 mit Multisystematrophie (MSA), 23 mit unklassifizierbaren PS (unkl. PS), 7 mit ET) nachuntersucht werden. Bei der Erstdiagnose betrug das durchschnittliche Patientenalter 67,03 Jahre ($SD = 8,92$), die durchschnittliche Krankheitsdauer 2,48 Jahre ($SD = 5,27$) und das durchschnittliche Krankheitsstadium 2 nach Hoehn und Yahr. Diese Parameter unterschieden sich nicht wesentlich von der gesamten Stichprobe. *Ergebnisse.* Die höchste Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen IPS und atypische PS (APS)/ET konnte bei einem Herz-Mediastinum-Quotient (H/M) von 1,74 erreicht werden. Bei den Untergruppen konnte die größte Trennschärfe bei einem H/M-Quotient (SD) von 1,29 (0,26) bei IPS, 2,35 bei MSA, 1,70 (0,35) bei unkl. PS und 1,75 (0,15) bei dem ET erzielt werden. Die Sensitivität zur Diagnostik eines IPS betrug dabei 94 %, die Spezifität 65 %, der positive prädiktive Wert 88 % und der negative prädiktive Wert 79 %. Diese Ergebnisse zeigen, dass dieses Verfahren besser als die klinische Diagnostik (Sensitivität 83 %, Spezifität 39 %) oder das Ansprechen auf Levodopa (Sensitivität 92 %, Spezifität 10 %) ist. Die höchste Trennschärfe hat die Kombination aus klinischer Diagnostik und MIBG-Szintigraphie (Spezifität 95 %, Sensitivität 83 %, positiver prädiktiver Wert 95 %, negativer prädiktiver Wert 83 %). *Schlussfolgerung.* Die MIBG-Szintigraphie ist ein zuverlässiges und etabliertes Diagnosetool in der Frühdiagnostik der PS. Die beste Trennschärfe wird durch eine Kombination aus klinischer Diagnostik und MIBG-Szintigraphie erzielt.

I Inhaltsverzeichnis

II Tabellenverzeichnis	VIII
III Abbildungsverzeichnis	XI
IV Abkürzungsverzeichnis	XII
V Symbolverzeichnis.....	XIV
1 Einleitung.....	15
1.1 Problematik der Parkinsondiagnostik und Zielsetzung	15
1.2 Definition und Historie	18
1.3 Epidemiologie	19
1.4 Neuropathologie	19
1.5 Diagnostik der Parkinsonsyndrome	22
1.5.1 Diagnosekriterien des Morbus Parkinson.....	22
1.5.2 Diagnostik der atypischen Parkinsonsyndrome.....	23
1.6 Diagnosekriterien des essenziellen Tremors.....	26
2 Patientenkollektiv und Methodik	27
2.1 Patientenkollektiv	27
2.2 Studienprotokoll	27
2.2.1 Einverständniserklärung.....	27
2.2.2 Datenerhebung	27
2.3 MIBG-Szintigraphie.....	30
2.3.1 Definition.....	30
2.3.2 Indikation und Kontraindikation	30
2.3.3 Durchführung.....	31
2.3.4 Störfaktoren	31
2.3.5 Auswertung.....	32
2.3.6 Analyse und Statistik.....	34
2.3.7 Definition der erhobenen Testgütekriterien.....	34
2.3.8 Methodik zur Erstellung der Erst- und Enddiagnose.....	34
2.3.9 Methodik zur Analyse der klinischen Erstdiagnose anhand der klinischen Enddiagnose.....	35
2.3.10 Methodik zur Analyse der frühen MIBG-Szintigraphie anhand der klinischen Enddiagnose.....	35
2.3.11 Methodik zur Analyse der Reliabilität der MIBG- Szintigraphie in der Frühdagnostik der Parkinsonsyndrome	36

3	Ergebnisse	37
3.1	Demografische Daten	37
3.2	Sensitivität und Spezifität der klinischen Erstdiagnose von Parkinsonsyndromen anhand der Enddiagnose	45
3.3	Sensitivität und Spezifität der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose	45
3.4	Sensitivität und Spezifität des Ansprechens auf Levodopa zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose.....	54
3.5	Sensitivität und Spezifität von Kombinationen	55
3.5.1	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der klinischen Erstdiagnose und dem Ansprechen auf Levodopa zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose	55
3.5.2	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der MIBG-Szintigraphie und der klinischen Erstdiagnose in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose.....	56
3.5.3	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus dem Ansprechen auf Levodopa und der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose.....	57
3.5.4	Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der klinischen Erstdiagnose, dem Ansprechen auf Levodopa und der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose	58
3.5.5	Zusammenfassung der Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen.....	58
3.5.6	Zusätzlicher Nutzen der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Frühdiagnostik und der Levodopa-Ansprechbarkeit bei identischer Früh- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose.....	60
3.5.7	Zusätzlicher Nutzen der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Erstdiagnostik und der Levodopa-Ansprechbarkeit bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose	65
4	Zusammenfassung der Ergebnisse	71
5	Diskussion	75
5.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	75
5.2	MIBG-Szintigraphie: Grenzen und Möglichkeiten.....	76
5.3	MIBG-Szintigraphie bei M. Parkinson, atypische Parkinsonsyndrome und essenzieller Tremor	77
6	Zusammenfassung	80

7	Literaturverzeichnis.....	82
8	Anhang.....	93
	Anhang A.....	93
	Anhang B.....	94
	Anhang C.....	100
	Anhang D.....	101

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 <i>Diagnostische Zeichen der APS in der Kernspintomografie (Reichmann, 2012)</i>	16
Tabelle 2 <i>Diagnosekriterien der PSP</i>	25
Tabelle 3 <i>Erhobene Daten aus den Patientenakten</i>	28
Tabelle 4 <i>Demografische Daten des Gesamtkollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	38
Tabelle 5 <i>Demografische Daten des FU-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	39
Tabelle 6 <i>Demografische Daten des LFU-Gesamtkollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	41
Tabelle 7 <i>Demografische Daten des LF-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	42
Tabelle 8 <i>Demografische Daten des Verstorbenen-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	43
Tabelle 9 <i>Signifikanzvergleich LFU-Gesamt/Follow up</i>	44
Tabelle 10 <i>Vergleich der Erstdiagnosen mit den Enddiagnosen</i>	45
Tabelle 11 <i>Vergleich der MIBG-Szintigraphie bei dem Grenzwert von 1,75 mit der Enddiagnose</i>	46
Tabelle 12 <i>Klinische Parameter der Patienten mit der klinischen Diagnose IPS trotz physiologischem MIBG-Wert</i>	46
Tabelle 13 <i>Klinische Parameter der Patienten mit der klinischen Diagnose DD des IPS trotz pathologischem MIBG-Wert</i>	49
Tabelle 14 <i>Koordinatenpunkte der ROC-Kurve</i>	52
Tabelle 15 <i>Vergleich der MIBG-Szintigraphie bei dem Grenzwert von 1,735 mit der Enddiagnose</i>	53
Tabelle 16 <i>Vergleich der Enddiagnose mit der frühen Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose</i>	54
Tabelle 17 <i>Vergleich der Enddiagnose mit der Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Enddiagnose</i>	55
Tabelle 18 <i>Vergleich der Kombination aus Levodopa-Ansprechbarkeit und klinischer Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose</i>	56
Tabelle 19 <i>Vergleich der Kombination aus den MIBG-Werten und den Ergebnissen der klinischen Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose</i>	56
Tabelle 20 <i>Vergleich der Kombination aus der Levodopa-Ansprechbarkeit und den MIBG-Werten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose</i>	57
Tabelle 21 <i>Vergleich der Kombination aus den klinischen Erstdiagnosen und MIBG-Werten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose</i>	58
Tabelle 22 <i>Zusammenfassung der Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen der Patienten</i>	59

Tabelle 23 <i>Differenzialdiagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose (typische Testkriterien für DD: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	60
Tabelle 24 <i>IPS bei identischer Früh- und Enddiagnose (typische Testkriterien für IPS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert ≤ 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit positiv (LD+))</i>	61
Tabelle 25 <i>MSA bei identischer Früh- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für MSA: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	62
Tabelle 26 <i>Unklassifizierbares Parkinsonsyndrom bei identischer Früh- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für unkl. PS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	62
Tabelle 27 <i>ET bei identischer Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für ET: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	63
Tabelle 28 <i>Statistische Größen der MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose</i>	64
Tabelle 29 <i>Statistische Größen der Klinischen Diagnostik zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose</i>	64
Tabelle 30 <i>Statistische Größen der Levodopa-Ansprechbarkeit zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose</i>	65
Tabelle 31 <i>DD bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für DD: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	66
Tabelle 32 <i>IPS bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für IPS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert ≤ 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit positiv (LD+))</i>	66
Tabelle 33 <i>MSA bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für MSA: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	67
Tabelle 34 <i>PSP bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für PSP: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	67
Tabelle 35 <i>Unkl. Parkinsonsyndrom bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für unkl. PS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	68

II Tabellenverzeichnis	X
Tabelle 36 <i>ET bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für ET: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))</i>	68
Tabelle 37 <i>Statistische Größen der MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose</i>	69
Tabelle 38 <i>Statistische Größen der Klinischen Diagnostik zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose</i>	70
Tabelle 39 <i>Statistische Größen der Levodopa-Ansprechbarkeit zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose</i>	70
Tabelle 40 <i>Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv</i>	71
Tabelle 41 <i>Testgüte für verschiedene Kombinationen von diagnostischen Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv</i>	72
Tabelle 42 <i>Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv bei identischer Erst- und Enddiagnose</i>	72
Tabelle 43 <i>Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien der Diagnose IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose</i>	73
Tabelle 44 <i>Zusammenfassung von Ergebnissen unterschiedlicher MIBG-Studien</i>	78
Tabelle 45A <i>Modifizierte Stadien Bestimmung nach Hoehn und Yahr (Goetz et al., 2004)</i>	93
Tabelle 46C <i>Interferierende Medikamente (Bombardieri et al., 2010)</i>	100
Tabelle 47D <i>Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung</i>	101
Tabelle 48D <i>Levene-Test auf Homogenität der Varianz</i>	102
Tabelle 49D <i>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Test auf Gruppenunterschiede</i>	102
Tabelle 50D <i>Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung</i>	103
Tabelle 51D <i>Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik</i>	104
Tabelle 52D <i>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede</i>	104
Tabelle 53D <i>Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung</i>	105
Tabelle 54D <i>Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik</i>	106
Tabelle 55D <i>Einfaktoriellen ANOVA von Patientenalter bei Erstdiagnostik</i>	106
Tabelle 56D <i>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede</i>	107
Tabelle 57D <i>Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung</i>	108
Tabelle 58D <i>Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik</i>	108
Tabelle 59D <i>Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede</i>	109

III Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i> Präsymptomatische und symptomatische Phasen des IPS	20
<i>Abbildung 2.</i> Strukturformel von Methaiodbenzylguanidin (Eigene Darstellung)	30
<i>Abbildung 3.</i> MIBG-Szintigraphie bei Gesunden	33
<i>Abbildung 4.</i> MIBG-Szintigraphie bei IPS	33
<i>Abbildung 5.</i> Organigramm: Beschreibung des Gesamtkollektives	37

IV Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
APS	Atypisches Parkinsonsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bzw.	beziehungsweise
CBD	Corticobasale Degeneration
CRF	Case Report Form
DatScan	DopaminTransporterszintigraphie
DD	Differenzialdiagnose
DHPG	Dihydroxyphenylglycin
DLK	Demenz mit Lewy-Körperchen
doi	Digital Object Identifier
Dysf.	Dysfunktion
ED	Erstdiagnose
EFNS	European Federation of Neurological Societies
ET	essenzieller Tremor
et al.	et alii
FU	Follow-up
H/M-Quotient	Herz/Mediastinum-Quotient
H&Y	Hoehn und Yahr
IPD	Idiopathic Parkinson's disease
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LD	Langzeitdiagnose
LD-	Levodopaansprechbarkeit negativ
LD+	Levodopaansprechbarkeit positiv
LFU	Lost to follow-up
M	Mittelwert
Max	Maximal
Mdn	Median
MIBG	Metaiodobenzylguanidin
Min	Minimal
MS	Motorische Symptome
MSA	Multisystematrophie
MSA-C	Multisystematrophie vom cerebellären-Typ
MSA-P	Multisystematrophie vom Parkinson-Typ

Mod	Modalwert
N	Stichprobenumfang Gesamtkollektiv
n	Stichprobenumfang im Subkollektiv
n/a	Nicht angegeben
NMS	Nicht motorische Symptome
OH	Orthostatische Hypotonie
p	Signifikanzniveau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPS	Parkinson-Plus-Syndrom
PS	Parkinsonsyndrom
PSP	Progressive supranukleäre Paralyse
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SNc	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Singel- photon emission computed tomography
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SSRI	Selektive Serotonin- Wiederaufnahmehemmer
TAD	Trizyklische Antidepressiva
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
UPD	Unclassified Parkinson's disease
UPS	Ubiquitin-Proteasom-System
VPS	Vaskuläres Parkinsonsyndrom

V Symbolverzeichnis

α	Alpha
β	Beta

1 Einleitung

1.1 Problematik der Parkinsondiagnostik und Zielsetzung

Bis heute wird die Diagnose Morbus Parkinson durch die klinischen Kardinalsymptome Bradykinese und mindestens ein weiteres Symptom (Rigor, Ruhetremor, Haltungsinstabilität, Hyposmie) gestellt (Rao, Hofmann, & Shakil, 2006). Diese motorischen Zeichen sind jedoch Spätsymptome, die sich erst zwei bis drei Jahre nach Krankheitsausbruch manifestieren. Denn durch Kompensationsmechanismen der intakten nigro-striatalen Zellen treten die ersten Symptome erst ab einem dopaminergen Zellverlust von 70 % auf (Becker et al., 2002). Da diese Spätsymptome unspezifisch sind, kommen differenzialdiagnostisch Krankheiten wie die atypischen Parkinsonsyndrome (APS), die Multisystematrophie (MSA), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK), die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die corticobasale Degeneration (CBD) sowie der essenzielle Tremor (ET) in Frage (Tolosa, Wenning, & Poewe, 2006). Somit stellt sich aufgrund von Symptomüberschneidungen die Frühdifferenzierung zwischen IDP und DD, und damit der Beginn einer adäquaten Therapie, als schwierig heraus. Klinisch-pathologische Studien konnten post mortem eine Fehlerquote von bis zu 25 % bei der klinischen Differenzierung von Morbus Parkinson und den Differenzialdiagnosen aufweisen (Tolosa, Wenning, & Poewe, 2006). Eine früh angesetzte Therapie hat jedoch den Vorteil, dass nicht nur die Krankheitssymptome im Verlauf reduziert werden können, sondern auch die Krankheitsprogression verlangsamt wird (Murman, 2012). Dies führt zu wesentlichen Einsparungen von Therapiekosten.

Um deshalb die Differenzierung des idiopathischen Parkinsonsyndroms (IPS) vom APS/ET zu verbessern, werden verschiedene Bildgebungen als technische Zusatzverfahren angewendet. Eines dieser Diagnostiktools ist die zerebrale Kernspintomografie, durch die Differenzialdiagnosen wie (frontale) Raumforderungen, Normaldruckhydrozephalien, Manganintoxikationen, Mikrogefäßerkrankungen oder ischämische Läsionen ausgeschlossen werden können. Gleichzeitig weist sie bei Patienten mit atypischen Parkinsonsyndromen spezifische Zeichen auf (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

Diagnostische Zeichen der APS in der Kernspintomografie (Reichmann, 2012)

Diagnose	Typische Befunde in der Kernspintomografie
MSA	<ul style="list-style-type: none"> • Signalabschwächung in den dorsolateralen Anteilen des Putamens in T2-gewichteten Sequenzen • Hyperintenses Band an der Grenze zwischen lateralem Putamen und Capsula externa in T2-gewichteten Sequenzen • Cross-bun sign (Kreuzungszeichen, „Semmel“-Zeichen in der Pons) • Kleinhirnatrophie • Hyperdense Darstellung des Linsenkernes
PSP	<ul style="list-style-type: none"> • Verschmächtigung des Mittelhirnschenkels („Micky-Mouse“-Zeichen) • Verminderter a.p.-Durchmesser des Mittelhirns (< 15 mm) • Verschmächtigung des rostralen Mittelhirns („Kolibri“-Zeichen)
CBD	<ul style="list-style-type: none"> • Fokale, zu Beginn meist lateralisiert betonte parietal Atrophie

Zur Diagnosesicherheit mittels Magnetresonanzbildgebung gibt es nur wenige Publikationen. In einer bisher nicht reproduzierten Arbeit zur Differenzierung von PSP und IPS/MSA konnten eine Sensitivität und eine Spezifität von bis zu 100 % erreicht werden (Quattrone et al., 2008). Hierbei zeigte sich in der MRT bei allen PSP-Patienten im Gegensatz zu den Differenzialdiagnosen eine signifikante Verschmälerung des Mittelhirns sowie des oberen Kleinhirnstieles. Die Patienten befanden sich jedoch bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (H&Y $M \geq 2,5$) (PSP = 33, PD = 108, MSA = 19, gesunde Probanden = 50). Eine andere Studie konnte bei der Diagnostik der Parkinsonsyndrome mit der MRT eine Sensitivität von 71 % (MSA), 70 % (PSP) und 92 % (CBD) bei einer Spezifität von 91 % aufzeigen (PD = 32, MSA = 28, PSP = 30, CBD = 26) (Yekhelef et al., 2003). Jedoch sind die Krankheitsstadien dieser Patienten unbekannt.

Mit funktionellen bildgebenden Verfahren werden qualitative und quantitative Dysfunktionen der dopaminergen Rezeptorfunktion in den Basalganglienkernen dargestellt und die striatale dopaminerge Speicherkapazität überprüft. Solche radiologischen Verfahren sind die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT). Diese können Informationen über den Krankheitsschweregrad und die Krankheitsprogression sowie Hinweise auf subklinische Dysfunktionen geben (Pavese & Brooks, 2009). Der Schweregrad der Erkrankung wird durch die Bestimmung der präsynaptischen dopaminergen Funktion anhand eines Markers (z. B. ^{18}F -Dopa) bestimmt. Dabei konnten histopathologische Studien eine Korrelation zwischen ^{18}F -Dopa-Aufnahme und Anzahl funktionstüchtiger nigrostriärer Zellen nachweisen (Pate et

al., 1993; Snow et al., 1993). Jedoch unterschätzt das ^{18}F -Dopa PET in frühen Krankheitsstadien den degenerativen Prozess (Ribeiro et al., 2002). Sowohl PET als auch SPECT können im Verlauf die Progression des IPS durch eine verminderte Aufnahme von ^{18}F -Dopa, im Vergleich zu gesunden Personen, aufzeigen (Hardie, 1999; Nurmi et al., 2001). Die PET erzielte bei der Diagnostik eines APS eine Sensitivität von 86 % bei einer Spezifität von 91 %, die SPECT eine Sensitivität von 78 % bei einer Spezifität von 97 % (Hellwig et al., 2012; Wang et al., 2012). Jedoch gab die Studie nicht die Krankheitsstadien an. Eine andere Studie um Eerola et al. (2005) zeigte für die SPECT eine Sensitivität von 99 % bei einer Spezifität von 81 % in der Diagnostik von Parkinsonsyndromen (Eerola et al., 2005). Zwar war das Patientenkollektiv mit 185 Patienten relativ groß (IPD = 92, ET = 16, VPS = 15, APS = 12, DLB = 5, Dystonie = 5, drug induced movement = 12, Andere = 8, Gesunde = 20), jedoch fehlen auch hier Angaben zum Krankheitsstadium. Ein neuer Ansatzpunkt in der Diagnostik von M. Parkinson ist die Beurteilung der Eisenaufnahme in den Basalganglien durch die transkraniale Sonographie (TCS) (Kajimoto et al., 2010; Behnke et al., 2013). Studien konnten eine Hyperechogenität der SN in Patienten mit M. Parkinson nachweisen (Mijajlovic et al., 2008). Da jedoch eine Hyperechogenität der SN nicht obligat zur Erkrankung an M. Parkinson führt, kann die TCS lediglich als Veranlagungsmarker gesehen werden und spielt somit in der Frühdiagnostik des M. Parkinson eine untergeordnete Rolle (Liepelt et al., 2008).

Ein vielversprechendes Diagnosetool, welches vor allem in den frühen Krankheitsstadien (Hoehn und Yahr 1 & 2) eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Abgrenzung des Morbus Parkinson von den DD aufweist, ist die kardiale Szintigraphie mittels eines Norepinephrinanalogons, Metajodobenzylguanidin (MIBG) (Orimo et al., 2012). Diese Bildgebung stellt die periphere autonome Innervation des Herzens dar. Da im frühen Stadium des IPS nicht nur das zentrale, sondern auch das periphere autonome Nervensystem betroffen ist, kann die MIBG-Szintigraphie den Schaden frühzeitig nachweisen (Braune, 2001; Goldstein, 2003; Wakabayashi & Takahashi, 1997).

In unserer Studie wird untersucht, inwiefern die MIBG-Szintigraphie zur Verbesserung der Frühdiagnostik des Morbus Parkinson beitragen kann. Dabei wurden Patienten mit der klinischen Erstdiagnose IPS, APS oder ET rekrutiert und deren klinische Diagnose im Verlauf reevaluiert. Diese Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie verglichen.

Diese retrospektive Studie soll dabei folgende Fragestellungen klären, um somit wertvolle Therapiezeit in den frühen Stadien des IPS zu gewinnen:

1. Wie sensitiv ist die MIBG-Szintigraphie bei der Diagnostik des IPS im Vergleich zur klinischen Diagnostik?
2. Wie genau kann sie zwischen IPS und APS/ET unterscheiden?

3. Welchen zusätzlichen Nutzen zur klinischen Diagnostik besitzt die MIBG-Szintigraphie?

1.2 Definition und Historie

Der englische Landarzt, Geologe und Paläontologe James Parkinson (1755–1824) fasste in seinem „Essay on the shaking palsy“ (1817) erstmals die bis heute gültigen Kardinalsymptome der später nach ihm benannten Krankheit zusammen: Bradykinese, Rigor und Ruhetremor. Außer diesen extrapyramidalen motorischen Symptomen beschrieb er weiterhin autonome nicht motorische Störungen wie Obstipation, Hypersalivation und Inkontinenz, die er bei an M. Parkinson erkrankten Patienten entdeckte. Er selbst nannte diesen Symptomenkomplex aufgrund des häufig vorhandenen Ruhetremors fälschlicherweise „Schüttellähmung“ (Paralysis agitans) (Parkinson, 2002). Erst 1884 wurde der Name Parkinson von dem französischen Psychiater Jean-Martin Charcot (1825–1893) eingeführt. Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckte Constantin Tretiakoff mit dem Zellverlust in der Substantia nigra des Mittelhirns das neuropathologische Korrelat dieser Erkrankung (Kapp, 1992). Die erste Therapie wurde in Form von Anticholinergika 1946 von Sigwald, Bovet und Dumont eingeführt. Daraufhin gelang Carlsson, Lindqvist und Magnusson (1957) der Nachweis von Dopaminmangel bei Parkinsonpatienten als Folge des nigrostriatalen Zellverlustes. Seine Forschung wurde 2000 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten Barbeau und Birkmayer die bis heute gültige Standardtherapie mit dem Dopaminvorläufer Levodopa. Diese Therapie kann seit den 1980er-Jahren durch Dopaminrezeptoragonisten ergänzt werden.

Heutzutage wird das IPS als Multisystemerkrankung betrachtet, dessen Ursachen bezüglich motorischer Symptome im Gegensatz zu den nicht motorischen Symptomen bestens erforscht sind (Dexter & Jenner, 2013). Nicht motorische Symptome, wie Hyposmie, Depressionen und Obstipationen, gehen den motorischen Symptomen oft jahrelang voraus und stellen somit potenzielle Frühdiagnosekriterien dar (Muzerengi, Contrafatto, & Chaudhuri, 2007). Diese Symptome nehmen im Alter der Parkinsonpatienten zu (Chaudhuri, Yates, & Martinez-Martin, 2005). Aufgrund des demografischen Wandels hin zu einer älteren Bevölkerung sowie der Tatsache, dass die nicht motorischen Symptome in einem relevanten Ausmaß gesundheitsökonomische Ressourcen beanspruchen als auch eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität verursachen, ist es Ziel der aktuellen Parkinsonforschung, diese Symptome und ihre Pathologie zu erforschen (Findley et al., 2003; Witjas et al., 2002).

1.3 Epidemiologie

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist in Deutschland mit einer Gesamtanzahl von 250.000 Patienten eines der häufigsten neurologischen Krankheitsbilder (Eggert, 2012). Dabei beträgt die Inzidenz pro Jahr 16/100.000 Einwohner und die Prävalenz 100-200/100.000 Einwohner. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters bei Erstmanifestation (60–70 a) liegt die Prävalenz der > 65-Jährigen bei 1.800/100.000 Einwohnern. Durch den demografischen Wandel hin zu einem Überwiegen der älteren Population wird die Gesamtzahl der Parkinsonpatienten steigen (Eggert, 2012).

1.4 Neuropathologie

Die Pathologie des Morbus Parkinson ist durch die Neurodegeneration mit Verlust von Nervenzellen sowie die pathologische Veränderung des Zytoskelettes gekennzeichnet (Dexter & Jenner, 2013). Da man die Ursache der Erkrankung bis heute nicht auf einen einzelnen zentralen Faktor zurückführen kann, geht man von einer multifaktoriellen Krankheit aus (Wang & Takahashi, 2007). Aufgrund des Untergangs dopaminerger neuromelaninhaltiger Zellen, welche hauptsächlich in der Substantia nigra pars compacta (SNc) lokalisiert sind, kommt es zum Dopaminmangel (Dexter & Jenner, 2013). Dieser Mangel führt zu Störungen der willkürlichen Bewegungskoordination, die sich in den motorischen Kardinalsymptomen Bradykinese und Rigor äußern. Neben dopaminergen Zellen betrifft der Zelltod auch noradrenerge Zellen im Locus coeruleus, cholinerge Zellen im Nucleus basalis Meynert, serotonerge Zellen in den Raphe-Kernen und Zellen in den viszeromotorischen Vagus-kernen und verursacht somit die nicht motorischen Symptome (NMS) (Jellinger, 1991). Deren Einfluss auf die Symptomatik ist noch nicht komplett erforscht, jedoch scheint ein Acetylcholinmangel Demenz, ein Serotoninmangel Depressionen und ein Noradrenalinmangel Konzentrationsschwächen zu verursachen (Calabresi et al., 2006). Eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Morbus Parkinson spielen das Protein α -Synuklein und das Stressprotein Ubiquitin. α -Synuklein kommt vor allem im Striatum, Thalamus, Neokortex, Hippocampus und im Cerebellum vor (George, 2002). Eine der Funktionen dieses Proteins ist die Blockierung eines Dopamin-Transporters in die Zelle (Wersinger & Sidhu, 2003). Obwohl der größte Teil von α -Synuklein ungefaltet im Zytosol vorkommt, bindet sich ein Teil dieses Proteins mit der N-terminalen α -Helix an Membranen und nimmt somit eine α -Helixstruktur an (Jo et al., 2000). Durch Mutationen im α -Synukleingen (PARK1/SNCA) nimmt es die pathologische β -Faltblattstruktur an und führt dadurch zu Aggregationen (Zarranz et al., 2004). Aufgrund dieser Pathomorphologie zählt

der Morbus Parkinson somit zu den bekanntesten Synukleopathien (Dunning, George, & Brundin, 2013).

Das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) ist für die Proteolyse geschädigter, fehlerhaft gefalteter oder mutierter Proteine zuständig (Martins-Branco et al., 2012). Dieses pathologische Protein wird durch oxidativen Stress, der zu einem gewissen Maße auch bei physiologischer Stoffwechsellage auftritt, verursacht. Jedoch übersteigt beim IPS die Menge der defekten Proteine die Kapazität des UPS, und es entstehen Proteinakkumulationen und Proteinaggregationen (Branco et al., 2010), die in den Lewy-Körperchen zu finden sind (Dexter & Jenner, 2013). Diese eosinophilen, zytoplasmatischen Körperchen sind unspezifisch, sodass sie bei anderen neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel bei der Lewy Body Demenz, aber auch in gesunden Menschen höheren Alters auftreten können (Hilker et al., 2005).

Die weithin anerkannte Einteilung der pathoanatomischen Veränderungen des IPS durch Braak et al.(2006) widerspricht der früheren Behauptung, dass die Krankheit in der SNc beginnt (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006) (siehe Abbildung 1): Zu Beginn der Krankheit kommt es zur Ansammlung von Lewy-Körperchen im Bulbus olfactorius und im vorderen Olfaktoriuskern, welche sich klinisch in Form einer Hyposomie äußern kann (Stadium 1). Stadium 2 setzt einen Befall der Pons voraus. Diese zwei präklinischen Stadien sind durch NMS wie Störungen der Schlafhomöostase oder andere autonome Störungen gekennzeichnet. Erst mit dem Befall des Mesencephalons (Stadium 3) und des Prosencephalons (Stadium 4) treten die ersten motorischen Symptome wie Bradykinese, Rigor und Tremor auf. In Stadium 5 und 6 sind die limbischen Strukturen sowie der Neocortex befallen (Dexter & Jenner, 2013).

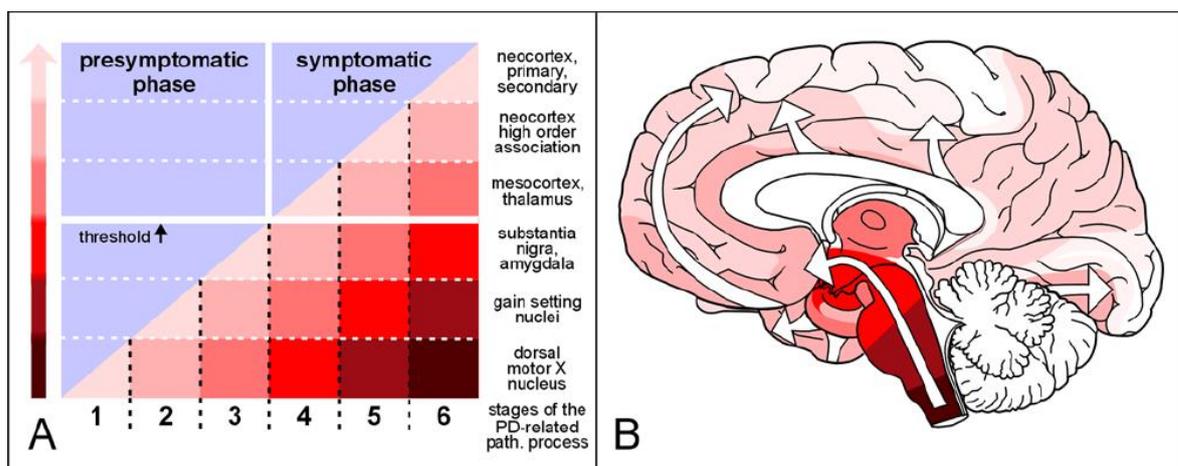


Abbildung 1. Präsymptomatische und symptomatische Phasen des IPS

Im Detail lässt sich die Abbildung 1 in zwei Bereiche unterteilen. Dabei zeigt A die präsymptomatische Phase, die durch das Auftreten von Lewy-Körperchen im Gehirn asymptomatischer Patienten gekennzeichnet ist. In der symptomatischen Phase ist die

individuelle neuropathologische Schwelle (schwarzer Pfeil) überschritten. Die Steigung und die Farbintensität unterhalb der Diagonalen gibt den Schweregrad der Pathologie in den vulnerablen Gehirnregionen wieder (rechte Spalte). Der Schweregrad der Pathologie wird dabei durch eine dunklere Farbgebung des bunten Pfeiles links angezeigt. B zeigt das Voranschreiten des pathologischen Prozesses im Gehirn (weiße Pfeile). Die Farbgebung stimmt mit der in A überein (Braak et al., 2004).

Die nicht motorischen Symptome des autonomen Nervensystems lassen sich in zwei wesentliche Gruppen einteilen. (1) *Störungen des Gastrointestinaltraktes und der Blasenfunktion*: Hierbei spiegeln die Lewy-Körperchen im Plexus myentericus den Schaden im Gastrointestinaltrakt wider. Dabei können Ablagerungen von eosinophilen Proteinkonglomeraten im dorsalen motorischen Vagus Kern frühzeitig zu Obstipation führen, während sich Hypersalivation und Dysphagie aufgrund der motorischen Defizite oftmals erst im Verlauf manifestieren (Braak et al., 2006). Blasenstörungen sind häufige Begleitsymptome des M. Parkinson. Hierbei leiden im Frühstadium der Erkrankung bis zu 74 % an einer Blasendysfunktion, 27–39 % weisen dabei eine schwerwiegende Dysfunktion auf. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf können bis zu 50 % der Patienten eine vorwiegend überaktive Blasenstörung entwickeln (Winge, 2012). Diese Überaktivität ist pathophysiologisch auf eine Veränderung des dopaminergen Basalganglienkreislaufes zurückzuführen, der im physiologischen Zustand den Miktionsreflex unterdrückt. (2) *Veränderungen im kardiovaskulären System*: Hier konnten Post-mortem-Studien den frühzeitigen Untergang noradrenerger sympathischer Nerven am Herzen von Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Menschen nachweisen (Amino et al., 2005).

Drei verschiedene pathophysiologische Mechanismen konnten als Ursache von kardiovaskulären Störungen bei IPS identifiziert werden. Diese sind sympathische kardiale Denervierung, sympathische nicht kardiale Denervierung und Versagen des arteriellen Baroreflexes (Jain & Goldstein, 2012). Die Hauptsymptome dieser Gruppe sind die orthostatische Hypotonie (OH) und die verminderte Herzfrequenzvariabilität. Die kardiale MIBG-Szintigraphie kann nicht nur den Schaden der sympathischen kardialen Denervierung bei IPS in den postganglionären adrenergen Synapsen lokalisieren, sondern auch Informationen über deren Funktion liefern (Sisson et al., 1987a; Sisson et al., 1987b; Sisson et al., 1988). Zunächst konnte man durch die kardiale MIBG-Szintigraphie bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien ($H\&Y \geq 3$) eine signifikant verminderte Aktivität vegetativer sympathischer Fasern am Herzen nachweisen (Satoh, Serita, & Tsujihata, 1997). Jedoch stellte sich heraus, dass bereits in frühen Krankheitsstadien die MIBG-Szintigraphie im Vergleich zu gesunden Patienten eine verminderte kardiale MIBG-Aufnahme zeigt (Spiegel et al., 2005; Spiegel et al. 2007). Dabei dominiert bei IPS-Patienten die kardiale

Denervierung im Vergleich zu der Denervierung im restlichen Körper (Jain & Goldstein, 2012). Diese Kardioselektivität könnte durch die dichte sympathische Innervation und somit vermehrtes Anfallen von toxischen Produkten erklärt werden: Studien konnten eine verminderte vesikuläre Aufnahme neuronaler Katecholamine bei IPS-Patienten nachweisen. Die gleichzeitig erhöhte Konzentration an zytosolischen Katecholaminen sowie deren Abbauprodukte wie z. B. Dihydroxyphenylglycin (DHPG) wirken zytotoxisch (Jain & Goldstein, 2012).

1.5 Diagnostik der Parkinsonsyndrome

Als Parkinsonsyndrome fasst man das IPS und die APS zusammen. Letztere werden aufgrund ihrer zusätzlichen Symptome auch als Parkinson-Plus-Syndrome (PPS) bezeichnet und sind in der Anfangsphase schwer vom IPS zu unterscheiden. Im Gegensatz zum IPS sprechen sie nicht auf eine Langzeittherapie mit Dopaminergika an. Um die Diagnose Parkinsonsyndrom stellen zu können, müssen eine *Akinese* und eines der *Kardinalsymptome* vorliegen (Eggert, 2012). Diese sind Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität.

Neben den drei Kardinalsymptomen können zusätzlich fakultative Begleitsymptome wie vegetative Symptome (Störungen von Blasen- und Darmfunktion, Kreislauf- und Temperaturregulation sowie Sexualfunktionen), sensorische Symptome (Hyposmie, Dysästhesien, Schmerzen), kognitive Symptome (frontale Störungen, in fortgeschrittenen Stadien: Demenz) und psychische Symptome (Depressionen und Schlafstörungen) auftreten (Eggert, 2012).

1.5.1 Diagnosekriterien des Morbus Parkinson

Die aktuellen Leitlinien (09/12) zur Diagnostik des IPS lehnen sich an die Kriterien der UK Brain Bank an. Diese fordern folgende fünf Kriterien (Eggert, 2012): (1) *Erfüllung der Diagnosekriterien eines Parkinsonsyndromes* (siehe Kapitel 1.5), (2) *Ausschluss von Differenzialdiagnosen und Ursachen symptomatischer Parkinsonsyndrome*. Dabei müssen Krankheiten wie zerebrale Tumore oder ein Hydrocephalus in der Bildgebung durch gezielte Anamnese identifiziert werden. Auch Patienten mit rezidivierenden zerebralen ischämischen Insulten oder mit der Diagnose eines Schädelhirntraumas in der Vorgeschichte können Symptome eines IPS aufzeigen. Andere Ursachen symptomatischer Parkinsonsyndrome können Neuroleptika- oder Dopaminrezeptorblockertherapien sowie Intoxikationen sein. (3) *Ausschluss von Symptomen, die auf ein atypisches Parkinsonsyndrom hinweisen*. Diese

können in Form von fehlendem Ansprechen auf Levodopa, frühzeitiger schwerer Störung des autonomen Nervensystems wie z. B. orthostatische Hypotension, Synkopen oder Inkontinenz, Zerebelläre-/Babinski-Zeichen, Dysphagie/Dysarthrie, supranukleäre vertikale Blickparese und Apraxie/Aphasie auftreten. (4) *Abklärung möglicher genetischer Ätiologie der Symptome* und (5) *das Vorhandensein unterstützender Kriterien für die Diagnose IPS*. Zu diesen zählt ein einseitiger Beginn und/oder persistierende Asymmetrie, ein Ruhetremor, positives Ansprechen auf Levodopa und ein Krankheitsverlauf von mindestens 10a (Oertel, 2012). Treffen drei dieser Symptome im Verlauf der Krankheit zu, kann die Diagnose eines sicheren IPS gestellt werden.

Frühsymptome des IPS können sich in Form von Hypersalivation, Vergesslichkeit, Blaseninkontinenz, Hyposmie, Verstopfungen sowie Arthralgien zeigen (Khoo et al., 2013). Aufgrund der geringen Spezifität und der Vielfältigkeit dieser Frühsymptome kommt es häufig zu rheumatischen oder orthopädischen Fehldiagnosen sowie zur voreiligen Diagnose der Altersdepression (Deuschl et al., 1994).

1.5.2 Diagnostik der atypischen Parkinsonsyndrome

Die atypischen Parkinsonsyndrome lassen sich neuropathologisch in die Synukleinopathien (MSA, DLK) und in die Tauopathien (PSP, CBD) einteilen (Eggert, 2012). Tau ist ein mikrotubuläres Protein, welches bei neuronalen Läsionen konglomeriert (Dickson, 2012).

1.5.2.1 Diagnosekriterien der Multisystematrophie

Um die Diagnose Multisystematrophie (MSA) zu stellen, muss eine sporadische progressive Erkrankung vorliegen, deren Symptome sich nach dem 30. Lebensjahr manifestieren. Abhängig von dem Symptomenkomplex kann man sie nach den Gilman-Kriterien in „mögliche“, „wahrscheinliche“ und „gesicherte MSA“ einteilen. Eine gesicherte MSA kann nur histopathologisch durch zytoplasmatische α -Synuklein-Konglomerate und Degeneration der nigrostriatalen und olivopontocerebellären Projektionen gestellt werden. Die Multisystematrophie kann man in einen Parkinson-Typ (MSA-P) und in einen cerebellären Typ (MSA-C) einteilen (Gilman et al., 2008). Bei einer wahrscheinlichen MSA muss eine autonome Störung in Form einer Blaseninkontinenz oder eines Orthostatischen Blutdruckabfalls (systolisch > 30 mmHg oder diastolisch > 15 mmHg) vorliegen. Bei der MSA-P ist eine geringe Ansprechbarkeit auf Levodopa vorhanden, während bei der MSA-C Symptome wie Gangataxie mit cerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder cerebelläre Okulomotorikstörung dominieren.

1.5.2.2 Diagnosekriterien der Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Obwohl die Differenzialdiagnose Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLK) aufgrund ihrer neuropathologischen Übereinstimmung mit der Parkinsonkrankheit mit Demenz kontrovers diskutiert wird, setzten sich die 2005 publizierten Kriterien von McKeith durch (McKeith et al., 2005). Dieser unterteilt die DLK je nach Erfüllung einer definierten Kriterienanzahl in „mögliche DLK“ (alle Hauptmerkmale und ein Kernmerkmal) und „wahrscheinliche DLK“ (alle Hauptmerkmale und zwei Kernmerkmale). Zu den Hauptmerkmalen zählen ein progressives kognitives Defizit mit Einfluss auf soziale oder berufliche Funktion, eine persistierende Gedächtnisstörung im Krankheitsverlauf und Defizite in der Aufmerksamkeit, bei exekutiven Funktionen und in der räumlich-visuellen Fähigkeit. Kernmerkmale sind eine fluktuierende Bewusstseinslage mit Schwankungen in der Aufmerksamkeit und Wachheit, repetierende visuelle Halluzinationen und eine spontane Parkinsonsymptomatik (McKeith et al., 2005).

1.5.2.3 Diagnosekriterien der progressiven supranukleären Blickparese (Steele-Richardson-Olszewzki-Syndrom)

Voraussetzung zur Diagnosestellung der progressiven supranukleären Blickparese (Steele-Richardson-Olszewzki-Syndrom)(PSP) ist ein progressiver Krankheitsverlauf mit Symptombeginn nach dem 40. Lebensjahr (Respondek et al., 2014). Dabei müssen Krankheiten, welche die unten beschriebene Symptomatik verursachen können, ausgeschlossen werden. Diagnostisch wird sie in „mögliche“, „wahrscheinliche“ und „definitive“ PSP eingeteilt, wobei letztere einen histopathologischen Beweis erfordert (Boeve, Lang, & Litvan, 2003). Die PSP zählt aufgrund ihrer Degeneration mit Akkumulationen von Tauproteinen im Hirnstamm und in subkortikalen Bereichen zu den Tauopathien (Morris, Lees, & Wood, 1999). Tabelle 2 zeigt die Diagnosekriterien der PSP (Litvan et al. 1996).

Tabelle 2

Diagnosekriterien der PSP (Litvan et al., 1996)

Ausprägung	Diagnosekriterien der PSP
Mögliche PSP	Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) oder Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn
Wahrscheinliche PSP	Vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn
Definitive PSP	Klinisch mögliche oder wahrscheinliche PSP und histopathologische Zeichen einer typischen PSP

Unterstützenden Kriterien der PSP sind eine proximal dominierte symmetrische Akinese oder Rigidität, eine abnormale Kopf- bzw. Nackenhaltung (Retrocollis) und eine frühe Dysphagie/Dysarthrie. Zu den Ausschlusskriterien zählen eine in der Vorgeschichte bekannte Encephalitis, das Phänomen der fremden Extremität („alien limb“), kortikale Empfindungsstörungen oder eine fokale frontale oder temporoparietale Atrophie, Halluzinationen oder Verkennungen, kortikale Demenz vom Alzheimer-Typ, dominante frühzeitige Zeichen einer autonomen Störung oder einer Kleinhirnfunktionsstörung, asymmetrische Symptome eines PS, der neuroradiologische Nachweis relevanter struktureller Abnormalitäten und die Erkrankung an Morbus Whipple (Litvan et al. 1996).

1.5.2.4 Diagnosekriterien der corticobasalen Degeneration

Aktuell liegen keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien der corticobasalen Degeneration (CBD) vor. Jedoch empfiehlt die AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) die von Boeve et al. (2003) aufgestellten klinischen Kriterien (Reichmann, 2012). Diese fordern zur Erfüllung der Hauptkriterien einen schleichenden Krankheitsbeginn mit progredientem Verlauf, Ausschluss anderer Genese (z. B. Tumor, Infarkt) und eine kortikale Dysfunktion mit mindestens einem der folgenden Symptomen: Apraxie, Phänomene der „fremden Hand“ (*alien limb*), kortikaler Sensibilitätsverlust, visueller oder sensorischer Hemineglect, Aphasie, fokaler oder asymmetrischer Myoklonus, extrapyramidale Dysfunktion mit Rigor ohne Levodopa-Ansprechbarkeit oder Extremitätendystonie (Boeve et al., 2003). Unterstützend findet man im MRT oder im CT fokale asymmetrische Atrophien, die sich vor allem auf den parietofrontalen

Kortex konzentrieren. Auch die SPECT/PET weisen in derselben Region Hypoperfusionen mit oder ohne Beteiligung des Thalamus bzw. der Basalganglien auf.

1.6 Diagnosekriterien des essenziellen Tremors

Eine weitere Differenzialdiagnose, die nicht zu den atypischen Parkinsonsyndromen zählt, ist der essenzielle Tremor. Dieser wird in „möglichen“, „wahrscheinlichen“ und „sicheren Tremor“ eingeteilt. Bei letzteren ist ein sichtbarer kinetischer oder bilateraler Tremor der Unterarme für mindestens fünf Jahre Voraussetzung, um die Diagnosekriterien zu erfüllen (Deuschl, Bain, & Brin, 1998). Dabei müssen ein primärer orthostatischer Tremor, ein isolierter Zungen-, Kinn- oder Beintremor sowie andere neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Gegen die Diagnose eines ET sprechen ein plötzlicher Beginn oder eine schrittweise Verschlechterung des Tremors. Auch tremorogene Medikamente oder ein Entzugssyndrom können fälschlicherweise die Symptome des ET hervorrufen.

2 Patientenkollektiv und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Für die retrospektive Studie wurden 167 Patienten rekrutiert, darunter 94 Patienten der Neurologischen Abteilung des Inn-Salzach-Klinikums in Wasserburg, 68 Patienten des Neurozentrums Prien am Chiemsee von Herrn Professor Dr. med. S. Braune und fünf Patienten der neurologischen Praxis von Herrn Dr. med. H. Lehner in Rosenheim. Als Haupteinschlusskriterium galt das Vorliegen eines IPS, APS (MSA, CBD, VPS, oder PSP) oder ET. Zusätzlich zur klinischen Diagnostik wurde für die differenzialdiagnostische Parkinson-Abklärung eine MIBG-Szintigraphie bei der Erstuntersuchung durchgeführt (siehe Kapitel 2.3). Zur Diagnosesicherung wurde nach einer Zeitspanne von mindestens zwei Jahren eine zweite klinische Untersuchung durchgeführt und deren Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

2.2 Studienprotokoll

2.2.1 Einverständniserklärung

Zuerst wurde der behandelnde Neurologe der Patienten schriftlich über die Studie informiert. Nach telefonischer Einverständniserklärung des Neurologen informierte dieser die potenziellen Patienten. Bei vorhandenem Interesse, an der Studie mitzuwirken, wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, über die wissenschaftliche Arbeit im Rahmen der Doktorarbeit aufgeklärt und bei vorliegender Einverständniserklärung zur Teilnahme in die Studie eingeschlossen.

2.2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung gliederte sich in zwei Abschnitte. Zunächst wurden klinisch relevante Daten der Patienten durch Studium der Krankenakten erfasst. Diese wurden zu einem späteren Zeitpunkt anhand einer klinischen Nachuntersuchung reevaluiert und dann im Verlauf verglichen und beurteilt.

Retrospektive Datenerhebung. Retrospektive Daten wurden aus den Patientenakten der Neurologischen Abteilung des Inn-Salzach-Klinikums in Wasserburg, des Neurozentrums in Prien von Herrn Professor Dr. med. S. Braune und aus der neurologischen Praxis des Herrn Dr. med. Lehner aus Rosenheim gewonnen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Erhobene Daten aus den Patientenakten

Persönliche Daten	Neurologische Symptome/Diagnosen	Medikamente (mg/d)	Sonstiges
Vorname	Erstdiagnose	Dopamin-	Werte und Scores
Nachname	Spezifische Symptome	ansprechbarkeit	• H/M- Quotient
Geburtsdatum	• Bradykinese	Dopaminergika	• H&Y-Score
Geschlecht	• Rigor/-seite	• Levodopa	• TFDD-Score
	• Tremortyp	• Dopaminagonisten	Sonstiges
	• Tremorseite	<i>Cabergolin</i>	• Neurologe
	• Gangunsicherheit	<i>Ropinirol</i>	• Institut
	• Stürze	<i>Pramipexol</i>	• Untersuchungs-datum
	• Kleinhirnzeichen	<i>Rasagilin</i>	• Symptombeginn
	• Babinski	<i>Rotigotin</i>	
	• Blickparese	<i>Promocriptin</i>	
	• Autonome Dysfunktion: <i>Orthostatische Dysf.</i> <i>Blasendysfunktion</i> <i>Erektile Dysf.</i>	Antidepressiva	
	Begleiterkrankungen	• SSRI	
	• Hypertension	• TAD	
	• Diabetes melitus	Antihypertensiva	
	• Demenz	• ACE-Hemmer	
	• Schlaganfall	<i>Donepezil</i>	
	• Schädelhirntrauma	<i>Galantamin</i>	
		<i>Rivastigmin</i>	
		Sonstige	
		• Amantadin	
		• Memantin	

Persönliche Daten der Patienten (Vor-/Nachname, Geburtsdatum und Geschlecht) wurden notiert. Sowohl die Erstdiagnose des damaligen behandelnden Neurologen als auch die spezifischen Symptome bezüglich Parkinson und der Differenzialdiagnosen wurden in die Datenbank eingegeben, um eine eigene, unabhängige und vergleichende Diagnose zu stellen. Begleiterkrankungen, die die Diagnosen bekräftigen oder verfälschen konnten, wurden auch aufgenommen. In Bezug auf die Medikation waren das Ansprechen von Dopamin und die Einnahme von Dopaminergika, Antidepressiva und Antihypertensiva von Bedeutung. Der H/M-Quotient, der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) und der modifizierter H&Y-Score wurden notiert. Dabei dient die modifizierte H&Y-Skala der Beurteilung des Krankheitsschweregrades bei IPS (Goetz et al., 2004) (siehe Anhang A). Um jedoch einen Überblick über die klinische Symptomatik zu erhalten, wurde in dieser Arbeit die H&Y-Skala auch zur Schweregradeinteilung der APS/ET verwendet.

Nachuntersuchung im Rahmen der Studie. Die Nachuntersuchung wurde standardisiert durchgeführt und mittels eines neurologischen Untersuchungsbogens (Case Report Form, CRF) festgehalten (siehe Anhang B). Dieser umfasst auch die klinischen Diagnosekriterien zur Differenzierung zwischen IPS und den DD. Der Untersuchungsbogen setzt sich aus Anamnese, neurologischer nicht invasiver Untersuchung und einem Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) zusammen. Der Anamneseteil gliedert sich in eine Anamnese zum Krankheitsverlauf, zur Selbstständigkeit und aktuellen Medikation, zum Ansprechen auf Dopaminergika sowie zu Wirkfluktuationen. Der Untersuchungsteil umfasst die vollständige neurologische Untersuchung. Aufgrund von Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgt die Einstufung des Krankheitsstadiums nach H&Y (siehe Anhang A). Die Kognition wurde durch den TFDD geprüft, mit den kognitiven Werkzeugleistungen unmittelbare Reproduktion, zeitliche Orientierung, Befolgung von Anweisungen, konstruktive Praxis, verzögerte Reproduktion und Wortflüssigkeit. Die Durchführung der Nachuntersuchung dauerte durchschnittlich 45 Minuten pro Patient und wurde im Neurozentrum Prien am Chiemsee von Herrn Professor Dr. med. S. Braune, in den neurologischen Praxen von Herrn Dr. med. Herbert Lehner in Rosenheim, Frau Dr. med. Cornelia Reimer in Waldkraiburg, Herrn Dr. med. Ulrich Kiehl in Eggenfelden, Herrn Dr. med. Hans Schober und Herrn Dr. med. Michael Bauer in Freilassing und in der orthopädischen Praxis von Herrn Dr. med. Gisbert Rodammer in Neuötting vollzogen. Bei immobilen Patienten wurde die Untersuchung Zuhause beim Patienten durchgeführt.

2.3 MIBG-Szintigraphie

2.3.1 Definition

MIBG ist eine Verbindung aus der Benzylgruppe von Bretylium und der Guanidingruppe von Guanethidin (Abbildung 2).

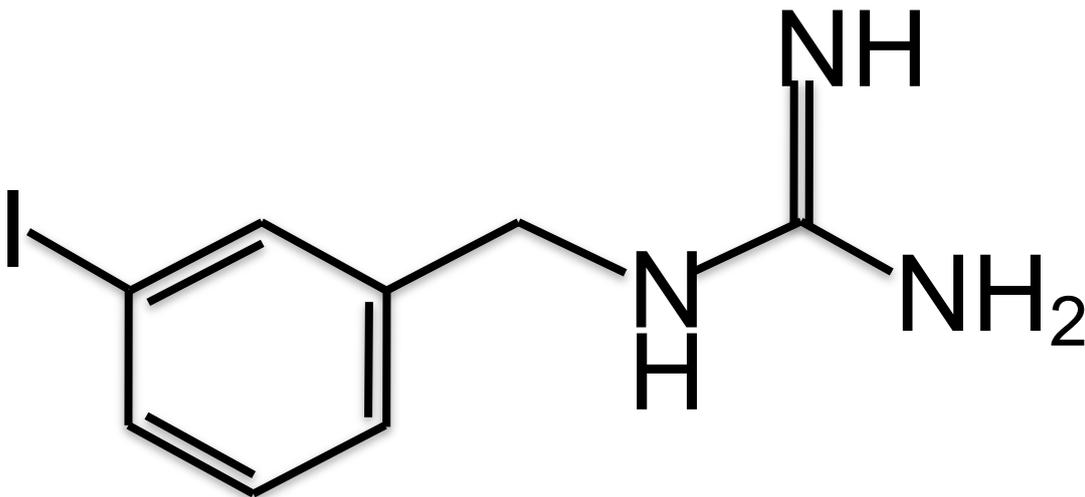


Abbildung 2. Strukturformel von Methaiodobenzylguanidin (Eigene Darstellung)

Strukturell ist es dem Noradrenalin ähnlich, besitzt jedoch keine pharmakologische Wirkung (Wieland et al., 1981). Durch den Katecholamin-Transporter wird es wie Noradrenalin in neuroendokrine Zellen aufgenommen, in neurosekretorischen Granula gespeichert und durch die Stimulation von Acetylcholin freigesetzt (Jaques et al., 1984). Durch radioaktive Markierung mit Iod^{131} bzw. Iod^{123} wird die Katecholamin-Aufnahme und -Speicherung in postganglionären Neuronen visualisiert (Braune, 2001). Somit können nicht nur Aussagen über die kardiale Innervation getroffen werden, sondern es kann auch die Funktionalität geprüft werden (Treglia et al., 2012).

2.3.2 Indikation und Kontraindikation

Seit der Veröffentlichung der ersten vorklinischen Studie 1981 von Wieland et al. wird dieses Verfahren zur Diagnostik von Phäochromozytomen, Neuroblastomen, Karzinoiden und medullären Schilddrüsenkarzinomen benutzt (Wafelman, 1994). Dabei stellte sich in Tierexperimenten heraus, dass bei Zerstörung des Stellatums oder Schädigung der postganglionären Efferenzen im Epikard die MIBG-Aufnahme reduziert ist (Dae et al., 1989). Weitere Studien zeigten bei Patienten mit IPS und autonomen Störungen, unabhängig von

der Ausprägung extrapyramidaler oder autonomer Symptome, eine starke Reduktion der MIBG-Aufnahme (Braune et al., 1999). Diese autonomen Störungen bei IPS-Patienten wurden als erstes durch Senard et al. (1990) als postganglionäre Schädigungen sympathischer Neuronen beschrieben. Dagegen sind die autonomen Störungen bei der MSA auf eine Schädigung präganglionärer Neuronen des autonomen Nervensystems zurückzuführen. Dies haben histopathologische und In-vivo-Studien ergeben. Hier ist somit nicht die postganglionäre MIBG-Aufnahme vermindert (Braune et al., 1999). Die Schwangerschaft gilt als absolute und die Stillzeit als relative Kontraindikation für die MIBG-Szintigraphie.

2.3.3 Durchführung

Die Schilddrüse wurde mit 500 mg oralem Natriumperchlorat blockiert. 30 Minuten später wurde eine Dose von 111 mBq des [I^{123}] MIBG intravenös appliziert. Nach einer Latenzzeit von vier Stunden wurden über fünf Minuten planare Aufnahmen aus anterior-thorakaler Sicht mit einer Datenerfassungsmatrix von 256×256 gemacht.

2.3.4 Störfaktoren

Aufgrund von Diffusionsvorgängen des MIBG in den extrazellulären Raum innerhalb der ersten Stunden kommt es bei Nichteinhaltung der Latenzzeit zu einer Verfälschung des Szintigraphie-Ergebnisses (Sato et al., 1999). In der frühen Phase, 15 bis 30 Minuten nach Injektion des Tracers, kann die Dichte der kardialen sympathischen präsynaptischen Nervenendigungen detektiert werden. Erst in der späten Phase, 3 bis 4 Stunden danach, können Aussagen über die Funktionalität der kardialen sympathischen Nervenendigungen getroffen werden (Orimo et al., 2012). Dabei ist die Biodistribution des Tracers Iod^{123} -MIBG nicht nur von der Einnahme bestimmter Medikamente abhängig (siehe Anhang 3), sondern verändert sich auch bei systemischen, kardialen und neurodegenerativen Erkrankungen (Bombardieri et al., 2010; Wafelman et al., 1994). Aber auch der physiologische Alterungsprozess muss bei der Auswertung der MIBG-Szintigraphie berücksichtigt werden. In unserer Studie wurde vor der Durchführung der Szintigraphie die Einnahme der oben genannten interferierenden Medikamente ausgeschlossen. Da die Aufnahme des Parkinsonmittels Levodopa (L3,4-dihydroxyphenylalanin) durch den Katecholamin-Transporter zu vernachlässigen ist, durfte dieses weiterhin eingenommen werden (Pothos, Desmond, & Sulzer, 1996).

Zu den systemischen Erkrankungen, die ausgeschlossen werden müssen, zählt der Diabetes mellitus und die Amyloidose. Studien konnten bei diesen Krankheiten eine

pathologische kardiale Denervierung nachweisen (Coutinho et al., 2004; Kim et al., 1996). Dies würde sich in der Parkinsondiagnostik in einem verminderten H/M-Quotienten äußern und somit zu falsch positiven Ergebnissen führen. Aber auch kardiale Erkrankungen, wie z. B. viele Formen der Kardiomyopathie (hypertrophe, dilatative, restriktive und medikamenteninduzierte) zeigen eine verminderte sympathische Innervation des Herzens auf (Matsuo et al., 2002; Momose et al., 1999; Takano et al., 1996). Und auch bei einem Myokardinfarkt und bei einer stabilen KHK kann es im Krankheitsverlauf zur Denervierung sympathischer kardialer Fasern kommen (Hartikainen et al., 1997; Podio et al., 1995). Zu den neurodegenerativen Erkrankungen mit einer verminderten MIBG-Aufnahme zählt neben den IPS auch die amyotrophe Lateralsklerose (Braune, 2001; Druschky et al., 1999; Yamamoto et al., 1996). Im Gegensatz dazu kommt es bei der Hypothyreose zu einer Erhöhung der MIBG-Aufnahme und somit zu falsch negativen Ergebnissen (Momose et al., 1997). Deshalb muss auch diese Erkrankung ausgeschlossen werden. In unserer Studie entwarfen wir einen strukturierten, an die aktuellen Leitlinien der Parkinson-Diagnostik angelehnten Untersuchungsbogen, mit dessen Hilfe wir die aufgeführten Krankheiten ausschließen konnten (siehe Anhang B).

2.3.5 Auswertung

Die kardiale Aufnahme-Leistung wurde durch den H/M-Quotienten ermittelt. Dabei wurde der Mediastinumwert als intraindividueller Referenzwert benutzt, da dort eine geringe MIBG-Aufnahme vorherrscht. Dieser Quotient wurde durch Division der Pixelanzahl des Herzfensters durch die Pixelanzahl des Mediastinumfensters berechnet. Somit können durch den Quotienten Abweichungen von den unterschiedlichen Szintigrammen und der Durchführung minimiert werden (siehe Abbildung 3 und 4).

Die nachfolgende Abbildung 3 zeigt eine MIBG-Szintigraphie eines gesunden Probanden. Hierbei ist im Mediastinumfenster, welches mit grün gekennzeichnet ist (Region of Interest ROI2), eine geringe MIBG-Aufnahme zu erkennen. Im Herzfenster (ROI1, rot gekennzeichnet) ist eine normale MIBG-Aufnahme zu verzeichnen. Abbildung 4 zeigt hingegen eine MIBG-Szintigraphie bei IPS. Hierbei zeigt sich in ROI2 (Mediastinumfenster, grün gekennzeichnet) eine geringe MIBG-Aufnahme, welche identisch zu ROI2 in Abbildung 3 ist, wohingegen im Herzfenster (ROI1, rot gekennzeichnet) eine verminderte MIBG-Aufnahme zu erkennen ist.

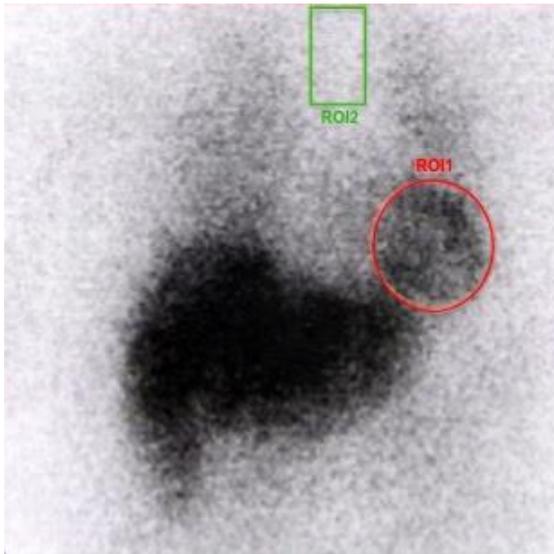


Abbildung 3. MIBG-Szintigraphie bei Gesunden

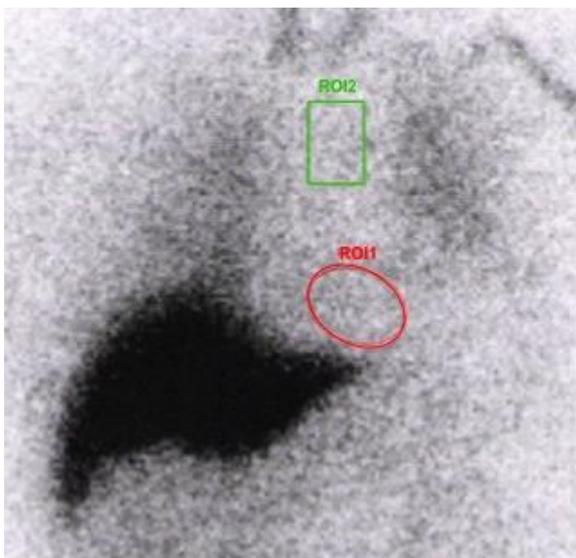


Abbildung 4. MIBG-Szintigraphie bei IPS

Bei einer klinischen Studie mit 246 Parkinsonpatienten stellte sich heraus, dass der H/M-Quotient von 1,31 im Durchschnitt ($SD = 0,15$) deutlich unterhalb des Durchschnittswertes der Kontrollpopulation lag ($M = 2,24$; $SD = 0,14$; $n = 69$) (Braune, 2001). Als Grenzwert wurde der von Takatsu et al. (2000a, b) empfohlene Wert von 1,75 angewendet.

2.3.6 Analyse und Statistik

Die Daten der Erstuntersuchung wurden direkt in Microsoft Office Excel eingetragen. Dabei wurden die Daten der Nachuntersuchung zuerst auf das standardisierte Untersuchungsprotokoll in Papierform geschrieben und dann nachträglich in die Excel-Datenbank eingegeben. Zur Datenanalyse wurde das Statistikprogramm SPSS 19/20 für Windows verwendet. Ergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant betrachtet.

2.3.7 Definition der erhobenen Testgütekriterien

Die *Sensitivität* gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Test die tatsächliche Erkrankung durch ein positives Testergebnis erkennt (Quotient: richtig positive Testergebnisse/alle Erkrankten) (Lalkhen & McCluskey, 2008). Die *Spezifität* gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Test die tatsächliche Abwesenheit der getesteten Krankheit durch ein negatives Testergebnis erkennt (Quotient: richtig negative Testergebnisse/alle Gesunden). Der *positive prädiktive Wert* wird als Wahrscheinlichkeit definiert, mit der ein positives Testergebnis richtig positiv ist (Quotient: richtig positive Testergebnisse/alle positiven Testergebnisse). Der *negative prädiktive Wert* wird als Wahrscheinlichkeit definiert, mit der ein negatives Testergebnis richtig negativ ist (Quotient: richtig negative Testergebnisse/alle negativen Testergebnisse) (Lalkhen & McCluskey, 2008).

2.3.8 Methodik zur Erstellung der Erst- und Enddiagnose

Die Erstdiagnosen der Patienten wurden anhand der Anamnese und der klinischen Symptomatik aus den Krankenakten der Neurologischen Abteilung des Inn-Salzach-Klinikums in Wasserburg sowie des Neurozentrums in Prien von Herrn Professor Dr. med. S. Braune und aus der neurologischen Praxis des Herrn Dr. med. Lehner aus Rosenheim generiert. Weitere Patienteninformationen (persönliche Daten, Neurologische Symptome/Diagnosen, Medikamente) (siehe Tabelle 3) wurden festgehalten, um eine unabhängige Diagnose gemäß der in Kapitel 1.5 beschriebenen Diagnosekriterien zu generieren und diese mit der Erstdiagnose zu vergleichen. Hierbei wurde bereits der MIBG-Wert notiert. Dieser wurde jedoch zur Erstellung der Erstdiagnose nicht berücksichtigt, um einen unabhängigen Vergleich von MIBG-Wert und Erstdiagnose zu gewährleisten. Die Enddiagnose wurde anhand der Anamnese und der klinischen Symptomatik zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung generiert. Hierfür wurde ein standardisierter Untersuchungsbogen

(siehe Anhang 2), der auf den Diagnosekriterien der Parkinsonsyndrome basiert (siehe Kapitel 1.5), erstellt. Die daraus gewonnenen Diagnosen stellen in unserer Studie den Goldstandard dar.

2.3.9 Methodik zur Analyse der klinischen Erstdiagnose anhand der klinischen Enddiagnose

Um die Sensitivität und Spezifität der klinischen Frühdiagnostik der PS/ET zu bestimmen, wurde das Gesamtkollektiv anhand der Nachuntersuchungsdiagnosen in eine Gruppe mit bestätigtem IPS und in eine Gruppe mit bestätigtem APS/ET aufgeteilt. Diese zwei Gruppen wurden mit den Diagnosen der klinischen Frühdiagnostik in einer Vierfeldertafel verglichen. Somit konnte man die Reliabilität der klinischen Frühdiagnostik errechnen.

2.3.10 Methodik zur Analyse der frühen MIBG-Szintigraphie anhand der klinischen Enddiagnose

Zur Berechnung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität sowie des positiven/negativen prädiktiven Wertes der MIBG-Szintigraphie wurden die Enddiagnosen den H/M-Werten der Szintigraphie gegenübergestellt. Diese H/M-Werte teilte man wiederum in pathologische und nicht-pathologische Werte ein. Zunächst wurde der von Takatsu et al. (2000a, b) postulierte Grenzwert von 1,75 benutzt. Unabhängig von diesem Wert errechneten wir durch die Auswertung aller MIBG-Werte unserer Studie in einer Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (siehe 3.3 Abbildung 6/Tabelle 14) zusätzlich einen Grenzwert mit der höchsten Trennschärfe zur Unterscheidung zwischen IPS und DD von 1,735. Dabei galten Werte unterhalb dieser Grenzen als pathologisch und wiesen auf ein IPS hin (siehe Tabelle 14). Im Gegensatz dazu deuteten alle Werte oberhalb dieser Grenze auf ein APS/ET hin. Die klinischen Diagnosen der Nachuntersuchungen stellten den Referenzstandard dar und waren aufgrund ihrer rein klinischen Diagnostik unabhängig von der MIBG-Szintigraphie.

2.3.11 Methodik zur Analyse der Reliabilität der MIBG-Szintigraphie in der Frühdiagnostik der Parkinsonsyndrome

Um den diagnostischen Stellenwert der MIBG-Szintigraphie in der Frühdiagnostik der Parkinsonsyndrome zu beurteilen, wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen aufgeteilt. Die eine Gruppe setzte sich aus Patienten mit identischer Erst- und Enddiagnose zusammen. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten mit unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose. Diese Gruppen wurden mit dem H/M-Wert der Szintigraphie in einer Kreuztabelle verglichen. Aus dieser Tabelle wurden die diagnostischen Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prädiktiver Wert) errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Demografische Daten

Das Gesamtkollektiv umfasste 167 Patienten, 83 Frauen und 84 Männer. Davon konnten 87 Patienten (52,1 % des Gesamtkollektives) nachuntersucht werden (Follow-up = FU). Davon hatten 56 Patienten ein IPS, 1 Patient eine MSA, 23 Patienten ein unkl. PS und 7 Patienten ein ET als Erstdiagnose. Von den 80 Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten (Lost to follow-up = LFU), waren 28 Patienten verstorben und 52 Patienten konnten wegen fehlender aktueller Adresse oder fehlender Einverständniserklärung nicht eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter des FU-Kollektives 67,0a (Spanne = 44,3–84,5a), der Patienten mit IPS 68,4a (48,9–84,5a), mit MSA 53,8a, mit unklassifizierbaren PS 65,2a (44,3–82,3a) und mit ET 64,2a (55,3–81,1a) (Abbildung 5 und Tabelle 4).

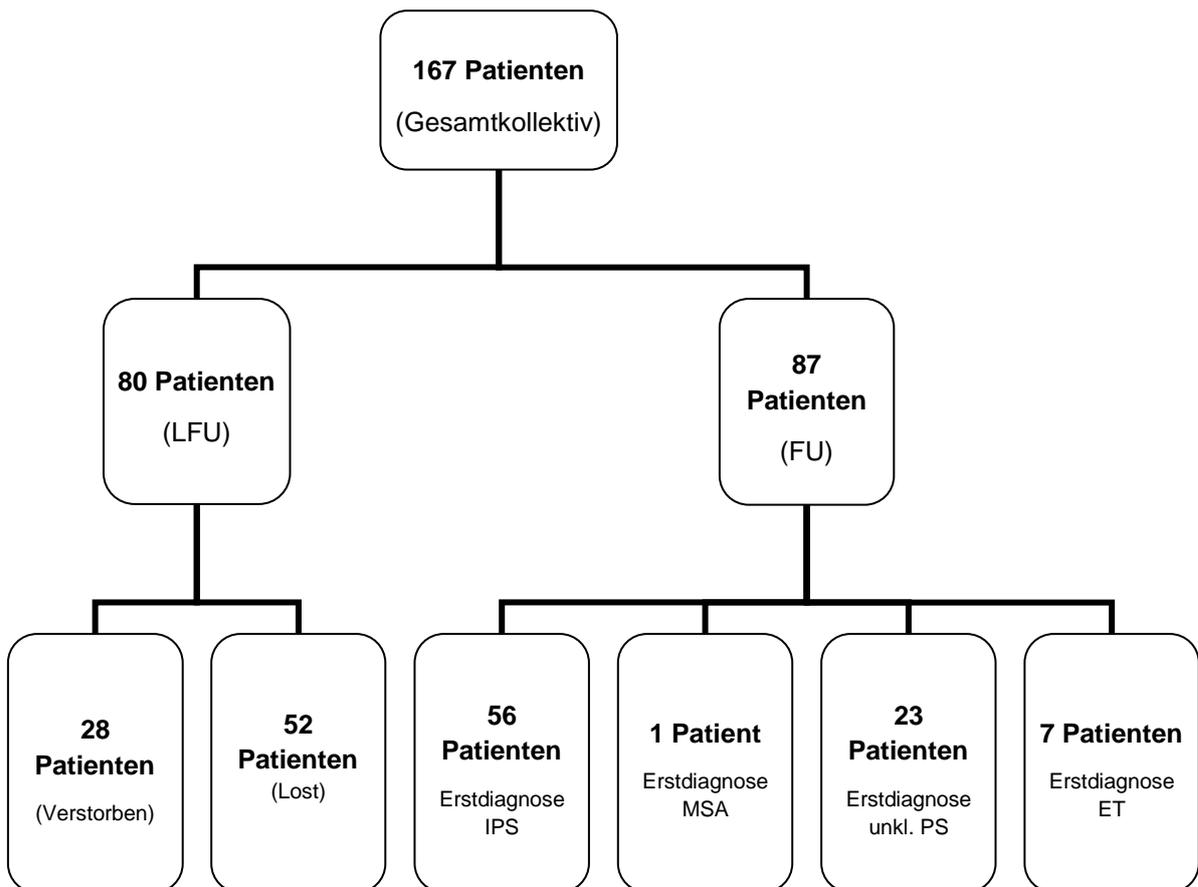


Abbildung 5. Organigramm: Beschreibung des Gesamtkollektives

Tabelle 4 zeigt, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, die Krankheitsstadien (H&Y), die Krankheitsdauer, den zeitlichen Abstand zwischen Erst- und Enddiagnose sowie die MIBG-

Werte des gesamten Patientenkollektives. Die MIBG-Szintigraphieuntersuchung erfolgte im Rahmen der Erstdiagnostik.

Tabelle 4

Demografische Daten des Gesamtkollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose Gesamtkollektiv						
		IPS (n = 104)	VPD (n = 4)	MSA (n = 3)	PSP (n = 2)	Unkl. PS (n = 46)	ET (n = 8)	Gesamt (n = 167)
Patientenalter (in Jahren)	M	70,17	65,13	64,58	72,58	65,45	65,60	68,46
	SD	8,05	14,18	11,81	9,55	12,79	8,63	9,95
	Min –	46,58 –	47,42 –	53,75 –	65,83 –	31,42 –	55,33 –	31,42 –
	Max	85,50	76,58	77,17	79,33	82,25	81,08	85,50
Krankheitsdauer bei Erstdiagnose (in Jahren)	M	4,34	3,19	3,39	0,54	2,81	7,65	3,99
	SD	5,75	3,00	2,13	0,29	2,94	13,89	5,74
	Min –	0,08 –	0,58 –	1,00 –	0,33 –	0,00 –	0,25 –	0,00 –
	Max	32,08	7,08	5,08	0,75	12,00	41,25	41,25
Abstand ED/ Enddiagnose (in Jahren)	M	2,88	.	2,50	.	3,19	4,54	3,09
	SD	1,66				1,69	1,83	1,72
	Min –	0,00 –	.	2,50	.	0,50 –	1,17 –	0,00 –
	Max	6,42				6,50	6,50	6,50
Hoehn und Yahr bei Erstdiagnose	M	2,0	1,8	2,0	2,5	1,9	1,4	1,9
	Mod	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,0	2,0
	Mdn	2,0	1,8	2,0	2,5	2,0	1,3	2,0
	Min –	0,0 –	1,0 –	2,0	2,0 –	1,0 –	1,0 –	0,0 –
	Max	5,0	2,5		3,0	4,0	2,0	5,0
MIBG-Wert bei Erstdiagnose	M	1,26	1,81	1,92	1,25	1,69	1,76	1,43
	SD	0,24	0,11	0,63	0,07	0,33	0,14	0,35
	Min –	0,95 –	1,67 –	1,20 –	1,20 –	1,08 –	1,60 –	0,95 –
	Max	2,60	1,90	2,35	1,30	2,20	2,00	2,60

Tabelle 5 zeigt analog die demografischen Daten des FU-Kollektives und Tabelle 6 die des LFU-Kollektives, jeweils zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Tabelle 5

Demografische Daten des FU-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose FU-Kollektiv				
		IPS (n = 56)	MSA (n = 1)	Unkl. PS (n = 23)	ET (n = 7)	Gesamt (n = 87)
Patientenalter (in Jahren)	M	68,37	53,75	65,22	64,19	67,03
	SD	7,01		10,42	8,27	8,29
	Min –	48,92 –	53,75	44,33 –	55,33 –	44,33 –
	Max	84,50		82,25	81,08	84,50
Krankheitsdauer bei Erstdiagnose (in Jahren)	M	2,18	-	1,40	8,02	2,48
	SD	3,16		2,31	14,96	5,27
	Min –	0,17 –	1,00	0,00 –	0,25 –	0,00 –
	Max	16,08		10,00	41,25	41,25
Abstand ED/ Enddiagnose (in Jahren)	M	2,88	2,50	3,19	4,54	3,09
	SD	1,66		1,69	1,83	1,72
	Min –	0,00 –	-	0,50 –	1,17 –	0,00 –
	Max	6,42		6,50	6,50	6,50
Hoehn und Yahr bei Erstdiagnose	M	1,8	2,0	1,8	1,4	1,8
	Mod	2,0	-	2,0	1,0	2,0
	Mdn	2,0	-	2,0	1,0	2,0
	Min –	0,0 –	-	1,0 –	1,0 –	0,0 –
	Max	4,0		3,0	2,0	4,0
Hoehn und Yahr bei Enddiagnose	M	1,8	2,0	1,7	1,4	1,8
	Mod	2,0	-	1,5	2,0	2,0
	Mdn	1,5	-	1,5	1,5	1,5
	Min –	0,0 –	-	0,0 –	0,0 –	0,0 –
	Max	5,0		4,0	2,0	5,0

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Demografische Daten des FU-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose FU-Kollektiv				
		IPS	MSA	Unkl. PS	ET	Gesamt
		(n = 56)	(n = 1)	(n = 23)	(n = 7)	(n = 87)
MIBG-Wert bei	M	1,29	2,35	1,70	1,75	1,45
Erstdiagnose	SD	0,24		0,35	0,15	0,34
	Min –	0,95 –	-	1,08 –	1,60 –	0,95 –
	Max	1,90		2,20	2,00	2,35

Tabelle 6

Demografische Daten des LFU-Gesamtkollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose LFU-Gesamtkollektiv						
		IPS	VPD	MSA	PSP	Unkl. PS	ET	Gesamt
		(n = 48)	(n = 4)	(n = 2)	(n = 2)	(n = 23)	(n = 1)	(n = 80)
Patientenalter (in Jahren)	M	72,27	65,13	70,00	72,58	65,68	75,50	70,01
	SD	8,72	14,18	10,14	9,55	15,04		11,34
	Min – Max	46,58 – 85,50	47,42 – 76,58	62,83 – 77,17	65,83 – 79,33	31,42 – 81,50	75,50 – 75,50	31,42 – 85,50
Krankheitsdauer bei Erstdiagnose (in Jahren)	M	6,77	3,19	4,58	0,54	4,03	5,00	5,54
	SD	6,97	3,00	0,71	0,29	2,92		5,81
	Min – Max	0,08 – 32,08	0,58 – 7,08	4,08 – 5,08	0,33 – 0,75	0,50 – 12,00	5,00	0,08 – 32,08
Hoehn und Yahr bei Erstdiagnose	M	2,2	1,8	2,0	2,5	2,0	1,5	2,1
	Mod	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,5	2,0
	Mdn	2,0	1,8	2,0	2,5	2,0	1,5	2,0
	Min – Max	1,0 – 5,0	1,0 – 2,5	2,0	2,0 – 3,0	1,0 – 4,0	1,5	1,0 – 5,0
MIBG-Wert bei Erstdiagnose	M	1,23	1,81	1,70	1,25	1,68	1,80	1,40
	SD	0,25	0,11	0,71	0,07	0,33		0,36
	Min – Max	1,00 – 2,60	1,67 – 1,90	1,20 – 2,20	1,20 – 1,30	1,10 – 2,10	1,80	1,00 – 2,60

Unterteilt man die gesamte LFU-Gruppe in LFU- und Verstorbenen-Kollektiv, so ergeben sich die in Tabelle 7 und 8 aufgeführten demografischen Daten.

Tabelle 7

Demografische Daten des LF-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose LFU-Kollektiv						Gesamt (n = 52)
		IPS (n = 30)	VPD (n = 4)	MSA (n = 1)	PSP (n = 1)	Unkl. PS (n = 15)	ET (n = 1)	
Patientenalter (in Jahren)	M	70,81	65,13	77,17	79,33	64,83	75,50	69,02
	SD	9,88	14,18			16,87		12,57
	Min –	46,58 –	47,42 –	77,17	79,33	31,42 –	75,50	31,42 –
	Max	85,50	76,58			81,50		85,50
Krankheitsdauer bei Erstdiagnose (in Jahren)	M	7,32	3,19	4,08	0,75	3,86	5,00	5,74
	SD	8,00	3,00			2,31		6,44
	Min –	0,08 –	0,58 –	4,08	0,75	0,50 –	5,00	0,08 –
	Max	32,08	7,08			7,08		32,08
Hoehn und Yahr bei Erstdiagnose	M	2,2	1,8	2,0	2,0	1,8	1,5	2,0
	Mod	2,0	1,0	2,0	2,0	2,0	1,5	2,0
	Med	2,0	1,8	2,0	2,0	2,0	1,5	2,0
	Min –	1,0 –	1,0 –	2,0	2,0	1,0 –	1,5	1,0 –
	Max	5,0	2,5			3,0		5,0
MIBG-Wert bei Erstdiagnose	M	1,24	1,81	1,20	1,30	1,64	1,80	1,41
	SD	0,30	0,11			0,32		0,36
	Min –	1,00 –	1,67 –	1,20	1,30	1,20 –	1,80	1,00 –
	Max	2,60	1,90			2,10		2,60

Tabelle 8

Demografische Daten des Verstorbenen-Kollektives zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Erstdiagnose Verstorbenen-Kollektiv				
		IPS	MSA	PSP	Unkl. PS	Gesamt
		(n = 18)	(n = 1)	(n = 1)	(n = 8)	(n = 28)
Patientenalter (in Jahren)	M	74,71	62,83	65,83	67,27	71,84
	SD	5,80			11,72	8,53
	Min –	63,42 –	62,83	65,83	42,17 –	42,17 –
	Max	82,00			77,17	82,00
Krankheitsdauer bei Erstdiagnose (in Jahren)	M	5,85	5,08	0,33	4,34	5,17
	SD	4,82			4,00	4,47
	Min –	0,25 –	5,08	0,33	0,67 –	0,25 –
	Max	19,08			12,00	19,08
Hoehn und Yahr bei Erstdiagnose	M	2,2	2,0	3,0	2,4	2,3
	Mod	2,0	2,0	3,0	2,0	2,0
	Mdn	2,0	2,0	3,0	2,3	2,0
	Min –	1,5 –	2,0	3,0	1,5 –	1,5 –
	Max	5,0			4,0	5,0
MIBG-Wert bei Erstdiagnose	M	1,20	2,20	1,20	1,75	1,40
	SD	0,14			0,35	0,36
	Min –	1,00 –	2,20	1,20	1,10 –	1,00 –
	Max	1,45			2,10	2,20

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Untersuchung, ob in den Gruppen FU und LFU-Gesamt bezüglich der MIBG-Wert, Alter bei Erstdiagnose, H&Y und Erstdiagnose signifikante Unterschiede vorliegen (Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). Dabei muss die Nullhypothese (es besteht kein signifikanter Unterschied) angenommen werden, wenn die asymptotische Signifikanz $> 0,05$ beträgt. Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen FU- und LFU-Gesamt-Gruppe bezüglich des MIBG-Werts ($M = 1,45 \pm 0,34$ ($M = 1,40 \pm 0,36$)) und der Erstdiagnose (IPS = 56 (48); VPD = 0 (4); MSA = 1 (2); PSP = 0 (2); unkl. PS = 23 (23); ET = 7 (1)). Jedoch zeigen das Alter bei Erstdiagnostik, die Krankheitsdauer und der H&Y-Wert einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen FU und LFU (siehe Anhang 4). Dabei weist die FU-Gruppe in allen drei Kriterien niedrigere

Werte als die LFU-Gesamt-Gruppe auf (Alter bei Erstdiagnose = 67,03 a +/- 8,29 a (70,01 a +/- 11,34 a); Krankheitsdauer = 2,48 a +/- 5,27 a (5,54 a +/- 5,81 a); H&Y $M = 1,8$; $Mod = 2,0$ ($M = 2,1$; $Mod = 2,0$).

Tabelle 9

Signifikanzvergleich LFU-Gesamt/Follow up

	Gruppenvergleich LFU-Gesamt und Follow-up				
	MIBG-Wert	Alter	Krankheitsdauer	H&Y	Erstdiagnose
Mann-Whitney-U	3250,500	2554,500	1634,500	2491,500	3454,000
Wilcoxon-W	6490,500	6382,500	4874,500	6232,500	6694,000
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	0,461	0,003	0,000	0,001	0,923

Teilt man die Gruppe LFU-Gesamt in LFU- und Verstorbenen-Kollektiv auf und vergleicht diese, so erhält man keinen signifikanten Unterschied der MIBG-Werte ($M = 1,41$ +/- 0,36 ($M = 1,40$ +/- 0,36)), des Patientenalters ($M = 69,02$ a +/- 12,57 a ($M = 71,84$ a +/- 8,53 a)), der Krankheitsdauer ($M = 5,74$ a +/- 6,44 a ($M = 5,17$ a +/- 4,47 a)), des Krankheitsstadiums ($M = 2,0$; $Mod = 2,0$ ($M = 2,3$; $Mod = 2,0$)) und der Erstdiagnosen (IPS = 30 (18); VPD = 4 (0); MSA = 1 (1); PSP = 1 (1); unkl. PS = 15 (8); ET = 1 (0)).

Vergleicht man das FU-Kollektiv mit den beiden Untergruppen LFU-/Verstorbenen-Kollektiv so erhält man folgende Ergebnisse:

Vergleich FU-Gruppe mit Verstorbenen-Kollektiv. Es besteht kein signifikanter Unterschied der MIBG-Werte ($M = 1,45$ +/- 0,34 ($M = 1,40$ +/- 0,36)) und der Erstdiagnosen (IPS = 56 (18); MSA = 1 (1); PSP = 0 (1); unkl. PS = 23 (8); ET = 7 (0)). Wohingegen ein signifikanter Unterschied der Gruppen bezüglich Patientenalter (Alter bei ED: $M = 67,03$ a +/- 8,29 a ($M = 71,84$ a +/- 8,53 a)), Krankheitsdauer ($M = 2,48$ a +/- 5,27 a ($M = 5,17$ a +/- 4,47 a)) und Krankheitsstadien (H&Y $M = 1,8$; $Mod = 2,0$ ($M = 2,3$; $Mod = 2,0$)) besteht.

Vergleich FU- mit LFU-Gruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied der MIBG-Werte ($M = 1,45$ +/- 0,34 ($M = 1,41$ +/- 0,36)), Patientenalter ($M = 67,03$ a +/- 8,29 a ($M = 69,02$ a +/- 12,57 a)) und Erstdiagnosen (IPS = 56 (30); VPD = 0 (4); MSA = 1 (1); PSP = 0 (1); unkl. PS = 23 (15); ET = 7 (1)). Die Krankheitsdauer ($M = 2,48$ a +/- 5,27 a ($M = 5,74$ a +/- 6,44 a)) und die Krankheitsstadien (H&Y $M = 1,8$; $Mod = 2,0$ ($M = 2,0$; $Mod = 2,0$)) unterscheiden sich signifikant (siehe Anhang D).

3.2 Sensitivität und Spezifität der klinischen Erstdiagnose von Parkinsonsyndromen anhand der Enddiagnose

Durch den Vergleich der Erstdiagnosen mit den Enddiagnosen, die in Form der Nachuntersuchung erhoben wurden, ergaben sich bei den 87 Patienten die im Folgenden aufgeführten Werte (siehe Tabelle 10). Bei 53 Patienten konnte die klinische Erstdiagnose IPS im Verlauf bestätigt werden. Dahingegen musste die Erstdiagnose bei 11 Patienten zugunsten eines IPS geändert werden. Weiterhin konnte die Differenzialdiagnose APS/ET bei 9 Patienten im Verlauf bestätigt werden, während bei 14 Patienten diese Differenzialdiagnose im Verlauf nicht bestätigt werden konnte. Somit ergeben sich für die auf klinischer Untersuchung beruhende diagnostische Einschätzung bei der Erstdiagnostik, mit der Annahme, dass die Enddiagnose bei der Verlaufsuntersuchung die korrekte Diagnose darstellt, eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 39 %. Der positive prädiktive Wert beträgt 79 %, der negative prädiktive Wert beträgt 45 %.

Tabelle 10

Vergleich der Erstdiagnosen mit den Enddiagnosen

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Erstdiagnose beibehalten	Anzahl	53	9	62
	% von Enddiagnose	82,8 %	39,1 %	71,3 %
Erstdiagnose verworfen	Anzahl	11	14	25
	% von Enddiagnose	17,2 %	60,9 %	28,7 %
Gesamt	Anzahl	64	23	87
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.3 Sensitivität und Spezifität der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose

Bei 60 von 68 Patienten mit einem pathologischen MIBG-Szintigraphiewert von < 1,75 konnte die Erstdiagnose IPS im Verlauf bestätigt werden. Dagegen musste bei den restlichen 8 Patienten die Enddiagnose IPS, trotz pathologischem Szintigrammwert, verworfen werden. Bei den 19 Patienten mit normalen MIBG-Wert erfüllten 15 Patienten auch bei der Nachuntersuchung die Kriterien einer DD des IPS, während 4 Patienten, trotz eines normalen Szintigrammes, die klinischen Kriterien eines IPS erfüllten. Somit erreichte

die MIBG-Szintigraphie eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 65 %. Der positive prädiktive Wert beträgt dabei 88 %, der negative prädiktive Wert 79 % (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11

Vergleich der MIBG-Szintigraphie bei dem Grenzwert von 1,75 mit der Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
MIBG-Szintigraphie pathologisch	Anzahl	60	8	68
	% von Enddiagnose	93,8 %	34,8 %	78,2 %
MIBG-Szintigraphie nicht pathologisch	Anzahl	4	15	19
	% von Enddiagnose	6,2 %	65,2 %	21,8 %
Gesamt	Anzahl	64	23	87
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 12 zeigt die klinischen Parameter derjenigen Patienten, die trotz eines physiologischen MIBG-Szintigraphiewertes gemäß den Diagnosekriterien in 1.5.1 die Diagnose IPS erhielten.

Tabelle 12

Klinische Parameter der Patienten mit der klinischen Diagnose IPS trotz physiologischem MIBG-Wert

		Patient			
		1	2	3	4
Bradykinese	1 = ja; 2 = nein	2	1	1	2
Rigor	1 = ja; 2 = nein	1	1	1	2
Rigorseite	1 = eins.; 2 = bds.	2	2	1	-
Ruhetremor	1 = ja; 2 = nein	1	2	2	1
Tremorseite	1 = eins.; 2 = bds.	2	-	-	2
Haltetremor	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Intensionstremor	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2

Tabelle 12 (Fortsetzung)

Klinische Parameter der Patienten mit der klinischen Diagnose IPS trotz physiologischem MIBG-Wert

		Patient			
		1	2	3	4
Fallneigung	1 = ja; 2 = nein	2	2	1	1
Stürze	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Gangbild	1 = phys.; 2 = path.	1	1	2	1
Gangunterstützungen	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Hypotension	1 = ja; 2 = nein	2	1	2	1
Blasendysfunktion	1 = ja; 2 = nein	2	2	1	2
Sexualdysfunktion	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Depressionen	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Demenz	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Hoehn und Yahr	1 – 5	5,0	2,0	1,5	2,0
Levodopaansprechbarkeit	1 = ja; 2 = nein	2	1	2	1
Gesamtdopamindosis	[100 mg/d]	2,3	6,9	3,0	3,4
Orthostatische Hypotonie	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Kleinhirnzeichen	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
1. Motorneuronzeichen	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Aphasie	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Blickparese	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2
Alienlimb	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2

Betrachtet man die *Pitfalls* (Patienten mit IPS trotz physiologischem MIBG-Wert) genauer, so weisen alle vier Patienten Symptome eines PS auf. Dabei haben Patient 1 und 4 einen Ruhetremor, jedoch keine für die IPS-Diagnosestellung obligate Bradykinese. Diese könnte jedoch durch die Medikamenteneinnahme (Patient 1:230mg/d Dopadosis; Patient 4:340 mg/d Dopadosis) unterdrückt worden sein. Dies würde die Diagnose eines IPS stützen, obwohl Patient 1 subjektiv keine Ansprechbarkeit von Dopamin bemerkt. Jedoch befindet sich dieser in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (H&Y = 5), in dem es sowohl zu einer Abnahme der Wirkungsdauer als auch der Wirkung selbst kommen kann.

Hingegen weisen Patient 2 und 3 eine Bradykinese und eine Rigor auf und erfüllen somit die Diagnosekriterien eines PS. Beide Patienten nehmen Parkinsonmedikamente ein (Patient 2: 690 mg/d; Patient 3: 300 mg/d) und bekräftigen somit die Diagnose des IPS. Tabelle 13 zeigt die klinischen Parameter der Patienten mit einer DD des IPS trotz pathologischer MIBG-Szintigraphie.

Tabelle 13

Klinische Parameter der Patienten mit der klinischen Diagnose DD des IPS trotz pathologischem MIBG-Wert

		Patient							
		1	2	3	4	5	6	7	8
		MSA-C	MSA-C	MSA-C	MSA-C	MSA-P	MSA-P	ET	MSA-C
Bradykinese	1 = ja; 2 = nein	1	2	1	1	2	1	2	1
Rigor	1 = ja; 2 = nein	1	2	2	2	1	2	2	2
Rigorseite	1 = eins.; 2 = bds.	2	-	-	-	2	-	-	-
Ruhetremor	1 = ja; 2 = nein	1	2	1	1	1	2	2	1
Tremorseite	1 = eins.; 2 = bds.	1	-	1	1	1	-	2	1
Haltetremor	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2	2	2	2	2
Intensionstremor	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2	2	2	1	2
Fallneigung	1 = ja; 2 = nein	2	1	2	2	1	1	2	1
Stürze	1 = ja; 2 = nein	1	1	1	2	1	1	1	1
Gangbild	1 = phys.; 2 = path.	2	1	1	2	2	2	1	1
Gangunterstützungen	1 = ja; 2 = nein	1	2	1	1	2	1	1	1
Hypotension	1 = ja; 2 = nein	2	2	2	2	2	2	2	2
Blasendysfunktion	1 = ja; 2 = nein	2	1	2	1	1	1	2	2

Betrachtet man diejenigen acht Patienten, die trotz pathologischem MIBG-Wert ($< 1,75$) als klinische Enddiagnose eine DD des IPS erhielten, so erfüllten sieben die Diagnosekriterien einer MSA (siehe Kapitel 1.5.2.1) und einer die Kriterien eines ET (siehe Kapitel 1.5.3). Da der ET nicht zu der Gruppe der Parkinsonsyndrome zählt, und es somit nicht zu einer Symptomüberschneidung mit dem IPS (Bradykinese, Tremor und Rigor) kommt, ist die klinische Enddiagnose bei vorliegendem bilateralem Intensionstremor (siehe Patient 7 in Tabelle 13) eindeutig. Die Differenzierung zwischen IPS und MSA ist aufgrund den gemeinsamen Parkinsonsyndrome sowie der Levodopaansprechbarkeit schwieriger. Zusätzlich zu den Symptomen des PS zeigten fünf Patienten der MSA-Gruppe cerebelläre Symptome wie die Dysdiadochokinese (MSA-C) (siehe Patient 1, 2, 3, 4, 8 in Tabelle 13). Bei zwei Patienten mit der klinischen Enddiagnose MSA dominierten Symptome des Parkintontyps (MSA-P) z. B. Bradykinese, Rigor Tremor (Patient 5 und 6).

Unabhängig von dem postulierten Grenzwert von 1,75 (Takatsu et al., 2000a) zeigen die Abbildung 6 und die Tabelle 14 denjenigen Grenzwert, der in unserer Studie die höchste Trennschärfe zwischen IPS und DD aufweist: In einer ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic-Kurve) wurden die MIBG-Szintigraphiewerte den Enddiagnosen gegenübergestellt. Dabei ergibt sich die höchste Summe aus Sensitivität und Spezifität bei einem MIBG-Wert von 1,735.

Abbildung 6. ROC-Kurve (Eigene Darstellung)

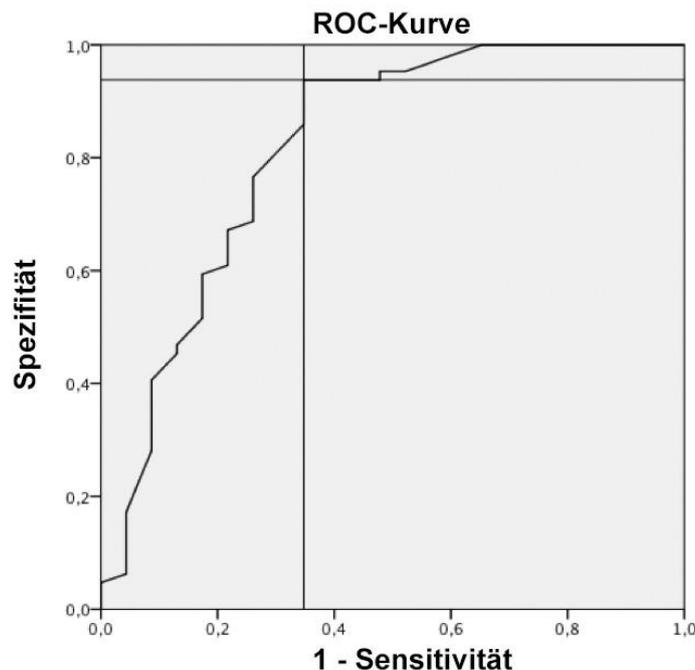


Tabelle 14

Koordinatenpunkte der ROC-Kurve

Koordinatenpunkte der Gegenüberstellung MIBG-Szintigraphiewerte und Enddiagnosen				
H/M Quotient: Positiv(IPS), wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Spezifität	Spezifität + Sensitivität
-0,0500	0,000	0,000	1,000	1,000
0,9600	0,016	0,000	1,000	1,016
0,9800	0,031	0,000	1,000	1,031
0,9950	0,047	0,000	1,000	1,047
1,0050	0,063	0,043	0,957	1,019
1,0200	0,078	0,043	0,957	1,035
1,0450	0,094	0,043	0,957	1,050
1,0700	0,125	0,043	0,957	1,082
1,0850	0,141	0,043	0,957	1,097
1,0950	0,172	0,043	0,957	1,128
1,1100	0,281	0,087	0,913	1,194
1,1250	0,297	0,087	0,913	1,210
1,1350	0,328	0,087	0,913	1,241
1,1450	0,359	0,087	0,913	1,272
1,1650	0,391	0,087	0,913	1,304
1,1900	0,406	0,087	0,913	1,319
1,2200	0,453	0,130	0,870	1,323
1,2700	0,469	0,130	0,870	1,338
1,3050	0,516	0,174	0,826	1,342
1,3300	0,531	0,174	0,826	1,357
1,3550	0,547	0,174	0,826	1,373
1,3650	0,563	0,174	0,826	1,389
1,3750	0,578	0,174	0,826	1,404
1,3900	0,594	0,174	0,826	1,420
1,4200	0,609	0,217	0,783	1,392
1,4450	0,625	0,217	0,783	1,408
1,4750	0,672	0,217	0,783	1,454
1,5150	0,688	0,261	0,739	1,427
1,5500	0,719	0,261	0,739	1,458
1,5850	0,766	0,261	0,739	1,505
1,6200	0,859	0,348	0,652	1,512
1,6650	0,891	0,348	0,652	1,543
1,6950	0,922	0,348	0,652	1,574
1,7350	0,938	0,348	0,652	1,590
1,7850	0,938	0,391	0,609	1,546
1,8050	0,938	0,478	0,522	1,459
1,8350	0,953	0,478	0,522	1,475
1,8650	0,953	0,522	0,478	1,431
1,8750	0,969	0,565	0,435	1,404
1,8900	0,984	0,609	0,391	1,376

Tabelle 14 (Fortsetzung)

Koordinatenpunkte der ROC-Kurve

Koordinatenpunkte der Gegenüberstellung MIBG-Szintigraphiewerte und Enddiagnosen				
H/M Quotient: Positiv(IPS), wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 – Spezifität	Spezifität	Spezifität + Sensitivität
1,9150	1,000	0,652	0,348	1,348
1,9650	1,000	0,696	0,304	1,304
2,0500	1,000	0,783	0,217	1,217
2,1500	1,000	0,870	0,130	1,130
2,2750	1,000	0,957	0,043	1,043
3,3500	1,000	1,000	0,000	1,000

Tabelle 15 zeigt den Vergleich der MIBG-Szintigraphiewerte mit der Enddiagnose bei dem errechneten Trennwert von 1,735. Dabei beträgt die Sensitivität der MIBG-Szintigraphie 94 %, die Spezifität 65 %, der positive prädiktive Wert 88 % und der negative prädiktive Wert 79 %. Diese Ergebnisse sind identisch mit den Ergebnissen bei dem postulierten Wert von 1,75 (siehe Tabelle 11).

Tabelle 15

Vergleich der MIBG-Szintigraphie bei dem Grenzwert von 1,735 mit der Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
MIBG-Szintigraphie	Anzahl	60	8	68
pathologisch	% von Enddiagnose	93,8 %	34,8 %	78,2 %
MIBG-Szintigraphie nicht	Anzahl	4	15	19
pathologisch	% von Enddiagnose	6,2 %	65,2 %	21,8 %
Gesamt	Anzahl	64	23	87
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.4 Sensitivität und Spezifität des Ansprechens auf Levodopa zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose

Tabelle 16 vergleicht das klinische Kriterium „Ansprechen einer Levodopa-Therapie“ der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit der Enddiagnose. Hierbei konnten eine Sensitivität von 92 %, eine Spezifität von 10 %, ein positiver prädiktiver Wert von 83 % und ein negativer prädiktiver Wert von 20 % erreicht werden.

Tabelle 16

Vergleich der Enddiagnose mit der frühen Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Levodopa- Ansprechbarkeit positiv	Anzahl	45	9	54
	% von Enddiagnose	91,8 %	90,0 %	91,5 %
Levodopa- Ansprechbarkeit negativ	Anzahl	4	1	5
	% von Enddiagnose	8,2 %	10,0 %	8,5 %
Gesamt	Anzahl	49	10	59
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tabelle 17 zeigt das Ansprechen der Patienten mit Diagnose IPS bzw. mit einer Differenzialdiagnose auf Levodopa im Verlauf. Dabei ergaben sich eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 25 %, ein positiver prädiktiver Wert von 77 % und ein negativer prädiktiver Wert von 100 %.

Tabelle 17

Vergleich der Enddiagnose mit der Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Levodopa- Ansprechbarkeit positiv	Anzahl	30	9	39
	% von Enddiagnose	100,0 %	75,0 %	92,9 %
Levodopa- Ansprechbarkeit negativ	Anzahl	0	3	3
	% von Enddiagnose	0,0 %	25,0 %	7,1 %
Gesamt	Anzahl	30	12	42
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.5 Sensitivität und Spezifität von Kombinationen

3.5.1 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der klinischen Erstdiagnose und dem Ansprechen auf Levodopa zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose

Tabelle 18 vergleicht die Kombination aus der klinischen Erstdiagnose und der Levodopa-Ansprechbarkeit der Patienten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose. Die Differenzierung von IPS und DD mit Hilfe dieser Kombination erreichte eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 50 %, einen positiven prädiktiven Wert von 98 % und einen negativen prädiktiven Wert von 100 %.

Tabelle 18

Vergleich der Kombination aus Levodopa-Ansprechbarkeit und klinischer Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	40	1	41
Positiv + ED: IPS	% von Enddiagnose	100,0 %	50,0 %	97,6 %
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	0	1	1
Negativ + ED: DD	% von Enddiagnose	0,0 %	50,0 %	2,4 %
Gesamt	Anzahl	40	2	42
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.5.2 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der MIBG-Szintigraphie und der klinischen Erstdiagnose in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose

Die Kombination aus den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie und der klinischen Erstdiagnose der Patienten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose werden in Tabelle 19 verglichen. Dabei konnte die Kombination aus klinischer Erstdiagnose und MIBG-Wert eine Sensitivität von 95 %, eine Spezifität von 83 %, einen positiven prädiktiven Wert von 95 % und einen negativen prädiktiven Wert von 83 % erzielen.

Tabelle 19

Vergleich der Kombination aus den MIBG-Werten und den Ergebnissen der klinischen Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
ED: IPS +	Anzahl	52	3	55
MIBG-Wert $\leq 1,75$	% von Enddiagnose	94,5 %	16,7,0 %	75,3 %

Tabelle 19 (Fortsetzung)

Vergleich der Kombination aus den MIBG-Werten und den Ergebnissen der klinischen Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
ED: DD +	Anzahl	3	15	18
MIBG-Wert > 1,75	% von Enddiagnose	5,5 %	83,3 %	24,7 %
Gesamt	Anzahl	55	18	73
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.5.3 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus dem Ansprechen auf Levodopa und der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose

Tabelle 20 vergleicht die Kombination aus der Levodopa-Ansprechbarkeit und den Ergebnissen der MIBG-Szintigraphie der Patienten zum Zeitpunkt der Erst- und der Enddiagnose. Diese Kombination erreichte bei der Differenzierung von IPS und DD eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 20 %, einen positiven prädiktiven Wert von 91 % und einen negativen prädiktiven Wert von 100 %.

Tabelle 20

Vergleich der Kombination aus der Levodopa-Ansprechbarkeit und den MIBG-Werten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	42	4	46
Positiv + MIBG-Wert \leq 1,75	% von Enddiagnose	100,0 %	80,0 %	97,9 %
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	0	1	1
Negativ + MIBG-Wert > 1,75	% von Enddiagnose	0,0 %	20,0 %	2,1 %
Gesamt	Anzahl	42	5	47
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.5.4 Sensitivität und Spezifität der Kombination aus der klinischen Erstdiagnose, dem Ansprechen auf Levodopa und der MIBG-Szintigraphie in der frühen Parkinsondiagnostik anhand der Enddiagnose

Tabelle 21 vergleicht die Kombination aus den klinischen Erstdiagnosen, der Levodopa-Ansprechbarkeit und den MIBG-Szintigraphiewerten der Patienten zum Zeitpunkt der Erst- und der Enddiagnose. Zur Differenzierung von IPS und DD war die Sensitivität 100 %, die Spezifität 50 %, der positive prädiktive Wert 98 % und der negative prädiktive Wert 100 %.

Tabelle 21

Vergleich der Kombination aus den klinischen Erstdiagnosen und MIBG-Werten zum Zeitpunkt der Erst- und Enddiagnose

		Enddiagnose		
		IPS	DD	Gesamt
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	39	1	40
Positiv + ED: IPS + MIBG-Wert $\leq 1,75$	% von Enddiagnose	100,0 %	50,0 %	97,6 %
Levodopa- Ansprechbarkeit	Anzahl	0	1	1
Negativ + ED: DD + MIBG-Wert $> 1,75$	% von Enddiagnose	0,0 %	50,0 %	2,4 %
Gesamt	Anzahl	39	2	41
	% von Enddiagnose	100,0 %	100,0 %	100,0 %

3.5.5 Zusammenfassung der Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse der Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen der Patienten zusammen.

Tabelle 22

Zusammenfassung der Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen der Patienten

	Testgütekriterien von Einzelparametern und Kombinationen			
	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Klinische Diagnostik	83 %	39 %	79 %	45 %
MIBG-Szintigraphie	94 %	65 %	88 %	79 %
Levodopa-Ansprechbarkeit (zum Zeitpunkt der ED)	92 %	10 %	83 %	20 %
Levodopa-Ansprechbarkeit (zum Zeitpunkt der LD)	100 %	25 %	77 %	100 %
Erstdiagnose und Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	50 %	98 %	100 %
MIBG-Wert + Erstdiagnose	95 %	83 %	95 %	83 %
MIBG-Wert + Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	20 %	91 %	100 %
MIBG-Wert + Erstdiagnose + Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	50 %	98 %	100 %

Vergleicht man die unterschiedlichen Testgütekriterien von Einzelparametern und deren Kombinationen, so erzielte die klinische Diagnostik alleine die niedrigste Diagnosesicherheit. Mit einer Sensitivität von 83 % wurden viele der IPS-Patienten fälschlicherweise negativ getestet. Aber auch die Diagnosen derjenigen Patienten, bei denen kein IPS festgestellt wurde, wurden nur zu 39 % richtig erkannt (= Spezifität). Das in der Parkinsondiagnostik häufig angewandte Diagnostiktool der Levodopa-Ansprechbarkeit erzielte mit der klinischen Diagnostik eine Steigerung der Testgütekriterien (Sensitivität: 100 %, Spezifität: 50 %, NPV: 98 %, PPV: 100 %). Die höchste Testgenauigkeit konnte durch die Kombination von MIBG-Szintigraphie und klinischer Diagnostik erzielt werden (Sensitivität: 95 %, Spezifität: 83 %, NPV: 95 %, PPV: 83 %).

3.5.6 Zusätzlicher Nutzen der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Frühdiagnostik und der Levodopa-Ansprechbarkeit bei identischer Früh- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose

Nachfolgend sind die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Erstdiagnose sowie der Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Enddiagnose bei identischer Diagnose zu beiden Untersuchungszeitpunkten in Tabelle 23, 24, 25, 26 und 27 abgebildet. Zuerst zeigt Tabelle 23 die Testergebnisse der Patienten, bei denen sich die Erstdiagnose DD des IPS im Verlauf bestätigte. Dabei bekräftigen ein MIBG-Wert $> 1,735$ und eine fehlende Ansprechbarkeit auf Levodopa die klinischen Diagnosekriterien eines APS/TS (siehe Kapitel 1.5.2/1.5.3). Dadurch zeigten insgesamt neun Patienten eine identische Früh- und Enddiagnose, eine DD des IPS. Diese neun Patienten hatten bei der MIBG-Szintigraphie normale Werte. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik diagnostizierten wir unabhängig von der bereits gestellten Erstdiagnose bei acht Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine DD/ET. Hingegen erfüllte ein Patient zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die klinischen Kriterien eines IPS, die bei der Enddiagnostik jedoch nicht bestätigt werden konnten. Von den insgesamt neun Patienten lagen bei fünf Patienten Informationen über das Ansprechen auf Levodopa bei der Erstdiagnose vor. Hierbei sprachen vier Patienten auf Levodopa an und zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle drei von fünf Patienten.

Tabelle 23

Differenzialdiagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose (typische Testkriterien für DD: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert $> 1,735$ + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für DD	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	9	8	1	2
atypisch	0	1	4	3
Gesamt	9	9	5	5

Die Testergebnisse der Patienten, bei denen sich die Erstdiagnose IPS im Verlauf bestätigte, zeigt Tabelle 24. Dabei unterstützen ein MIBG-Wert $\leq 1,735$ und das Ansprechen auf Levodopa die klinischen Diagnosekriterien des IPS (siehe Kapitel 1.5.1) und werden deshalb als typische Testkriterien des IPS in Tabelle 24 definiert. Bei insgesamt 53 Patienten

waren die Erst- sowie die Enddiagnose ein IPS. Davon zeigten 52 Patienten verminderte Werte in der MIBG-Szintigraphie. Unabhängig von der bereits gestellten Enddiagnose wurde anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptome bei 35 Patienten ein IPS als Erstdiagnose diagnostiziert. Von den insgesamt 53 Patienten wurden 44 Patienten bei der Erstdiagnostik auf Levodopa getestet. Darunter sprachen 40 der Patienten auf Levodopa an, während vier Patienten keine Besserung der Symptomatik zeigten. Dagegen sprachen alle Patienten zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle, bei denen Levodopa getestet worden ist, positiv darauf an (n = 22).

Tabelle 24

IPS bei identischer Früh- und Enddiagnose (typische Testkriterien für IPS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert $\leq 1,735$ + Levodopa-Ansprechbarkeit positiv (LD+))

Testkriterium für IPS	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	52	35	40	22
atypisch	1	18	4	0
Gesamt	53	53	44	22

In Tabelle 25 sind die Testergebnisse des Patienten, bei dem sich die Erstdiagnose MSA im Verlauf bestätigte, notiert. Hierbei bekräftigen zusätzlich zu den klinischen Diagnosekriterien der MSA (siehe Kapitel 1.5.2.1) die Testkriterien MIBG-Wert $> 1,735$ und das fehlende Ansprechen auf Levodopa (= typisches Testkriterium) die Diagnose. Bei einem Patienten konnte die Erstdiagnose MSA im Verlauf bestätigt werden. Dieser Patient zeigte bei der MIBG-Szintigraphie einen normalen Werte ($> 1,735$). Jedoch sprachen die in der Krankenakte notierten klinischen Symptome des Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gegen die Diagnose einer MSA. Weder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose noch zum Zeitpunkt der Enddiagnose sprach der Patient auf Levodopa an.

Tabelle 25

MSA bei identischer Früh- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für MSA: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für MSA	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	1	0	1	1
atypisch	0	1	0	0
Gesamt	1	1	1	1

In Tabelle 26 sind die Testergebnisse der Patienten, bei denen sich die Erstdiagnose unklassifizierbares PS im Verlauf bestätigte, abgebildet. Dabei unterstützen ein MIBG-Wert > 1,735 und die fehlende Levodopa-Ansprechbarkeit (= typisches Testkriterium des PS) die nicht eindeutige Klassifikation gemäß den klinischen Diagnosekriterien der PS (siehe Kapitel 1.5). Bei insgesamt sieben Patienten war die Früh- sowie die Enddiagnose unkl. PS. Dabei zeigten alle sieben Patienten normale Werte in der MIBG-Szintigraphie. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik konnten, unabhängig von der ED, sechs Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nicht eindeutig einer Diagnose zugeordnet werden. Von den insgesamt sieben Patienten lagen bei vier Patienten Informationen über eine Ansprechbarkeit auf Levodopa bei der Erstdiagnostik vor. Alle dieser vier Patienten sprachen auf Levodopa an. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle sprachen drei Patienten, bei denen Levodopa getestet worden ist, positiv darauf an.

Tabelle 26

Unklassifizierbares Parkinsonsyndrom bei identischer Früh- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für unkl. PS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für unkl. PS	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	7	6	0	1
atypisch	0	1	4	3
Gesamt	7	7	4	4

In Tabelle 27 sind die Testergebnisse des Patienten, bei dem sich die Erstdiagnose ET im Verlauf bestätigte, zusammengefasst. Hierbei bekräftigen ein MIBG-Wert $> 1,735$ und das fehlende Ansprechen auf Levodopa (= typische Testkriterien des ET) die klinischen Diagnosekriterien des ET (siehe 1.5.3). Bei diesem Patienten war die Erst- sowie die Enddiagnose ein ET. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik lagen bei dem Patienten, unabhängig der ED, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Symptome eines ET vor. Die Levodopa-Ansprechbarkeit bei diesem Patienten bleibt unbekannt.

Tabelle 27

ET bei identischer Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für ET: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert $> 1,735$ + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für ET	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	1	1	0	0
atypisch	0	0	0	0
Gesamt	1	1	0	0

Somit erzielt die MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung von IPS und den DD bei identischer Erstdiagnose und LD eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % sowie einen negativen prädiktiven Wert von 90 %. Unterscheidet man zwischen den einzelnen DD, so erhält man bei der Differenzierung von IPS und der MSA eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 50 %. Wird das IPS von dem unklassifizierbaren PS abgegrenzt, so erhält man eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % sowie einen negativen prädiktiven Wert von 88 %. Der ET erreicht dabei eine Sensitivität von 98 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % und einen negativen prädiktiven Wert von 50 % (siehe Tabelle 28). Tabelle 28 fasst die Ergebnisse der statistischen Messgrößen bei identischer Erst- und Enddiagnose zusammen.

Tabelle 28

Statistische Größen der MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose

MIBG-Szintigraphie	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 1)	98 %	100 %	100 %	50 %
Unkl. PS (n = 7)	98 %	100 %	100 %	88 %
ET (n = 1)	98 %	100 %	100 %	50 %
DD (n = 9)	98 %	100 %	100 %	90 %

Betrachtet man die klinische Erstdiagnose zur Differenzierung von IPS und den DD bei identischer Erstdiagnose und LD, so erhält man eine Sensitivität von 66 %, eine Spezifität von 89 %, einen positiven prädiktiven Wert von 97 % und einen negativen prädiktiven Wert von 31 %. Bei der Abgrenzung von IPS und der MSA lässt sich durch die klinischen Symptome eine Sensitivität von 66 %, eine Spezifität von 0 %, ein positiver prädiktiver Wert von 97 % und ein negativer prädiktiver Wert von 0 % erzielen. Die Sensitivität bei der Differenzierung von IPS und unklassifizierbaren PS beträgt hierbei 66 %, die Spezifität 86 %, der positive prädiktive Wert 97 % und der negative prädiktive Wert 25 %. Bei der Abgrenzung von dem IPS und dem ET ergibt sich eine Sensitivität von 66 %, eine Spezifität von 100 %, ein positiver prädiktiver Wert von 100 % und ein negativer prädiktiver Wert von 5 % (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29

Statistische Größen der Klinischen Diagnostik zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose

Klinische Diagnose	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 1)	66 %	0 %	97 %	0 %
Unkl. PS (n = 7)	66 %	86 %	97 %	25 %
ET (n = 1)	66 %	100 %	100 %	5 %
DD (n = 9)	66 %	89 %	97 %	31 %

Für das Ansprechen einer Levodopa-Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (in Klammern die Werte der Enddiagnose) ergeben sich zur Differenzierung von IPS und deren DD eine

Sensitivität von 91 % (100 %), eine Spezifität von 20 % (60 %), ein positiver prädiktiver Wert von 91 % (92 %) und ein negativer prädiktiver Wert von 20 % (100 %). Genauere Differenzierung zwischen IPS und MSA durch die Ansprechbarkeit von Levodopa erzielen eine Sensitivität von 91 % (100 %), eine Spezifität von 100 % (100 %), einen positiven prädiktiven Wert von 100 % (100 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 20 % (100 %). Bei der Differenzierung des unklassifizierbaren PS vom IPS liegen die Sensitivität bei 91 % (100 %), die Spezifität bei 0 % (75 %), der positive prädiktive Wert bei 91 % (96 %) und der negative prädiktive Wert bei 0 % (100 %) (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30

Statistische Größen der Levodopa-Ansprechbarkeit zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei identischer Erst- und Enddiagnose

Levodopa-Ansprechbarkeit bei ED (bei Enddiagnose)	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 1)	91 % (100 %)	100 % (100 %)	100 % (100 %)	20 % (100 %)
Unkl. PS (n = 4)	91 % (100 %)	0 % (75 %)	91 % (96 %)	0 % (100 %)
ET (n = 0)	-	-	-	-
DD (n = 5)	91 % (100 %)	20 % (60 %)	91 % (92 %)	20 % (100 %)

3.5.7 Zusätzlicher Nutzen der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Erstdiagnostik und der Levodopa-Ansprechbarkeit bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose anhand der Enddiagnose

Die Tabellen 31, 32, 33, 34, 35 und 36 zeigen die Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie, der klinischen Erstdiagnose sowie der Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Enddiagnose bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose. In Tabelle 31 stehen die Testergebnisse der Patienten, bei denen die Erstdiagnose zugunsten einer DD des IPS im Verlauf geändert werden musste (n = 14). Von diesen haben sechs Patienten bei der MIBG-Szintigraphie normale Werte. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik liegt bei elf Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits eine DD vor, während drei Patienten die klinischen Kriterien nicht erfüllen. Von den insgesamt 14 Patienten sprechen fünf Patienten auf Levodopa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose an. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle sprechen sechs Patienten an, und ein Patient zeigt keine Besserung auf Levodopa.

Tabelle 31

DD bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für DD: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für DD	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	6	11	0	1
atypisch	8	3	5	6
Gesamt	14	14	5	7

In Tabelle 32 stehen die Testergebnisse der Patienten, bei denen die Erstdiagnose im Verlauf zu Gunsten eines IPS revidiert werden musste. Dabei stützen ein MIBG-Wert $\leq 1,735$ und das Ansprechen auf Levodopa (= typisches Testkriterium des IPS) die klinischen Diagnosekriterien des IPS (siehe 1.5.1). Die Auswertung der MIBG-Szintigraphie ergibt bei acht Patienten verminderte und bei drei Patienten physiologische Werte. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik liegt bereits bei drei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein IPS vor. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist bei fünf von insgesamt elf Patienten das Ansprechen auf Levodopa bekannt und vorhanden. Hingegen sprechen bei der Verlaufskontrolle bereits acht Patienten auf Levodopa an.

Tabelle 32

IPS bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für IPS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert $\leq 1,735$ + Levodopa-Ansprechbarkeit positiv (LD+))

Testkriterium für IPS	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	8	3	5	8
atypisch	3	6	0	0
Gesamt	11	9	5	8

Im Verlauf musste bei acht Patienten die Enddiagnose zugunsten einer MSA revidiert werden (siehe Tabelle 33). Unter diesen acht Patienten zeigt ein Patient einen normalen MIBG-Wert ($> 1,735$), und sieben Patienten zeigen einen pathologischen Wert. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik liegt bei zwei Patienten zum Zeitpunkt

der Erstdiagnose eine MSA vor. Weiterhin zeigen vier Patienten bei der Erstdiagnostik ein Ansprechen auf Levodopa (fünf Patienten im Verlauf).

Tabelle 33

MSA bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für MSA: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für MSA	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	1	2	0	0
atypisch	7	6	4	5
Gesamt	8	8	4	5

In Tabelle 34 werden die Testergebnisse des Patienten, bei dem die Erstdiagnose im Verlauf auf eine PSP korrigiert werden musste, dargestellt. Bereits bei der Erstdiagnose zeigt der Patient in der MIBG für die PSP spezifische Werte. Anhand der in der Krankenakte notierten klinischen Symptomatik kann die Erstdiagnose PSP nicht gestellt werden. Eine Levodopa-Ansprechbarkeit ist zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbekannt. Bei der Stellung der Enddiagnose spricht der Patient jedoch auf Levodopa nicht an.

Tabelle 34

PSP bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für PSP: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für PSP	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa- Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	1	0	0	1
atypisch	0	1	0	0
Gesamt	1	1	0	1

Tabelle 35 zeigt die Testergebnisse der Patienten, bei denen die Erstdiagnose zugunsten eines unklassifizierbaren PS revidiert werden musste (n = 2). Dabei zeigen alle Patienten bei der MIBG-Szintigraphie normale Werte. Die zur Erstdiagnose in der Krankenakte notierten klinischen Symptome erfüllen bei keinem der Patienten die

Diagnosekriterien des unkl. PS. Ein Patient zeigt bei der Erstdiagnose und bei der Enddiagnose fälschlicherweise eine Levodopa-Ansprechbarkeit.

Tabelle 35

Unkl. Parkinsonsyndrom bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für unkl. PS: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für unkl. PS	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	2	0	0	0
atypisch	0	2	1	1
Gesamt	2	2	1	1

Tabelle 36 beinhaltet die Testergebnisse der Patienten, bei denen die Erstdiagnose im Verlauf durch die Diagnose ET ersetzt wurde (n = 3). Dabei zeigen zwei von drei Patienten bei der MIBG-Szintigraphie einen normalen Werte (> 1,735). Ein Patient erfüllt bei Erstdiagnose bereits die Kriterien für ein ET. Das Ansprechen auf Levodopa war bei der Erstdiagnose sowie bei der Enddiagnose unbekannt.

Tabelle 36

ET bei ungleicher Erst- und Enddiagnose (typisches Testkriterium für ET: klinische Erstdiagnose + MIBG-Wert > 1,735 + Levodopa-Ansprechbarkeit negativ (LD-))

Testkriterium für ET	MIBG	Erstdiagnose (anhand notierter Symptome)	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Erstdiagnostik	Levodopa-Ansprechbarkeit bei Enddiagnostik
typisch	2	1	0	0
atypisch	1	2	0	0
Gesamt	3	3	0	0

Somit erzielt die MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung von IPS und den DD bei einer unterschiedlichen Erstdiagnose und LD eine Sensitivität von 73 %, eine Spezifität von 43 %, einen positiven prädiktiven Wert von 50 % sowie einen negativen prädiktiven Wert von 67 %. Unterscheidet man die einzelnen DD, so erhält man bei der Differenzierung von IPS

und der MSA eine Sensitivität von 73 %, eine Spezifität von 13 %, einen positiven prädiktiven Wert von 53 % und einen negativen prädiktiven Wert von 25 %. Wird das IPS von dem unklassifizierbaren PS abgegrenzt, so erhält man eine Sensitivität von 73 %, eine Spezifität von 100 %, einen positiven prädiktiven Wert von 100 % sowie einen negativen prädiktiven Wert von 40 %. Der ET erreicht dabei eine Sensitivität von 73 %, eine Spezifität von 67 %, einen positiven prädiktiven Wert von 89 % und einen negativen prädiktiven Wert von 40 % (siehe Tabelle 37).

Tabelle 37

Statistische Größen der MIBG-Szintigraphie zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose

MIBG-Szintigraphie	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 8)	73 %	13 %	53 %	25 %
Unkl. PS (n = 2)	73 %	100 %	100 %	40 %
ET (n = 3)	73 %	67 %	89 %	40 %
DD (n = 14)	73 %	43 %	50 %	67 %

Betrachtet man die klinische Erstdiagnose zur Differenzierung von IPS und den DD bei unterschiedlicher Erstdiagnose und LD, so erhält man eine Sensitivität von 33 %, eine Spezifität von 79 %, einen positiven prädiktiven Wert von 50 % und einen negativen prädiktiven Wert von 65 %. Bei der Abgrenzung von IPS und der MSA lassen sich durch die klinischen Symptome eine Sensitivität von 33 %, eine Spezifität von 25 %, ein positiver prädiktiver Wert von 33 % und ein negativer prädiktiver Wert von 25 % erzielen. Die Sensitivität bei der Differenzierung von IPS und unklassifizierbaren PS beträgt hierbei 33 %, die Spezifität 100 %, der positive prädiktive Wert 100 % und der negative prädiktive Wert 25 %. Bei der Abgrenzung von dem IPS und dem ET ergeben sich eine Sensitivität von 33 %, eine Spezifität von 33 %, ein positiver prädiktiver Wert von 60 % und ein negativer prädiktiver Wert von 14 % (siehe Tabelle 38).

Tabelle 38

Statistische Größen der Klinischen Diagnostik zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose

Klinische Diagnose	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 8)	33 %	25 %	33 %	25 %
Unkl. PS (n = 2)	33 %	100 %	100 %	25 %
ET (n = 3)	33 %	33 %	60 %	14 %
DD (n = 14)	33 %	79 %	50 %	65 %

Für das Ansprechen einer Levodopa-Therapie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (in Klammern die Werte der Enddiagnose) ergeben sich zur Differenzierung von IPS und deren DD bei unterschiedlicher Erstdiagnose und LD eine Sensitivität von 100 % (100 %), eine Spezifität von 0 % (14 %), ein positiver prädiktiver Wert von 50 % (57 %) und ein negativer prädiktiver Wert von 0 % (100 %). Genauere Differenzierung zwischen IPS und MSA erzielt eine Sensitivität von 100 % (100 %), eine Spezifität von 0 % (0 %), einen positiven prädiktiven Wert von 56 % (62 %) und einen negativen prädiktiven Wert von 0 % (0 %). Bei der Differenzierung des unklassifizierbaren PS vom IPS liegen die Sensitivität bei 100 % (100 %), die Spezifität bei 0 % (0 %), der positive prädiktive Wert bei 83 % (89 %) und der negative prädiktive Wert bei 0 % (0 %) (siehe Tabelle 39).

Tabelle 39

Statistische Größen der Levodopa-Ansprechbarkeit zur Differenzierung der unterschiedlichen Diagnosen bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose

Levodopa-Ansprechbarkeit bei ED (bei Enddiagnose)	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
MSA (n = 4/(5))	100 % (100 %)	0 % (0 %)	56 % (62 %)	0 % (0 %)
Unkl. PS (n = 1/(1))	100 % (100 %)	0 % (0 %)	83 % (89 %)	0 % (0 %)
ET (n = 0/(0))	-	-	-	-
DD (n = 5/(7))	100 % (100 %)	0 % (14 %)	50 % (57 %)	0 % (100 %)

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Um den Stellenwert der Szintigraphie in der Parkinsondiagnostik herauszufinden, wurden zunächst in Kapitel 3 alle diagnostischen Kriterien des gesamten Follow-up-Kollektivs einzeln betrachtet und deren Testgüte, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert berechnet. Diese Ergebnisse werden in Kapitel 4 nun gegenübergestellt. Tabelle 40 zeigt dabei die Testgüte für unterschiedliche diagnostische Kriterien des IPS und zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv abgegrenzt.

Tabelle 40

Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv

Diagnostisches Kriterium	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Klinische Erstdiagnose	83 %	39 %	79 %	45 %
MIBG-Szintigraphie	94 %	65 %	88 %	79 %
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose	92 %	10 %	83 %	20 %
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Enddiagnose	100 %	25 %	77 %	100 %

In einem zweiten Schritt wird überprüft, ob die Diagnostik des IPS durch Kombinationen aus Diagnosetools verbessert werden kann. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 41 abgebildet.

Tabelle 41

Testgüte für verschiedene Kombinationen von diagnostischen Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv

Diagnostisches Kriterium	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Erstdiagnose und Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	50 %	98 %	100 %
MIBG-Wert + Erstdiagnose	95 %	83 %	95 %	83 %
MIBG-Wert + Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	20 %	91 %	100 %
MIBG-Wert + Erstdiagnose + Levodopa-Ansprechbarkeit	100 %	50 %	98 %	100 %

Um den zusätzlichen Nutzen der einzelnen Testkriterien zu berechnen, wird das Follow-up-Kollektiv in ein Kollektiv mit identischer und unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose geteilt. Tabelle 42 zeigt hierbei die Ergebnisse des Kollektives mit identischer Diagnose, während Tabelle 43 die Ergebnisse des Kollektives mit unterschiedlichen Diagnosen darstellt.

Tabelle 42

Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv bei identischer Erst- und Enddiagnose

Diagnostisches Kriterium	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Klinische Erstdiagnose				
Differenzialdiagnosen (n = 9)	66 %	89 %	97 %	31 %
MSA (n = 1)	66 %	0 %	97 %	0 %
unklassifizierbaren PS (n = 7)	66 %	86 %	97 %	25 %
Essenzieller Tremor (n = 1)	66 %	100 %	100 %	5 %
PSP (n = 0)	-	-	-	-
MIBG-Szintigraphie				
Differenzialdiagnosen (n = 9)	98 %	100 %	100 %	90 %
MSA (n = 1)	98 %	100 %	100 %	50 %
unklassifizierbaren PS (n = 7)	98 %	100 %	100 %	88 %
Essenzieller Tremor (n = 1)	98 %	100 %	100 %	50 %
PSP (n = 0)	-	-	-	-

Tabelle 42 (Fortsetzung)

Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien des IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv bei identischer Erst- und Enddiagnose

Diagnostisches Kriterium	Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose				
Differenzialdiagnosen (n = 5)	91 %	20 %	91 %	20 %
MSA (n = 1)	91 %	100 %	100 %	20 %
unklassifizierbaren PS (n = 4)	91 %	0 %	91 %	0 %
Essenzieller Tremor (n = 0)	-	-	-	-
PSP (n = 0)	-	-	-	-
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Enddiagnose				
Differenzialdiagnosen (n = 5)	100 %	60 %	92 %	100 %
MSA (n = 1)	100 %	100 %	100 %	100 %
unklassifizierbaren PS (n = 4)	100 %	75 %	96 %	100 %
Essenzieller Tremor (n = 0)	-	-	-	-
PSP (n = 0)	-	-	-	-

Tabelle 43

Testgüte für verschiedene diagnostische Kriterien der Diagnose IPS in Abgrenzung zu anderen Differenzialdiagnosen im Follow-up-Kollektiv bei unterschiedlicher Erst- und Enddiagnose

Testkriterium		Sensitivität	Spezifität	positiver prädiktiver Wert	negativer prädiktiver Wert
Klinische Erstdiagnose					
Differenzialdiagnosen	(n = 14)	33 %	79 %	50 %	65 %
MSA	(n = 8)	33 %	25 %	33 %	25 %
unklassifizierbaren PS	(n = 2)	33 %	100 %	100 %	25 %
Essenzieller Tremor	(n = 3)	33 %	33 %	60 %	14 %
PSP	(n = 1)	-	-	-	-
MIBG-Szintigraphie					
Differenzialdiagnosen	(n = 14)	73 %	43 %	50 %	67 %
MSA	(n = 8)	73 %	13 %	53 %	25 %
unklassifizierbaren PS	(n = 2)	73 %	100 %	10 %	40 %
Essenzieller Tremor	(n = 3)	73 %	67 %	89 %	40 %
PSP	(n = 1)	-	-	-	-
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Erstdiagnose					
Differenzialdiagnosen	(n = 5)	100 %	0 %	50 %	0 %
MSA	(n = 4)	100 %	0 %	56 %	0 %
unklassifizierbaren PS	(n = 1)	100 %	0 %	83 %	0 %
Essenzieller Tremor	(n = 0)	-	-	-	-
PSP	(n = 0)	-	-	-	-
Levodopa-Ansprechbarkeit zum Zeitpunkt der Enddiagnose					
Differenzialdiagnosen	(n = 7)	100 %	14 %	57 %	100 %
MSA	(n = 5)	100 %	0 %	62 %	0 %
unklassifizierbaren PS	(n = 1)	100 %	0 %	89 %	0 %
Essenzieller Tremor	(n = 0)	-	-	-	-
PSP	(n = 1)	-	-	-	-

5 Diskussion

5.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Um den Nutzen der MIBG-Szintigraphie in der Erstdiagnostik des Morbus Parkinson zu analysieren, führten wir eine Kohortenstudie mit Erhebung klinischer retrospektiver Daten an 167 Patienten (87 Follow-up) durch. Als Einschlusskriterien zählten das Vorliegen eines Parkinsonsyndroms und ein im Rahmen der Erstdiagnostik durchgeführtes MIBG-Szintigramm. Nicht kontrollierte Beobachtungsstudien, wie diese Kohortenstudie, sind geeignet, um unter Real-life-Bedingungen Informationen zu generieren und somit wissenschaftliche Hypothesen zu überprüfen. Dies trifft insbesondere für diese Studie zu, da die ethische Legitimation, ein größeres Patientenkollektiv prospektiv einer Screening-Untersuchung mit radioaktiver Belastung zu unterziehen, nicht gerechtfertigt ist. Nachteile retrospektiver Studien können die mangelnde Datenqualität dokumentierter Befunde bzw. mangelnde oder fehlende Befunde sein. In unsere Studie wurden jedoch ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen ein vollständiger schriftlicher dokumentierter Befund durch einen Neurologen vorlag. Diese Form von Datenerfassung verhindert die bei retrospektiven Studien häufig vorkommende „Recall Bias“ (Erinnerungsverzerrung). Hierbei kommt es häufig zu Erinnerungslücken, wenn Patienten direkt nach vergangenen Krankheitssymptomen bzw. Diagnosen gefragt werden oder wenn Begebenheiten mehr oder weniger Bedeutung verliehen werden. In unserer Studie wurden nicht nur die Erstdiagnose von den Patientenakten notiert, sondern auch Symptome, Medikamente und ihr Ansprechen sowie bildgebende Befunde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in eine nach den aktuellen Leitlinien der Parkinsonsyndrom-Diagnostik strukturierte Datenbank eingegeben. Durch eine unabhängige klinische Diagnostik anhand der notierten Symptome konnte die Erstdiagnose überprüft werden. Zur Bestätigung unserer Ergebnisse müssen, wie bei jeder retrospektiven Studie, prospektive randomisierte multizentrische Studien durchgeführt werden.

Ein weiterer Vorteil unserer Studie ist, dass das Patientenkollektiv aus einer ambulanten Versorgung heraus randomisiert generiert und somit eine stationäre oder universitäre Selektion vermieden worden ist (Selection bias). Die bei der Enddiagnose sich abzeichnende Häufigkeitsverteilung der Differenzialdiagnosen in unserem Kollektiv erscheint repräsentativ im Vergleich mit diesbezüglich bisher publizierten Untersuchungen: Betrachtet man die Verteilung des Follow-up-Kollektives ($n = 87$), so liegt der Anteil der MSA ($n = 9$) genau in den zu erwartenden 10 % der gesamten Parkinsonsyndrome. Das Durchschnittsalter bei Symptombeginn lag mit 62,6 Jahren ($SD = 10$) in der MSA-Gruppe höher als bei den zu erwartenden 56,2 Jahren ($SD = 8,4$) (Wenning et al., 2013). Ein Grund für diese Altersdiskrepanz ist die ungenau Angabe der Patienten über den Zeitpunkt des Symptombeginns aufgrund von Erinnerungsunschärfen. Die Prävalenz des essenziellen

Tremors von 4,6 % bei den über 65-Jährigen (Louis & Ferreira, 2010) deckt sich mit unseren Ergebnissen ($n = 4 (\triangleq 4,6 \%)$). Aufgrund dieser Übereinstimmungen unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen oben genannter ähnlicher Studien kann man von einer hohen Zuverlässigkeit unserer Ergebnisse ausgehen.

5.2 MIBG-Szintigraphie: Grenzen und Möglichkeiten

Vorteile einer frühen Parkinsontherapie sind nicht nur eine Reduktion der Krankheitsprogression, sondern auch ein Rückgang bereits bestehender Symptome (Murman, 2012). Gleichzeitig führt eine früh angesetzte Therapie zu wesentlicher Therapiekosteneinsparung. Trotz Verbesserung der Diagnosekriterien konnten klinisch pathologische Studien dem Goldstandard der Parkinsondiagnostik, der klinischen Diagnostik, bei der klinischen Differenzierung von Morbus Parkinson und den Differenzialdiagnosen eine Fehlerquote von bis zu 25 % nachweisen (Tolosa et al., 2006). Um die klinische Diagnostik zu verbessern, wurde die MIBG-Szintigraphie als apparativ-diagnostisches Untersuchungsverfahren Ende der Neunzigerjahre eingeführt. Dabei stellten Wieland et al. (1981) erstmals MIBG als Pharmakon zur Darstellung der Nebennieren an Hunden vor. Im Verlauf integrierte sich das Verfahren zur Detektion chromaffiner Tumorzellen der Nebenniere des Menschen und zur Darstellung des autonomen adrenergen Nervensystems des Herzens. Ausgehend davon, dass bei IPS nicht nur das zentrale Nervensystem betroffen ist, sondern auch periphere Neurone, vor allem Neurone des Herzens, stellt die MIBG-Szintigraphie ein Verfahren dar, das sich in der Parkinsondiagnostik etablierte (Wakabayashi & Takahashi, 1997). Im Gegensatz zu allen anderen SPECT-Untersuchungen erfüllt die MIBG-Aufnahme alle diagnostischen Kriterien gemäß den aktuellen Richtlinien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) und kann somit zur IPS-Diagnostik herangezogen werden (Berardelli et al., 2013). Jedoch muss bei der Anwendung der Szintigraphie in der Parkinsondiagnostik auf folgende beeinflussende Faktoren geachtet werden:

1. *Medikamenteninteraktion:* Eine Vielzahl von Medikamenten interagiert mit der kardialen MIBG-Aufnahme, würde zu falschen Ergebnissen führen und muss somit ausgeschlossen werden (siehe Medikamentenliste Anhang C). Durch sorgfältige Analyse mittels Anamnese und Krankenaktenstudium konnte die Einnahme dieser Medikamente in unserer Studie ausgeschlossen bzw. frühzeitig abgesetzt werden, um falsch positive/negative Ergebnisse zu vermeiden.

2. *Nebendiagnosen:* Eine Anzahl von Krankheiten beeinflusst die kardiale MIBG-Aufnahme und muss daher ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 2.3.4). Um die

Beeinflussung zu vermeiden, entwarfen wir in unserer Studie einen strukturierten, an die aktuellen Leitlinien der Parkinson-Diagnostik angelehnten Untersuchungsbogen, mit dessen Hilfe wir die aufgeführten Krankheiten ausschließen konnten (siehe Anhang B).

3. *Patientenalter:* Estorch et al. (1995) konnten eine physiologische Verminderung der MIBG-Aufnahme mit steigendem Alter aufzeigen. Dabei stellten sie an 39 Krebspatienten, die vor einer Chemotherapie eine MIBG-Szintigraphie erhielten, fest, dass der H/MfP-Quotient bei den Patienten unter 20 Jahren im Mittel bei 2,07, bei den 20- bis 40-Jährigen bei 1,89, bei den 40- bis 60-Jährigen bei 1,83 und bei den über 60-Jährigen bei 1,56 lag (Estorch et al., 1995). Jedoch sind die exakten Werte aufgrund der niedrigen Patientenzahlen im Inzidenzalter des M. Parkinson nicht repräsentativ (bei den 40- bis 60-Jährigen: $n = 6$; bei den über 60-Jährigen: $n = 10$). Das Patientenkollektiv unserer Studie setzte sich aus einer homogenen Gruppe mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren zusammen ($\pm 8,3a$). Dadurch konnte ein Einfluss des Alters auf die Verteilung der MIBG-Ergebnisse ausgeschlossen werden.

4. *Festlegung des Grenzwertes der MIBG-Szintigraphie:* Zunächst wurde in unserer Studie der von Takatsu et al. (2000a) postulierte Grenzwert für den H/M-Quotienten von 1,75 zur Differenzierung der Parkinsonsyndrome verwendet. Hierbei ergibt unsere MIBG-Auswertung der sich in frühen Krankheitsstadien befindenden Patienten (Krankheitsdauer $M = 4,3 a$; H&Y $M = 1,8$) eine Sensitivität von 94 %, bei einer Spezifität von 65 %. Der positive prädiktive Wert beträgt dabei 88 %, der negative prädiktive Wert 79 %. Das gleiche Ergebnis findet sich, wenn der in unserem Kollektiv optimal trennende H/M-Quotient, d.h. der sensitivste und spezifischste MIBG-Wert, zur Differenzierung zwischen IPS und DD von 1,735 verwendet wird. Dass unsere Analyse nicht den exakten MIBG-Grenzwert von 1,75 ergibt, lässt sich dadurch erklären, dass kein Patient diesen exakten Wert in der MIBG-Szintigraphie aufwies, und daher der am nächsten gelegene Wert durch die ROC-Kurve generiert worden ist (siehe Abbildung 6 und Tabelle 14). Somit ist der in unserer Studie errechnete MIBG-Wert nicht nur dem von Takatsu et al. (2000a) postulierten Grenzwert gleichgestellt, sondern bekräftigt auch seine Studie (siehe Kapitel 2.3.10).

5.3 MIBG-Szintigraphie bei M. Parkinson, atypische Parkinsonsyndrome und essenzieller Tremor

Ein wesentlicher Unterschied zwischen IPS und PPS ist, dass es bei den PPS neben dem nigralen Zellverlust zu einem postsynaptischen striatalen Zellverlust kommt. Dies manifestiert sich klinisch in einem fehlenden Ansprechen auf eine Levodopa-Substitution. Zusammen mit den in Kapitel 1.5 beschriebenen Diagnosekriterien kann dies zur Diagnose der Parkinsonsyndrome führen. Erschwert wird die Diagnosestellung in der Frühphase, in

der es zu Symptom-Überschneidungen und somit häufig zu Fehldiagnosen kommt. Zu diesem Zeitpunkt stellt die MIBG-Szintigraphie eine zuverlässige supportive Diagnostik dar: Bereits in der Frühphase detektiert sie den für das IPS spezifischen Untergang postsynaptischer adrenerger Rezeptoren und kann somit zwischen IPS und DD differenzieren (Orimo et al., 2012). Auch Taki et al. (2000) unterstreichen den Nutzen der Szintigraphie mit einer vergleichbar hohen Sensitivität von 90 % in ihrer Studie. Die Spezifität mit 76 % lag höher als in unserer Studie, jedoch war die Studienpopulation mit $n = 70$ wesentlich kleiner als unsere ($n = 167$).

Auch Sawada et al. (2009) erreichten mit ihrer Gesamtstudienpopulation von 400 (IPS: 267) eine Sensitivität von 84 % mit einer Spezifität von 89 %. Jedoch befanden sich deren Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (H&Y $M = 3,2$) verglichen mit unseren Patienten (H&Y $M = 1,8$). Durch den Vergleich von sechs Studien mit Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien fanden Orimo et al. (2012) heraus, dass die Sensitivität bereits in frühen Stadien (H&Y = 1) hoch ist (67,5 % – 92,0 %), während die Spezifität erst in fortgeschrittenen Stadien ihr Maximum erreicht (44,4 % – 100 %). Unsere Sensitivität lag um 4 % höher und bestätigte mit der geringeren Spezifität von 65 % die Aussage von Orimo et al. (2012). Yoshita (1998) zeigte in seiner Studie mit 100 % die höchste Sensitivität bei einer Spezifität von 79 % auf. Jedoch betrug die Studienpopulation nur $n = 54$ (IPS: $n = 25$), die sich in einem höheren Krankheitsstadium (H&Y $M = 2,1$) als unsere befand. Alle genannten Studien werden in Tabelle 44 gegenübergestellt.

Tabelle 44

Zusammenfassung von Ergebnissen unterschiedlicher MIBG-Studien

Autor	N (n = IPS)	Krankheitsdauer	H&Y	Sensitivität	Spezifität
Taki et al. (2000)	70 (41)	n/a	n/a	90	76
Sawada (2009)	400 (267)	< 3a	3,2	84	89
Yoshita (1998)	54 (25)	n/a	2,1	100	79

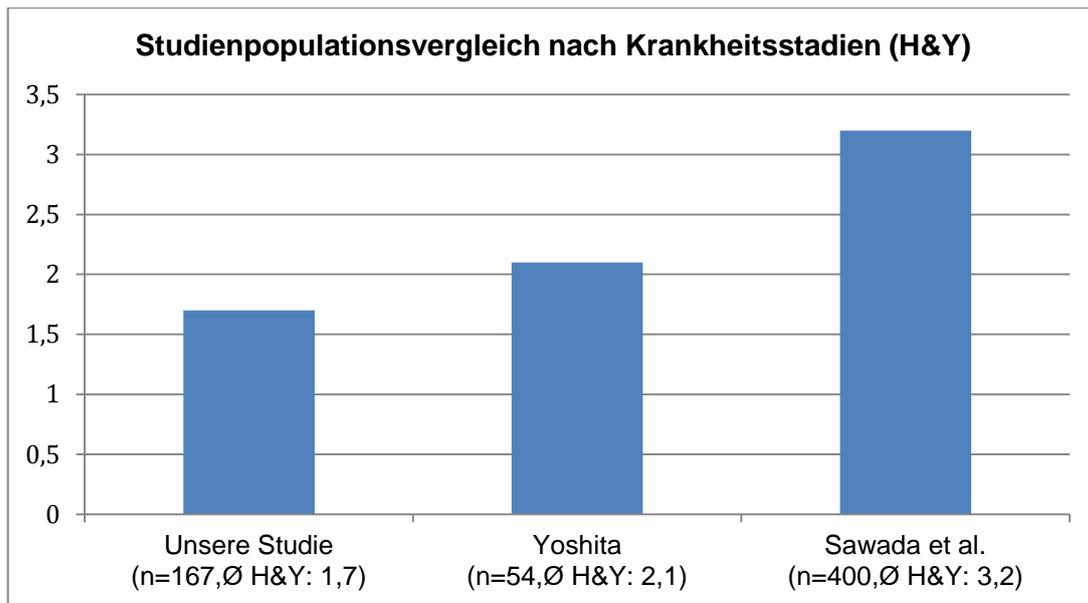


Abbildung 6. Studienpopulationsvergleich nach Krankheitsstadien (Eigene Darstellung)

6 Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung. Trotz etablierter Kriterien der klinischen Diagnostik von Parkinsonsyndromen anhand einheitlicher Kriterien, bleibt die diagnostische Sicherheit im Frühstadium der Erkrankung unbefriedigend. Gerade am Anfang der Erkrankung kommt es häufig zu Symptomüberschneidungen der Parkinsonsyndrome Idiopathisches Parkinsonsyndrom, Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, cortikobasale Degeneration und essenzieller Tremor. Seit Einführung der MIBG-Szintigraphie in die Parkinsondiagnostik erwies sie sich als zuverlässige Zusatzdiagnostik.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Zuverlässigkeit der Parkinsondiagnostik in den frühen Krankheitsphasen. Im Gegensatz zu den bisher publizierten Studien mit einmaliger klinischer und szintigraphischer Querschnittsuntersuchung berücksichtigt diese Studie die Unsicherheit bei der klinischen Diagnostik. Hier wurde die diagnostische Sicherheit durch die klinische Verlaufsuntersuchung, im Mittel 3 Jahre nach Diagnosestellung, abgesichert. So konnten die Sensitivität und Spezifität der MIBG-Szintigraphie in der Frühdiagnostik von den durch den späteren Verlauf gesicherten Diagnosen unterschiedlicher Parkinsonsyndrome evaluiert und mit der klinischen Diagnostik und dem Ansprechen auf Levodopa allein und in Kombination verglichen werden.

Methodik. Für unsere Studie wurden 167 Patienten aus der neurologischen Abteilung des Inn-Salzach-Klinikums in Wasserburg sowie aus den neurologischen Praxen der Herren Professor Dr. med. S. Braune und Dr. med. H. Lehner, die ein Parkinsonsyndrom oder essenziellen Tremor aufwiesen und bei denen eine MIBG-Szintigraphie vorlag, rekrutiert. Zur Errechnung der diagnostischen Güte wurden die jeweiligen Ergebnisse der klinischen Erstdiagnose und der MIBG-Szintigraphie in Kreuztabellen den Enddiagnosen gegenübergestellt.

Der zusätzliche Nutzen der MIBG-Szintigraphie wurde durch die Verteilung des Patientenkollektives in eine Gruppe mit beibehaltener Erstdiagnose und eine Gruppe, in der die Erstdiagnose im Verlauf revidiert werden musste, ermittelt. In Kreuztabellen wurden die beiden Gruppen mit den Ergebnissen der Zusatzdiagnostik verglichen.

Ergebnisse. Von dem Gesamtkollektiv (167 Patienten) konnten insgesamt 87 Patienten mit der Erstdiagnose IPS (56 Patienten), MSA (1 Patient), unkl. PS (23 Patienten) und ET (7 Patienten) nachuntersucht werden. Von den 80 Patienten, die nicht nachuntersucht werden konnten (LFU), waren 28 Patienten verstorben, 52 Patienten konnten wegen fehlender aktueller Adresse oder fehlender Einverständniserklärung nicht eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug das Durchschnittsalter des Follow-up-Kollektives 67,0 a (Spanne: 44,3 – 84,5 a), der Patienten mit IPS 68,4 a (48,9 – 84,5 a), mit MSA 53,8 a, mit unkl. PS 65,2 a (44,3 – 82,3 a) und mit ET 64,2 a (55,3 – 81,1

a). Für die klinische Erstdiagnose eines Parkinsonsyndroms errechneten wir eine Sensitivität von 83 % bei einer Spezifität von 39 %. Die MIBG-Szintigraphie weist als Zusatzdiagnostik eine Sensitivität von 94 % bei einer Spezifität von 65 % auf. In der Patientengruppe mit identischer Erst- und Enddiagnose zeigt die Zusatzdiagnostik folgenden Nutzen auf: Sensitivität: 98 %; Spezifität: 100 %. In der Patientengruppe, in der die Erstdiagnose revidiert werden musste, ergaben unsere Berechnungen: Sensitivität: 73 %; Spezifität: 43 %.

Schlussfolgerung. Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse früherer Studien zur Verlässlichkeit der klinischen Diagnostik der Parkinsonsyndrome. Unsere Ergebnisse der MIBG-Szintigraphie zeigen in der Frühdiagnostik eine höhere diagnostische Güte als die klinische Diagnostik. Sie zeigt nicht nur in der Patientengruppe mit identischer Erst- und Enddiagnose eine deutliche Übereinstimmung, sondern lenkt auch bei falscher Erstdiagnose die Diagnostik meist in die richtige Richtung. Die Kombination aus klinischer Erstdiagnose und der zusätzlichen MIBG-Szintigraphie erzielt in unserer Studie die größte Zuverlässigkeit.

7 Literaturverzeichnis

- Amino, T., Orimo, S., Itoh, Y., Takahashi, A., Uchihara, T., & Mizusawa, H. (2005). Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol*, *15*(1), 29–34.
- Becker, G., Müller, A., Braune, S., Buttner, T., Benecke, R., Greulich, W., Klein, W., Mark, G., Rieke J., Thumler, R. (2002). Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol*, *249 Suppl 3*, III/40–48. doi: 10.1007/s00415-002-1309-9
- Behnke, S., Hellwig, D., Bürmann, J., Runkel, A., Farmakis, G., Kirsch, C. M., Fassbender, K., Becker, G., Dillmann, U., & Spiegel, J. (2013). Evaluation of transcranial sonographic findings and MIBG cardiac scintigraphy in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, *19*(11), 995–999.
- Berardelli, A., Wenning, G. K., Antonini, A., Berg, D., Bloem, B. R., Bonifati, V., Brooks, D., Burn, D. J., Colosimo, C., Fanciulli, A., Ferreira, J., Gasser, T., Grandas, F., Kanovsky, P., Kostic, V., Kulisevsky, J., Oertel, W., Poewe, W., Reese, J. P., Relja, M., Ruzicka, E., Schrag, A., Seppi, K., Taba, P., Vidailhet, M. (2013). EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, *20*(1), 16–34.
- Boeve, B. F., Lang, A. E., & Litvan, I. (2003). Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, *54 Suppl 5*, 15–19. doi: 10.1002/ana.10570
- Bombardieri, E., Giammarile, F., Aktolun, C., Baum, R. P., Bishof-Delaloye, A., Maffioli, L., Moncayo, R., Mortelmans, L., Pepe, G., Reske, S.N., Castellani, M.R., Chiti, A. (2010). ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, *37*(12), 2436–46.
- Braak, H., de Vos, R. A., Bohl, J., & Del Tredici, K. (2006). Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*, *396*(1), 67–72. doi: 10.1016/j.neulet.2005.11.012
- 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*(1), 121–134. doi: 10.1007/s00441-004-0956-9

- Branco, D. M., Arduino, D. M., Esteves, A. R., Silva, D. F., Cardoso, S. M., & Oliveira, C. R. (2010). Cross-talk between mitochondria and proteasome in Parkinson's disease pathogenesis. *Front Aging Neurosci*, 2, 17. doi: 10.3389/fnagi.2010.00017
- Braune, S. (2001). The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res*, 11(6), 351–355.
- Braune, S., Reinhardt, M., Schnitzer, R., Riedel, A., & Lucking, C. H. (1999). Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*, 53(5), 1020–1025.
- Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2006). A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol*, 5(11), 974–983. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70600-7
- Carlsson, A., Lindqvist, M., & Magnusson, T. (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*, 180(4596), 1200.
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. (2006). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*, 5(3), 235–245. doi: 10.1016/s1474-4422(06)70373-8
- Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 5(4), 275–283.
- Coutinho, C. A., Conceicao, I., Almeida, A., Cantinho, G., Sargento, L., & Vagueiro, M. C. (2004). Early detection of sympathetic myocardial denervation in patients with familial amyloid polyneuropathy type I. *Rev Port Cardiol*, 23(2), 201–211.
- Dae, M. W., O'Connell, J. W., Botvinick, E. H., Ahearn, T., Yee, E., Huberty, J. P., Mori, H., Chin, M.C., Hattner, R.S, Herre, J. M., (1989). Scintigraphic assessment of regional cardiac adrenergic innervation. *Circulation*, 79(3), 634–644.
- Deuschl, G., Bain, P., & Brin, M. (1998). Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord*, 13 Suppl 3, 2–23.
- Deuschl, Günther, Oertel, Wolfgang, & Poewe, Werner. (1994). Früh- und Differentialdiagnose des Parkinson-Syndroms: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Dtsch Arztebl International*, 91(16), 1115–1124.

- Dexter, D. T., & Jenner, P. (2013). Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free Radic Biol Med*. doi: 10.1016/j.freeradbiomed
- Dickson, D. W. (2012). Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a009258
- Druschky, A., Spitzer, A., Platsch, G., Claus, D., Feistel, H., Druschky, K., Hilz, M. J., Neundorfer, B. (1999). Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by 123I-MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand*, 99(5), 308–314.
- Dunning, C. J., George, S., & Brundin, P. (2013). What's to like about the prion-like hypothesis for the spreading of aggregated alpha-synuclein in Parkinson disease? *Prion*, 7(1), 92–97. doi: 10.4161/pri.23806
- Eerola, J., Tienari, P. J., Kaakkola, S., Nikkinen, P., & Launes, J. (2005). How useful is [123I]beta-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(9), 1211–1216. doi: 10.1136/jnnp.2004.045237
- Eggert, K. (2012). *AWMF - Leitlinien Parkinson Syndrome*
- Estorch, M., Carrio, I., Berna, L., Lopez-Pousa, J., & Torres, G. (1995). Myocardial iodine-labeled metaiodobenzylguanidine 123 uptake relates to age. *J Nucl Cardiol*, 2(2 Pt 1), 126–132.
- Filippi, L., Manni, C., Pierantozzi, M., Brusa, L., Danieli, R., Stanzione, P., & Schillaci, O. (2005). 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nuclear medicine communications*, 26(5), 421-426.
- Findley, L., Aujla, M., Bain, P. G., Baker, M., Beech, C., Bowman, C., Holmes, J., Kingdom, W. K., MacMahon, D., G., Peto, V., Playfer, J. R. (2003). Direct economic impact of Parkinson's disease: a research survey in the United Kingdom. *Mov Disord*, 18(10), 1139–1145. doi: 10.1002/mds.10507
- George, J. M. (2002). The synucleins. *Genome Biol*, 3(1), REVIEWS3002.
- Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. A., Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C., J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., Vidailhet, M. (2008). Second consensus statement on the diagnosis of multiple

- system atrophy. *Neurology*, 71(9), 670–676.
doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., Giladi, N., Holloway R. G., Moore, C. G., Wenning, G. K., Yahr, M. D., Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord*, 19(9), 1020–1028. doi: 10.1002/mds.20213
- Goldstein, D. S. (2003). Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol*, 2(11), 669–676.
- Hardie, R. J. (1999). Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F] dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(2), 256–256.
- Hartikainen, J., Mustonen, J., Kuikka, J., Vanninen, E., & Kettunen, R. (1997). Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 80(3), 273–277.
- Hellwig, S., Amtage, F., Kreft, A., Buchert, R., Winz, O. H., Vach, W., Spehl, T. S., Rijntjes, M., Hellwig, B., Weiller, C., Winkler, W. A., Tüscher, O., Meyer, P. T. (2012). [(1)(8)F]FDG-PET is superior to [(1)(2)(3)]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*, 79(13), 1314–1322.
doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b0a
- Hilker, R., Schweitzer, K., Coburger, S., Ghaemi, M., Weisenbach, S., Jacobs, A. H., Rudolf, J., Herholz, K., Heiss, W. D. (2005). Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol*, 62(3), 378–382. doi: 10.1001/archneur.62.3.378
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L., & Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(3), 181–184.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (2001). Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 57(8), 1497–1499.
- Ito, K., Morrish, P. K., Rakshi, J. S., Uema, T., Ashburner, J., Bailey, D. L., Friston, K. J., Brooks, D. J. (1999). Statistical parametric mapping with 18F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 66(6), 754–758.

- Jain, S., & Goldstein, D. S. (2012). Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: from pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiol Dis*, *46*(3), 572–580. doi: 10.1016/j.nbd.2011.10.025
- Jaques, S., Jr., Tobes, M. C., Sisson, J. C., Baker, J. A., & Wieland, D. M. (1984). Comparison of the sodium dependency of uptake of meta-Iodobenzylguanidine and norepinephrine into cultured bovine adrenomedullary cells. *Mol Pharmacol*, *26*(3), 539–546.
- Jellinger, K. A. (1991). Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol*, *14*(3), 153–197.
- Jo, E., McLaurin, J., Yip, C. M., St George-Hyslop, P., & Fraser, P. E. (2000). alpha-Synuclein membrane interactions and lipid specificity. *J Biol Chem*, *275*(44), 34328–34334. doi: 10.1074/jbc.M004345200
- Jost, W.H., Del Tredici, K., Landvogt, C., & Braune, S. (2010) Importance of 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy/single photon emission computed tomography for diagnosis and differential diagnostics of Parkinson syndromes. *Neurodegener Dis*, *7*(5), 341–347.
- Kapp, W. (1992). The history of drugs for the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, *38*, 1–6.
- Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'Brien, J. T., Brooks, D. J., Barker, R. A., & Burn, D. J. (2013). The spectrum of nonmotor symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, *80*(3), 276–281. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827deb74
- Kim, S. J., Lee, J. D., Ryu, Y. H., Jeon, P., Shim, Y. W., Yoo, H. S., Park, C. Y., & Lim, S. G. (1996). Evaluation of cardiac sympathetic neuronal integrity in diabetic patients using iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Eur J Nucl Med*, *23*(4), 401–406.
- Kajimoto, Y., Miwa, H., & Kondo, T. (2010). Transcranial sonography in relation to SPECT and MIBG. *Int Rev Neurobiol*, *90*, 48–62.
- Lalkhen, A.G., McCluskey, A. (2008) Clinical tests: sensitivity and specificity. *Cont Ed Anaesth Crit Care & Pain*. *8*: 221-223. 10.1093/bjaceaccp/mkn041.
- Lee, P. H., Kim, J. W., Bang, O. Y., Joo, I. S., Yoon, S. N., & Huh, K. (2006). Cardiac 123I-MIBG scintigraphy in patients with essential tremor. *Mov Disord*, *21*(8), 1235–1238. doi: 10.1002/mds.20908

- Liepelt, I., Wendt, A., Schweitzer, K. J., Wolf, B., Godau, J., Gaenslen, A., Bruessel, T., & Berg, D. (2008). Substantia nigra hyperechogenicity assessed by transcranial sonography is related to neuropsychological impairment in the elderly population. *J Neural Transm*, 115(7), 993–999.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., et al. (1996) Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*; 47: 1–9.
- Louis, E. D., & Ferreira, J. J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*, 25(5), 534–541. doi: 10.1002/mds.22838
- Marek, K. L., Seibyl, J. P., Zoghbi, S. S., Zea-Ponce, Y., Baldwin, R. M., Fussell, B., Charney D. S., van Dyck C., Hoffer, P. B., & Innis, R. B. (1996). [sup 123 I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*, 46(1), 231–237.
- Martins-Branco, D., Esteves, A. R., Santos, D., Arduino, D. M., Swerdlow, R. H., Oliveira, C. R., Januario, C., & Cardoso, S. M. (2012). Ubiquitin proteasome system in Parkinson's disease: a keeper or a witness? *Exp Neurol*, 238(2), 89–99. doi:10.1016/j.expneurol.2012.08.008
- Matsuo, S., Nakae, I., Takada, M., Murata, K., & Nakamura, Y. (2002). Noninvasive identification of myocardial sympathetic and metabolic abnormalities in a patient with restrictive cardiomyopathy--in comparison with perfusion imaging. *Ann Nucl Med*, 16(8), 569–572.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al. (2005) Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLK Consortium. *Neurology*; 65: 1863–72.
- Mijajlovic, M., Petrovic, I., Stojkovic, T., Svetel, M., Stefanova, E., & Kostic, V.S. (2008). Transcranial parenchymal sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl*, 65(8), 601-605.
- Momose, M., Inaba, S., Emori, T., Imamura, K., Kawano, K., Ueda, T., Kobayashi, H., & Hosoda, S. (1997). Increased cardiac sympathetic activity in patients with hypothyroidism as determined by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Eur J Nucl Med*, 24(9), 1132–1137.

- Momose, M., Kobayashi, H., Iguchi, N., Matsuda, N., Sakomura, Y., Kasanuki, H., Kusakabe, K., & Okawa, T. (1999). Comparison of parameters of ¹²³I-MIBG scintigraphy for predicting prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun*, *20*(6), 529–535.
- Morris, H. R., Lees, A. J., & Wood, N. W. (1999). Neurofibrillary tangle parkinsonian disorders--tau pathology and tau genetics. *Mov Disord*, *14*(5), 731–736.
- Murman, D. L. (2012). Early treatment of Parkinson's disease: opportunities for managed care. *Am J Manag Care*, *18*(7), 183–188.
- Muzerengi, S., Contrafatto, D., & Chaudhuri, K. R. (2007). Non-motor symptoms: identification and management. *Parkinsonism Relat Disord*, *13 Suppl 3*, 450–456. doi: 10.1016/s1353-8020(08)70048-8
- Nurmi, E., Ruottinen, H. M., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Sonninen, P., & Rinne, J. O. (2001). Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord*, *16*(4), 608–615.
- Oertel, W. (2012). *AWMF - Leitlinien Parkinson Syndrome*
- Orimo, S., Ozawa, E., Nakade, S., Sugimoto, T., & Mizusawa, H. (1999). (¹²³I)-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *67*(2), 189–194.
- Orimo, S., Suzuki, M., Inaba, A., & Mizusawa, H. (2012). ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, *18*(5), 494–500. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.009
- Parkinson, J. (2002). An essay on the shaking palsy. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, *14*(2), 223–236.
- Pate, B. D., Kawamata, T., Yamada, T., McGeer, E. G., Hewitt, K. A., Snow, B. J., Ruth T. J., & Calne, D. B. (1993). Correlation of striatal fluorodopa uptake in the MPTP monkey with dopaminergic indices. *Ann Neurol*, *34*(3), 331–338. doi: 10.1002/ana.410340306
- Pavese, N., & Brooks, D. J. (2009). Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochim Biophys Acta*, *1792*(7), 722–729. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.10.003
- Podio, V., Spinnler, M. T., Spandonari, T., Moretti, C., Castellano, G., Bessone, M., & Brusca, A. (1995). Regional sympathetic denervation after myocardial infarction: a follow-up study using [¹²³I]MIBG. *Q J Nucl Med*, *39*(4 Suppl 1), 40–43.

- Pothos, E., Desmond, M., & Sulzer, D. (1996). L-3,4-dihydroxyphenylalanine increases the quantal size of exocytotic dopamine release in vitro. *J Neurochem*, *66*(2), 629–636.
- Quattrone, A., Nicoletti, G., Messina, D., Fera, F., Condino, F., Pugliese, P., Lanza, P., Barone, P., Morgante, L., Zappia, M., Aguglia, U., & Gallo, O. (2008). MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*, *246*(1), 214–221. doi: 10.1148/radiol.2453061703
- Rajput, A. H., Rozdilsky, B., & Rajput, A. (1991). Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. *Can J Neurol Sci*, *18*(3), 275–278.
- Rao, S. S., Hofmann, L. A., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, *74*(12), 2046–2054.
- Reichmann, H. (2012). *AWMF – Leitlinien Parkinson Syndrome*
- Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., et al. (2014) Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*; *29*: 1758–66.
- Ribeiro, M. J., Vidailhet, M., Loc'h, C., Dupel, C., Nguyen, J. P., Ponchant, M., Dolle, F., Peschanski, M., Hantraye, P., Casaro, P., Samson, Y., & Remy, P. (2002). Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol*, *59*(4), 580–586.
- Satoh, A., Serita, T., Seto, M., Tomita, I., Satoh, H., Iwanaga, K., Takashima, H., & Tsujihata, M. (1999). Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med*, *40*(3), 371–375.
- Satoh, A., Serita, T., & Tsujihata, M. (1997). Total defect of metaiodobenzylguanidine (MIBG) imaging on heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation. *Nihon Rinsho*, *55*(1), 202–206.
- Sawada, H., Oeda, T., Yamamoto, K., Kitagawa, N., Mizuta, E., Hosokawa, R., Ohba, M., Nishio, R., Yamakawa, K., Takeuchi, H., Shimohama, S., Takahashi, R., & Kawamura, T. (2009). Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol*, *16*(2), 174–182. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02372.x

- Schwarz, J., Kraft, E., Vogl, T., Arnold, G., Tatsch, K., & Oertel, W. H. (1999). Relative quantification of signal on T2-weighted images in the basal ganglia: limited value in differential diagnosis of patients with parkinsonism. *Neuroradiology*, *41*(2), 124–128.
- Senard, J. M., Valet, P., Durrieu, G., Berlan, M., Tran, M. A., Montastruc, J. L., Rascol, A., & Montastruc, P. (1990). Adrenergic supersensitivity in parkinsonians with orthostatic hypotension. *Eur J Clin Invest*, *20*(6), 613–619.
- Sigwald, J., Bovet, D., & Dumont, G. (1946). Le traitement de la maladie de Parkinson par le chlorhydrat de diethylamioethyl-N-thiodephenylalanine. *Rev Neurol*, *78*:581.
- Sisson, J. C., Lynch, J. J., Johnson, J., Jaques, S., Jr., Wu, D., Bolgos, G., Lucchesi, B. R., & Wieland, D. M. (1988). Scintigraphic detection of regional disruption of adrenergic neurons in the heart. *Am Heart J*, *116*(1 Pt 1), 67–76.
- Sisson, J. C., Shapiro, B., Meyers, L., Mallette, S., Mangner, T. J., Wieland, D. M., Glowniak, J. V., Sherman, P., & Beierwaltes, W. H. (1987a). Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med*, *28*(10), 1625–1636.
- Sisson, J. C., Wieland, D. M., Sherman, P., Mangner, T. J., Tobes, M. C., & Jacques, S., Jr. (1987b). Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *J Nucl Med*, *28*(10), 1620–1624.
- Snow, B. J., Tooyama, I., McGeer, E. G., Yamada, T., Calne, D. B., Takahashi, H., & Kimura, H. (1993). Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol*, *34*(3), 324–330.
doi:10.1002/ana.410340304
- Spiegel, J., Hellwig, D., Farmakis, G., Jost, W. H., Samnick, S., Fassbender, K., Kirsch, C. M., & Dillmann, U. (2007). Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord*, *22*(7), 1004–1008.
doi:10.1002/mds.21499
- Spiegel, J., Mollers, M. O., Jost, W. H., Fuss, G., Samnick, S., Dillmann, U., Becker, G., & Kirsch, C. M. (2005). FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*, *20*(5), 552–561. doi: 10.1002/mds.20369
- Takano, H., Ozawa, H., Kobayashi, I., Hamaoka, S., Nakajima, J., Nakamura, T., Sato, K., Kimura, H., Naito, A., Obata, S., Kolzumi, K., & Tamura, K. (1996). Myocardial sympathetic dysinnervation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Cardiol*, *27*(2), 49–55.

- Takatsu, H., Nagashima, K., Murase, M., Fujiwara, H., Nishida, H., Matsuo, H., Watanabe, S., Satomi, K. (2000a). Differentiating Parkinson disease from multiple-system atrophy by measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA*, *284*(1), 44–45.
- Takatsu, H., Nishida, H., Matsuo, H., Watanabe, S., Nagashima, K., Wada, H., Noda, T., Nishigaki, K., & Fujiwara, H. (2000b). Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med*, *41*(1), 71–77.
- Taki, J., Nakajima, K., Hwang, E. H., Matsunari, I., Komai, K., Yoshita, M., Sakajiri, K., & Tonami, N. (2000). Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med*, *27*(5), 566–573.
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, *5*(1), 75–86. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70285-4
- Treglia, G., Cason, E., Stefanelli, A., Cocciolillo, F., Di Giuda, D., Fagioli, G., & Giordano, A. (2012). MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res*, *22*(1), 43–55. doi: 10.1007/s10286-011-0135-5
- Wafelman, A. R., Hoefnagel, C. A., Maes, R. A., & Beijnen, J. H. (1994). Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med*, *21*(6), 545–559.
- Wakabayashi, K., & Takahashi, H. (1997). Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, *38 Suppl 2*, 2–7.
- Wang, H. Q., & Takahashi, R. (2007). Expanding insights on the involvement of endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*, *9*(5), 553–561. doi: 10.1089/ars.2006.1524
- Wang, L., Zhang, Q., Li, H., & Zhang, H. (2012). SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol*, *2012*, 412486. doi: 10.1155/2012/412486
- Wenning, Gregor K., Geser, Felix, Krismer, Florian, Seppi, Klaus, Duerr, Susanne, Boesch, Sylvia, Köllensperger, M., Goebel, G., Pfeiffer, K. P., Barone, P., Pellecchia, M. T., Quinn, N. P., Koukouni, V., Fowler, C. J., Schrag, A., Mathias, C. J., Giladi, N., Gurevich, T., Dupont, E., Ostergaard, K., Nilsson, C. F., Widner, H., Oertl, W., Egger, K. M., Albanese, A., del Sorbo, F., Tolosa, E., Cardozo, A., Deuschl, G., Hellriegel, H., Klockgether, T., Dodel, R., Sampaio, C., Coelho, M., Djaldetti, R., Melamed, E.,

- Gasser, T., Kamm, C., Meco, G., Colosimo, C., Rascol, O., Meissner, W. G., Tilson, F., & Poewe, W. (2013). The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(3), 264–274.
- Wersinger, C., & Sidhu, A. (2003). Attenuation of dopamine transporter activity by alpha-synuclein. *Neurosci Lett*, *340*(3), 189–192.
- Wieland, D. M., Brown, L. E., Tobes, M. C., Rogers, W. L., Marsh, D. D., Mangner, T. J., Swanson, D. P., & Beierwaltes, W. H. (1981). Imaging the primate adrenal medulla with [123I] and [131I] meta-iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med*, *22*(4), 358–364.
- Winge K, N. K. (2012). Bladder dysfunction in advanced Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn.*, *31*(8), 1279–1283.
- Witjas, T., Kaphan, E., Azulay, J. P., Blin, O., Ceccaldi, M., Pouget, J., Poncet, M., & Cherif, A. A. (2002). Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology*, *59*(3), 408–413.
- Yamamoto, T., Tamura, N., Nomura, K., Kaneko, A., & Hamaguchi, K. (1996). A case of familial amyotrophic lateral sclerosis with markedly decreased accumulation on 123I-MIBG myocardial scintigraphy and atonic bladder. *Rinsho Shinkeigaku*, *36*(2), 341–344.
- Yekhlef, F., Ballan, G., Macia, F., Delmer, O., Sourgen, C., & Tison, F. (2003). Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm*, *110*(2), 151–169. doi: 10.1007/s00702-002-0785-5
- Yoshita, M. (1998). Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci*, *155*(1), 60–67.
- Zarranz, J. J., Alegre, J., Gomez-Esteban, J. C., Lezcano, E., Ros, R., Ampuero, I., Vidal, L., Hoenicka, J., Rodriguez, O., Atares, B., Llorens, V., Gomez Tortosa, E., del Ser, T., Munoz, D. G., & de Yebenes, J. G. (2004). The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol*, *55*(2), 164–173. doi: 10.1002/ana.10795

8 Anhang

Anhang A

Tabelle 45A

Modifizierte Stadien Bestimmung nach Hoehn und Yahr (Goetz et al., 2004)

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

Anhang B

Untersuchungsbogen (CFR) vom

Name

Vorname

Geburtsdatum

Patienten Nummer

Anamnese

Mobilität:

- frei alles
- frei im Haus
- Gehstock
- Krücken
- Rollator
- gangunfähig/Rollstuhl
- bettgebunden

Gangunsicherheit:

- ja
- nein
- seit Monat Jahr

Stürze:

- ja
- nein
- seit Monat Jahr

Blaseninkontinenz:

- ja
- nein
- seit Monat Jahr

Katheder:

- ja
- nein

Stuhlinkontinenz:

- ja
- nein
- seit Monat Jahr

Windel:

- ja
- nein

Schluckstörung:

- ja
 nein
 seit Monat Jahr

PEG:

- ja
 nein

Orth. Hypotonie:

- ja
 nein
 seit Monat Jahr

Demenz:

- ja
 nein
 seit Monat Jahr

Hilfe bei:

Körperpflege:

- ja
 nein

Kleiderwechsel:

- ja
 nein

Toilette:

- ja
 nein

Essen:

- ja
 nein

Halluzinationen:

- ja
 nein

Aktuelle Medikation:

Levodopa	mg/Tag	Stalevo ja	nein
Dopa-Agonist	Name	mg/Tag	

Amantadin		mg/Tag
SSRI	Name	mg/Tag
TAD	Name	mg/Tag
Atpy Neurolep	Name	mg/Tag
Memantine		mg/Tag
ACE-Inhib	Name	mg/Tag

Ansprechen auf Dopaminergika:

- ja
 nein

Wirkfluktuationen:

End-of-dose	nein	<4x/Monat	2-3x/Woche	täglich
Off-Phasen	nein	<4x/Monat	2-3x/Woche	täglich
Hyperkinesien	nein	<4x/Monat	2-3x/Woche	täglich
Dystonie	nein	<4x/Monat	2-3x/Woche	täglich

Untersuchung

Kopf

Hypomimie	nein	leicht	mittel	stark
Dysarthrie	nein	leicht	mittel	stark
Zungenmotilität	normal	leicht	mäßig	stark herabgesetzt
Gaumensegel	normal	leicht	mäßig	stark herabgesetzt

Blickparese:

Vertikal oben

- nein
 ja

Vertikal unten

- nein
 ja

Seitwärtsblick

- nein

ja

Motorik

Paresen nein ja wo
Kraftgrad 1-5

Kamptokormie nein ja wo/Richtung

Rigor nein
ja
Arme rechts diskret leicht mittelgradig deutlich stark
links diskret leicht mittelgradig deutlich stark
Beine rechts diskret leicht mittelgradig deutlich stark
links diskret leicht mittelgradig deutlich stark

Bradykinese nein
ja
Arme rechts diskret leicht mittelgradig deutlich stark
links diskret leicht mittelgradig deutlich stark

Tapping Finger rechts normal pathol in hohen mittleren unteren Frequ
Finger links normal pathol in hohen mittleren unteren Frequ
Füße rechts normal pathol in hohen mittleren unteren Frequ
Füße links normal pathol in hohen mittleren unteren Frequ

Tremor Arm rechts nein Ruhetremor Haltetremor Intentionverstärk
Arm links nein Ruhetremor Haltetremor Intentionverstärk
Bein rechts nein Ruhetremor Haltetremor Intentionverstärk
Bein links nein Ruhetremor Haltetremor Intentionverstärk

Alien limb nein ja wo:

Reflexniveau ausgefallen vermindert normal lebhaft gesteigert

BSR und PSR

Babinski nein ja rechts links

Sensibilität

Pallästhesie Malleolus externus rechts/links /8

Lagesinn der Zehen normal herabgesetzt ausgefallen

Posturale Sicherheit

Selbst Aufstehen normal mit Aufstützen/Hochziehen mit Hilfe

Gangbild flüssig Initiierungshemmung ataktisch

Normale Schrittlänge kleinschrittig
Pro-/Retropulsionstendenz Vermehrt Wendeschritte

Strichgang sicher unsicher nicht möglich

Romberg normal unsicher nicht möglich

 Schubsen normal unsicher sturzgefährdet

Zerebelläre Symptomatik

FFV normal Hypermetrie rechts links

KHV normal Dysmetrie rechts links

Aphasie

- ja
- nein

Höhn & Yahr Stadium: _____

TFDD

Unmittelbare Reproduktion: _____

Zeit: _____

Befolgen Aufforderungen: _____

Konstruktive Praxis: _____

Verzögerte Reproduktion: _____

Wortflüssigkeit: _____

Gesamt: _____

Anhang C

Tabelle 46C

Interferierende Medikamente (Bombardieri et al., 2010)

Medikamente	Mechanismus	Absetzen vor MIBG - Szintigraphie
Opioide Kokain Tramadol	Hemmung der Aufnahme	7 – 14 Tage
Trizyklische Antidepressiva	Hemmung der Aufnahme	7 – 21 Tage
Sympathomimetika	Entleerung der Granula	7 – 14 Tage
Antihypertensiva		
Labetalol Metoprolol Amiodaron	Hemmung der Aufnahme und Entleerung	21 Tage
Resperpin	Hemmung der Aufnahme und Transport	14 Tage
Bretylium Guanethidin	Hemmung der Aufnahme und Transport	14 Tage
Calcium – Antagonisten	Verstärkte Aufnahme und Retention	14 Tage
ACE – Hemmer	Verstärkte Aufnahme und Retention	14 Tage
Antipsychotika		
Phenothiazine Thioxanthere Butyrophenone	Hemmung der Aufnahme	21 – 28 Tage

Anhang D

Berechnung der Signifikanzunterschiede zwischen den Kollektivuntergruppen

1. Gibt es einen Unterschied zwischen dem LFU-Kollektiv und den verstorbenen Patienten bezüglich MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik?

Die Parameter MIBG-Wert, Patientenalter und Krankheitsdauer sind metrische Werte. Zur Varianzanalyse von metrischen Variablen müssen eine Normalverteilung und eine Varianzhomogenität vorliegen. Wird eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, so ist der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test anzuwenden:

1.1 Voraussetzung Normalverteilung:

Zur Überprüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest verwendet:

Tabelle 47D

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED
N		80	80	78
Parameter der Normalverteilung^{a,b}	Mittelwert	1,4044	70,0094	5,5417
	Standardabweichung	,35719	11,34185	5,81127
Extremste Differenzen	Absolut	,231	,145	,174
	Positiv	,231	,120	,150
	Negativ	-,132	-,145	-,174
Kolmogorov-Smirnov-Z		2,065	1,294	1,535
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000	,070	,018

Ist die asymptotische Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes $> 0,05$ kann die Nullhypothese, d.h. die metrische Variable ist normalverteilt, angenommen werden: Nur das Alter bei Erstdiagnose weist eine Normalverteilung auf (asymptotische Signifikanz: 0,70).

1.2 Voraussetzung Varianzhomogenität:

Die Varianzhomogenität wird mit dem Levene-Test überprüft:

Tabelle 48D

Levene-Test auf Homogenität der Varianz

Patientenalter bei Erstdiagnostik			
Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
5,257	1	78	,025

Ist die Signifikanz des Levene-Testes $> 0,05$ so ist von einer Varianzhomogenität auszugehen: Bei dem errechneten Signifikanzwert von 0,025 ist die Nullhypothese (Varianzhomogenität liegt vor) abzulehnen. Somit muss für alle Parameter (MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose) der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet werden:

1.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 49D

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zum Test auf Gruppenunterschiede

	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Verstorbenen der LFU-Gruppe				
	MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED	Krankheitsstadium bei ED (H&Y)	Erstdiagnose
Mann-Whitney-U	673,000	609,000	641,000	642,500	644,500
Wilcoxon-W	1079,000	1987,000	1967,000	2020,500	1050,500
Z	-,558	-1,200	-,499	-,915	-,966
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,577	,230	,618	,360	,334

Alle asymptotischen Signifikanzwerte des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test sind $> 0,05$. Somit wird die Nullhypothese angenommen: Es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen LFU und Verstorbenen bezüglich des MIBG-Wertes, des Patientenalters, der Krankheitsdauer, des Krankheitsstadiums und der Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik.

2. Gibt es einen Unterschied zwischen dem LFU-Gesamt und dem Follow-up - Kollektiv bezüglich MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik?

Die Parameter MIBG-Wert, Patientenalter und Krankheitsdauer sind metrische Werte. Zur Varianzanalyse von metrischen Variablen muss Normalverteilung und Varianzhomogenität vorliegen. Wird eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, so ist der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test anzuwenden:

2.1 Voraussetzung Normalverteilung:

Zur Überprüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest verwendet:

Tabelle 50D

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		MIBG-Wert	bei Alter ED	Krankheitsdauer bei ED
N		167	167	158
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	1,4274	68,4581	3,9931
	Standardabweichung	,35042	9,95233	5,73710
Extremste Differenzen	Absolut	,161	,073	,243
	Positiv	,161	,065	,219
	Negativ	-,094	-,073	-,243
Kolmogorov-Smirnov-Z		2,080	,939	3,057
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000	,341	,000

Ist die asymptotische Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes $> 0,05$ kann die Nullhypothese, d.h. die metrische Variable ist normalverteilt, angenommen werden: Nur das Alter bei Erstdiagnose weist eine Normalverteilung auf (asymptotische Signifikanz: 0,341).

2.2 Voraussetzung Varianzhomogenität muss vorliegen:

Die Varianzhomogenität wird mit dem Levene-Test überprüft:

Tabelle 51D

Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik

Levene-Test der Homogenität der Varianzen			
Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
5,804	1	165	,017

Ist die Signifikanz des Levene-Testes $> 0,05$ so ist von einer Varianzhomogenität auszugehen: Bei dem errechneten Signifikanzwert von 0,017 ist die Nullhypothese (Varianzhomogenität liegt vor) abzulehnen. Somit muss für alle Parameter (MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose) der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet werden:

2.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 52D

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede

	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die LFU-Gruppe und Follow-up-Gruppe				
	MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED	Krankheitsstadium bei ED (H&Y)	Erstdiagnose bei ED
Mann-Whitney-U	3250,500	2554,500	1634,500	2491,500	3454,000
Wilcoxon-W	6490,500	6382,500	4874,500	6232,500	6694,000
Z	-,737	-2,965	-5,171	-3,251	-,097
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,461	,003	,000	,001	,923

Die asymptotischen Signifikanzwerte der Testkriterien MIBG-Wert und der Erstdiagnose sind $> 0,05$. Somit wird die Nullhypothese angenommen: Es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen LFU-Gesamt und Follow-up bezüglich des MIBG-Wertes und der Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik. Da die asymptotischen Signifikanzwerte der Testkriterien Patientenalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium $> 0,05$ sind wird die Nullhypothese verworfen, d.h. es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen LFU-Gesamt und Follow-up bezüglich dieser Testkriterien.

3. Gibt es einen Unterschied zwischen dem Follow-up-Kollektiv und den verstorbenen Patienten bezüglich MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik?

Die Parameter MIBG-Wert, Patientenalter und Krankheitsdauer sind metrische Werte. Zur Varianzanalyse von metrischen Variablen muss Normalverteilung und Varianzhomogenität vorliegen. Wird eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, so ist der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test anzuwenden:

3.1 Voraussetzung Normalverteilung:

Zur Überprüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest verwendet:

Tabelle 53D

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED
N		115	115	107
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	1,4277	68,5399	3,3388
	Standardabweichung	,34536	8,29079	5,51053
	Absolut	,145	,060	,273
Extremste Differenzen	Positiv	,145	,040	,263
	Negativ	-,085	-,060	-,273
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,557	,639	2,825
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,016	,808	,000

Ist die asymptotische Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes $> 0,05$ kann die Nullhypothese, d.h. die metrische Variable ist normalverteilt, angenommen werden: Nur das Alter bei Erstdiagnose weist eine Normalverteilung auf (asymptotische Signifikanz: 0,808).

3.2 Voraussetzung Varianzhomogenität muss vorliegen:

Die Varianzhomogenität wird mit dem Levene-Test überprüft:

Tabelle 54D

Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik

Levene-Test der Homogenität der Varianzen			
Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz
1,267	1	113	,263

Ist die Signifikanz des Levene-Testes $> 0,05$ so ist von einer Varianzhomogenität auszugehen: Bei dem errechneten Signifikanzwert von 0,263 für das Patientenalter bei Erstdiagnostik ist die Nullhypothese (Varianzhomogenität liegt vor) anzunehmen. Bei vorliegender Normalverteilung und Varianzhomogenität erfolgt die Varianzanalyse des Patientenalters bei Erstdiagnostik mittels einer einfaktoriellen ANOVA:

Tabelle 55D

Einfaktoriellen ANOVA von Patientenalter bei Erstdiagnostik

Varianzanalyse des Patientenalters bei Erstdiagnostik					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	812,837	1	812,837	13,078	,000
Innerhalb der Gruppen	7023,196	113	62,152		
Gesamt	7836,033	114			

Da der Signifikanzwert der einfaktoriellen ANOVA $< 0,05$ ist (0,00) muss die Nullhypothese abgelehnt werden: Es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen Follow-up und Verstorbenen bezüglich den Patientenalter. Da die Parameter MIBG-Wert und Krankheitsdauer nicht normalverteilt sind, muss zusammen mit den Testkriterien Krankheitsstadium und Erstdiagnose der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet werden.

3.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 56D

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede

	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Follow-up-Gruppe und Verstorbenen Kollektiv				
	MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED	Krankheitsstadium bei ED (H&Y)	Erstdiagnose
Mann-Whitney-U	1043,500	674,500	564,500	775,000	1125,000
Wilcoxon-W	1449,500	4502,500	3804,500	4516,000	1531,000
Z	-1,139	-3,542	-3,703	-3,002	-,722
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,255	,000	,000	,003	,470

Da die asymptotischen Signifikanzwerte der MIBG-Werte und der Erstdiagnosen $> 0,05$ sind, muss für diese die Nullhypothese angenommen werden: Es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen Follow-up und den Verstorbenen bezüglich des MIBG-Wertes und der Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik. Da die asymptotische Signifikanz bei den Testkriterien KH-Dauer und KH-Stadium $< 0,05$ ist, trifft die Alternativhypothese H1 (\rightarrow es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den LFUs und den Follow-ups bezüglich KH-Dauer und KH-Stadium) zu.

4. Gibt es einen Unterschied zwischen dem Follow-up-Kollektiv und dem LFU-Kollektiv (ohne verstorbenen Patienten) bezüglich MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik?

Die Parameter MIBG-Wert, Patientenalter und Krankheitsdauer sind metrische Werte. Zur Varianzanalyse von metrischen Variablen muss Normalverteilung und Varianzhomogenität vorliegen. Wird eine dieser Voraussetzungen nicht erfüllt, so ist der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test anzuwenden:

4.1 Voraussetzung Normalverteilung:

Zur Überprüfung der Normalverteilung wird der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest verwendet:

Tabelle 57D

Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung

		Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest		
		MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED
N		139	139	131
Parameter der Normalverteilung	Mittelwert	1,4403	67,4976	3,6056
	Standardabweichung	,35125	10,27319	5,72673
Extremste Differenzen	Absolut	,156	,079	,264
	Positiv	,156	,054	,254
	Negativ	-,086	-,079	-,264
Kolmogorov-Smirnov-Z		1,838	,936	3,027
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,002	,345	,000

Ist die asymptotische Signifikanz des Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstestes $> 0,05$ kann die Nullhypothese, d.h. die metrische Variable ist normalverteilt, angenommen werden: Nur das Alter bei Erstdiagnose weist eine Normalverteilung auf (asymptotische Signifikanz: 0,345).

4.2 Voraussetzung Varianzhomogenität muss vorliegen:

Die Varianzhomogenität wird mit dem Levene-Test überprüft:

Tabelle 58D

Test der Homogenität der Varianzen von Patientenalter bei Erstdiagnostik

Levene-Test der Homogenität der Varianzen				
Levene-Statistik	df1	df2	Signifikanz	
12,976	1	137	,000	

Ist die Signifikanz des Levene-Testes $> 0,05$ so ist von einer Varianzhomogenität auszugehen: Bei dem errechneten Signifikanzwert von 0,000 für das Patientenalter bei Erstdiagnostik ist die Nullhypothese (Varianzhomogenität liegt vor) abzulehnen. Somit muss für alle Parameter (MIBG-Wert, Patientenalter, Krankheitsdauer, Krankheitsstadium und Erstdiagnose) der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewendet werden:

4.3 Wilcoxon-Mann-Whitney-Test

Tabelle 59D

Wilcoxon-Mann-Whitney-Test auf Gruppenunterschiede

	Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Follow-up-Gruppe und Verstorbenen Kollektiv				
	MIBG-Wert	Alter bei ED	Krankheitsdauer bei ED	Krankheitsstadium bei ED (H&Y)	Erstdiagnose
Mann-Whitney-U	2207,000	1880,000	1070,000	1716,500	2195,000
Wilcoxon-W	3585,000	5708,000	4310,000	5457,500	6023,000
Z	-,240	-1,663	-4,584	-2,420	-,337
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,811	,096	,000	,016	,736

Da die asymptotischen Signifikanzwerte der MIBG-Werte, der Alter bei ED und der Erstdiagnosen $> 0,05$ sind, muss für diese die Nullhypothese angenommen werden: Es besteht kein Unterschied zwischen den Gruppen Follow-up und den Verstorbenen bezüglich des MIBG-Wertes, des Patientenalters bei ED und der Erstdiagnose zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik. Da die asymptotische Signifikanz bei den Testkriterien KH-Dauer und KH-Stadium $< 0,05$ ist, trifft die Alternativhypothese H1 (→ es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den LFUs und den Follow-ups bezüglich der KH-Dauer und des KH-Stadiums) zu.