

Stellenwert bildgebender Verfahren für die Therapie der Patienten mit Parkinsonsyndrom

The place of imaging methods in the treatment of Parkinson's disease

Autoren

J. Schwarz¹ M. Jarnig⁴ S. Gratz² U. Hahn² H. Förstl³

Institut

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig
² Praxis für Nuklearmedizin und Radiologie, Stuttgart Bad Cannstatt
³ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München
⁴ GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG, München

Neurologische Bildgebung

Schlüsselwörter

- Morbus Parkinson
- dopaminergene Neurone
- DaT-Scan
- SPEC-Untersuchung

Key words

- Morbus Parkinson
- dopaminergic neurons
- DaT-Scan
- SPEC- analysis

eingereicht 7.1.2008

akzeptiert 10.4.2008

Bibliografie

DOI

Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 4–6 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Johannes

Schwarz

Klinik und Poliklinik für

Neurologie

Universität Leipzig

Liebigstr. 22a

04103 Leipzig

eMail johannes@caltech.edu

Einleitung



Der Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. Die Diagnose der Parkinsonerkrankung (Morbus Parkinson, MP; idiopathisches Parkinsonsyndrom, IPS) wird klinisch an Hand von klinischen Kriterien gestellt. Eine wichtige Hilfestellung sind klinische Kriterien. In die klinische Praxis haben vor allem die Kriterien der englischen Hirnbank (United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank – UKPDSBB, Tab. 1) Eingang gefunden [1, 2]. Diese Kriterien haben aber leider erhebliche Schwächen, da insbesondere die supportiven Kriterien (3. Schritt) zu Beginn nur bei den Tremor-dominanten Patienten erfüllt werden können. Bei Patienten mit hypokinetisch-rigidem Syndrom kann die Diagnose an Hand dieser Kriterien erst nach mehreren Jahren gestellt werden.

Wertigkeit der klinischen Kriterien



Da bisher kein sicherer Marker für die Parkinsonsche Erkrankung vorhanden ist, können sichere Vergleichsstudien nur in klinikopathologischen Korrelationen erstellt werden. In diesen Studien konnte eine Treffsicherheit der in der Tabelle genannten Kriterien von ca. 90% belegt werden [3]. Leider haben diese Studien keine Relevanz für die Frühdiagnose. Es muss angenommen werden, dass bei Beginn der klinischen Symptome die Wertigkeit der klinischen Kriterien deutlich geringer ist. In diesen Vergleichsstudien war der Anteil der Patienten mit der Diagnose Parkinson'sche Erkrankung, die keine Degeneration der Substantia nigra aufwiesen, allerdings nur bei 2%. Die übrigen 8% der Patienten hatten andere degenerative Erkrankungen, bei denen die Medikation zumindest einen begrenzten Effekt haben kann.

Vergleich: klinische Kriterien versus Darstellung der dopaminergen Neurone



Eine weitere Überprüfung der Wertigkeit der klinischen Kriterien erfolgte im Rahmen von mehreren großen klinischen Studien, bei denen die Darstellung der dopaminergen Neurone als Endpunkt verwendet wurde. In diesen Studien wurden bisher unbehandelte Patienten (de novo) in spezialisierten Zentren diagnostiziert und anschließend einer Positronen-Emissions-Tomographie-(PET)- oder Single Photon Emission Computed Tomography-(SPECT)-Untersuchung unterzogen. Etwa 10% dieser von Experten diagnostizierten Patienten zeigten sowohl bei Beginn der Studien als auch im Verlauf (2–3 Jahre) keinerlei Anzeichen für einen Verlust der dopaminergen Neurone und werden als SWEDDs (subject without evidence for dopaminergic degeneration) bezeichnet [4, 5, 6, 7]. Obwohl die Diagnose dieser Patienten unklar ist, kann zumindest nach neuropathologischen Kriterien kein Morbus Parkinson diagnostiziert werden und eine Dopaminersatztherapie ist nicht gerechtfertigt. Der Vergleich der 2% in den klinikopathologischen Studien mit den 10% in den Studien mit frühen Patienten zeigt, dass die Wertigkeit der klinischen Kriterien in der Frühphase um ein Vielfaches geringer ist, insbesondere da sehr erfahrene Kollegen bei der Rekrutierung in dieser Studien beteiligt waren.

Wertigkeit der Bildgebung



Basierend auf den oben dargestellten Ergebnissen wurde in einigen Zentren die Häufigkeit der SWEDDs bei Patienten, die zur Sicherung der Diagnose einer SPECT-Untersuchung zur Dopamin-Transporter-Darstellung zugeführt wurden, analysiert. Es fanden sich in diesen Serien mindestens doppelt so viele Patienten, die zumindest nach den bildgebenden Kriterien keinerlei Hinweis auf

Tab. 1 Klinische Kriterien des Morbus Parkinson

1. Schritt: Diagnose eines Parkinson-Syndroms
<i>Bradykinese mindestens eines der folgenden Symptome:</i>
▶ Rigor
▶ Ruhetremor von 4–6 Hz
▶ Verminderung der Stellreflexe, die nicht durch Störung des visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Systems erklärt werden kann
2. Schritt: Ausschlusskriterien
<i>Anamnese rezidivierender zerebraler Ischämien und schubförmiger Verschlechterung des Parkinson-Syndroms</i>
<i>Anamnese rezidivierender Schädelhirntraumen</i>
<i>Anamnese einer definitiven Enzephalitis</i>
<i>Okulogyre Krisen</i>
<i>Andauernde Remission</i>
<i>Frühe schwere Demenz mit Störungen von Gedächtnis, Sprache und Praxis</i>
<i>Diagnose eines zerebralen Tumors oder kommunizierenden Hydrozephalus</i>
<i>Behandlung mit Neuroleptika bei Beginn der Symptome</i>
<i>Pyramidenbahnzeichen</i>
<i>Streng einseitige Symptome 3 Jahre nach Erkrankungsbeginn</i>
<i>Supranukleäre Blickparese</i>
<i>Zerebelläre Symptome</i>
<i>Frühe schwere autonome Dysfunktion</i>
<i>Mehr als ein betroffener Verwandter</i>
<i>Exposition zu 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP)</i>
3. Schritt: Unterstützende prospektive Kriterien (3 oder mehr Symptome sind für die definitive Diagnose eines Morbus Parkinson erforderlich)
<i>Einseitiger Beginn</i>
<i>Ruhetremor vorhanden</i>
<i>Progrediente Erkrankung</i>
<i>Persistierende Asymmetrie, bei der die initial betroffene Körperhälfte stärker</i>

eine Störung im Bereich der nigralen dopaminergen Neurone hatten [8,9]. Der Befund der Darstellung der dopaminergen Neurone hatte dann einen großen Einfluss auf die Diagnose und die weitere Therapie. Bisher fehlt jede Evidenz, dass diese SWEDDs von einer dopamimetischen Therapie profitieren. Insofern muss befürchtet werden, dass ein erheblicher Teil der Patienten, der dopamimetische Medikamente erhält, von diesen nicht profitiert, sondern eher unter deren Nebenwirkungen leidet.

Wie oben ausgeführt, eignet sich die Darstellung der Dopamin-Transporter mit DatSCAN® und SPECT sehr gut, um auch in der klinischen Routine die nigrale Pathologie mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen [10].

Bei stationären Patienten ist die Abgrenzung zum Parkinsonismus aus vaskulärer Ursache (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie [SAE], vaskuläres PS [VP]), der progressiven supranukleäre Blickparese (PSP), der Multisystematrophie (MSA-P) und Alzheimer-Erkrankung besonders schwierig. In der Praxis werden hauptsächlich Fehldiagnosen bei der Trennung des idiopathischen Parkinsonsyndroms vom essentiellen Tremor (ET), zerebrovaskulären Erkrankungen und der Alzheimer-Erkrankung gestellt.

Obwohl beim essenziellen Tremor vor allem ein Halte-/Aktions-tremor und beim Morbus Parkinson vor allem ein Ruhetremor im Vordergrund steht, kann die Unterscheidung beim einzelnen Patienten schwierig sein. Auch bei Patienten mit Parkinsonerkrankung kann zu Beginn ausschließlich ein Haltetremor vorkommen, und andererseits entwickelt ein großer Teil der Patienten mit essentiellen Tremor in der Folgezeit ein Parkinson-

syndrom [11]. Nahezu alle Patienten mit essentiellen Tremor zeigen aber eine normale oder gesteigerte Dopamin-Transporter-Bindung, so dass mit dieser Methode eine eindeutige Unterscheidung geleistet werden kann [12]. Ähnliches gilt auch für die medikamenten-induzierten und die psychogenen Parkinsonsyndrome. Bei beiden Erkrankungen muss die Dopamin-Transporter-Bindung normal sein [13]. Bei den vaskulären Parkinsonsyndromen sind die Ergebnisse der Dopamin-Transporter-Bindung variabel. Während Infarkte in den Basalganglien auch zu einer umschriebenen Reduktion der Dopamin-Transporter-Bindung führen können, gibt es bei Patienten mit multiplen subkortikalen lakunären Infarkten eher eine normale oder nur gering verminderte Bindung [14]. Alle diese hier aufgeführten Erkrankungen ohne Degeneration der Substantia nigra tragen sicher zu der Gruppe der SWEDDs bei.

Die Frühdiagnose bleibt in vielen Fällen schwierig. Auch wenn nicht alle Patienten mit einer Degeneration der Substantia nigra an einem Morbus Parkinson leiden und damit auch auf dopamimetische Medikamente positiv reagieren, so ist der striatale Dopaminmangel doch eine „Conditio sine qua non“ für das Ansprechen auf die Medikamente. Es gibt aber auch andere Erkrankungen wie die Multisystematrophie oder die progressive supranukleäre Blickparese, die ebenfalls eine Degeneration der Substantia nigra zeigen. Letztere Erkrankungen können durch die dopamimetischen Medikamente nur gering beeinflusst werden, da zusätzlich die postsynaptischen striatalen Neurone betroffen sind. Mit der Messung der Dopamin-Transporter-Bindung kann eine Abgrenzung nur mit aufwendigen Analysen hinsichtlich des Musters erfolgen [15]. In der klinischen Routine hat sich für diese differenzialdiagnostische Frage eher die Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren (D2/D3) mittels 123J-IBZM und SPECT bewährt [16].

Neben dem medizinischen Dilemma besteht aber auch eine ökonomische Problematik. Wenn nur 10% der ca. 250 000 Patienten in Deutschland dopamimetische Medikamente einnehmen, die nicht indiziert sind, und die Medikamentenkosten in der Frühphase ca. 3000 Euro pro Jahr betragen, entsteht ein Fehlbetrag von 75 Millionen Euro pro Jahr. Die Dopamin-Transporter-SPECT wird aufgrund ihrer hohen Sensitivität bei unklaren Fällen kosteneffektiv sein, wenn die Kosten nicht-indizierter medikamentöser Therapien bedacht werden. Wie erste Kosten-Effektivitäts-Studien zeigen, ist auch die Bestätigung eines klinisch positiven Befundes durch die Dopamin-Transporter-SPECT ökonomisch sinnvoll [17].

Autorenerklärung: J. Schwarz erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von der Firma GE Healthcare. H. Förstl erhielt Vortrags- und Beraterhonorare der Firmen GE Healthcare, Janssen-Cilag, Novartis, Eisai, Pfizer und andere. M. Jarnig ist Mitarbeiter der Firma GE Healthcare. Die weiteren Co-Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184
- 2 Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745–752
- 3 Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125: 861–870
- 4 Parkinson Study Group. A randomized controlled trial comparing pramipexole with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD Study. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 34–44
- 5 Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498–2508
- 6 Oertel WH, Wolters E, Sampaio C et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006; 21: 343–353
- 7 Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101
- 8 Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-loflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19: 1175–1182
- 9 Hesse S, Oehlwein C, Barthel H et al. Possible impact of dopamine SPECT on decision-making for drug treatment in Parkinsonian syndrome. *J Neural Transm* 2006; 113: 1177–1190
- 10 Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692–698
- 11 Rajput AH, Moghal S, Rajput A. Parkinson's disease and essential tremor. *Neurology* 1994; 44: 778–
- 12 Benamer TS, Patterson J, Grosset DG et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503–510
- 13 Tolosa E, Coelho M, Gallardo M. DAT imaging in drug-induced and psychogenic parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18, Suppl 7: 28–33
- 14 Gerschlager W, Bencsits G, Pirker W et al. [123I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 518–523
- 15 Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E et al. Voxel-wise analysis of [123I]beta-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 1605–1612
- 16 Schwarz J, Tatsch K, Arnold G et al. 123I-iodobenzamide-SPECT in 83 patients with de novo parkinsonism. *Neurology* 1993; 43: S17–20
- 17 Dodel RC, Hoffken H, Moller JC et al. Dopamine transporter imaging and SPECT in diagnostic work-up of Parkinson's disease: a decision-analytic approach. *Mov Disord* 2003; 18, Suppl 7: 52–62