

Untersuchung des Uptakes von Jod123-FP-CIT:
Vergleich einer neuen standardisierten und weitgehend
automatisierten Auswertung mit dem herkömmlichen,
operatorabhängigen Auswerteverfahren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Wichert, Jennifer
aus Königstein im Taunus

Gießen 2018

Aus der Klinik für Nuklearmedizin,
unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Richard Bauer,
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Richard Bauer
2. Gutachter: Prof. Dr. Alexander Langheinrich

Tag der Disputation: 26.03.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellung	6
1.2.1 Hauptfragestellung.....	6
1.2.2 Nebenfragestellung.....	6
2. Methodik	7
2.1 Untersuchte Personen	7
2.2 Gruppeneinteilung	9
2.3 Untersuchung mittels SPECT.....	10
2.3.1 Ablauf einer SPECT-Untersuchung	10
2.3.2 Radiopharmakon.....	11
2.3.3 Strahlenexposition	13
2.3.4 Aufnahmetechnik.....	13
2.3.5 Aufnahme	14
2.3.6 Datenverarbeitung.....	14
2.4 Auswertung.....	15
2.4.1 Altes Verfahren.....	15
2.4.2 Neues Verfahren	16
2.5 Auswahl der Patienten	21
2.6 Statistik.....	22
2.7 Variablen	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Hauptfragestellung	25
3.1.1 Sensitivität und Spezifität der alten Auswertungsmethode	25
3.1.2 Sensitivität und Spezifität der neuen Methode	31
3.2 Nebenfragestellung.....	37
4. Diskussion	41
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis.....	56
7. Anhang	61

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Im Jahre 1917 beschrieb James Parkinson als Erster in seiner Arbeit „A Essay on the Shaking Palsy“ ein Syndrom, welches heute als Parkinsonismus bezeichnet wird. Der Parkinsonismus ist jedoch nicht als eine einzelne Krankheit zu verstehen. Vielmehr handelt es sich um ein Syndrom, ein Set von mindestens zwei Symptomen, nämlich obligat die Bradykinesie und zusätzlich Rigor, Ruhetremor mit 4-6 Hz und/oder gestörte, beziehungsweise verminderte Stellreflexe, welche sich nicht auf eine Störung des visuellen, vestibulären, zerebellären oder propriozeptiven Systems zurückführen lassen.

Zum heutigen Zeitpunkt sind viele Erkrankungen die einen Parkinsonismus auslösen können bekannt. Das primäre idiopathische Parkinson-Syndrom tritt sporadisch mit bisher ungeklärter, wahrscheinlich multifaktorieller Genese auf. Hierzu gehören 80 - 90% der Fälle. Der Rest teilt sich auf hereditäre, symptomatische oder sekundäre Parkinson-Syndrome, parkinsonoide Symptome nach Medikamenteneinnahme und die unter dem Sammelbegriff Multisystemerkrankungen oder Parkinson Plus zusammengefassten demenziellen Erkrankungen mit Beteiligung der Basalganglien auf. Bei einigen Syndromen führt die auslösende Störung zu einem Synapsenverlust in den Basalganglien. Dies ist im Rückgang der präsynaptischen Nervenenden, insbesondere des Corpus striatum oder des nigro-striatalen dopaminergen Systems nachweisbar. Hierunter befindet sich das oben genannte idiopathische Parkinson-Syndrom, auch M. Parkinson genannt, welches sich durch eine Degeneration der Substantia nigra mit einem resultierenden Dopaminmangel in den Innervationsgebieten dieser Neuronen im Striatum auszeichnet.

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um einen langsamen, degenerativen Prozess, der in aller Regel erst dann zu klinischen Symptomen führt, wenn wenigstens 50% der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra pars compacta zugrunde gegangen sind. Dieser in vielen Fällen oft schleichende und unspezifische Beginn ist die Ursache für die erschwerten Bedingungen einer sicheren Diagnose des idiopathischen Parkinsons

was die Differenzierung der unterschiedlichen Syndrome mittels klassischer neurologischer Untersuchungsmethoden behindern kann.

Weiterhin wird eine sichere Diagnose durch andere Erkrankungen, deren Symptome denen der Parkinsonerkrankungen ähneln, jedoch primär nicht durch eine präsynaptische Störung, beziehungsweise Störungen der Basalganglien, verursacht werden und insbesondere in der Frühphase als Differentialdiagnosen in Frage kommen, erschwert. Hierzu zählt zum Beispiel der essentielle Tremor, die in Deutschland derzeit angenommene häufigste Bewegungsstörung mit einer Prävalenz von 300 bis 415 Fällen pro 100.000 Einwohner und einer Zunahme im Alter. (PAHWA und LYONS 2003)

Die molekulare Bildgebung kann bei Patienten mit einer unklaren Symptomatik und bei der Unterscheidung zwischen den Patientengruppen mit einem Parkinson-Syndrom und anderen Tremorerkrankungen, wie dem essentiellen Tremor, wesentlich zur Diagnosefindung beitragen. Indem sie den nigrostriatalen Pfad beziehungsweise seine durch einige Erkrankungen ausgelösten Veränderungen mit einem bildgebenden Verfahren dargestellt, wird eine Diagnosefindung erleichtert.

Die Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) ermöglicht es hierbei in der Gegenüberstellung zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET), trotz einer im Vergleich geringeren räumlichen und zeitlichen Auflösung, dafür aber auch mit geringeren Kosten, eine größere Anzahl von Patienten zu untersuchen. „Der Einsatz dieser funktionellen Darstellung der präsynaptischen dopaminergen Nervenendigungen und der postsynaptischen striatalen Neuronen ist bei besonderen diagnostischen Problemen in der Zuordnung des Parkinson-Syndroms und/oder bei der Notwendigkeit einer Frühdiagnose (z.B. bei sehr jungen Patienten) indiziert“ . (SCHWARZ und STORCH 2007, Seite 173/174)

Diese Untersuchung wird mit markierten Kokain-Derivaten durchgeführt, welche mit hoher Spezifität an die präsynaptischen Dopamintransporter binden. In Europa ist derzeit ausschließlich der ¹²³Jod-markierte Dopamintransporter-Ligand FP-CIT (DaTSCAN®) für die medizinische Verwendung am Menschen zugelassen. Ab 1997 konnte in Studien (BOOJI et al. 1997; BENAMER et al. 2000) nachgewiesen werden, dass mittels dieser Substanz zwischen Patienten mit essentiellem Tremor und mit Parkinson-Syndrom unterschieden werden kann. Grund hierfür ist, dass die Anzahl der für die Bindung verwendeten Dopamintransporter schon zu Beginn einer

Parkinsonerkrankung vermindert ist, die Anzahl der Bindungsstellen bei einem essentiellen Tremor hingegen unverändert bleibt. Die Arbeitsgruppe von BOOIJ et al. (2001a) konnte bei klinisch nicht eindeutig zuordnenbaren Patienten, mittels einer FP-CIT-SPECT Untersuchung zu 92%, korrekt zwischen „presynaptic parkinsonian Syndromes“, mit einer Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Pfades und anderen Formen des Parkinsons, beispielsweise einem medikamenteninduziertem Parkinson, unterscheiden.

Gemäß der Leitlinie „SPECT-Untersuchungen mit dem ¹²³I-markierten Dopamintransporter-Liganden FP-CIT (DaTSCAN)“ der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin dient die DAT-Rezeptor-Szintigraphie der „Bestätigung bzw. Ausschluss eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms. Die DAT SPECT ist ein wertvolles Instrument zur Differenzierung zwischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, Multisystematrophie (MSA), Progressive supranukleäre Blickparese (PSP), Corticobasale Degeneration (CBD)) einerseits und Erkrankungen ohne präsynaptisches dopaminerges Defizit wie symptomatischen Parkinson-Syndromen (z.B. medikamenten-induzierten, "vaskulären" oder psychogenen Parkinson-Syndromen), Tremorsyndromen oder Dopa-responsiver Dystonie andererseits.“ (Leitlinie DGN 2010)

Die Darstellung der präsynaptischen dopaminergen Neuronen ist in der Frühdiagnose für die Differenzierung von neurodegenerativen Parkinson-Syndromen und anderen Tremorsyndromen wie dem essentiellen Tremor geeignet.

Bei der Auswertung einer SPECT-Untersuchung mit FP-CIT (DaTSCAN®) ist eine Beurteilung von Intensität und Form des Uptakes im Bereich des Striatums erforderlich, was jedoch ohne technische Hilfsmittel und Standards, in Grenzfällen selbst bei einem erfahrenen Auswerter, nicht immer eine reproduzierbare Beurteilung zulässt. Häufig wird, um eine qualitative Diagnostik zu standardisieren, eine Einordnung in Gruppen nach visuellen Kriterien vorgenommen. Ein Beispiel für visuelle Kriterien finden sich in der Arbeit „Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor Using Visual Assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT Imaging“ von BENNAMER et al. (2000), sowie in den Arbeiten von STAFFEN et al. (2000), MARSHALL et al. (2009), DIAZ-CORRALES et al. (2010) oder auch PALUMBO et al. (2010).

Die zu berücksichtigenden visuelle Einteilungskriterien sind derzeit noch nicht standardisiert und demzufolge bei Grenzfällen immer abhängig vom jeweiligen Anwender und dem Grad seiner Erfahrung.

Aus den vorgenannten Gründen ist eine Software, welche die allein optische Beurteilung ergänzt und dabei quantitative, nachvollziehbare Grenzwerte für eine Unterscheidung zwischen einem normalen und einem pathologischem Uptake ermöglicht, wünschenswert. Die Entwicklung einer anwendbaren Software wird deswegen bereits seit einigen Jahren verfolgt. Da die Messung der Menge des absolut gebundenen FP-CIT keinen Rückschluss auf die Menge der noch vorhandenen synaptischen Verbindungen zulässt, kann eine Quantifizierung nicht absolut, sondern ausschließlich relativ erfolgen. Eine Optimierung und wenn möglich eine Automatisierung der Quotientenermittlung zu erreichen ist ein großes Ziel.

Nicht selten werden die für die Quotientenermittlung notwendigen Regionen (Region-of-Interest, ROI) vom Anwender, je nach Institut, in einzelne transversale Schichten oder auch in aus mehreren Schichten generierte Summenbilder eingezeichnet. (STAFFEN et al. 2000; RANSMAYR et al. 2001; LORBERBOYM et al. 2004; ZIEBELL et al. 2010)

Andere Gruppen generieren die ROIs mithilfe von MRT-Scans der Patienten (Hesse et al. 2009; ZIEBELL et al. 2010) oder verwenden vorgeformte, standardisierte Templates, welche vom Anwender jeweils manuell in einzelne Schnitte des Scans oder in Summenbilder aus mehreren Schnitten eingezeichnet werden. (BOOIJ et al. 1997; BOOIJ et al. 1999; HABRAKEN et al. 1999; LINKE et al. 2000; BOOIJ et al. 2001a; BOOIJ et al. 2001b; SCHILLACI et al. 2005; BOOIJ et al. 2007; HAAXMA et al. 2007; LOKKEGAARD et al. 2007; GOEBEL et al. 2011; JAKOBSON MO et al. 2010; PALUMBO et al. 2010)

Forschergruppen mit unterschiedlicher Herangehensweise versuchen den menschlichen Faktor noch weiter zu verringern und eine Auswertung der Scans noch stärker zu automatisieren, indem die Positionierung der Templates teilweise oder auch vollständig ebenfalls durch Computerprogramme vorgenommen wird. (LAVALAYE et al. 2000; KOCH et al. 2005, TOSSICI-BOLT et al. 2006; CALVINI et al. 2007; ZUBAL et al. 2007; GOEBEL et al. 2011; ZIEBELL et al. 2010)

Die beschriebenen Herangehensweisen erfordern jedoch in allen Fällen ein Set von Templates, also dementsprechend vorgeformte Regionen. Um unter klinischen Bedingungen funktionieren zu können, ist eine Angleichung des Scans an das Template-Set oder auch eine automatisierte beziehungsweise manuelle Anpassung der Templates unabdingbar. Zusätzliche Rechenschritte oder das manuelle Eingreifen eines Anwenders sind notwendig, und im Ergebnis können die daraus resultierenden Verzerrungen bzw. individuellen Entscheidungen die Qualität der Untersuchung beeinträchtigen.

In dieser Arbeit wird ein Verfahren geprüft, welches eine automatisierte, also anwenderunabhängige, Festlegung der zur Quotientenbildung verwendeten Bereiche ermöglicht ohne hierbei Templates oder andere, auf feineren anatomischen Kenntnissen beruhende Informationen erforderlich zu machen. Dabei arbeitet das Programm zusätzlich im dreidimensionalen Raum und berücksichtigt somit die gesamte Region erhöhter Aktivität. Dies geschieht um mögliche Fehler in der Informationsgewinnung, welche sich nur auf einzelne Schichten oder ein Summenbild stützt, zu verringern. Verwendet werden statt manuellen ROIs oder vorgefertigten Templates automatisch generierte Isokonturen, welche ein Volume-of-Interest (VOI) festlegen und mit einem VOI in der Okzipitalregion vergleichen.

Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung: Ist es möglich, die Sensitivität und Spezifität einer mittels SPECT Untersuchung mit Jod123-FP-CIT gestellten Diagnose durch ein automatisierteres Auswertungsverfahren auf der Basis von Isokonturen im dreidimensionalen Raum, verglichen mit der manuellen Auswertung der Aufnahmen auf Summenbildern ohne die Verwendung standardisierter Templates, zu erhöhen?

Zusätzlich sollte festgestellt werden, ob im vorliegenden Kollektiv bei nicht erkrankten Patienten signifikante geschlechtsspezifische und/oder altersabhängige Unterschiede nachweisbar sind sowie ob die Aussagekraft der getesteten Auswertungsverfahren durch einen geschlechtsspezifischen und/oder altersabhängigen Grenzwert verbessert werden kann.

1.2 Fragestellung

1.2.1 Hauptfragestellung

Ist eine alternative, halbautomatisierte Auswertemethode mittels Daten einer SPECT-Untersuchung mit Jod123-FP-CIT über Volumenbereiche einer manuellen Auswertung mittels der klassischen Region-of-Interest-Technik unterlegen, gleichwertig oder überlegen?

Folgende Hypothese wird daraus abgeleitet:

Es gibt Grenzwerte zur Auswertung von Volumenbereichen welche zu einer Sensitivität und Spezifität gleich oder größer der des Verfahrens mittels klassischer Region-of-Interest (ROI) führen.

1.2.2 Nebenfragestellung

1. Gibt es generell bei der spezifischen Speicherung von Jod123-FP-CIT am präsynaptischen Dopamintransporter eine geschlechtsabhängige Divergenz, welche eine Berücksichtigung des Geschlechts bei der Beurteilung der Untersuchungen erforderlich macht?
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der spezifischen Speicherung von Jod123-FP-CIT am präsynaptischen Dopamintransporter und dem Alter eines Patienten, welche eine Berücksichtigung des Patientenalters bei der Beurteilung der Untersuchungen erforderlich macht?

2. Methodik

2.1 Untersuchte Personen

Für die Auswertung wurden zunächst archivierte Jod123-FP-CIT SPECT-Aufnahmen von 144 Patienten berücksichtigt, bei welchen in der Abteilung für Nuklearmedizin der Uniklinik Gießen im Zeitraum von Januar 2005 bis Juli 2008 eine Jod123-FP-CIT-Untersuchung mit der Fragestellung nach einem Parkinson-Syndrom durchgeführt wurde. Untersuchungen vor dem Zeitpunkt Januar 2005 wurden mit einer Matrix geringerer Auflösung gespeichert und sind daher mit den übrigen Aufnahmen nicht vergleichbar.

Bei 11 dieser Patienten konnten die rekonstruierten Daten der SPECT-Aufnahmen wegen eines beschädigten Datenträgers nicht fehlerfrei ausgelesen und auf den für die Auswertung mit dem neuen Programm vorgesehenen PC übertragen werden. Diese Patienten wurden aus dem Kollektiv ausgeschlossen.

Um eine durch die Kenntnis der Diagnosen mögliche Beeinflussung der Auswertung auszuschließen, wurden die übrigen 133 vollständigen Datensätze mit dem neuen, zu testenden Programm ausgewertet, ohne zuvor die Akten der Patienten auf eventuelle weitere Ausschlusskriterien zu sichten. Im Anschluss wurden die Patientenakten jedes einzelnen Patienten nach den unten genannten Ausschlusskriterien geprüft und die Datensätze der daraufhin auszuschließenden Patienten verworfen.

Darüber hinaus wurden die überweisenden Ärzte oder Kliniken kontaktiert, um den Verlauf der Erkrankung des jeweiligen Patienten seit dem Zeitpunkt der Untersuchung zu erfragen. Die Anfrage erfolgte in Form eines einfachen Fragebogens mit der Bitte um eine kurze Rückmeldung, ob der Krankheitsverlauf des damals untersuchten Patienten die Diagnose bestätigt oder den Ausschluss eines M. Parkinson ergeben habe. Bei Patienten die innerhalb der Uniklinik Gießen in der Fachabteilung für Neurologie oder Patienten die in dem neurologischen Fachkrankenhaus Gertrudisklinik Biskirchen behandelt wurden, konnte der Krankheitsverlauf dank der Kooperation der jeweiligen Institutionen über eine Aktenrecherche ermittelt werden.

Insgesamt wurde bei 17 der 133 Patienten der Krankheitsverlauf über Akteneinsicht der Unterlagen der Uniklinik Gießen ermittelt. Zu weiteren 42 Patienten konnten die

erforderlichen Daten in den Akten der Gertrudisklinik Biskirchen recherchiert werden. Für die verbliebenen 74 Patienten, für welche Fragebögen an niedergelassene Neurologen oder an neurologische Abteilungen anderer Kliniken verschickt wurden erfolgte ein Rücklauf zu weiteren 25 Patienten.

Ausschlusskriterien zu vorliegenden Daten waren:

- Keine Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung (beispielsweise weil der Patient unbekannt verzogen oder verstorben ist).
- Unvollständige Dokumentation der ursprünglichen Auswertung.
- Dokumentierte Einnahme einer laut Produktbeschreibung möglicherweise die Untersuchung beeinträchtigenden Medikation (Amphetamine, Kokain, Benztropine, Bupropion, Mazindol (z. B. Sanorex), Methylphenidat (z. B. Ritalin), Phentermin (z. B. Adipex, Fastin) und Sertralin (z. B. Zoloft)) oder auch eine fragliche Einnahme dieser Medikamente in der Anamnese innerhalb eines Zeitraums der letzten 4 Wochen vor Untersuchungsbeginn. Grund hierfür ist, dass eine Beeinträchtigung des Bindungsverhaltens des verwendeten Tracers bekannt ist oder zumindest nicht ausgeschlossen werden kann.
- Eine oder mehrere Zweitdiagnosen auf einem neurologischen oder psychiatrischen Gebiet. Beispielfhaft, aber keineswegs ausschließlich der Nachweis von Schlaganfällen oder Demenzerkrankungen, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass diese die Verteilung des Tracers in den Basalganglien oder im Referenzgebiet beeinträchtigen.
- Patienten jünger als 18 Jahre.

Die Einnahme von Levodopa zum Zeitpunkt der Aufnahme ist kein Ausschlusskriterium, da in einer von Schillaci et al. (2005) veröffentlichten Arbeit Levodopa das Bindungsverhalten von Jod123-FP-CIT nicht beeinflusst.

Von den insgesamt 133 Datensätzen, die im Untersuchungszeitraum angefertigt und initial ausgewertet wurden, konnten 58 wegen der genannten Ausschlusskriterien nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

Es mussten 29 Datensätze von Patienten wegen zusätzlich nachweisbarer, anderer neurologischer Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die Daten 24 weiterer Patienten

fanden wegen fehlender Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf keine Berücksichtigung. Für 4 Patienten konnte wegen eines untypischen Verlaufs die initiale Diagnose nicht weiter erhärtet oder ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten wurde die Einnahme einer möglicherweise beeinträchtigenden Medikation in der Vergangenheit dokumentiert. Der genaue Zeitpunkt der letzten Einnahme vor der Untersuchung war nicht vermerkt, sodass eine ausreichend lange Karenz vor der Untersuchung nicht verifiziert werden konnte. Dieser Patient wurde ebenfalls ausgeschlossen.

Im Ergebnis konnte bei insgesamt 75 Patienten im weiteren Verlauf der Erkrankung durch Kollegen der Fachrichtung Neurologie klinisch das Vorliegen eines Parkinson-Syndroms bestätigt oder ausgeschlossen werden. Die demographischen Daten der berücksichtigten Patienten sowie eine Liste mit Informationen zu den ausgeschlossenen Patienten sind im Anhang aufgeführt (Anhang 1-3).

2.2 Gruppeneinteilung

Da eine exakte Einteilung in eine der vielen Untergruppen des Parkinson-Syndroms letztlich nur post mortem über eine pathologische Untersuchung sicher verifiziert werden kann, erfolgt hier lediglich eine Einteilung in die Gruppe der Parkinson-Syndrome mit Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Weges und in die Gruppe der Patienten ohne eine präsynaptische Störung der Basalganglien.

Von den 75 Patienten wurde durch die behandelnden Neurologen bei 49 Patienten ein Parkinson-Syndrom mit Degeneration des dopaminergen nigrostriatalen Weges im klinischen Verlauf betätigt. Von diesen 49 Patienten mit bestätigtem Parkinson-Syndrom waren 23 Frauen und 26 Männer (mittleres Alter zum Untersuchungszeitpunkt 64,7 Jahre, Standardabweichung 12,3 Jahre).

Bei den verbliebenen 26 Patienten handelte es sich um Patienten mit einem essentiellen Tremor oder um andere, nicht mit den Basalganglien im Zusammenhang stehende Erkrankungen (z.B. zervikaler Bandscheibenvorfall, Subclavian-Steel-Syndrome, rheumatoide Arthritis). Bei diesen 26 Personen handelte es sich um 12 Frauen und 14 Männer (mittleres Alter zum Untersuchungszeitpunkt 65,7 Jahre, Standardabweichung 11,9 Jahre).

		MP	kMP
Alter	(Jahre)	64,7 (12,3)	65,7 (11,9)
Geschlecht	männlich	26	14
	weiblich	23	12
Verhältnis männlich zu weiblich		1,13	1,17

Eine detaillierte Tabelle findet sich im Anhang.

Die Altersverteilung der beiden Gruppen wurde mittels Kruskal-Wallis-T-Test und t-Test verglichen und eine Varianzanalyse mittels Levene-Test vorgeschaltet. In Bezug auf die Altersverteilung der beiden untersuchten Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

T-Test: $t = 0.34603$, $df = 52.418$, $p\text{-value} = 0.7307$

2.3 Untersuchung mittels SPECT

Die SPECT Untersuchungen wurden am Zentrum für Nuklearmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen angefertigt.

2.3.1 Ablauf einer SPECT-Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine SPECT Untersuchung (SPECT = Single-Photon-Emissions-Computertomographie) mit Jod123-FP-CIT zum Ausschluss oder der Bestätigung eines M. Parkinson oder eines sekundären Parkinson-Syndroms durchgeführt.

Bei einer SPECT wird die Intensitätsverteilung eines mit einem Gammastrahler markierten und inkorporierten Radionuklids in einem Organ oder Körperteil mit einer SPECT-Kamera, bestehend aus ein bis drei um den Körper rotierenden Szintillationskameras, gemessen. Dabei wurden in gleichmäßigen Winkelschritten planare Szintigramme angefertigt, die anschließend gespeichert und von einem Computer mittels iterativer Rekonstruktion in einen 3D-Datenblock umgerechnet wurden.

Da ein Pseudoequilibrium der Verteilung des Pharmakons ab 3h p.i. nachgewiesen werden kann (BOOJI et al 1997), ist eine relativ lange Aufnahmezeit von rund 40 Minuten möglich.

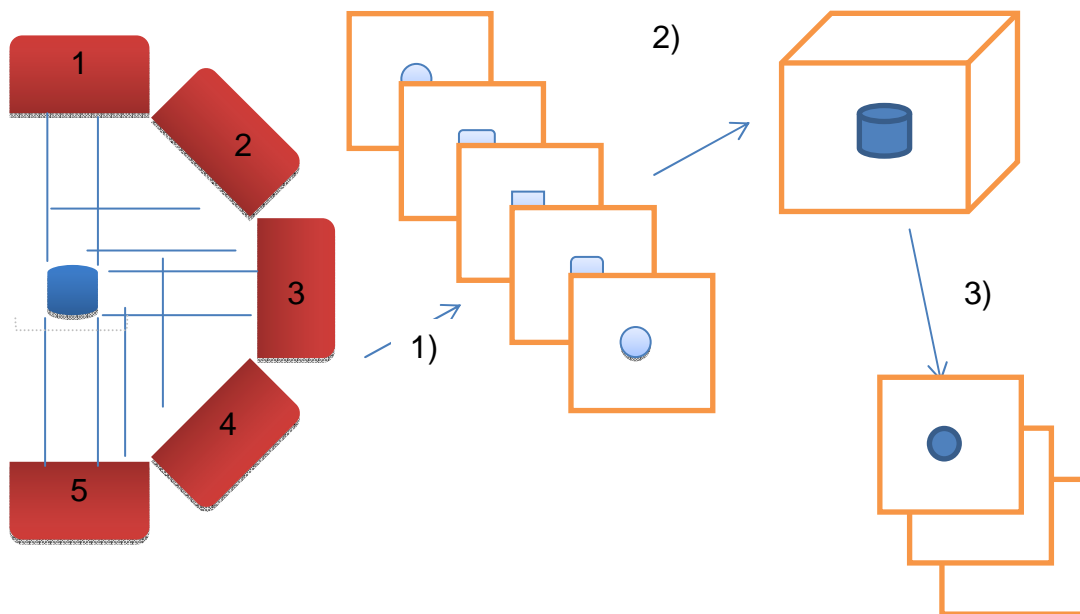


Abb. 1: Ablauf einer SPECT-Untersuchung und Rekonstruktion eines Szintigramms aus planaren Projektionen.

1. Untersuchung aus unterschiedlichen Richtungen (in gleichmäßigen Winkelschritten) ergibt planare Szintigramme im Datenspeicher.
2. Konstruktion des Bildes als dreidimensionale Matrix im Speicher.
3. Darstellung einer oder mehrerer beliebiger Schichten als Schnittbilder in transversaler, koronarer oder sagittaler Orientierung.

2.3.2 Radiopharmakon

Das unter dem Handelsnamen DaTSCAN® vertriebene Radiopharmakon $[^{123}\text{I}]\text{N-}\omega\text{-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan}$, Kurzform: Jod123-FP-CIT ist seit dem 27.07.2000 in der Europäischen Union zugelassen. Es enthält eine mit dem Kokain verwandte Substanz, die selektiv an den präsynaptischen Dopamintransporter

(DAT) der Nervenzellen im Striatum bindet. Als selektiver Dopamintransporterligand mit spezifischer Bindung an dem präsynaptischen Anteil der Synapse zeigt sich bei M. Parkinson eine verminderte Anreicherung im Striatum, welche eine hohe Sensitivität beim Nachweis einer striatalen Degeneration zeigt, und daher zur Abgrenzung eines Parkinson-Syndroms gegen andere Erkrankungen eingesetzt werden kann. (LEITLINIE DGN) Das daran gekoppelte Jod-123 emittiert mit einer Halbwertszeit von knapp 13h und einer Energie von 159 keV Gammastrahlung, welche mittels Szintillationskamera, auch Gammakamera genannt, dargestellt werden kann.

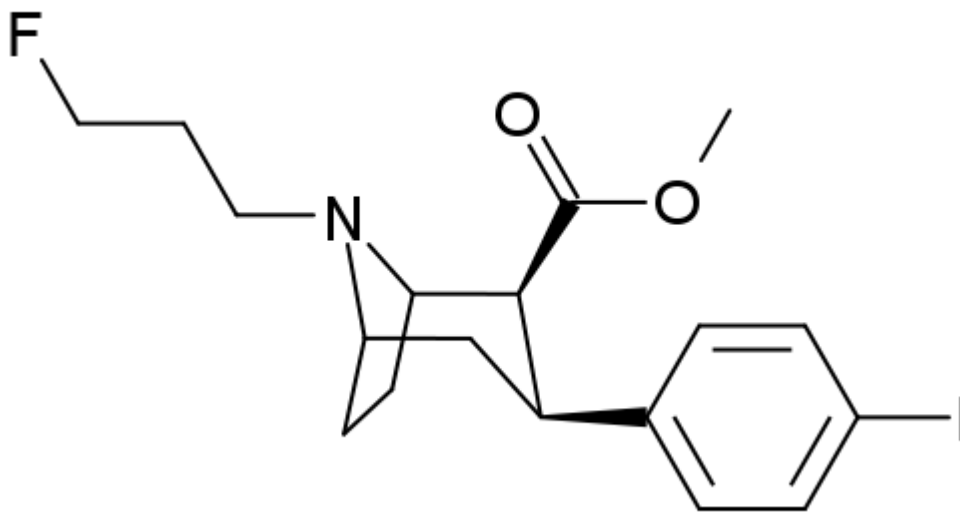


Abb. 2: Strukturformel des $[^{123}\text{I}]\text{N-}\omega\text{-fluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)nortropan}$ (MEODIPT 2008)

Diese Substanz wird dem Körper intravenös zugeführt und bindet, nachdem es sich gemäß seiner Pharmakokinetik im Organismus verteilt hat, an die präsynaptischen D2-Dopamintransporter. Gemäß älteren Studien (BOOJI et al. 1999) zeigt sich 3-6h p.i. die höchste spezifische Bindung weshalb dieser Zeitpunkt bei den vorliegenden Untersuchungen verwendet wurde. Das Radionuklid strahlt ungerichtet allseitig nach außen.

2.3.3 Strahlenexposition

Eine nuklearmedizinische Untersuchung erfordert zwingend die Inkorporation einer definierten radioaktiven Substanz seitens des Patienten. Hierbei besteht das Ziel darin, die Strahlenexposition des Patienten so gering wie möglich zu halten und trotzdem, in einer für den Patienten zumutbaren Zeit, für eine Auswertung ausreichende Datenmengen zu erheben.

Weil die Verteilung des Radionuklids abhängig von der Pharmakokinetik des Nuklids und des daran gekoppelten Pharmakons in den einzelnen Geweben unterschiedlich ist, ist auch die Strahlenexposition einzelner Gewebe und Organe ungleichmäßig. Hinzu kommt eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Gewebe und Organe gegenüber Strahlung. Um das unvermeidliche Strahlenrisiko einfacher abschätzen zu können wird daher die effektive Äquivalentdosis verwendet, welche die inhomogene Aktivitätsverteilung mit Wichtungsfaktoren berücksichtigt. Eine Tabelle findet sich im Anhang 6.

Die Risikoeffizienten der Organe werden gewichtet zusammengefasst und die effektive Strahlendosis als durchschnittliche Ganzkörperdosis angegeben. Das MIRD-Verfahren (Medical Internal Radiation Dose Committee der Society of Nuclear Medicine, USA) ermittelt Aktivitätsverteilungen der einzelnen Radiopharmazeutika und somit die einzelne Organbelastung. Die effektive Äquivalentdosis für Jod123-FP-CIT beträgt 23.5 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$. (EMA 2016)

Da bei Abspaltung des Jod123 oder durch, nach der Zubereitung verbleibendes, freies Jod123 eine Speicherung und somit eine höhere Strahlenbelastung in der Schilddrüse auftreten würde, erfolgte mindestens 20 Minuten vor Injektion des Radiopharmakons eine Blockade der Schilddrüse durch Verabreichung von ca. 30-40 Tropfen Irenat (450-600 mg Natriumperchlorat).

Durchschnittlich wurden in den Untersuchungen 185 MBq verabreicht (min. 160 bis max. 195 MBq). Dies entspricht einer effektiven Dosis von 4,35 mSv.

2.3.4 Aufnahmetechnik

Die verwendeten Aufnahmen wurden in SPECT-Technik an einer rotierenden Dreikopf-Kamera MULTISPECT der Firma Siemens angefertigt. Die Patienten wurden hierzu mit dem Kopf in einer Kopfstütze gelagert, wobei sich die Orbitomedianlinie möglichst senkrecht zur Rotationsachse der Gammakamera befand. Die Kameraautomatik passte

dabei während der Untersuchung den Messabstand der Kameraköpfe den anatomischen Gegebenheiten an. Angestrebt wurde ein Kopf-Kamera-Abstand von 20 cm. Hierbei wurden aus vielen Sichten unter äquidistanten Winkeln planare Szintigramme angefertigt und im Computer mittels eines iterativen Rekonstruktionsverfahrens ein Stapel transaxialer Schichten erstellt, welche eine Näherung der dreidimensionalen Nuklidverteilung darstellt.

Die Aufnahmen erfolgten mit Winkelschritten von 3° bei 120 Projektionen pro Sequenz und 60 Sekunden Aufnahmezeit pro Projektion. Die Gesamtdauer der Aufnahme betrug ca. 45 Minuten.

Die verwendete Datenmatrix betrug $128 \times 128 \times 128$ Pixel mit einer Kantenlänge von 2,47 mm pro Pixel und einem Voxelvolumen von 0,015 ml.

2.3.5 Aufnahme

Den Patienten wurden im Mittel 185 MBq Jod123-FP-CIT intravenös verabreicht. Studien haben für Jod123-FP-CIT eine Plateauphase 3-6 Stunden nach intravenöser Injektion gezeigt, bei welcher es vorübergehend zwischen anreichernden und abbauenden Effekten ein Gleichgewicht gibt (BOOJI et al. 1997). Die Untersuchungen wurden 4 Stunden p.i. als eine Sequenz mit den unter 2.3.4 genannten Vorgaben durchgeführt.

2.3.6 Datenverarbeitung

Die planaren Aufnahmen erfuhren eine Scatter-Korrektur mit 70%, um ungewolltes Rauschen durch Streueffekte zu minimieren. Mittels iterativer Rekonstruktion wurden anschließend Tomogramme berechnet (Butterworth filter 0,4 mit cut-off order bei 2,5). Ferner erfolgte eine zusätzliche Chang-Schwächungskorrektur um die höhere Absorption von Strahlung aus der Mitte des Gewebes zu korrigieren. Die so erzeugten Bilddaten, die einem Bildstapel mit je 30-40 Bildern in transversaler, coronaler und sagittaler Ausrichtung entsprechen, wurden für die weitere Auswertung verwendet.

2.4 Auswertung

Beschreibung der Auswertungsprogramme

2.4.1 altes Verfahren

Das bisher angewandte Verfahren wird mit der ICON-Software von Siemens® durchgeführt. Es erfordert zunächst eine möglichst exakte manuelle Reangulation. Im Anschluss wird in transversaler Schnittrichtung aus vier manuell ausgewählten, zusammenhängenden Schnitten ein Summenbild generiert, welches die Informationen aus einer Schicht von 10 mm Dicke enthält und nach Auffassung des Anwenders die Basalganglien möglichst vollständig abbildet. Auf diesem Summenbild wird durch den Anwender manuell für jede Seite jeweils eine möglichst der Kontur der Basalganglien folgende Region-of-Interest (ROI) und eine etwa halbkreisförmige Vergleichsregion okzipital definiert. Hierbei darf die Vergleichsregion nicht außerhalb des Gehirns liegen und keine Liquorräume beinhalten. Aus diesen für jede der drei ROIs errechneten „Counts pro Pixel“ werden zwei Quotienten ermittelt, welche angeben um welches Vielfache die durchschnittliche Aktivität in der jeweiligen Basalganglienregion die durchschnittliche Hintergrundaktivität aus der Vergleichsregion okzipital übersteigt. Als unauffällig gelten Quotienten über 3,0 wobei ein Quotient zwischen 2,5 und 3,0 als Grauzone einzustufen ist. Unter dem Wert 2,5 gilt der Quotient als eindeutig pathologisch.

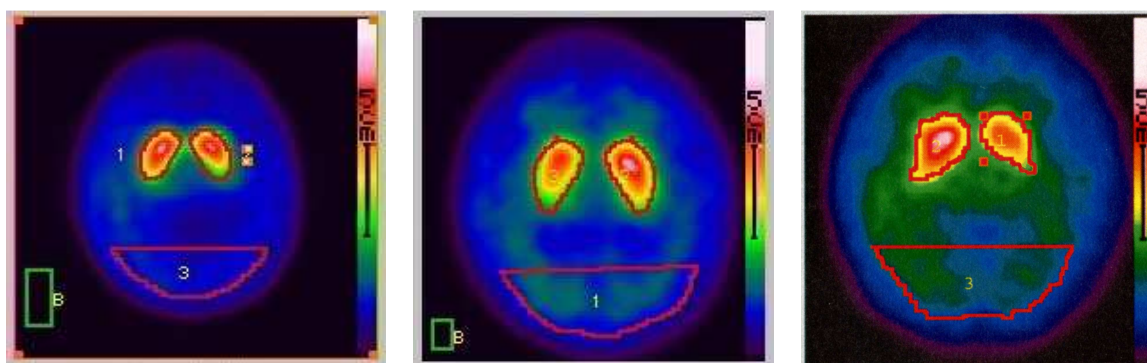


Abb.3: Links: Darstellung eines unauffälligen Befundes – Mitte: leicht verkürzte Darstellung des rechten Basalganglions – Rechts: deutlich verminderte und linksbetont verkürzte Darstellung der Basalganglien.

2.4.2 Neues Verfahren

Das neue Verfahren bestimmt die Kontur um die Basalganglien dreidimensional und erfordert nur in Ausnahmefällen (z. B. bei einem sehr niedrigen Uptake) das Eingreifen des Anwenders. Die Software generiert über die Anlage einer Isokontur, welche sich an der Aktivität der Voxel orientiert, die in der späteren Berechnung der Quotienten zu verwendenden Areale.

Dieses Programm generiert keine Summenbilder sondern arbeitet mit dem dreidimensionalen Original-Datensatz. Am Anfang kann der Anwender auch hier eine Reangulation vornehmen.

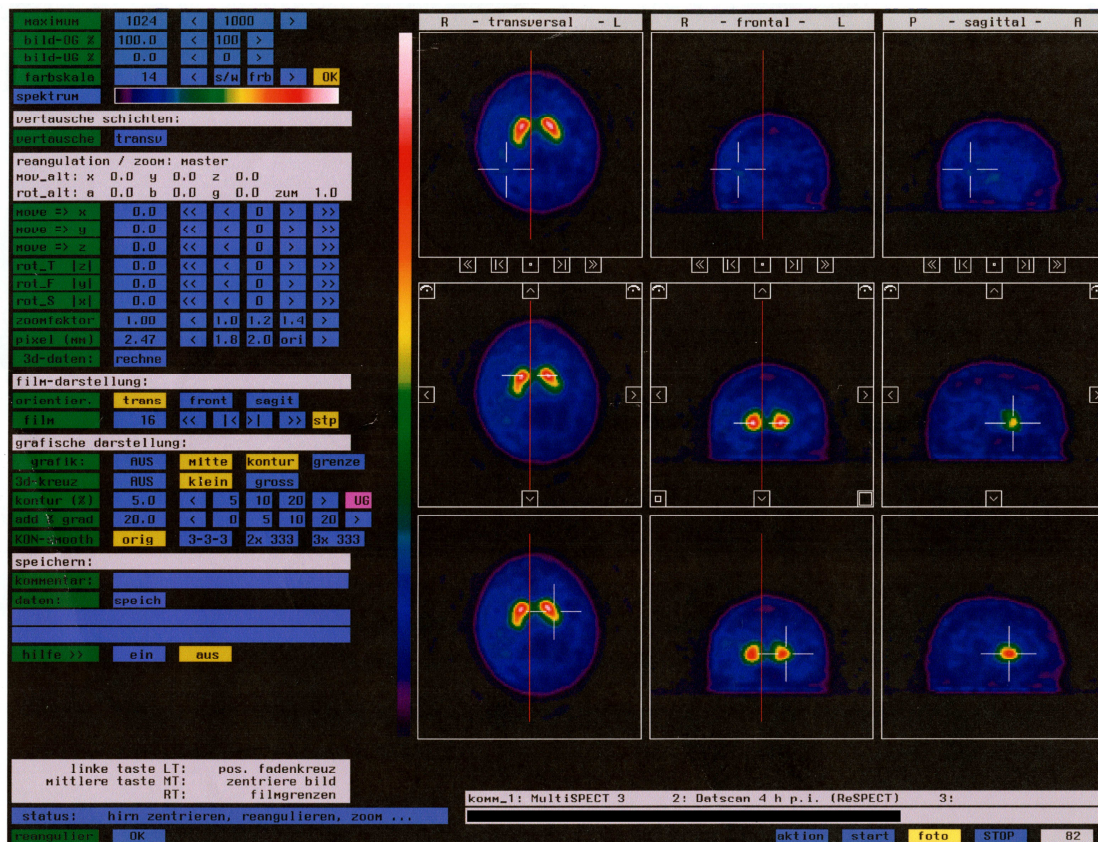


Abb.4: Die Oberfläche erlaubt die gleichzeitige Darstellung von 3 verschiedenen Schichten in der transversalen, sagittalen und coronaren Ebene, um die Reangulation in mehreren Schnitten gleichzeitig überprüfen zu können.

Im nächsten Schritt schlägt das Programm für jedes Basalganglion einen großzügigen, quaderförmigen Volumenblock vor, wobei sich diese Blöcke nicht überschneiden und der Bereich der späteren Vergleichsregion ebenfalls ausgespart bleibt. In diesen Blöcken erwartet das Programm das rechte und das linke Basalganglion.

Falls erforderlich kann der Anwender hier die Grenzen in transversaler, coronarer und sagittaler Richtung anpassen. Dies erfolgt indem der Anwender in drei vertikal zueinander stehenden Schnittbildern aus dem Datensatz der Untersuchung jeweils zwei parallele Linien neu platziert oder ihre Lage korrigiert.

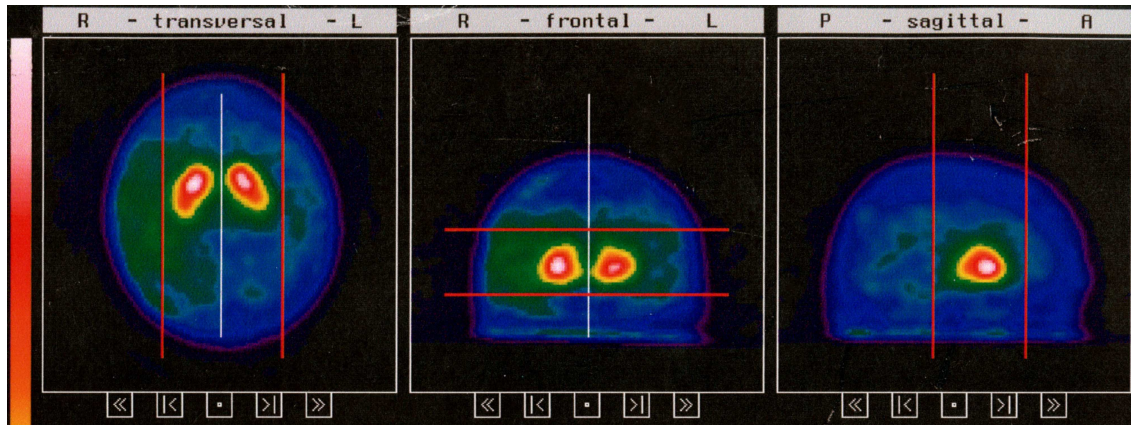


Abb.5: Darstellung der Grenzen für die Volumenblöcke in denen die Basalganglien vermutet werden in transversaler, koronarer und sagittaler Ebene.

Akzeptiert der Anwender diese grobe Vorauswahl, generiert das Programm innerhalb dieser Grenzen mittels aktivitätsorientierten Isokonturen in diesen Bereichen je ein Volume-of-Interest (VOI). Als Vergleichsregion dient ein ebenfalls mittels Isokontur generiertes VOI okzipital.

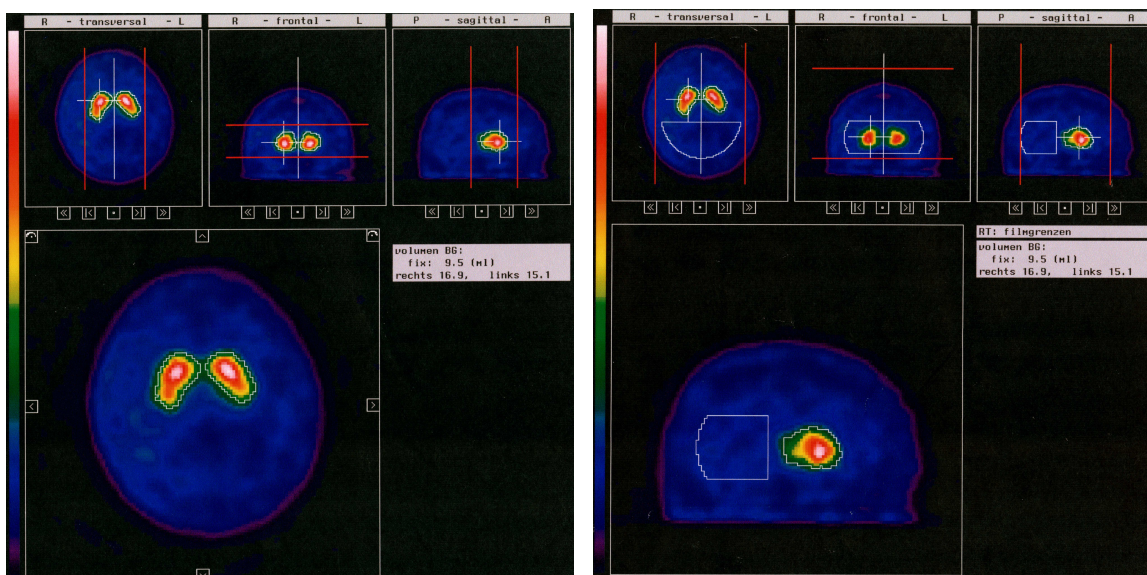


Abb.6: Darstellung der Isokonturen in drei Beispielschnittebenen, sowie einer frei wählbaren Auswahl von ROIs in einem vergrößerten Fenster.

Die der Isokontur zugrundeliegenden Kriterien und Variablen können vom Benutzer bei Bedarf variiert werden.

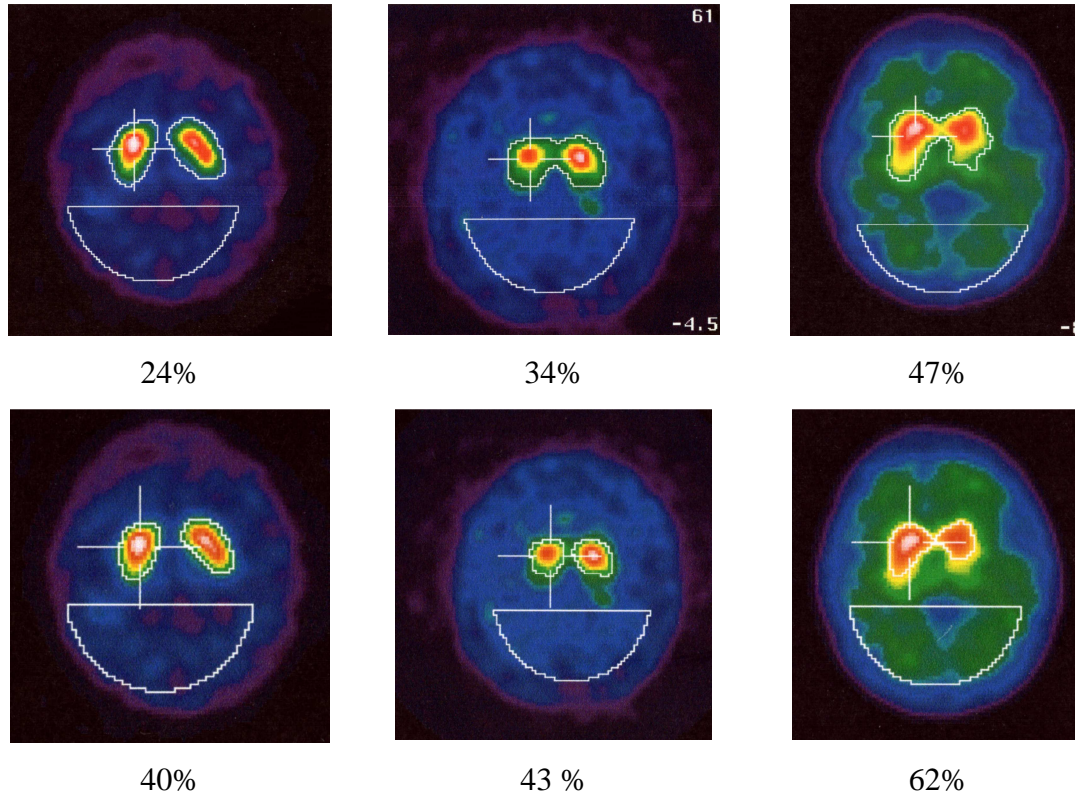


Abb. 7: Bilder von drei unterschiedlich stark erkrankten Patienten mit variierten Isokonturen für die Basalganglien. Je höher die gewählte Prozentzahl desto kleiner das von der Isokontur umschlossene Volumen.

Für die Berechnung der Quotientenpaare werden nur im Falle des Quotientenpaares mit dem Namen „BG/UG_okz“ die durchschnittlichen Counts pro Voxel des gesamten in der Isokontur erfassten Volumens verwendet und durch die durchschnittlichen Counts pro Voxel der okzipitalen Vergleichsregion geteilt, um die Quotienten zu berechnen. Hier ähnelt die Berechnung dem alten Auswertungsverfahren.

Für die anderen Quotientenpaare werden dagegen nur so viele Voxel berücksichtigt bis ein vorgegebenes Volumen erreicht ist. Mittels Literaturrecherche wurde ein durchschnittliches Volumen der Basalganglien von 9,5 ml pro Seite ermittelt (Post-mortem-Studien (LANGE 1977; BOGERTS 1985) und MRT-Studien

(IFTHIKHARUDDIN 2000; DREIFUSS 2001; SZABO´ 2003)). Dieses Volumen wurde bei dem Quotientenpaar mit dem Namen „BG/UG_100%“ zugrunde gelegt.

Um zu überprüfen ob möglicherweise kleinere oder größere Volumen als 9,5 ml eine bessere Trennschärfe bieten, berechnet das Programm Quotientenpaare für insgesamt acht verschiedene Volumina. Die Prozentangaben in den Namen der Quotienten beziehen sich auf das jeweils berücksichtigte Volumen.

Bei einer Voxelgröße von 2,47 mm Kantenlänge hat ein Voxel ein Volumen von ca. 15,1 µl. Damit wird ein Volumen von 9,5 ml aus insgesamt 630 Voxeln gebildet. Für den BG/UG_10% Wert werden nur 63 Voxel, entsprechend einem Volumen von 0,95 ml berücksichtigt. Die weiteren Quotienten verwenden Voxelanzahlen entsprechend den folgenden Werten:

Name des Quotienten	Voxelanzahl	Volumen
BG/UG_10%	63 Voxel	0,95 ml
BG/UG_25%	158 Voxel	2,38 ml
BG/UG_50%	315 Voxel	4,75 ml
BG/UG_75%	473 Voxel	7,13 ml
BG/UG_100%	630 Voxel	9,5 ml
BG/UG_120%	757 Voxel	11,4 ml
BG/UG_150%	946 Voxel	14,25 ml
BG/UG_200%	1261 Voxel	19 ml

Sollte das in der VOI vorgegebene Volumen zu klein sein werden alle in der Isokontur liegenden Voxel aufsummiert und dieser Wert für die weiteren Rechenschritte verwendet. Zur Kontrolle wird das von den Isokonturen eingeschlossene Volumen nach rechtem und linkem Basalganglion aufgeschlüsselt angezeigt.

Im Programm werden alle in der Isokontur einer Seite erfassten Voxel zunächst in absteigender Reihenfolge nach ihrer Countzahl sortiert, wobei die einzelnen Voxel theoretisch beliebig in der VOI verteilt sein können. Im Anschluss werden die counts der Voxel, beginnend mit der höchsten Intensität, aufaddiert bis das Volumen der

berücksichtigten Voxel das vorgegebene Gesamtvolumen erreicht hat, im Fall des BG/UG_100%-Wertes also 9,5 ml.

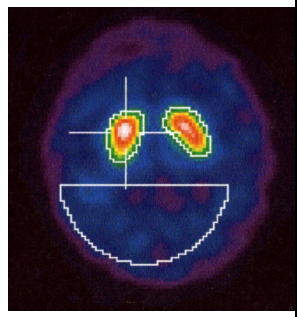
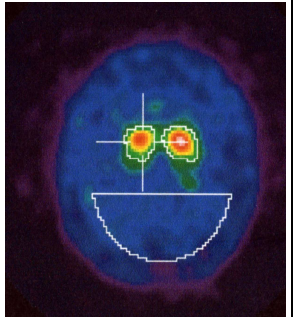
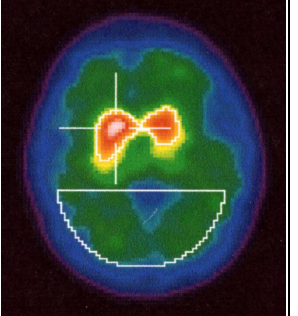
Für die Berechnung der counts pro Voxel werden bei den Quotientenpaaren BG/UG_10% bis einschließlich BG/UG_100% die tatsächlich verwendete Voxelanzahl benutzt. Bei der Berechnung der Quotientenpaare BG/UG_120%, BG/UG_150% und BG/UG_200% werden die counts pro Voxel allerdings nicht auf eine entsprechend höhere Voxelanzahl bezogen, sondern die Voxelzahl des BG/UG_100%-Wertes als Divisor beibehalten. Es wird davon ausgegangen, dass sich die gemessene Aktivität aus dem kleineren, anatomischen Volumen entspringen muss, sich aber in ein größeres Volumen projiziert, da radioaktive Strahlung, genau wie Licht, gleichmäßig in alle Richtungen abgegeben wird, jedoch nicht mit Linsen fokussiert werden kann. Eine genauere Erläuterung findet sich in der Diskussion auf Seite 44f.

Der für die Quotientenbildung notwendige Divisor, also der Wert der Hintergrund- oder Vergleichsregion, wird berechnet, indem der durchschnittliche counts pro Voxel-Wert der okzipitalen Vergleichsregion ermittelt wird.

Beispiel-Rechnung für einen der Quotienten BG_100%:

$$\frac{\left(\frac{\text{Summe der Counts der 630 Voxel mit der höchsten Countzahl}}{630} \right)}{\left(\frac{\text{Summe aller Counts aller Voxel aus der Hintergrundregion}}{\text{Anzahl der Voxel in der Hintergrundregion}} \right)} = \text{BG/UG}_{100\%}$$

Bedingt durch die unterschiedliche Anzahl der berücksichtigten Voxel verändert sich der ermittelte Quotient:

						
	rechts	links	rechts	links	rechts	links
BG/UG_10%	7,98	7,93	4,23	4,95	2,86	2,90
BG/UG_25%	7,06	7,26	3,83	4,51	2,71	2,66
BG/UG_50%	6,10	6,50	3,46	4,05	2,55	2,45
BG/UG_75%	5,47	5,96	3,22	3,74	2,44	2,30
BG/UG_100%	4,99	5,51	3,03	3,50	2,34	2,19
BG/UG_120%	5,43	6,07	3,29	3,82	2,53	2,34
BG/UG_150%	5,99	6,78	3,64	4,24	2,79	2,54
BG/UG_200%	6,71	7,71	4,15	4,84	3,16	2,81
BG/UG_okz	3,84	3,89	2,55	2,72	1,95	1,92

2.5 Auswahl der Patienten

Eine Textrecherche ergab die Identität aller Patienten, welche im vorgenannten Zeitraum in der Abteilung eine DaTSCAN-Untersuchung zum Nachweis oder Ausschluss eines M. Parkinson bekommen hatten. Eine Durchsicht der Patientenakten nach Ausschlusskriterien würde zu diesem Zeitpunkt zur Kenntnis des ursprünglichen Untersuchungsergebnisses geführt haben. Um eine Beeinflussung bei der Auswertung durch Kenntnisnahme der alten Untersuchungsergebnisse zu vermeiden, wurden zunächst alle verfügbaren Datensätze aus dem Altarchiv geladen. Die Archivaufnahmen dieser Patienten wurden im Anschluss alphabetisch nach Nachname sortiert, einzeln in das Programm geladen und mit dem neuen Verfahren ausgewertet. Von jedem durchgeführten Auswertungsvorgang wurde ein Datenblatt mit allen Messwerten erstellt.

Erst nach durchgeführter Auswertung wurden die Abschlussberichte der Patienten nach den unter 2.1 aufgeführten Ausschlusskriterien durchsucht. Ferner wurde die getroffene Diagnose, wie unter 2.1 beschrieben, unter Zuhilfenahme eines Fragebogens oder mittels Aktenrecherche überprüft. Auswertungen von Patienten mit Ausschlusskriterien wurden verworfen. Die verbleibenden Patienten wurden in die tatsächliche Auswertung einbezogen.

2.6 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit dem Programm „R“, Version 3.2.5 durchgeführt.

Wie bereits unter 2.1 erläutert wurde die Altersverteilung in den beiden Gruppen mittels Kruskal-Wallis-T-Test und t-Test für unabhängige Stichproben verglichen und eine Varianzanalyse mittels Levene-Test vorgeschaltet. Außerdem wurde die Verteilung graphisch überprüft. (siehe Anhang 5)

Im Alter unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht voneinander. (Welch Two Sample t-test: $t = 0.34606$, $df = 52.42$, $p\text{-value} = 0.7307$, Kruskal-Wallis-Test $\chi^2 = 0.09035$, $df = 1$, $p\text{-value} = 0.7637$)

In der Gruppe der nicht an einem Parkinson-Syndrom erkrankten Patienten erfolgte eine weitere Aufteilung der Patienten in die Gruppe der Männer und der Frauen. Anschließend erfolgte ebenfalls eine Überprüfung der Altersverteilung zwischen den beiden geschlechtergetrennten Gruppen mittels Kruskal-Wallis Test und Welch Two Sample t-test (Verfahren ohne Varianzhomogenitätsannahme).

Für die Vergleiche der Quotienten zwischen den geschlechtergetrennten und altersgetrennten Gruppen wurde ein Durchschnittswert der Quotienten berechnet und für die weiteren Analysen verwendet. Anschließend erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben nach Welch ohne Varianzhomogenitätsannahme eine geschlechtergetrennte Analyse der Durchschnittsmesswerte für alle berechneten Quotienten, sowie für das in den VOI erfasste Volumen.

Anschließend erfolgte eine Einteilung der Patienten auf drei Altersgruppen. Die Analyse der berechneten Quotienten erfolgte mittels ANOVA und t-Test nach Welch.

Es wurde immer ungerichtet (zweiseitig) auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ getestet.

2.7 Variablen

Übersicht verwendeter Abkürzungen und Parameter:

<u>Parameter</u>	<u>Beschreibung</u>
PS	Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit
kPS	kein Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit
ROI	Region-of-Interest
VOI	Volume-of-Interest
BG	Counts pro Pixel in der BG-ROI
BG/okz	Quotient aus den Counts pro Pixel der BG-ROI und der okzipital gelegenen Vergleichs-ROI
BG/UG_okz	Quotient aus den durchschnittlichen Counts pro Voxel des gesamten BG-Volumens und den durchschnittlichen Counts pro Voxel in der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_10%	Quotient aus Voxeln entsprechend 0,95 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 0,95 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_25%	Quotient aus Voxeln entsprechend 2,375 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 2,375 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion

BG/UG_50%	Quotient aus Voxeln entsprechend 4,75 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 4,75 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_75%	Quotient aus Voxeln entsprechend 7,125 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 7,125 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_100%	Quotient aus Voxeln entsprechend 9,5 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 9,5 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_120%	Quotient aus Voxeln entsprechend 11,4 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 9,5 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_150%	Quotient aus Voxeln entsprechend 14,25 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 9,5 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion
BG/UG_200%	Quotient aus Voxeln entsprechend 19 ml Volumen und den durchschnittlichen Counts für 9,5 ml Volumen aus der okzipitalen Vergleichsregion

3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dargestellt und die Ermittlung der Grenzwerte für das neue Verfahren beschrieben.

3.1 Hauptfragestellung

3.1.1 Sensitivität und Spezifität der alten Auswertungsmethode

Anhand der unter 2.2 erläuterten Gruppeneinteilung wurde ermittelt, mit welcher Sensitivität und Spezifität die Untersuchung nach den bisher angewendeten Kriterien arbeitet.

Ein Score von 3,0 oder höher für beide Basalganglien wird als unauffällig gewertet. Ein Score zwischen 3,0 und 2,5 gilt als auffällig, aber nicht als sichere Diagnose (Graubereich). Ein Score unter 2,5 gilt als pathologisch.

Berücksichtigt man eine von den Patienten oder dem behandelnden Arzt angegebene Seitendominanz der Symptomatik (sofern vorhanden) und bewertet nicht automatisch den geringeren Quotienten sondern bei rechtsdominanter Symptomatik den linken Quotienten, bei linksdominanter Symptomatik den rechten Quotienten, und nur bei fehlender oder unbekannter Seitendominanz der Symptome den kleineren Quotienten, erhält man folgende Tabelle:

	BG/okz >3,0	BG/okz <3,0 und BG/okz <2,5	BG/okz < 2,5	Summe
PS	7	6	36	49
kPS	24	2	0	26
Summe	31	8	36	75

PS= Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit nachweisbar;
kPS = kein Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit nachweisbar;
BG/okz = Quotient aus den durchschnittlichen Counts pro Pixel des berücksichtigten Basalganglions zu den Counts pro Pixel der Vergleichsregion okzipital.

Hieraus ergeben sich für den Grenzwert 3,0 eine Sensitivität von 0,86 und eine Spezifität von 0,92. Eine korrekte Zuordnung der Patienten zu ihren jeweiligen Gruppen erfolgt in 88% der Fälle. Für den Grenzwert 2,5 ergeben sich eine Sensitivität von 0,74 und eine Spezifität von 1,0. Die korrekte Zuordnung der Patienten zu ihren jeweiligen Gruppen erfolgt in 82% der Fälle.

Wird der Graubereich berücksichtigt, kommt es zu einer Sensitivität von 0,86 und einer Spezifität von 1,0. Allerdings werden in diesem Fall 8 Patienten nicht zugeordnet, die Untersuchung liefert in knapp 11% keine Aussage. Eine korrekte Zuordnung erfolgt bei den übrigen 67 Patienten in 90% der Fälle.

Verwendeter Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Falsch zugeordnete Patienten	korrekt zugeordnete Patienten
3,0	0,86	0,92	0,78	9	66 von 75 (88%)
2,5	0,73	1,0	0,73	13	62 von 75 (82%)
mit Graubereich zwischen 3,0 und 2,5	0,84	1,0	0,84	7 (8 ohne Zuordnung)	60 von 67 (90%) (60 von 75 (80%))

Achtet man in der Auswertung nicht auf eine mögliche Seitendominanz der Symptomatik sondern lediglich darauf, ob beide Quotienten oberhalb des Grenzwertes bleiben oder zumindest einer der Quotienten den Grenzwert unterschreitet, ändert sich der in dieser Auswertung berücksichtigte Quotient in 11 Fällen. Nur in einem dieser Fälle führt dies aber auch zu einer Zuordnung des Patienten in eine andere Gruppe. Dieser Patient zeigt unter Berücksichtigung der Seitendominanz einen Quotienten mit einem Wert oberhalb 3,0 und wird damit als unauffällig gewertet. Der Quotient der kleineren Seite zeigt hingegen einen Wert knapp unterhalb der 3,0 und muss deshalb bei Verwendung des Grenzwertes 3,0 als auffällig gewertet werden, bzw. fällt in den Graubereich.

Somit entsteht eine geringfügig andere Verteilung:

	Beide BG/okz > 3,0	Mind 1 BG/okz <3,0, kein BG/okz < 2,5	Mind 1 BG/okz < 2,5	Summe
PS	6	7	36	49
kPS	24	2	0	26
Summe	30	9	36	75

PS= Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit nachweisbar;
kPS = kein Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit nachweisbar;
BG/okz = Quotient aus den durchschnittlichen Counts pro Pixel des berücksichtigten Basalganglions zu den Counts pro Pixel der Vergleichsregion okzipital.

Hieraus ergibt sich für den Grenzwert 3,0 eine Sensitivität von 0,88 und eine Spezifität von 0,92. Eine korrekte Zuordnung der Patienten zu ihren jeweiligen Gruppen erfolgt für den Grenzwert 3,0 in 89% der Fälle. Für den Grenzwert 2,5 ändert sich nichts.

Wird erneut der Graubereich berücksichtigt kommt man auf eine Sensitivität von 0,86 und eine Spezifität von 1,0, kann aber bei 9 Patienten im Graubereich keine Einteilung vornehmen, sodass die Untersuchung in 12% der Fälle keine Aussage trifft. Für die übrigen 66 Patienten ist die Zuordnung zu ihren jeweiligen Gruppen zu 90% korrekt.

Verwendeter Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index	Falsch zugeordnete Patienten	korrekt zugeordnete Patienten
3,0	0,88	0,92	0,80	9	67 von 75 (89%)
2,5	0,73	1,0	0,73	13	62 von 75 (82%)
mit Graubereich zwischen 3,0 und 2,5	0,86	1,0	0,86	6 (9 ohne Zuordnung)	60 von 66 (90%) (60 von 75 (80%))

Bei der Bewertung der Scans wurden nicht nur die ermittelten Quotienten sondern auch morphologische Kriterien wie eine visuelle einseitige oder beidseitige Verkürzung der Basalganglien in Korrelation mit dominierender Symptomatik der entsprechenden Körperseite berücksichtigt. Stand die visuelle Begutachtung der Aufnahmen im Gegensatz zu den Quotienten, veranlasste dies die befundenden Ärzte eine Relativierung der Quantifizierung vorzunehmen und in der Diagnose die genannten morphologischen Kriterien zu berücksichtigen.

Im Ergebnis wurde in 4 Fällen trotz eines Quantifizierungsergebnisses oberhalb der 3,0 in der Untersuchungsbeurteilung wegen morphologischer Auffälligkeiten der Verdacht auf ein Parkinson-Syndrom geäußert. Scans mit erniedrigten Quotienten wurden dagegen in keinem der Fälle als unauffällig eingestuft.

Unter Berücksichtigung der visuellen Beurteilung durch die Ärzte der Abteilung für Nuklearmedizin ergaben sich folgende Zahlen:

	PS klinisch bestätigt	Klinisch kein PS bestätigt
Verdacht auf PS	47	0
Kein Verdacht auf PS	2	26
	49	26

PS= Parkinson-Syndrom mit präsynaptisch dopaminergem Defizit

Hieraus ergeben sich bei zusätzlicher Berücksichtigung der visuellen Kriterien eine Sensitivität von 0,96 und eine Spezifität von 1,0. Eine korrekte Zuordnung zu den Gruppen wurde in 97% der Fälle erreicht.

Zusammengefasst ergeben sich für die alte Methode unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Grenzwerte und Kriterien folgende Werte:

Verwendete Kriterien	Sensitivität	Spezifität	Falsch / nicht zugeordnete Patienten	Korrekt zugeordnete Patienten
Grenzwert 3,0 mit Seitendominanz	0,86	0,92	9 / 0	66 von 75 (88%)
Grenzwert 3,0 ohne Seitendominanz	0,88	0,92	8 / 0	67 von 75 (89%)
Grenzwert 2,5 mit Seitendominanz	0,74	1,0	13 / 0	62 von 75 (82%)
Grenzwert 2,5 ohne Seitendominanz	0,73	1,0	13 / 0	62 von 75 (82%)
Graubereich zwischen 3,0 und 2,5 mit Seitendominanz	0,86	1,0	7 / 8	60 von 67 (90%) (60 von 75 (80%))
Graubereich zwischen 3,0 und 2,5 ohne Seitendominanz	0,86	1,0	6 / 9	60 von 66 (90%) (60 von 75 (80%))
Berücksichtigung der visuellen Beurteilung	0,96	1,0	2 / 0	73 von 75 (97%)

3.1.2 Sensitivität und Spezifität der neuen Methode

Das neue Programm liefert, wie bereits unter 2.4.2 erläutert, nicht nur einen einzigen Quotienten sondern 9 Sets von Quotienten deren Auswertung im Folgenden beschrieben wird. Dabei wird für jedes Quotientenset der Grenzwert mit dem besten Differenzierungspotential ermittelt.

Da für die Ermittlung des Grenzwertes nur ein Wert des Quotientenpaares verwendet werden soll, wird zuerst der kleinere Wert benutzt. Anschließend erfolgt eine Auswertung unter der Berücksichtigung einer bekannten Seitendominanz, wobei wieder bei dominierender rechtsseitiger Symptomatik der Wert für die linke Seite, bei linksführender Symptomatik der Wert der rechten Seite verwendet wird. Ist keine Seitendominanz dokumentiert oder ist die Symptomatik als seitengleich vermerkt wird weiterhin der kleinere Wert verwendet.

Um den optimalen Grenzwert für die jeweiligen Quotienten zu bestimmen wird der Youden-Index verwendet. Er besteht aus der Summe von Sensitivität und Spezifität-1. Theoretisch sind für den Youden-Index Werte zwischen +1 und -1 denkbar. Je näher das Ergebnis an +1 liegt desto korrekter trennt der vorliegende Grenzwert die Testgruppen. Werte unter 0 weisen auf einen nicht funktionierenden Test hin.

Zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität für die verschiedenen Cutoff-Werte wurde das Computerprogramm „R“ verwendet. Sensitivität, Spezifität und Youden-Index wurden in 0,05 Schritten für alle Werte zwischen dem kleinsten und dem größten gemessenen Quotienten bestimmt.

In der folgenden Tabelle sind für die einzelnen Quotientensets die Cutoff-Werte mit dem jeweils höchsten Youden-Index aufgelistet. Haben mehrere aufeinanderfolgende Cutoff-Werte den gleichen Youden-Index werden der niedrigste und der höchste Wert der Gruppe aufgelistet.

Auswertung mit jeweils kleinerem Basalganglion:

Quotientenset	Cutoff-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
BG/UG_okz	3,00 - 3,10	0,80	1,0	0,80
BG/UG_10%	5,05 - 5,15	0,80	0,92	0,72
BG/UG_25%	4,45	0,76	1,0	0,76
BG/UG_50%	3,95 - 4,10	0,76	1,0	0,76
BG/UG_75%	3,60 - 3,90	0,76	1,0	0,76
BG/UG_100%	3,40 - 3,70	0,76	1,0	0,76
BG/UG_120%	3,80 - 4,05	0,76	1,0	0,76
BG/UG_150%	4,55	0,78	1,0	0,78
BG/UG_200%	4,80 - 4,90	0,76	1,0	0,76
	5,25	0,80	0,96	0,76

Für die oben genannten Cutoff-Werte ergeben sich für die untersuchten Patienten folgende Gesamtwahrscheinlichkeiten für eine richtige Zuordnung:

Auswertung mit jeweils kleinerem Basalganglion:

Quotientenset	Cutoff-Wert	Parkinson-Syndrom korrekt erkannt (max. 49)	Parkinson-Syndrom korrekt ausgeschlossen (max. 26)	Patienten insgesamt korrekt zugeordnet (max. 75)
BG/UG_okz	3,00 - 3,10	39 (80%)	26 (100%)	65 (87%)
BG/UG_10%	5,05 - 5,15	39 (80%)	24 (92%)	63 (84%)
BG/UG_25%	4,45	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_50%	4,00 - 4,10	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_75%	3,60 - 3,90	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_100%	3,40 - 3,70	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_120%	3,80 - 4,05	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_150%	4,55	38 (78%)	26 (100%)	64 (85%)
BG/UG_200%	4,80 - 4,90	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
	5,25	39 (80%)	25 (96%)	64 (85%)

Wird die Seitendominanz berücksichtigt, muss bei einigen Patienten ein anderer Wert aus dem Quotientenpaar verwendet werden. Je nach gewähltem Grenzwert könnte dies, wie bei der manuellen Auswertung, Sensitivität und Spezifität beeinflussen.

Quotientenset	Anzahl geänderter Werte bei kranken Patienten von 49	Anzahl geänderter Werte bei gesunden Patienten von 26	Summe von 75
BG/UG_okz	11	6	17
BG/UG_10%	5	5	10
BG/UG_25%	4	5	9
BG/UG_50%	6	6	12
BG/UG_75%	5	7	12
BG/UG_100%	6	8	14
BG/UG_120%	6	7	13
BG/UG_150%	6	6	12
BG/UG_200%	6	6	12

Tatsächlich kommt es nur bei den Quotientensets BG/UG_okz, BG/UG_10%, BG/UG_150% und BG/UG_200% dazu, dass sich ein Wert in der Nähe der ermittelten Grenzwerte ändert und somit bei der Ermittlung der optimalen Grenzwerte geringfügig veränderte Werte für Sensitivität und Spezifität berücksichtigt werden müssen.

Auswertung mit Berücksichtigung der Seitendominanz, Änderung in Klammern:

Quotientenset	Cutoff-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
BG/UG_okz	3,10	0,78 (-0,02)	1,0	0,78 (-0,02)
BG/UG_10%	4,95 - 5,15	0,78 (-0,02)	0,92	0,70 (-0,02)
BG/UG_25%	4,45	0,76	1,0	0,76
BG/UG_50%	3,95 - 4,10	0,76	1,0	0,76
BG/UG_75%	3,60 - 3,90	0,76	1,0	0,76
BG/UG_100%	3,40 - 3,70	0,76	1,0	0,76
BG/UG_120%	3,80 - 4,05	0,76	1,0	0,76
BG/UG_150%	4,45 - 4,55	0,76 (-0,02)	1,0	0,76 (-0,02)
BG/UG_200%	4,80 - 4,90	0,74 (-0,02)	1,0	0,74 (-0,02)
	5,25	0,78 (-0,02)	0,96	0,74 (-0,02)

Für die oben genannten Cutoff-Werte ergeben sich für die untersuchten Patienten folgende, leicht veränderte Gesamtwahrscheinlichkeiten für eine richtige Zuordnung:

Auswertung mit Berücksichtigung der Seitendominanz, Änderung in Klammern:

Quotientenset	Cutoff-Wert	Parkinson-Syndrom korrekt erkannt (max. 49)	Parkinson-Syndrom korrekt ausgeschlossen (max. 26)	Patienten insgesamt korrekt zugeordnet (max. 75)
BG/UG_okz	3,10	38 (78%) (-1)	26 (100%)	64 (85%) (-1)
BG/UG_10%	4,95 - 5,15	38 (78%) (-1)	24 (92%)	62 (83%) (-1)
BG/UG_25%	4,45	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_50%	3,95 - 4,10	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_75%	3,60 - 3,90	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_100%	3,40 - 3,70	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_120%	3,80 - 4,05	37 (76%)	26 (100%)	63 (84%)
BG/UG_150%	4,45 - 4,55	37 (76%) (-1)	26 (100%)	63 (84%) (-1)
BG/UG_200%	4,80 - 4,90	36 (74%) (-1)	26 (100%)	62 (83%) (-1)
	5,25	38 (78%) (-1)	25 (96%)	63 (84%) (-1)

Außerdem wurde geprüft ob die Sensitivität und Spezifität durch Verwendung eines Graubereiches deutlich verbessert werden kann. Gleichzeitig sollen hierdurch nicht mehr als ca. 10% der Patienten in den Graubereich fallen und nicht mehr einer der Gruppen zugeordnet werden können.

Führt man einen Graubereich ein und wählt die Grenzwerte so, dass die Sensitivität und Spezifität bei 100% liegen ergeben sich folgende Werte:

Auswertung mit jeweils kleinerem Basalganglion:

Quotientenset	Graubereich	Keine Zuordnung erfolgt bei x von 75	Patienten insgesamt korrekt zugeordnet (max. 75)
BG/UG_okz	3,1 - 4,1	25	50 (67%)
BG/UG_10%	4,75 - 7,55	34	41 (55%)
BG/UG_25%	4,55 - 6,7	30	45 (60%)
BG/UG_50%	4,1 - 5,9	28	47 (63%)
BG/UG_75%	3,9 - 5,45	28	47 (63%)
BG/UG_100%	3,7 - 5,1	29	46 (61%)
BG/UG_120%	4,05 - 5,6	29	46 (61%)
BG/UG_150%	4,3 - 6,3	33	42 (56%)
BG/UG_200%	4,9 - 7,2	26	49 (65%)

Auswertung mit Berücksichtigung der Seitendominanz , Änderung in Klammern:

Quotientenset	Graubereich	Keine Zuordnung erfolgt bei x von 75	Patienten insgesamt korrekt zugeordnet (max. 75)
BG/UG_okz	3,1 - 4,1	26 (+1)	49 (65%) (-1)
BG/UG_10%	4,75 - 7,55	34	41 (55%)
BG/UG_25%	4,45 - 6,7	29 (-1)	46 (61%) (+1)
BG/UG_50%	4,1 - 5,9	27 (-1)	48 (64%) (+1)
BG/UG_75%	3,9 - 5,45	27 (-1)	48 (64%) (+1)
BG/UG_100%	3,7 - 5,1	29	46 (61%)
BG/UG_120%	4,05 - 5,6	28 (-1)	47 (63%) (+1)
BG/UG_150%	4,3 - 6,3	33	42 (56%)
BG/UG_200%	4,9 - 7,25	27 (+1)	48 (64%) (-1)

Wird die Größe der Graubereiche so gewählt, dass einerseits nicht mehr als rund 10% der Patienten hierdurch nicht zugeordnet werden können, gleichzeitig Sensitivität und Spezifität aber möglichst hoch bleiben, zeigen für die einzelnen Quotientensets folgende Grenzwerte die besten Ergebnisse:

mit Berücksichtigung des kleineren Basalganglions:

Quotientenset	Graubereich	Sensitivität	Spezifität	nicht zugeordnete Patienten	Anzahl (in %) der korrekt zugeordneten Patienten ohne / mit Drop-outs
BG/UG_okz	3,25 - 3,05	0,85	1,0	6	62 von 69 (90%) / 62 von 75 (82%)
BG/UG_10%	4,75 - 5,1	0,77	1,0	7	58 von 68 (85%) / 58 von 75 (77%)
BG/UG_25%	4,9 - 4,45	0,79	1,0	7	58 von 68 (85%) / 58 von 75 (77%)
BG/UG_50%	4,4 - 4,1	0,79	1,0	5	60 von 70 (86%) / 60 von 75 (80%)
BG/UG_75%	4,1 - 3,9	0,80	1,0	5	60 von 70 (86%) / 60 von 75 (80%)
BG/UG_100%	3,9 - 3,7	0,82	1,0	6	59 von 69 (86%) / 59 von 75 (79%)
BG/UG_120%	4,3 - 4,05	0,80	1,0	6	60 von 69 (87%) / 60 von 75 (80%)
BG/UG_150%	4,55 - 4,9	0,81	1,0	6	60 von 69 (87%) / 60 von 75 (80%)
BG/UG_200%	4,9 - 5,4	0,80	1,0	7	59 von 68 (87%) / 59 von 75 (79%)

mit Berücksichtigung der Seitendominanz, Änderung in Klammern:

Quotientenset	Graubereich	Sensitivität	Spezifität	nicht zugeordnete Patienten	Anzahl (in %) der korrekt zugeordneten Patienten ohne / mit Drop-outs
BG/UG_okz	3,3 - 3,05	0,85	1,0	7 (+1)	61 von 68 (90%) / 61 von 75 (81%)
BG/UG_10%	5,1 - 4,75	0,76 (-0,01)	1,0	6 (-1)	58 von 69 (84%) / 58 von 75 (77%)
BG/UG_25%	4,9 - 4,45	0,79	1,0	7	58 von 68 (85%) / 58 von 75 (77%)
BG/UG_50%	4,45 - 4,1	0,79	1,0	6 (+1)	59 von 69 (86%) / 59 von 75 (79%)
BG/UG_75%	4,1 - 3,9	0,79 (-0,01)	1,0	5	60 von 70 (86%) / 60 von 75 (80%)
BG/UG_100%	3,8 - 3,7	0,79 (-0,03)	1,0	6	59 von 69 (86%) / 59 von 75 (79%)
BG/UG_120%	4,45 - 4,05	0,79 (-0,01)	1,0	8 (+2)	57 von 67 (85%)/ 57 von 75 (76%)
BG/UG_150%	4,95 - 4,55	0,80 (0,01)	1,0	8 (+2)	58 von 67 (87%)/ 58 von 75 (77%)
BG/UG_200%	5,45 - 4,9	0,78 (-0,02)	1,0	7	58 von 68 (85%)/ 58 von 75 (77%)

3.2 Nebenfragestellung

Das Kollektiv der nicht an einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom erkrankten Patienten wurde auf alters- oder geschlechtsabhängige Veränderungen der Basalganglienwerte untersucht.

Dazu erfolgte zum einen eine Unterteilung nach Männern und Frauen, zum anderen eine Unterteilung in die Gruppen „Alter 64 oder jünger“, „Alter zwischen 65 und 74“ und „Alter 75 oder älter“.

Die Untersuchungen erfolgten sowohl für die Werte der manuellen Auswertung als auch für die Quotienten des neuen Verfahrens, wobei für die Berechnungen der Durchschnittswert der Quotienten jedes Patienten verwendet wurde.

Zunächst wurden die nach Geschlecht getrennten Gruppen auf Altershomogenität überprüft. Die Gruppe der Männer umfasste 14 Patienten (Durchschnittsalter 64,4 Jahre, Standardabweichung 12,5), die Gruppe der Frauen 12 Patientinnen (Durchschnittsalter 67,2 Jahre, Standardabweichung 11,0). Mittels Levene-Test wurde die Homogenität der Varianzen in den beiden Gruppen überprüft, hier ergab sich kein Nachweis einer unterschiedlichen Varianz. Anschließend erfolgte die Überprüfung der Gruppen mittels Welch-Two-Sample-T-Test (Welch Two Sample t-test $t = 0.57548$, $df = 23.967$, $p\text{-value} = 0.5703$), der keinen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung der beiden Gruppen nahe legt.

Nun wurden die Durchschnittswerte der Variablen BG/UG, BG/UG_okz, BG/UG_10%, BG/UG_25%, BG/UG_50%, BG/UG_75%, BG/UG_100%, BG/UG_120%, BG/UG_150% und BG/UG_200% mittels Welch-Two-Sample-T-Test zweiseitig auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern untersucht. Hier konnte für keine der Variablen ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen nachgewiesen werden. Daher wurde für die anschließende Untersuchung nach Altersgruppen auf eine Geschlechtertrennung verzichtet.

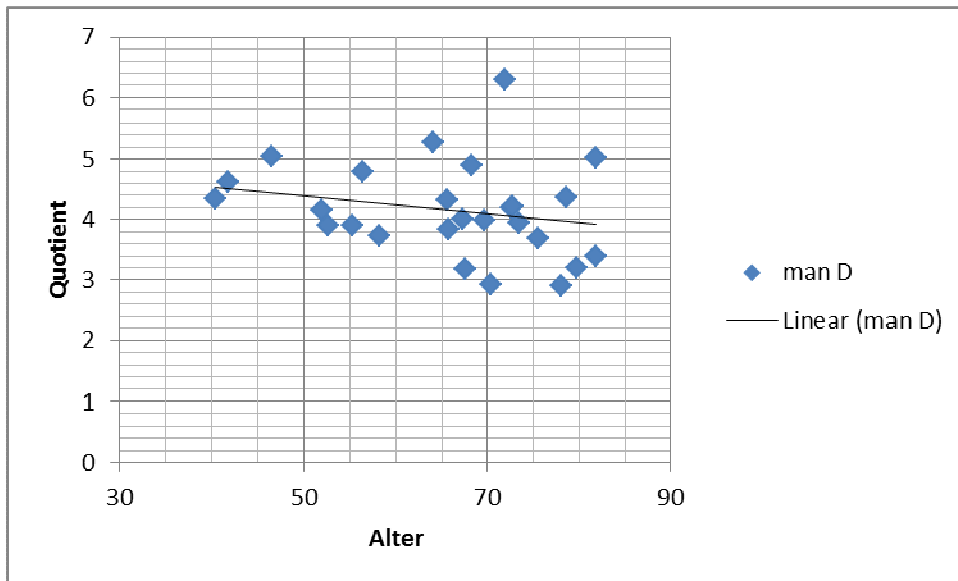


Abb.8: Graphische Darstellung der mit dem manuellen Verfahren ermittelten durchschnittlichen Quotienten bei Patienten ohne Nachweis einer neurodegenerativen Erkrankung in Abhängigkeit des Alters ohne Berücksichtigung des Geschlechts.

Regressionsgerade $f(x) = -0,015x + 5,155$

Die Trendlinie deutet einen Rückgang des durchschnittlichen Quotienten von etwa 0,15 pro Dekade an. Nach Alter sortiert finden sich in der Gruppe „bis 59 Jahre“ 8 Personen, in der Gruppe „60 bis 74 Jahre“ 12 Personen und in der Gruppe „75 Jahre und älter“ 6 Personen. Die Unterteilung der Patienten nach Alter ergibt für die manuelle Auswertung im Durchschnitt geringere Werte der Quotienten mit zunehmendem Alter.

Altersgruppe	Mittelwert	Standardabweichung
bis 59 Jahre	4,42	0,54
60 - 74Jahre	4,16	0,88
ab 75 Jahre	3,76	0,80

Eine ANOVA-Analyse ergab, dass der Unterschied zwischen den Gruppen jedoch nicht das nötige Signifikanzniveau erreicht.

Bei dem hier untersuchten, neuern Auswertungsverfahren zeigen die Gruppe der Patienten „bis 59 Jahre“ und die Gruppe der Patienten „60 bis 74 Jahre“, anders als im manuellen Verfahren, für keinen der Quotienten einen signifikanten Unterschied des

Durchschnitts. Dagegen kann ein Unterschied des Durchschnitts der Quotienten für die Gruppe „75 und älter“ im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit Patienten jünger als 75 Jahre nachgewiesen werden. Der Durchschnittswert der Quotienten bei den Patienten „75 und älter“ liegt für alle gemessenen Quotienten 16% bis 21% unter dem Durchschnittswert der Patienten bis 74 Jahre.

Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichung in Klammern:

Wert	bis 59 Jahre	60 bis 74 Jahre	ab 75 Jahre
BG/UG_okz	4,33 (0,71)	4,30 (0,97)	3,55 (0,32)
BG/UG_10%	7,12 (1,32)	7,16 (1,55)	6,13 (1,04)
BG/UG_25%	6,59 (1,21)	6,61 (1,40)	5,63 (0,90)
BG/UG_50%	6,01 (1,08)	6,02 (1,25)	5,08 (0,76)
BG/UG_75%	5,59 (0,98)	5,57 (1,13)	4,69 (0,66)
BG/UG_100%	5,24 (0,91)	5,23 (1,03)	4,39 (0,59)
BG/UG_120%	5,86 (1,02)	5,84 (1,18)	4,85 (0,63)
BG/UG_150%	6,63 (1,14)	6,63 (1,39)	5,47 (0,69)
BG/UG_200%	7,47 (1,39)	7,51 (1,28)	6,17 (0,84)

Diese im Schnitt niedrigeren Quotienten zeigen sich in den anschließend durchgeführten t-Tests nach Welch für die Quotienten BG/UG_okz, BG/UG_50%, BG/UG_75%, BG/UG_100%, BG/UG_120%, BG/UG_150% und BG/UG_200% signifikant. Die p-Werte der Berechnungen für die Quotienten BG/UG_10% und BG/UG_25% liegen mit rund 0,10 und 0,07 oberhalb der Signifikanzgrenze von 0,05. Der Wert BG/UG_okz ergibt mit rund 0,005 den niedrigsten p-Wert.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde für die Quotienten mit signifikantem Altersunterschied überprüft, ob die Verwendung unterschiedlicher Grenzwerte für die Patienten bis 74 Jahre und die Patienten ab 75 Jahren Sensitivität und Spezifität verbessern.

Hierbei ergeben sich folgende Ergebnisse:

	Grenzwert bis 74 Jahre	Grenzwert ab 75 Jahre	Sensitivität	Spezifität	Youden- Index
BG/UG_okz	3,20	3,10	0,82	1,0	0,82
BG/UG_50%	4,4	3,75 - 4,1	0,80	0,96	0,76
BG/UG_75%	4,1	3,5 - 3,9	0,80	0,96	0,76
BG/UG_100%	3,9	3,15 - 3,7	0,80	0,96	0,76
BG/UG_120%	4,15	3,8 - 4,05	0,78	1,0	0,78
BG/UG_150%	4,7	4,45	0,78	1,0	0,78
BG/UG_200%	5,4	4,5	0,78	0,96	0,74

4. Diskussion

Die Quantifizierung der Bindung von Jod123-FP-CIT im Bereich der Basalganglien wird durch die relative Mehrbelegung dieses Bereiches im Vergleich zu der unspezifischen Bindung in anderen Hirnregionen mit möglichst geringer präsynaptischer Dopamintransporter-Expression dargestellt. Die visuelle Beurteilung solcher Aufnahmen durch einen erfahrenen Anwender ist in vielen Studien erfreulich gut. In der prospektiven Multicenterstudie von BENAMER et al. (2000) wurde bei einer Studiengruppe von 157 Patienten (davon 115 mit klinisch diagnostiziertem PS) die klinische Diagnose als Goldstandard verwendet und mittels visueller Begutachtung und nach semiquantitativer Auswertung über ROI-Technik eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 93% erreicht. MARSHALL et al. (2009) konnten in ihrer Multicenterstudie mit 102 berücksichtigten Fällen nachweisen, dass eine visuelle Begutachtung der Scans hohe Übereinstimmungszahlen mit den klinisch erhobenen Verlaufsdiagnosen nach 36 Monaten erreichte, entsprechend einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 97%. Einige Arbeiten, z.B: KOCH et al. (2005) verwenden die visuelle Begutachtung der Scans durch erfahrene Auswerter sogar als Goldstandard.

Die visuelle Beurteilung ist jedoch insbesondere für Kollegen aus anderen Fachrichtungen nicht immer selbstverständlich und leicht nachvollziehbar. Hinzu kommt, dass nicht in allen Einrichtungen, welche diese Methode der Quantifizierung anbieten können, durchgehend ein entsprechend erfahrener Auswerter verfügbar ist. Die Einführung der relativen Quantifizierung, zusätzlich zu der visuellen Beurteilung, hat die Bewertung der Scans nachvollziehbarer gemacht. Erstrebenswert ist eine Auswertung, die die visuelle Beurteilung in ihrer Aussagekraft übertrifft und auch von ungeübten Anwendern sicher angewendet werden kann.

Ein wesentlicher Schritt der Quantifizierung bei der szintigraphischen Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporter ist die Auswahl und Abgrenzung des relevanten Bereiches mit spezifischer Bindung von den Bereichen mit unspezifischer Aktivitätsaufnahme. Erschwert wird die Auswahl des Bereiches durch die auf den szintigraphischen Aufnahmen nur spärlich vorhandene anatomische Information als Orientierungspunkt.

Mangels allgemein vereinbarter, konkreter Richtlinien für die semiquantitative Auswertung sind die Ergebnisse zwischen einzelnen Institutionen schlecht vergleichbar. Dies trifft teilweise selbst dann zu, wenn in zwei oder mehr Institutionen dem Grunde nach die gleiche Methode, beispielsweise entsprechend dem in dieser Arbeit beschriebenen manuellen Verfahren mit der Platzierung von ROIs auf einem Summenbild, Verwendung findet. Hierbei zeigt sich bei genauerem Hinsehen, dass in den untersuchenden Einrichtungen wegen unterschiedlicher verwendeter Schichtdicken und aufsummierten Schichtanzahlen, angefangen von nur einer Schicht (STAFFEN et al. 2000; BOOJI et al. 1999) über Summenbilder aus zwei (HABRAKEN et al. 1999; LAVALAYE et al. 2000; LORBERBOYM et al. 2004, LOKKEGAARD et al. 2007), drei (SCHILLACI et al. 2005, HAAXMA et al. 2007, PALUMBO et al. 2010), vier (KOCH et al. 2005, BOOIJ et al. 2007, HESSE et al. 2009), fünf (RANSMAYR et al. 2001, ZIEBELL et al. 2010, GOEBEL et al. 2011) sechs (STALEY et al. 2001) oder acht Schichten (SEIBYL et al. 1998, ZUBAL et al. 2007) die zur Auswertung verwendeten Summenbilder voneinander abweichende Volumina repräsentieren. Darüber hinaus werden die verwendeten Schichten oft manuell, also untersucherabhängig ausgewählt und somit ist ein einfacher Vergleich der Quotienten, insbesondere zwischen unterschiedlichen Institutionen, teilweise aber auch zwischen zwei individuellen Auswertern in der selben Einrichtung, nicht ohne weiteres möglich.

Das manuelle Verfahren ist durch die händische Bestimmung der zu berücksichtigenden Bereiche für die ROIs zwar im klinischen Alltag sehr flexibel, demzufolge aber auch sehr anwenderabhängig und selbst bei mehrfacher Auswertung durch die gleiche Person nicht exakt reproduzierbar. Dies kann bei gemeinsam verwendeten Grenzwerten für die Quotienten gerade bei grenzwertigen Befunden die Beurteilung beeinträchtigen.

Im manuellen Verfahren ergeben sich, gerade bei unerfahrenen Anwendern folgende Fehlerquellen:

- Durch eine unzureichende Reangulation verteilt sich das Volumen der Basalganglien unregelmäßig oder auf deutlich mehr als die im Summenbild berücksichtigten Schnitte. Teile der Basalganglien werden daher nicht in die Auswertung einbezogen.

- Es werden Schnittbilder in das Summenbild mit einbezogen welche keine Aktivität aus den Basalganglien enthalten. Der Quotient aus der Aktivität der Basalganglien und dem Hintergrund wird zu niedrig.
- Die ROI wird bei wenig Aktivität zu eng und zu klein eingezeichnet. Da für den Quotienten eine Durchschnittsaktivität pro Pixel in die Berechnung eingeht und Pixel mit nur wenig Aktivität keine Berücksichtigung finden, wird der Quotient größer.
- Die ROI wird zu groß gezeichnet und enthält Pixel ohne Aktivität aus den Basalganglien. Somit entsteht eine geringere Durchschnittsaktivität pro Pixel im Bereich des Basalganglions und der Quotient wird kleiner.
- Die für die Errechnung des okzipitalen Hintergrundes verwendete Fläche enthält Pixel welche außerhalb des Gehirngewebes, z. B. im Liquorraum, liegen und somit zu wenig Aktivität enthalten. Der Vergleichswert für den Hintergrund wird zu klein und der Wert des Quotienten entsprechend zu groß.

Die vorliegende Arbeit untersucht daher die Möglichkeit einer alternativen, insbesondere anwenderunabhängigeren Methode zur Festlegung der für die Quotientenbildung bei der Auswertung von FP-CIT-SPECT-Aufnahmen verwendeten Bereiche. Hierbei unterscheidet sich das zu testende Verfahren in mehreren Punkten von der ausschließlich manuellen Auswertungsmethode. Intention des neuen Verfahrens ist es, die möglichen Fehlerquellen in der händischen Auswertung zu minimieren oder zu vermeiden und damit verlässlichere und aussagekräftigere Quotienten, ganz besonders auch im Hinblick einer Bedienung durch ungeübte Anwender, zu erhalten.

Der erste Unterschied besteht in der Verwendung eines dreidimensionalen Verfahrens, welches es gestattet, das gesamte Basalganglienvolumen zu verwenden. Da es nicht erforderlich ist, Schnitte für ein Summenbild auszuwählen, kann am Anfang zuverlässig der gesamte Basalganglienbereich erfasst und in die Auswertung einbezogen werden. Durch den Wegfall der Schichtauswahl ist die Auswertung in diesem Punkt vollkommen anwenderunabhängig und nicht durch die getroffene Auswahl beeinflusst. Der zweite Unterschied ist die Verwendung einer Isokontur zum Erfassen des zu verwendenden Volumens. Die Parameter, welche für die Isokonturerstellung verwendet

werden, sind zwar wie bei der manuellen Methode auch hier prinzipiell veränderbar, um auf klinische Besonderheiten eingehen zu können; jedoch anders als bei einer manuell gezeichneten ROI kann hier durch die Dokumentation der Einstellungen das Ergebnis jederzeit vollständig reproduziert werden.

Eine weitere Automatisierung in der Quotientenbildung besteht darin, nicht alle in der VOI erfassten Voxel zu berücksichtigen. In der Szintigraphie können zwar Matrizen mit einer Pixelkantenlänge von 0,8-0,9 mm erzeugt werden, die Bildauflösung ist jedoch deutlich geringer. Bedingt durch die Aufnahmetechnik können zwei Punktquellen erst bei einem Abstand von 3-4 mm auch als zwei Quellen dargestellt werden (private communication Prof. R. Bauer und Dr. M. Preiss). Grund ist, dass emittierte Gammastrahlung genau wie auch sichtbares Licht nicht gerichtet abgegeben wird, jedoch nicht mit der bekannten Linsentechnik fokussiert werden kann. Kollimatoren fokussieren nicht, sondern blockieren nur mit ihren Lamellen die nicht parallel zu den Zwischenräumen verlaufenden Strahlen. Da die Zwischenräume im Kollimator nicht beliebig schmal sein können, gelangen von einem Punkt aus betrachtet schmale Kegel aus Strahlen durch den Kollimator, es werden schmale Raumwinkel abgebildet.

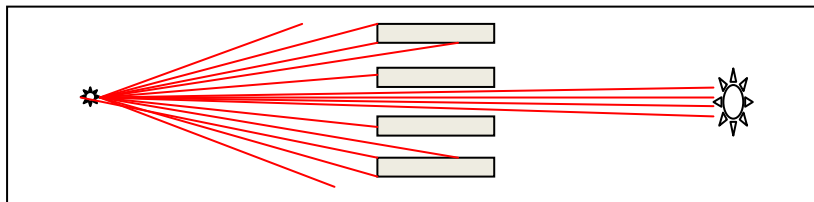


Abb. 9: Kollimator bildet nicht nur parallele Strahlen ab sondern schmale Raumwinkel.

Im Ergebnis bedeutet dies, dass bei einer Aufnahme des Kopfes mit Jod123-FP-CIT als Tracer im Randbereich der Basalganglien viele Bildpunkte nur teilweise Basalgangliengewebe enthalten und somit die dort gemessene Aktivität nur teilweise den Basalganglien zuzuordnen ist. Andererseits stellt sich die Aktivität, die zu den Basalganglien gehört, im erzeugten Bild in Voxeln dar welche ein größeres Volumen abdecken als die Basalganglien im Durchschnitt anatomisch einnehmen.

Daher wurde zum Einen angenommen, dass je höher die Aktivität in einem Voxel ist, desto höher der Anteil der Aktivität aus dem Basalganglion am Voxel sein muss. Folglich wurde für die Quotienten BG/UG_10% bis BG/UG_200% postuliert, dass für eine Trennung zwischen normaler und pathologischer Tracerbelegung nicht alle Pixel

innerhalb der Kontur gleichermaßen von Bedeutung sind. Stattdessen wurde angenommen, dass die Verwendung der Voxel mit hohem Basalganglienanteil ausreichend oder sogar besser ist um weniger Aktivität aus Hintergrundgewebe mit einzubeziehen.

Zum Zweiten wurde bei den Quotienten BG/UG_120% bis BG/UG_200% überlegt, dass die Streuung von nur einem Voxel in alle Richtungen das Volumen, in welchem sich die zu den Basalganglien gehörende Strahlung befindet, beachtlich erhöht. Die Berücksichtigung von Volumen gleich oder kleiner der anatomischen Größe der Basalganglien ist möglicherweise fehlerhaft. Daher wurden auch Volumina größer als das anatomische Durchschnittsvolumen berücksichtigt. Insgesamt wurden Volumina beginnend mit einem Zehntel des anatomischen Durchschnittsvolumens bis hin bis zum doppelten des Durchschnittsvolumens untersucht. Nur für den Quotienten mit dem Namen BG/UG_okz wurden immer alle Voxel in der Isokontur verwendet.

Im Vergleich der Auswertungsmethoden für insgesamt 75 Patienten mit durch den Verlauf der Erkrankung gesicherten Diagnosen ergab sich, ohne Verwendung eines Graubereichs für die manuelle Vorgehensweise, bei einem Grenzwert von 3,0 ein Youden-Index von 0,78 (bestehend aus Sensitivität 0,86 und Spezifität 0,92) und bei Verwendung des Grenzwertes 2,5 der Youden-Index 0,74.

Von den getesteten Quotienten des neuen Auswertungsverfahrens erreichten fast alle Youden-Indizes größer 0,74, kein Quotient konnte jedoch die 0,78 übertreffen. Nur der Quotient BG/UG_okz konnte mit einem Cutoff-Wert von 3,10 ebenfalls einen Youden-Index von 0,78 erreichen, im Vergleich zum manuellen Verfahren allerdings mit niedrigerer Sensitivität (0,78 versus 0,86) und höherer Spezifität (1,0 versus 0,92).

Die Sensitivität und die Spezifität können durch die Anwendung von Graubereichen verbessert und bei Verwendung eines ausreichend großen Graubereiches auch maximiert werden. Bei Sensitivität und Spezifität von 1,0 erreicht jedoch keiner der getesteten Quotienten des neuen Verfahrens eine Dropout-Quote (Drop-outs = Patienten, die nicht zugeordnet werden können) unter 35%; in der praktischen Anwendung sind Methoden, die große Kollektive nicht zuordnen können, unnütz.

Der Youden-Index des manuellen Verfahrens steigt durch Verwendung eines Graubereiches von 3,0 bis 2,5 von 0,78 auf 0,86 bei einer vertretbaren Drop-out-Quote von 11%. Bei vergleichbar großer Dropout-Quote zeigt der Quotient BG/UG_okz

wieder den höchsten Youden-Index unter den Quotienten des neuen Verfahrens mit 0,85 bei einer Dropout-Quote von 9%. Das zweitbeste Ergebnis erreicht der Quotient BG/UG_150% mit einem Youden-Index von 0,80 bei einer dem manuellen Verfahren identischen Dropout-Quote von 11%. Das manuelle Verfahren bleibt geringfügig besser.

LAVALAYE et al. (2000) konnten einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei der Jod123-FP-CIT Bindung 45 gesunder Probanden (23 männlich, 22 weiblich, 18 bis 83 Jahre) mit höherem Uptake bei weiblichen Probanden nachweisen. In der Arbeit von ESHUIS et al. (2009) wurde dies jedoch nicht bestätigt und auch die statistische Auswertung der nicht an einem Parkinson-Syndrom mit präsynaptischem dopaminergen Defizit erkrankten Patienten ergab in dieser Arbeit keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Quotienten. Eine geschlechtsspezifische Anpassung der Quotienten stellt keine Verbesserung bei Sensitivität und Spezifität der Methode in Aussicht.

Wird bei der Gruppe der nicht an einem Parkinson-Syndrom mit präsynaptischem dopaminergen Defizit erkrankten Patienten eine Unterteilung in unterschiedliche Altersgruppen vorgenommen, präsentiert sich für die alte Auswertungsmethode ein Rückgang des durchschnittlichen Uptakes mit zunehmendem Alter. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, die in den gesunden Kontrollgruppen ebenfalls einen altersabhängigen Rückgang der Bindung feststellen konnten. (ESHUIS et al. 2009 Rückgang im Striatum 3,9% per Dekade, Kollektivgröße 10; LAVALAYE et al. 2000 Rückgang im Striatum 4,1% pro Dekade, Kollektivgröße 45; ISHIKAWA ET AL. 1996 Rückgang im Striatum 3,3% per Dekade, Kollektivgröße 15)

Für die Quotienten der zu prüfenden Auswertungsmethode war ein Rückgang der Quotienten nur für die Personen ab 75 Jahren signifikant nachweisbar. Es wurden daher separate Grenzwerte diesem Alter auf ihre Auswirkung auf die Sensitivität und Spezifität der neuen Auswertungsmethode überprüft.

Der Quotient BG/UG_okz zeigt erneut den besten Index mit 0,82. Im Anschluss folgen die Quotienten BG/UG_120% und BG/UG_150% mit einem Youden-Index von 0,78. Dies entspricht dem Youden-Index des manuellen Verfahrens ohne Verwendung eines

Graubereiches; resultierend aus einer niedrigeren Sensitivität aber höheren Spezifität. Die Verbesserung der Trennschärfe ist gering.

Generell sollte die Anzahl der falsch zugeordneten Patienten durch Erreichen einer hohen Sensitivität und Spezifität möglichst gering ausfallen. Die Anzahl der falsch zugeordneten Patienten hängt unmittelbar mit der Vortestwahrscheinlichkeit in den Patientenkollektiven zusammen, welche wiederum durch unterschiedliche Zuweiser zwischen einzelnen Einrichtungen deutlich variieren kann. Das in dieser Arbeit getestete Kollektiv hat eine Vortestwahrscheinlichkeit von etwa 2/3 erkrankten zu 1/3 gesunden Patienten. Entsprechend führt die bessere Sensitivität des alten Verfahrens bei dem getesteten Kollektiv zu insgesamt weniger falsch zugeordneten Patienten. Würden beide Verfahren jedoch bei einem Patientenkollektiv mit mehr gesunden als erkrankten Patienten angewendet, wäre die bessere Spezifität des neuen Verfahrens von Vorteil. Das neue Verfahren bietet daher für Einrichtungen, die in ihrem Patientenkollektiv eine Vortestwahrscheinlichkeit für M. Parkinson unter 50% haben, einen geringen Vorteil.

Lassen sich Fehler bei der Zuordnung nicht umgehen, stellt sich außerdem die Frage, ob die Konsequenzen einer falsch positiven oder einer falsch negativen Diagnose gravierender sind. Wird eine fälschlich eingeleitete Parkinsontherapie aufgrund eines falsch positiven Testergebnisses als gravierender bewertet als die Verzögerung der Diagnose eines Parkinson-Syndroms durch ein falsch negatives Ergebnis, ist ebenfalls dem neuen Auswertungsverfahren mit höherer Spezifität der Vorzug zu geben.

Wie in der Arbeit aufgezeigt ist die neue Auswertungsmethode in keiner untersuchten Variation eindeutig besser als die manuelle Auswertung durch erfahrene Anwender. In keiner der in dieser Arbeit untersuchten Konstellationen konnten die Quotienten, welche nicht die gesamte in der VOI erfasste Aktivität verwendeten, die manuell durchgeführte Auswertung übertreffen. Einzig der Quotient BG/UG_okz erreichte vergleichbare Werte und kann bei Verwendung altersangepasster Grenzwerte auch unerfahrenen Anwendern ermöglichen Quotienten zu generieren, deren Aussagekraft vergleichbar mit den manuell generierten Quotienten erfahrener Anwender ist.

Ein denkbarer Grund dafür, dass die automatisch generierten Quotienten den Bindungsverlust im Striatum nicht optimal widerspiegeln, könnte darin liegen, dass das

Programm bei nur leichter Reduktion der Aktivität im Putamen ausreichend Voxel höherer Aktivität im Nucleus caudatus findet. Es addiert bei Scans mit verminderter Tracerbelegung des Putamens relativ mehr Voxel aus dem Bereich des Nucleus caudatus auf und im Ergebnis wird die Minderbelegung der okzipitalen Anteile im Quotienten nicht so deutlich abgebildet. Eine Verkürzung der Basalganglien wird jedoch von geübten Anwendern erkannt und möglicherweise bei der Einzeichnung der ROIs berücksichtigt.

Wäre dies der ausschließliche Grund müssten die Quotienten, welche ein deutlich höheres Volumen aus der VOI verwenden, im Vergleich besser abschneiden, da mehr Aktivität aus dem Bereich des Putamens berücksichtigt werden muss. Tatsächlich ist aber festzustellen, dass die Quotienten mit einem hohen Volumenanteil keine signifikant besseren Werte bei der Sensitivität zeigen als die Quotienten mit eher geringem Volumen. Ein solcher Effekt wäre jedoch unter dieser Prämisse zu erwarten gewesen.

Es besteht die alternative Möglichkeit, dass bei beginnender Erkrankung die noch intakten Nervenzellen im Nucleus caudatus vermehrt Bindungsstellen für den Tracer exprimieren um so den Verlust der Bindungsstellen im Putamen zu kompensieren. Dies kann im Ergebnis zu einer größeren Anzahl von Voxeln mit relativ hoher Aktivität führen, welche die leicht erniedrigten Werte der Voxel aus dem bereits betroffenen Bereich kompensieren.

Aus dieser Überlegung ergibt sich die Konsequenz pro Seite mehrere VOIs oder ROIs zu generieren und für jede Seite separate Quotienten für den Nucleus caudatus und das Putamen zu berechnen. So erzeugte Quotienten können besser die visuell im Putamen beginnende, verminderte Tracerbelegung quantifizieren. Dies erfordert allerdings entweder eine fixe Trennung seitens der Software oder wieder ein Eingreifen durch den Anwender, der entscheiden muss, wo die Grenze zwischen den ROIs oder VOIs für die einzelnen Regionen gezogen werden soll. Die Auswertung wird erneut anwenderabhängiger, schwieriger reproduzierbar und von unerfahrenen Personen möglicherweise schlechter anzuwenden.

Das Problem der schlechten Reproduzierbarkeit und Fehleranfälligkeit individuell generierter ROIs, insbesondere bei unerfahrenen Anwendern, kann alternativ zum Isokonturverfahren durch die Verwendung von in Form und Größe vordefinierten ROIs

oder VOIs, sogenannten Templates, angegangen werden. Für kleine Patientengruppen können individuelle Templates aus coregistrierten CT- oder MRT-Aufnahmen erzeugt und übertragen werden, wie es in der von ZIEBELL et al. (2010) veröffentlichten Arbeit bei 8 Personen erfolgte. In der klinischen Routine oder bei größeren Patientenkollektiven stehen aber nicht regelhaft MRT-Aufnahmen aller Patienten zur Verfügung. Es muss ein vordefiniertes Set von Templates verwendet werden, das entweder aus geometrischen Formen (z.B. Kreise, Ellipsen oder Rechtecke) besteht (TOSSICI-BOLT et al. 2006; ZUBAL et al. 2007; COLLOBY et al. 2005; GOEBEL et al. 2011) oder auf verallgemeinerten, anatomischen Informationen basiert (ICHISE ET AL. 1999; HESSE et al. 2009; JAKOBSON MO et al 2010; CALVINI et al. 2007; KOCH et al. 2005; GOEBEL et al. 2011).

Wählt man eine anatomische Vorlage als Basis für die ROI oder VOI aus, z.B. in Form eines Templates welches aus anatomischen Atlanten, CT- oder MRT-Aufnahmen generiert wurde, wird bei einer nicht exakten Reangulation des Scans vor der Platzierung der Templates Aktivität nicht berücksichtigt die den Basalganglien zuzuordnen ist, dafür unspezifische Aktivität mit einbezogen. Möglicherweise wird so zu wenig Aktivität registriert. Das gleiche Problem kann selbst bei korrekter Reangulation auftreten, wenn die Anatomie des individuellen Patienten nicht zum Template passt. Eine Normalisierung der Aufnahme mit Anpassung an das Template oder eine Anpassung des Templates an die Aufnahme des Patienten mildert diese Problematik ab, erfordert aber zusätzliche Arbeitsschritte und beeinflusst möglicherweise die Auswertung.

Um eine Normierung zu umgehen könnte eine ROI oder VOI gewählt werden, die das anatomische Volumen deutlich übertrifft, um von der individuellen Anatomie unabhängiger zu sein (TOSSICI-BOLT et al. 2006). So werden jedoch Aktivität und Volumen berücksichtigt, die nicht zu den Basalganglien gehören, und ein Rückgang des Uptakes im eigentlich kleineren Zielvolumen wird im entsprechenden Quotienten nicht mehr so deutlich sichtbar.

Zusätzlich zu der Wahl von Größe und Form der Templates muss auch die Methode ihrer Platzierung im Scan beachtet werden. Hier ergibt sich die Möglichkeit eines manuellen (LINKE et al. 2000; JAKOBSON MO et al. 2010), teilweise automatisierten (KOCH et al. 2005) oder vollständig automatisierten (CALVINI et al. 2007;

ZUBAL et al. 2007; GOEBEL et al. 2011) Vorgehens. Die Vorteile der manuellen Positionierung liegen in ihrer Flexibilität, eine Anpassung an die individuelle Anatomie ist ohne Programmieraufwand möglich. Schwachstellen und mögliche Fehlerquellen finden sich dafür bei der Reproduzierbarkeit und der inkorrekten Handhabung durch den Anwender. Eine inkorrekte Platzierung der Templates ist nicht ausgeschlossen.

Das teil- oder vollautomatisierte Verfahren soll den Einfluss des Anwenders auf die Auswertung reduzieren oder ausschließen und so eine jederzeit auch von ungeübten Anwendern reproduzierbare, verlässliche Beurteilung ermöglichen. Jedoch besteht je nach Automatisierungsgrad des Programms die Notwendigkeit einer exakten Reangulation und möglicherweise zusätzlichen Normierung der Aufnahmen, um so die Templates überhaupt reproduzierbar platzieren zu können.

Es gibt andere, alternative Ansätze zur Quantifizierung. Im Jahr 1999 wurde ein Verfahren veröffentlicht, welches ermöglicht, die Scans von Patienten Voxel für Voxel mit aus Aufnahmen gesunder Kontrollpersonen generierten Normwerten für jeden Voxel zu vergleichen (HABRAKEN et al. 1999). Hierbei wurden mittels eines anatomischen Atlanten dreidimensionale VOI-Templates für die Basalganglien und die Vergleichsregion okzipital erstellt. Diese wurden dann ausschließlich über den Computeralgorithmus und ohne Intervention der Anwender auf den auszuwertenden Scans positioniert. Anschließend wurden die Quotienten für alle in den Template-VOI befindlichen Voxel des auszuwertenden Scans berechnet und mit den Werten des Modells verglichen, wobei der Durchschnittsquotient der Voxel und zusätzlich die Anzahl der signifikant abweichende Voxel berechnet wurde. Hiermit konnte, unter Berücksichtigung der Seite mit führender Symptomatik, eine 100%ige Trennung zwischen den Aufnahmen von 10 gesunden Probanden und von 21 von Neurologen als an M. Parkinson erkrankten Patienten erreicht werden. Dieses gelang in der gleichen Arbeit jedoch auch mittels manueller Positionierung von mit Hilfe eines Atlanten angefertigten Templates für die Basalganglien und den Hintergrund. Außerdem wurden für die Erzeugung der in diesem Verfahren zum Vergleich verwendeten Basis Aufnahmen gesunder Kontrollpersonen verwendet. Die Anwendung in anderen Einrichtungen macht daher eine Strahlenexposition bei gesunden Probanden zur Erstellung des Vergleichsscans erforderlich.

ZUBAL et al. (2007) veröffentlichten eine Arbeit zu einem voll automatisierten, mit Templates arbeitenden, Programm, welches mit 101 Jod123-β-CIT Aufnahmen gegen einen mit Templates arbeitenden, erfahrenen menschlichen Auswerter getestet wurde.

Jod123-β-CIT ist mit dem Jod123-FP-CIT verwandt und aktuell zwar nicht in Europa, jedoch in den Vereinigten Staaten zugelassen. Wie in der von SEIBYL et al. (1998) veröffentlichten Arbeit beschrieben, in welcher an insgesamt 11 Personen Aufnahmen mit Jod123-FP-CIT und Jod123-β-CIT direkt miteinander verglichen wurden, haben die beiden Tracer in SPECT-Aufnahmen visuell das gleiche Potential, eine Parkinsonerkrankung mit einem beginnenden Verlust der Traceranreicherung im posterioren Striatum darzustellen. Es liegt nahe, dass Auswertungsprogramme welche Jod123-β-CIT Aufnahmen auswerten können unter Anpassung der Grenzwerte auch bei Aufnahmen mit Jod123-FP-CIT effektiv sind und ihre Herangehensweise bei der Entwicklung entsprechender Auswertungssoftware genutzt werden können.

In der Arbeit von ZUBAL et al. (2007) ergab sich eine deutliche Korrelation ($r=96$) der vom automatisierten Programm erzeugten Quotienten einerseits und den vom menschlichen Auswerter erzeugten Quotienten andererseits. Das Programm konnte also vergleichbare Quotienten zu den des erfahrenen Anwenders erzeugen. Die Klinik als Goldstandard spielte in dieser Arbeit jedoch keine Rolle, Sensitivität und Spezifität der Quotienten wurden in dieser Arbeit nicht angegeben.

Ein Auswertungsverfahren welches auf der einen Seite Templates verwendet und auf der anderen Seite, wie bei der in dieser Arbeit beschriebenen neuen Auswertungsmethode dreidimensionale Daten verarbeitet statt Summenbilder zu generieren, wurde von CALVINI et al. (2007) veröffentlicht. Die Arbeitsgruppe erzeugte auf Basis eines neuroanatomischen Atlanten dreidimensionale Templates für den Nucleus caudatus sowie das Putamen welche von der Software auch voll automatisiert auf die Aufnahmen der Patienten angepasst wurden. Getestet wurde diese Software gegen ein manuelles Verfahren unter Verwendung von einem aus drei Schichten bestehenden transversalen Summenbild und kreisförmigen ROIs fester Größe für den Nucleus caudatus und ellipsenförmiger ROIs fester Größe für das Putamen, die von einem erfahrenen Anwender positioniert wurden. In einer ersten Studie mit 23 Patienten konnten sowohl die Software als auch die manuelle Auswertung fehlerfrei alle

erkrankten Patienten identifizieren, also eine Sensitivität und Spezifität von 100% erreichen.

Trotz der Vielzahl an getesteten, teil- oder vollautomatisierten Verfahren hat sich bisher keine dieser Vorgehensweisen als Goldstandard zur Erzeugung von Quotienten durchsetzen können. Da die notwendige Software zum Teil unentgeltlich erhältlich ist (CALVINI et al. 2007), können ausschließlich finanzielle Beweggründe verworfen werden.

Möglich ist eine schlechtere Performance der verschiedenen Softwarevarianten im klinischen Alltag, wo anders als in den Studien Patienten mit Komorbiditäten von den Untersuchungen nicht automatisch ausgeschlossen werden. Sind weitere neurologische Schäden, wie etwa Schlaganfälle vorhanden, kann ein vollautomatisiertes Programm ohne Korrekturmöglichkeit durch den Anwender zu falschen Ergebnissen kommen. Die klassische manuelle Auswertung muss als „Backup“-Lösung beibehalten werden, was die Motivation automatisierte Systeme einzusetzen sinken lässt.

Viele Programme kommen an die Performance eines erfahrenen Auswerters heran, können aber wie in dieser Arbeit auch dessen Erfahrung nicht übertreffen. Vorteile durch vollautomatische Auswertungen entstehen in erster Linie, wenn die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Einrichtungen, wie etwa bei größeren Studien, erforderlich wird. Hier werden vom Studienzentrum Vorgaben zur Aufnahme und Auswertung gegeben oder die Auswertung erfolgt im Studienzentrum selbst.

Vorteilhaft ist eine automatisierte Auswertung auch dann, wenn die Untersuchungen durch Anwender mit geringer Erfahrung erfolgt, etwa zu Beginn der Ausbildung. Hier stehen allerdings erfahrene Kollegen zur Seite, welche die Erzeugung der Quotienten und die Beurteilung der Ergebnisse überwachen und gegebenenfalls korrigierend eingreifen können.

Als letzter Bereich, welcher unmittelbar von einer automatischen Auswertung profitieren kann, sind noch Einrichtungen zu nennen, welche diese Untersuchung eher selten durchführen. In diesem Bereich kann ein standardisiertes Auswertungsprogramm hilfreich sein. Da eine automatisierte Software aber nur selten zum Einsatz kommen würde und der Verwendung der Programme möglicherweise eine Anpassung an die vor Ort verwendete Hardware vorangehen müsste, dominieren wohl eher einfache, vielseitig einsetzbare Programme zur Quantifizierung.

Verglichen mit anderen veröffentlichten Auswertungsprogrammen zeigt das hier getestete Verfahren nicht die Fähigkeit, vollständig zwischen den Patientengruppen zu

differenzieren. Es muss hinterfragt werden ob hierfür nicht der gewählte Goldstandard verantwortlich ist und ob die Einteilung der Patienten in die jeweiligen Gruppen korrekt erfolgt ist.

Für die Erstellung der Diagnose eines Parkinson-Syndroms gelten nach wie vor die Anamnese, die klinische Untersuchung sowie der klinische Verlauf als die wichtigsten Grundsteine. In der Frühphase der Erkrankung bei noch nicht eindeutiger Klinik wird die Diagnosestellung auch durch Zusatzuntersuchungen wie beispielsweise den L-DOPA-Test unterstützt; ebenso auch durch die Untersuchung der präsynaptischen Dopamin-Transporter mit moderner Bildgebung. In der vorliegenden Arbeit wurde als Goldstandard, zur Unterscheidung zwischen einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom einerseits und einer Erkrankung ohne präsynaptisches dopaminerges Defizit andererseits, die Beurteilung der weiteren Krankheitsverläufe der Patienten durch die behandelnden Fachärzte gewählt. Als alternativer Goldstandard hätte bei einer retrospektiv angelegten Auswertung lediglich die visuelle Begutachtung der Aufnahmen durch einen erfahrenen Anwender herangezogen werden können, wie es zum Beispiel in der Arbeit von KOCH et al. (2005) mangels vollständig vorliegender Daten über den klinischen Verlauf der Patienten erfolgte.

Eine exakte Diagnosesicherung ist mittels pathologischer Untersuchung der betroffenen Hirnregionen möglich. Da eine solche Untersuchung verständlicherweise ausschließlich post mortem erfolgen kann und zuvor alle eingeschlossenen Patienten einer pathologischen Aufarbeitung zustimmen müssten, wäre dieses Methode nur bei einem prospektiven Untersuchungsaufbau möglich und die zu erwartende Zustimmung bei den potentiellen Teilnehmern gering.

Einheitlicher wäre eine Beurteilung der Patienten durch einen einzelnen oder eine kleine Gruppe neurologischer Fachärzte gewesen. Ein solches Vorgehen kann jedoch ebenfalls ausschließlich bei prospektiven Studien erfolgen, da die Patienten erst wenigstens zwei zusätzlichen Untersuchungen durch eben jene Fachärzte zustimmen müssten. Selbst unter der Voraussetzung, dass die hier eingeschlossenen Patienten im Verlauf mit dem Aufwand einer zusätzlichen Untersuchung durch einen weiteren, ihnen nicht bekannten Neurologen einverstanden gewesen wären, könnte dieser den Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme nur aus Akten und Aufzeichnungen der Kollegen beurteilen. Da aber bereits vorhandene Aufnahmen für die Beurteilung der neuen Software verwendet wurden, wurde der Gruppeneinteilung die Verlaufsbeurteilung der behandelnden Neurologen zu Grunde gelegt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde auch die Treffsicherheit der Gesamtbeurteilung, bestehend aus den Quotienten einerseits und einer visuellen Beurteilung durch erfahrene Nuklearmediziner andererseits, überprüft. In dieser Kombination zeigt sich für die Gesamtbeurteilung eine Sensitivität für Parkinson-Syndrome von 0,96 und eine Spezifität für essentiellen Tremor oder andere, nicht präsynaptische Ursachen von 1,0. Ähnlich gute Ergebnisse erreichten auch andere Gruppen unter Zuhilfenahme einer visuellen Beurteilung. Wie zu Beginn der Diskussion beschrieben wurde bei visueller Beurteilung eines größeren Studienkollektivs von 157 Personen (115 Parkinsonpatienten, 16 Fälle von essentiellen Tremor, 26 Kontrollpersonen) von BENAMER et al. (2000) eine Sensitivität von 0,95 und Spezifität von 0,93 publiziert. Diese Werte sind mit den Ergebnissen der kombinierten Beurteilung vergleichbar, werden aber von keinen der in dieser Arbeit überprüften Quotienten allein erreicht. Insgesamt berücksichtigt die dargestellte Auswertungsmethode die Anatomie, wegen des Verzichtes auf die Auftrennung des Striatums nach Nucleus caudatus und Putamen, unzureichend und kann einen geübten Anwender nicht ersetzen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit vergleicht die Aussagekraft eines teilautomatisierten, dreidimensionalen Auswertungsverfahrens für Jod123-FP-CIT Aufnahmen mit einem zweidimensionalen Verfahren mit frei gezeichneten Regions-of-Interest (ROI).

Verwendet wurden Aufnahmen von 75 Patienten, deren Diagnose im Krankheitsverlauf von den behandelnden Neurologen bestätigt werden konnte.

Das in der Arbeit getestete, neue Auswertungsverfahren erreichte bei Verwendung eines mittels Isokonturen generierten Volume-of-Interest (VOI) und unterschiedlichen Grenzwerten für Patienten unter und über 75 Jahren einen vergleichbaren Youden-Index zum manuellen Verfahren, resultierend aus einer besseren Spezifität, aber schlechteren Sensitivität. Die komplexer generierten Quotienten oder die Verwendung von Graubereichen übertrafen die Werte des manuellen Verfahrens nicht, sodass hier kein Vorteil der neuen Auswertungsmethode nachgewiesen werden konnte.

Deutlicher Vorteil des neuen Programms ist zwar die teilweise Automatisierung bei der Generierung der verwendeten Regionen, welche die Anwendung des Programms durch einen nicht geübten Auswerter nach kurzer Einführung möglich macht und welche die durch den Anwender entstehende Komponente massiv reduziert. Da die Performance des Programms jedoch nicht die Sensitivität und Spezifität eines in der visuellen Beurteilung erfahrenen und an der manuellen Auswertungssoftware geübten Anwenders übertreffen konnte, ist das Programm in seiner getesteten Form nicht geeignet, einen geübten Auswerter vorbehaltlos zu ersetzen.

Abstract

This work compares the validity of a mostly automated, three-dimensional evaluation program for I123-FP-CIT studies with a two-dimensional method using freehand drawn regions of interest.

The I123-FP-CIT-studies of 75 patients, whose Diagnosis could be validated by the were used, whose diagnosis could be confirmed by their attending neurologist, were used.

The new tested program managed to reach higher values for sensitivity, but lower values for sensitivity, resulting in a similar Youden-Index as the manual method when using age dependent cutoff-values for people below and above the Age of 75, but none of the more complex generated quotients were able to generate better results. The tested, new method is not able to excel an experienced person using the manual method.

The new Program has the advantage of automation, which makes it possible for untrained personnel with only a short introduction to generate results comparable to those of a trained specialist and which reduces the human factor considerably. However, the inability to perform better than the trained and experienced specialist leads to the fact, that the new method in its current form is unable to replace trained personnel.

6. Literaturverzeichnis

- BENAMER, H. T. S.; PATTERSON, J.; GROSSET, D. G. (2000): Accurate Differentiation of Parkinsonism and Essential Tremor Using Visual Assessment of [123I]-FP-CIT SPECT Imaging. The [123I]-FP-CIT Study Group. In: *Movement Disorders*, Jg. 15, H. 3, S. 503–510.
- BOGERTS, B.; MEERTZ, E.; SCHÖNFELD-BAUSCH, R. (1985): Basal Ganglia and Limbic System Pathology in Schizophrenia. AMorphometric Study of Brain Volume and Shrinkage. In: *Arch Gen Psychiatry*, Jg. 42 S. 784-791
- BOOIJ, J.; TISSINGH, G.; BOER, G. J., SPEELMAN, J. D.; STOOFF, J. C., JANSSEN, A. G. M.; WOLTERS, E. C.; VAN ROYEN, E. A. (1997): [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jg. 62, S. 133–140.
- BOOIJ, J.; HEMELAAR, J. T.G.M.; SPEELMAN, J. D.; DE BRUIN, K.; JANSSEN, ANTON G.M.; VAN ROYEN, E. A.(1999): One-Day Protocol for Imaging of the Nigrostriatal Dopaminergic Pathway in Parkinson's Disease by [123I]FPCITSPECT. In: *J Nucl Med*, Jg. 40 (1999):753-761
- BOOIJ, J.; SPEELMAN, J. D.; HORSTINK, M. W.I.M.; WOLTERS, E. C. (2001a): The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. In: *Eur J Nucl Med*, Jg. 28, S. 266–272.
- BOOIJ, J.; BERGMANS, P.; WINOGRODZKA, A.; SPEELMAN, J.D.; WOLTERS, E. C. (2001b): Imaging of dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPECT does not suggest a significant effect of age on the symptomatic threshold of disease in Parkinson's disease. *Synapse*; Jg. 39: S.101–8.
- BOOIJ, J.; DE JONG, J.; DE BRUIN, K.; KNOL, R.; DE WIN, M. M. L.; VAN ECK-SMIT, B. L.F. (2007): Quantification of Striatal Dopamine Transporters with 123I-FP-CIT SPECT Is Influenced by the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Paroxetine. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Control Subjects. In: *J Nucl Med*, Jg. 48, S. 359–366.
- CALVINI, P; RODRIGUEZ, G.; INGUGLIA, F.; MIGNONE, A.; GUERRA, U. P.; NOBILI, F. (2007): The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 34, S. 1240–1253.
- DIAZ-CORRALES, F. J.; SANZ-VIEDMA, S.; GARCIA-SOLIS, D.; ESCOBAR-DELGADO, T.; MIR, P. (2010): Clinical features and 123I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 37, S. 556–564.
- DREIFUSS, S.; VINGERHOETS,; F. LAZEYRAS, F.J.G. ; GONZALES ANDINO, S.; SPINELLI, L.; DELAVELLE, J.; SEECK, M. (2001): Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. In: *Neurology*, Jg.57, S. 1636-1641

- EMA (2016): DaTSCAN: EPAR – Product Information. European Medicines Agency's (EMA) (Hrsg.): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000266/WC500035355.pdf. Abgerufen am 22.04.2016
- ESHUIS, S. A.; JAGER, P. L.; MAGUIRE, R. P.; JONKMAN, S.; DIERCKX, R. A.; LEENDERS, K. L. (2009): Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 36 S. 454–462
- GOEBEL, G.; SEPI, K.; DONNEMILLER, E.; WARWITZ, B.; WENNING, G. K.; VIRGOLINI, I.; POEWE, W.; SCHERFLER C (2011): A novel computer-assisted image analysis of [123I]β-CIT SPECT images improves the diagnostic accuracy of parkinsonian disorders. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 38(4) S. 702-710
- HAAXMA, C. A.; BLOEM, B. R.; BORM, G. F.; OYEN, W. J. G.; LEENDERS, K. L.; ESHUIS S.; BOOIJ, J.; DLUZEN, D. E.; HORSTINK, M. W. I. M. (2007): Gender differences in Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, Jg. 78, S. 819–824.
- HABRAKEN, J. B. A.; BOOIJ, J.; SLOMKA, P.; BUSEMANN SOKOLE, E.; VAN ROYEN, E. A. (1999): Quantification and Visualization of Defects of the Functional Dopaminergic System Using an Automatic Algorithm. In: *Jour Nucl Med*, Jg. 40, S. 1091–1097.
- HESSE, S.; MEYER, P. M.; STRECKER, K. (2009): Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 36, S. 428–435.
- ICHISE, M.; KIM, Y. J.; ERAMI, S. S.; BALLINGER, J. R.; VINES, D.; TANAKA, F.; LANG, A. E. (1999): Functional Morphometry of the Striatum in Parkinson's Disease on Three-Dimensional Surface Display of 123I-β-CIT-SPECT Data. In: *Jour Nucl Med*, Jg. 40, S. 530–538.
- IFTHIKHARUDDIN, S. F.; SHRIER, D. A.; NUMAGUCHI, Y.; TANG, X.; NING, R.; SHIBATA, D. K.; KURLAN, R. (2000): MR Volumetric Analysis of the Human Basal Ganglia: Normative Data. In: *Acad Radiol*, Jg. 7, S. 627-634
- ISHIKAWA, T.; DHAWAN, V.; KAZUMATA, K.; CHALY, T.; MANDEL, F.; NEUMEYER, J.; MARGOULEFF, C.; BABCHYCK, B.; ZANZI, I.; EIDELBERG, D. (1996): Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT- FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. In: *J Nucl Med*, Jg.37, S. 1760–1765.
- JAKOBSON MO, S; LINDER, J.; FORSGREN, L.; LARSSON, A. (2010): Pre- and postsynaptic dopamine SPECT in the early phase of idiopathic parkinsonism: a population-based study. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 37, S. 2154–2164.
- KOCH, W.; RADAU, P. E.; HAMANN, C.; TATSCH, K. (2005): Clinical Testing of an Optimized Software Solution for an Automated, Observer-Independent Evaluation of Dopamine Transporter SPECT Studies. In: *Jour Nucl Med*, Jg. 46, S. 1109–1118.

- LANGE, H.W.; THÖRNER, G.W.; HOPF, A. (1977): Morphometrische Untersuchungen der Basalganglien des Menschen. In: *Verh. Anat. Ges.* 71, S. 93-98
- LEITLINIE DGN 2010: SPECT-Untersuchungen mit dem ¹²³I-markierten Dopamintransporter LigandenFP-CIT (DaTSCAN). AWMF online: Dt. Ges. f. Nuklearmedizin (Hrsg.): <http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-037.pdf>. Abgerufen am 20.08.2016
- LAVALAYE, J.; BOOIJ, J.; RENEMAN, L.; HABRAKEN, J. B. A.; VAN ROYEN, E. A. (2000): Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [¹²³I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. In: *Eur J Nucl Med*, Jg. 27, S. 867–869.
- LINKE, R.; GOSTOMZYK, J.; HAHN, K.; TATSCH, K. (2000): [¹²³I]IPT binding to the presynaptic dopamine transporter. Variation of intra- and interobserver data evaluation in parkinsonian patients and controls. In: *Eur J Nucl Med*, Jg. 27, S. 1809–1812.
- LOKKEGAARD, A.; WERDELIN, L. M.; REGEUR, L.; KARLSBORG, M.; JENSEN, S. R.; BRØDSGAARD, E.; MADSEN, F. F.; LONSDALE, M. N.; FRIBERG L. (2007): Dopamine transporter imaging and the effects of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 34, S. 508–516.
- LORBERBOYM, M.; DJALDETTI, R.; MELAMED, E.; SADEH, M.; LAMPL, Y. (2004): ¹²³I-FP-CIT SPECT Imaging of Dopamine Transporters in Patients with Cerebrovascular Disease and Clinical Diagnosis of Vascular Parkinsonism. In: *J Nucl Med*, Jg. 45, S. 1688–1693.
- MARSHALL, V. L.; REININGER, C. B.; MARQUARDT, M.; PATTERSON, J. HADLEY; D. M.; OERTEL, W. H.; BENAMER, H. T.S.; KEMP, P.; BURN, D.; TOLOSA, E.; KULISEVSKY, J.; CUNHA, L.; COSTA, D.; BOOIJ, J.; TATSCH, K.; CHAUDHURI, K. R.; ULM, G.; POGARELL, O.; HÖFFKEN, H.; GERSTNER, A.; GROSSET, D. G (2009): Parkinson's Disease is Overdiagnosed Clinically at Baseline in Diagnostically Uncertain Cases. A 3-Year European Multicenter Study with Repeat [¹²³I]FP-CIT SPECT. In: *Movement Disorders*, Jg. 24, H. 4, S. 500–508.
- PAHWA, R. UND LYONS, K. E. (2003). Essential tremor: differential diagnosis and current therapy. In: *Am J Med Jg.* 115 (2), S. 134-142.
- PALUMBO, B.; FRAVOLINI, M. L.; NUVOLE, S.; SPANU, A.; PAULUS, K.S.; SCHILLACI, O.; MADEDDU, G. (2010): Comparison of two neural network classifiers in the differential diagnosis of essential tremor and Parkinson's disease by ¹²³I-FP-CIT brain SPECT. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging Jg.* 37, s.2146–2153
- RANSMAYR, G.; SEPPI, K.; DONNEMILLER, E.; LUGINGER, E.; MARKSTEINER, J. (2001): Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. In: *European Journal of Nuclear Medicine*, Jg. 28, S. 1523–1528.
- SCHILLACI, O.; PIERANTOZZI, M.; FILIPPI, L.; MANNI, C.; BRUSA, L.; DANIELI, R.; BERNARDI, G.; SIMONETTI, G.; STANZIONE, P.(2005): The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with ¹²³I-FP-CIT in patients with Parkinson's disease. In:*Eur J Nucl Med Mol Imaging*, Jg. 32, S.1452–1456.

- SCHWARZ, J und STORCH, A. (2007): Parkinson-Syndrome Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 1.Auflage. Stuttgart: W.Kohlhammer GmbH
- SEIBYL, J. P.; MAREK, K.; SHEFF, K.; ZOGHBI, S.I.; BALDWIN, R. M.; CHARNEY, D. S.; VAN DYCK; C.R H.; INNIS, R. B. (1998) Iodine- 123-β -CIT and Iodine- 123-FPCIT SPECT Measurement of Dopamine Transporters in Healthy Subjects and Parkinson's Patients. In: J Nucl Med, Jg. 39, S. 1500–1508
- STAFFEN, W.; MAIR, A.; UNTERRAINER, J.; TRINKA, E.; LADURNER G. (2000): Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] β-CIT SPECT. In: J Neural Transm, Jg. 107, S. 543–552.
- STALEY, J. K.; KRISHNAN-SARIN, S.; ZOGHBI, S.; TAMAGNAN, G (2001): Sex Differences in [123I]b-CIT SPECT Measures of Dopamine and Serotonin Transporter Availability in Healthy Smokers and Nonsmokers. In: Synapse, Jg. 41, S. 275–284.
- SZABO ´, C. A.; LANCASTER, J. L.; XIONG, J.; COOK, C.; FOX; P. (2003) MR Imaging Volumetry of Subcortical Structures and Cerebellar Hemispheres in Normal Persons. In: AJNR Am J Neuroradiol Jg. 24, S. 644–647.
- TOSSICI-BOLT, L.; HOFFMANN, S.M.A.; KEMP, P.M.; L. MEHTA, R.L.; FLEMING, J.S. (2006): Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images. An accurate technique for measurement of the specific binding ratio. In: European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Jg. 33, S. 1491–1499.
- ZIEBELL, M.; PINBORG, L. H.; THOMSEN, G.; DE NIJS, R. (2010): MRI-Guided Region-of-Interest Delineation Is Comparable to Manual Delineation in Dopamine Transporter SPECT Quantification in Patients. A Reproducibility Study. In: J Nucl Med Techno, Jg. 38, S. 61–68.
- ZUBAL, I. G.; EARLY, M.; YUAN, O.; JENNINGS, D.; MAREK, K.; SEIBYL, J.P. (2007): Optimized, Automated Striatal Uptake Analysis Applied to SPECT Brain Scans of Parkinson's Disease Patients. In: Journal of Nuclear Medicine, Jg. 48, S. 857–864.

Abbildungen:

MEODIPT 2008: Abbild der Strukturformel von Ioflupane (Datscan) gefunden auf Wikipaedia, Author: Meodipt at English Wikipedia [Public domain], via Wikimedia Commons: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ioflupane.png> . Abgerufen am 22.04.16

Meodipt grants anyone the right to use this work for any purpose, without any conditions, unless such conditions are required by law.

7. Anhang

Anhang 1: ausgeschlossene Patienten

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Ausschlusskriterium
f	67	weitere neurologische Erkrankung
f	59	weitere neurologische Erkrankung
f	68	weitere neurologische Erkrankung
m	77	weitere neurologische Erkrankung
m	73	weitere neurologische Erkrankung
m	67	weitere neurologische Erkrankung
m	73	weitere neurologische Erkrankung
m	76	weitere neurologische Erkrankung
f	82	weitere neurologische Erkrankung
m	74	weitere neurologische Erkrankung
f	64	weitere neurologische Erkrankung
f	71	weitere neurologische Erkrankung
f	81	weitere neurologische Erkrankung
m	66	weitere neurologische Erkrankung
m	46	weitere neurologische Erkrankung
m	18	weitere neurologische Erkrankung
m	66	weitere neurologische Erkrankung
m	67	weitere neurologische Erkrankung
m	68	weitere neurologische Erkrankung
m	71	weitere neurologische Erkrankung
f	65	weitere neurologische Erkrankung
f	71	weitere neurologische Erkrankung
m	57	weitere neurologische Erkrankung
m	59	weitere neurologische Erkrankung
m	75	weitere neurologische Erkrankung
m	64	weitere neurologische Erkrankung
m	70	weitere neurologische Erkrankung
m	66	weitere neurologische Erkrankung
m	56	weitere neurologische Erkrankung

m	66	unklare Medikation
m	61	Daten unvollständig
m	45	Daten unvollständig
m	64	Daten unvollständig
m	53	Daten unvollständig
m	60	Daten unvollständig
f	68	Daten unvollständig
f	83	Daten unvollständig
f	66	Daten unvollständig
m	42	Daten unvollständig
f	65	Daten unvollständig
f	66	Daten unvollständig
f	69	Daten unvollständig
f	57	Daten unvollständig
m	67	Daten unvollständig
m	55	Daten unvollständig
m	55	Daten unvollständig
m	63	Daten unvollständig
m	68	Daten unvollständig
f	63	Daten unvollständig
m	65	Daten unvollständig
m	55	Daten unvollständig
m	63	Daten unvollständig
m	67	Daten unvollständig
f	66	verstorben
m	71	Diagnose weiterhin unklar
f	55	Diagnose weiterhin unklar
f	52	Diagnose weiterhin unklar
m	70	Diagnose weiterhin unklar

Anhang 2: demographischen Daten der Patienten mit Parkinsonsyndrom

Ge-schlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	Szintigraphie	Frage-bogen oder Akten-recherche	sonstige Kommentare
f	53	rechts	185 MBq	Bogen	MP vom Äquivalenztyp
m	66	links	185 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	67	rechts	185 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
f	59	gleich	180 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
f	73	gleich	185 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	81	gleich	180 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	83	k.A.	180 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	49	rechts	180 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
f	70	gleich	185 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	74	rechts	160 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
m	59	links	185 MBq	Bogen	Parkinson-Syndrom
f	65	rechts	180 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom
f	72	links	180 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom
f	53	rechts	185 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp
m	66	links	185 MBq	Gertrudis	linksbetontes Parkinson-Syndrom vom Tremordominanztyp mit Mischtremor
f	70	gleich	185 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom vom hypokinetisch-rigiden Typ
f	75	gleich	185 MBq	Gertrudis	MP vom Äquivalenztyp
f	82	gleich	185 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom
m	68	rechts	185 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom
m	77	rechts	185 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom
m	54	rechts	180 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp
f	72	rechts	180 MBq	Gertrudis	Atypisches Parkinson-Syndrom
m	58	links	182 MBq	Gertrudis	linksbetontes Parkinson-Syndrom vom

					Äquivalenztyp
m	35	links	183 MBq	Gertrudis	linksbetontes Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp
f	49	links	180 MBq	Gertrudis	Atypisches Parkinson-Syndrom mit ausgeprägter Seitenbetonung
f	68	rechts	185 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp
f	73	rechts	185 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp
m	29	links	187 MBq	Gertrudis	juveniles Parkinson-Syndrom vom Äquivalenztyp, pos L-Dopa-Test
m	66	gleich	180 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom mit Mischtremor
m	54	links	185 MBq	Gertrudis	Parkinson-Syndrom, L-Dopa-Test pos
f	77	links	186 MBq	Gertrudis	M.P vom hypokinetisch rigiden Typ
m	62	rechts	180 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes Parkinson-Syndrom von hypokinetisch rigiden Typ
f	75	rechts	185 MBq	Gertrudis	rechtsbetontes PS vom Äquivalenztyp
m	68	gleich	180 MBq	Gertrudis	PS vom hypokinetisch rigiden Typ
m	69	rechts	185 MBq	Gertrudis	MP vom Tremordominanztyp, L-Dopa-Test pos
f	80	rechts	180 MBq	Gertrudis	MP vom hypokinetisch-rigiden Typ, pos. L-Dopa-Test
m	67	links	180 MBq	Gertrudis	linksbetontes Parkinson-Syndrom vom hypokinetisch rigiden Typ
m	42	rechts	180 MBq	Uni	IBZM neg
f	74	gleich	180 MBq	Uni	L-Dopa-Test pos
f	77	gleich	180 MBq	Uni	positiver L-Dopa-Test, sekundärer Parkinson nicht ausgeschlossen
f	70	rechts	180 MBq	Uni	MSA
f	41	links	185 MBq	Uni	primäres Parkinson-Syndrom
f	59	rechts	180 MBq	Uni	atypisches Parkinson-Syndrom nicht ausgeschlossen, L-Dopa-Test mäßig positiv

m	67	links	180 MBq	Uni	MP vom Tremordominanztyp, L-Dopa-Test pos
f	64	rechts	190 MBq	Uni	Typische Klinik und pos. L-DOPA-Test
m	56	gleich	180 MBq	Uni	IBZM negativ
m	52	rechts	185 MBq	Uni	Parkinson-Syndrom vom hypokinetisch-rigiden Typ, Parkinson- Demenz
m	51	gleich	180 MBq	Uni	Parkinson-Syndrom
m	76	rechts	180 MBq	Uni	primäres Parkinson-Syndrom

Anhang 3: demographischen Daten der Patienten ohne Parkinson-Syndrom

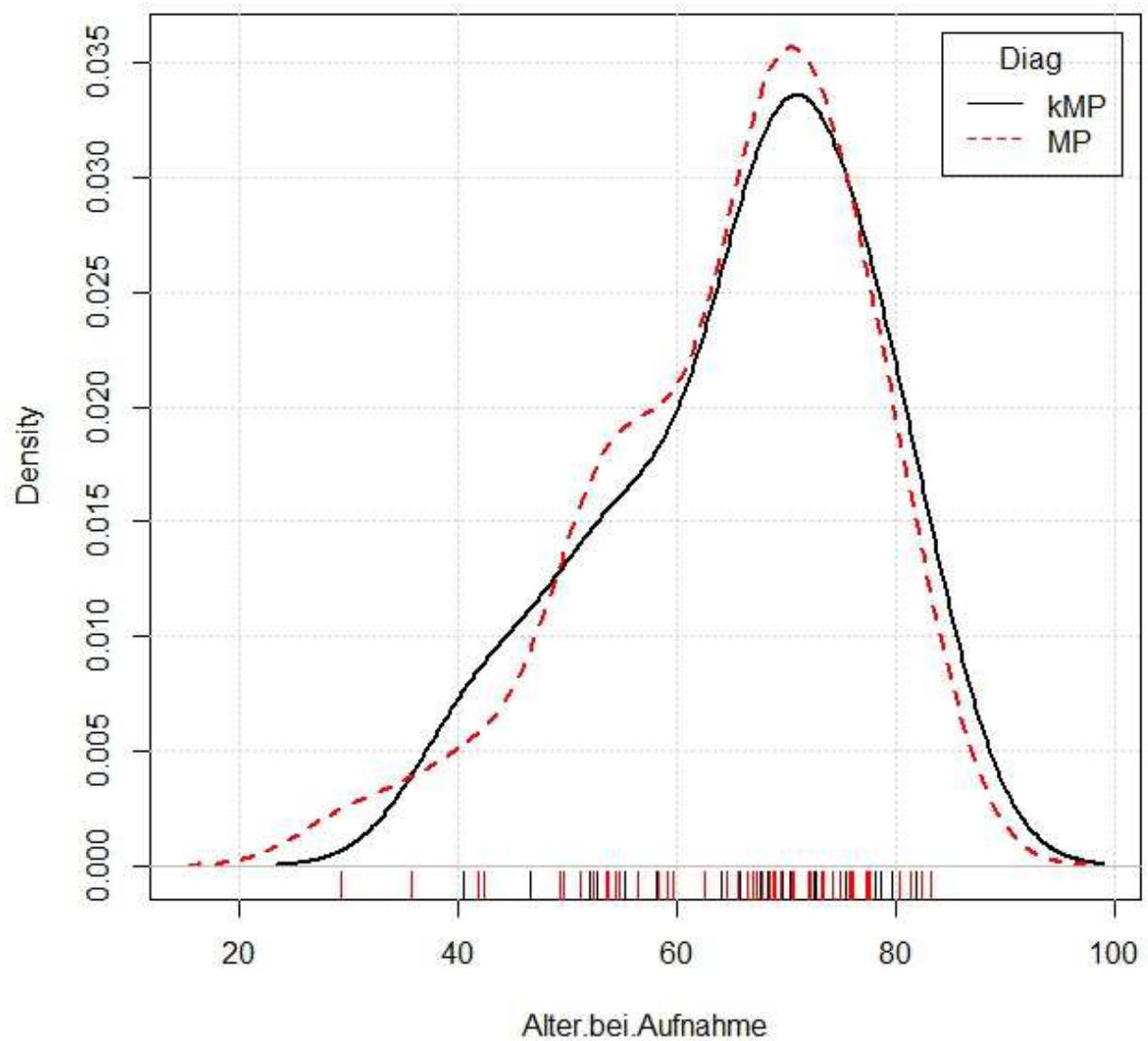
Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	Applizierte Dosis	Fragebogen oder Aktenrecherche	Diagnose
f	67	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
f	67	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
f	72	gleich	185 MBq	Gertrudis	essentieller Tremor
m	65	gleich	185 MBq	Gertrudis	V.a. hepatische Encephalopathie
m	75	rechts	185 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
f	78	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	65	rechts	185 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	68	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	69	gleich	185 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	40	links	180 MBq	Gertrudis	Belastungstremor
f	81	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
f	72	rechts	190 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	70	rechts	180 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
f	58	rechts	182 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor
m	64	rechts	185 MBq	Gertrudis	Essentieller Tremor

m	81	gleich	180 MBq	Uni	Polineuropathie unklarer Genese
f	73	rechts	185 MBq	Uni	Subclavian steal Syndrome rechts, Spinalkanalstenose in der HWS, V.a. medikamentös induzierten Tremor
m	51	links	180 MBq	Uni	Essentieller Tremor
m	41	links	185 MBq	Uni	Rheumatoide Arthritis & Depression
m	71	links	180 MBq	Uni	medikamentös induzierter Tremor
f	78	links	180 MBq	Bogen	Kein M.Parkinson
f	46	links	185 MBq	Bogen	Myogelose, Verspannungen, Bandscheibenvorfall
m	55	gleich	170 MBq	Bogen	Kein M.Parkinson
f	56	links	180 MBq	Bogen	Essentieller Tremor
f	52	gleich	185 MBq	Bogen	Kein M.Parkinson
m	79	k.A.	185 MBq	Bogen	Kein M.Parkinson

Anhang 4: Durchschnittswerte der Quotienten der nicht an einem PS-Syndrom erkrankten Personen, sortiert nach Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Geschlecht	Altersgruppe	Alter	manuell	BG/UG_okz	BG/UG 10%	BG/UG 25%	BG/UG 50%	BG/UG 75%	BG/UG 100%	BG/UG 120%	BG/UG 150%	BG/UG 200%	Vol (ml)
m	a	40	4,345	4,38	7,19	6,725	6,175	5,755	5,41	6,005	6,8	7,905	19,91
m	a	42	4,615	3,905	5,84	5,395	4,95	4,615	4,345	4,99	5,88	5,93	14,425
f	a	47	5,035	5,215	8,755	8,14	7,405	6,88	6,46	7,205	8,195	9,575	19,7
m	a	52	4,145	5,315	8,04	7,4	6,72	6,22	5,815	6,65	7,39	7,39	13,21
f	a	53	3,9	4,125	6,975	6,38	5,76	5,345	5,03	5,585	6,34	7,405	20,205
m	a	55	3,9	3,31	5,14	4,82	4,47	4,205	3,985	4,395	4,945	5,715	19,875
f	a	56	4,785	4,36	7,38	6,85	6,265	5,81	5,44	6,025	6,8	7,885	20,045
f	a	58	3,74	3,325	5,67	5,23	4,755	4,415	4,15	4,57	5,115	5,89	21,255
m	b	64	5,28	5,015	9,125	8,405	7,62	7,025	6,56	7,285	8,23	9,535	21,695
m	b	66	4,33	4,105	7,125	6,585	5,97	5,525	5,17	5,71	6,43	7,41	20,235
m	b	66	3,84	4,24	7,345	6,715	6,045	5,58	5,215	5,77	6,5	7,51	19,16
f	b	67	4	4,025	6,985	6,435	5,81	5,36	5,005	5,51	6,18	7,09	19,33
f	b	68	3,19	3,44	5,455	5,185	4,865	4,61	4,48	5,07	6,03	7,47	24,94
m	b	68	4,885	4,63	7,8	7,245	6,635	6,17	5,79	6,425	7,27	8,4	19,755
m	b	70	3,995	3,3	5,315	4,945	4,55	4,255	4,02	4,435	4,995	5,78	20,805
m	b	70	2,925	3,365	5,35	4,995	4,585	4,275	4,035	4,645	5,485	6,73	18,95
m	b	72	6,295	6,95	10,5	9,805	8,985	8,33	7,785	8,885	10,27	10,28	14,035
f	b	73	4,195	4,87	9,265	8,325	7,38	6,72	6,215	6,86	7,705	8,855	19,53
f	b	73	4,21	3,97	6,74	6,265	5,72	5,305	4,97	5,49	6,175	7,115	20,035
f	b	73	3,94	4,445	6,825	6,26	5,62	5,175	4,82	5,39	5,89	5,97	12,72
m	c	75	3,685	3,915	6,67	6,185	5,64	5,23	4,9	5,41	6,085	7,025	20,38
f	c	78	2,895	3,155	4,81	4,515	4,18	3,935	3,735	4,115	4,615	5,335	19,275
f	c	79	4,37	3,865	7,955	7,16	6,3	5,715	5,25	5,75	6,385	7,21	21,965
m	c	80	3,195	3,155	5,57	5,045	4,505	4,15	3,89	4,26	4,74	5,405	19,75
m	c	82	3,4	3,43	5,34	4,95	4,5	4,175	3,9	4,46	5,225	5,4	14,935
f	c	82	5,03	3,765	6,43	5,895	5,35	4,955	4,65	5,125	5,76	6,65	19,81

Anhang 5: Graphische Darstellung der Altersverteilung der Patienten aufgetrennt nach Patientengruppen ohne neurodegeneratives Parkinson-Syndrom (kMP) und mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom (MP)



Anhang 6: Absorbierte Strahlendosis eines durchschnittlichen Patienten (70 kg) durch eine intravenösen Injektion von 185 MBq Jod123-FP-CIT:

Target Organ Absorbed radiation dose	μGy/MBq
Adrenals	13.1
Brain	18.1
Breasts	8.0
Gallbladder wall	25.7
Lower large intestine wall	42.4
Small intestine	20.6
Stomach	11.4
Upper large intestine wall	38.1
Heart wall	13.1
Kidneys	11.1
Liver	28.3
Lungs	42.5
Muscle	9.6
Ovaries	17.0
Pancreas	13.2
Bone marrow	9.8
Bone surfaces	17.4
Skin	6.3
Spleen	10.6
Testes	8.8
Thymus	10.3
Thyroid	9.2
Urinary bladder wall	53.5
Uterus	16.3
Total body	11.5
Effective Dose	23.5 μSv/MBq

Tabelle aus: DaTSCAN: EPAR – Product Information. Annex I - Summary Of Product Characteristics (EMA2016)

Anhang 7: Tabellarische Auflistung der Quantifizierungsergebnisse der Patientengruppen sortiert nach Patientenalter zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Manuelle Auswertung der Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom:

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	rechts	links
m	29	links	1,99	2,31
m	35	links	2,13	2,61
f	41	links	2,39	2,67
m	42	rechts	2,74	1,99
m	49	rechts	2,70	3,15
f	49	links	1,18	1,59
m	51	gleich	1,80	2,00
m	52	rechts	1,73	1,53
f	53	rechts	2,30	1,93
f	53	rechts	1,67	1,43
m	54	rechts	2,92	2,45
m	54	links	2,00	2,14
m	56	gleich	1,57	1,48
m	58	links	3,18	3,90
f	59	gleich	2,07	2,10
m	59	links	2,40	2,82
f	59	rechts	2,00	1,90
m	62	rechts	2,17	1,81
f	64	rechts	3,70	3,68
f	65	rechts	1,88	1,76
m	66	links	2,20	2,43
m	66	links	2,53	2,86
m	66	gleich	2,93	2,90
m	67	rechts	2,78	2,33
m	67	links	2,08	2,27
m	67	links	2,06	2,28
m	68	rechts	2,96	1,99

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	rechts	links
f	68	rechts	3,18	3,21
m	68	gleich	2,36	2,42
m	69	rechts	2,28	1,86
f	70	gleich	2,17	2,22
f	70	gleich	4,42	4,14
f	70	rechts	1,91	2,02
f	72	links	2,98	2,85
f	72	rechts	1,86	1,76
f	73	gleich	3,17	2,91
f	73	rechts	2,46	2,33
m	74	rechts	2,77	2,37
f	74	gleich	3,59	3,31
f	75	gleich	2,85	2,78
f	75	rechts	2,50	2,20
m	76	rechts	1,70	1,60
m	77	rechts	2,79	2,41
f	77	links	4,10	3,20
f	77	gleich	2,60	2,70
f	80	rechts	2,03	2,01
m	81	gleich	2,17	1,82
f	82	gleich	1,31	1,46
m	83	k.A.	2,48	2,28

Neue Auswertung der Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom:

Geschlecht	Alter	Betonung	BG-Kontur (%)	Vol (ml)		BG/UG_okz	
				rechts	links	rechts	links
m	29	links	36	20,66	26,90	1,93	2,10
m	35	links	25	19,13	29,42	2,78	3,01
f	41	links	42	12,37	17,20	2,86	2,83
m	42	rechts	50	22,19	11,87	2,28	2,24
m	49	rechts	26	19,58	30,48	3,59	3,39
f	49	links	49	22,07	29,46	1,68	1,83
m	51	gleich	50	9,63	11,71	2,10	2,26
m	52	rechts	51	13,25	7,90	1,89	1,95
f	53	rechts	41	23,25	19,19	2,51	2,41
f	53	rechts	52	53,21	22,52	1,52	1,48
m	54	rechts	29	34,40	19,69	2,52	2,53
m	54	links	31	20,55	24,93	2,24	2,48
m	56	gleich	50	22,22	16,88	1,63	1,64
m	58	links	24	19,32	30,00	3,25	3,40
f	59	gleich	39	20,39	19,54	2,17	2,26
m	59	links	37	19,67	26,91	2,41	2,56
f	59	rechts	45	18,02	13,37	2,30	2,21
m	62	rechts	41	28,18	19,30	2,40	2,19
f	64	rechts	40	14,15	12,55	4,22	4,06
f	65	rechts	47	24,93	19,87	2,08	2,03
m	66	links	31	21,52	21,41	2,13	2,32
m	66	links	34	19,83	24,20	2,55	2,72
m	66	gleich	41	20,88	19,79	2,63	2,66
m	67	rechts	28	25,18	20,76	2,77	2,55
m	67	links	32	19,01	22,67	2,47	2,62
m	67	links	40	17,48	21,02	2,52	2,63
m	68	rechts	26	31,07	21,75	2,80	2,39
f	68	rechts	27	20,29	23,03	3,90	3,83
m	68	gleich	40	22,07	21,16	2,24	2,36

Geschlecht	Alter	Betonung	BG-Kontur (%)	Vol (ml)		BG/UG_okz	
				rechts	links	rechts	links
m	69	rechts	39	31,68	21,09	2,10	1,92
f	70	gleich	40	23,62	23,07	3,11	3,13
f	70	gleich	31	20,59	19,54	4,26	4,05
f	70	rechts	40	22,83	24,45	2,25	2,31
f	72	links	35	21,94	19,53	3,20	3,19
f	72	rechts	40	34,30	24,48	1,85	1,88
f	73	gleich	34	22,09	19,82	3,74	3,63
f	73	rechts	36	25,08	19,68	2,98	3,08
m	74	rechts	29	25,04	21,00	2,90	2,69
f	74	gleich	40	20,41	16,89	3,88	3,77
f	75	gleich	32	21,25	19,38	3,82	3,75
f	75	rechts	33	20,16	22,00	2,50	2,15
m	76	rechts	53	28,80	20,07	1,61	1,65
m	77	rechts	28	33,60	19,37	2,5	2,53
f	77	links	29	30,06	20,46	3,18	2,93
f	77	gleich	40	15,71	15,71	2,89	2,91
f	80	rechts	32	24,27	22,87	2,32	2,37
m	81	gleich	41	33,13	19,40	1,77	1,77
f	82	gleich	64	21,58	23,12	1,19	1,20
m	83	k.A.	33	32,37	19,76	2,22	2,12

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 10%		BG/UG 25%	
			rechts	links	rechts	links
m	29	links	3,03	3,76	2,78	3,42
m	35	links	4,83	6,62	4,35	5,81
f	41	links	3,89	4,43	3,59	4,11
m	42	rechts	3,35	2,92	3,15	2,76
m	49	rechts	7,08	6,08	6,44	5,74
f	49	links	2,22	2,78	2,12	2,60
m	51	gleich	2,51	3,18	2,40	2,91
m	52	rechts	2,71	2,65	2,44	2,37
f	53	rechts	4,09	3,43	3,76	3,22
f	53	rechts	2,30	1,89	2,19	1,82
m	54	rechts	5,16	4,75	4,68	4,19
m	54	links	3,72	4,76	3,38	4,29
m	56	gleich	2,46	2,31	2,28	2,15
m	58	links	6,49	7,47	5,74	6,69
f	59	gleich	3,55	3,77	3,30	3,47
m	59	links	3,50	4,56	3,34	4,20
f	59	rechts	3,59	3,12	3,30	2,88
m	62	rechts	3,93	3,42	3,72	3,12
f	64	rechts	6,66	6,15	6,09	5,55
f	65	rechts	3,05	3,08	2,88	2,84
m	66	links	3,27	4,49	3,09	3,95
m	66	links	4,23	4,95	3,83	4,51
m	66	gleich	4,09	4,22	3,85	3,93
m	67	rechts	5,58	4,62	4,89	4,08
m	67	links	4,23	4,88	3,85	4,46
m	67	links	4,05	4,36	3,75	4,08
m	68	rechts	5,90	3,94	5,21	3,55
f	68	rechts	7,51	7,51	6,73	6,67
m	68	gleich	3,51	3,85	3,27	2,54
m	69	rechts	3,65	2,93	3,44	2,71

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 10%		BG/UG 25%	
			rechts	links	rechts	links
f	70	gleich	4,92	4,96	4,46	4,66
f	70	gleich	7,62	7,22	7,04	6,48
f	70	rechts	3,56	3,91	3,34	3,64
f	72	links	5,43	5,51	5,00	5,01
f	72	rechts	3,28	2,98	3,01	2,78
f	73	gleich	6,17	6,34	5,83	5,82
f	73	rechts	5,02	5,33	4,61	4,87
m	74	rechts	5,74	4,89	5,16	4,42
f	74	gleich	6,07	6,00	5,76	5,55
f	75	gleich	6,75	6,35	6,26	5,86
f	75	rechts	4,35	3,89	3,92	3,55
m	76	rechts	2,26	2,34	2,14	2,19
m	77	rechts	5,36	4,83	4,76	4,27
f	77	links	6,34	5,37	5,79	5,10
f	77	gleich	4,50	4,58	4,14	4,18
f	80	rechts	4,44	4,18	3,93	3,90
m	81	gleich	3,02	2,82	2,80	2,56
f	82	gleich	1,45	1,57	1,39	1,48
m	83	k.A.	4,31	3,31	3,97	3,10

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 50%		BG/UG 75%	
			rechts	links	rechts	links
m	29	links	2,54	3,08	2,38	2,86
m	35	links	3,86	5,06	3,55	4,61
f	41	links	3,26	3,74	3,03	3,48
m	42	rechts	2,94	2,59	2,78	2,45
m	49	rechts	5,68	5,38	5,12	5,08
f	49	links	2,00	2,43	1,92	2,32
m	51	gleich	2,27	2,65	2,18	2,48
m	52	rechts	2,22	2,13	2,10	1,99
f	53	rechts	3,45	3,02	3,24	2,87
f	53	rechts	2,06	1,75	1,98	1,69
m	54	rechts	4,2	3,69	3,88	3,38
m	54	links	3,05	3,83	2,83	3,52
m	56	gleich	2,10	1,98	1,98	1,88
m	58	links	5,00	5,90	4,50	5,38
f	59	gleich	3,03	3,15	2,81	2,92
m	59	links	3,11	3,82	2,94	3,55
f	59	rechts	3,00	2,65	2,80	2,49
m	62	rechts	3,46	2,83	3,26	2,65
f	64	rechts	5,48	5,02	5,06	4,66
f	65	rechts	2,71	2,61	2,59	2,45
m	66	links	2,85	3,44	2,67	3,13
m	66	links	3,46	4,05	3,22	3,74
m	66	gleich	3,56	3,59	3,34	3,36
m	67	rechts	4,31	3,59	3,96	3,31
m	67	links	3,45	3,99	3,19	3,66
m	67	links	3,39	3,73	3,14	3,47
m	68	rechts	4,62	3,19	4,24	2,97
f	68	rechts	5,98	5,89	5,46	5,41
m	68	gleich	3,01	3,23	2,83	3,01
m	69	rechts	3,18	2,50	2,98	2,36

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 50%		BG/UG 75%	
			rechts	links	rechts	links
f	70	gleich	4,34	4,34	4,10	4,10
f	70	gleich	6,37	5,84	5,89	5,40
f	70	rechts	3,08	3,33	2,89	3,11
f	72	links	4,56	4,50	4,26	4,16
f	72	rechts	2,74	2,57	2,56	2,42
f	73	gleich	5,40	5,23	5,07	4,82
f	73	rechts	4,21	4,38	3,96	4,04
m	74	rechts	4,60	3,92	4,22	3,59
f	74	gleich	5,35	5,04	5,02	4,69
f	75	gleich	5,70	5,36	5,27	4,97
f	75	rechts	3,53	3,18	3,28	2,91
m	76	rechts	2,02	2,04	1,94	1,94
m	77	rechts	4,19	3,73	3,83	3,38
f	77	links	5,22	4,46	4,82	4,05
f	77	gleich	3,73	3,79	3,46	3,52
f	80	rechts	3,46	3,55	3,18	3,27
m	81	gleich	2,59	2,33	2,44	2,18
f	82	gleich	1,34	1,40	1,31	1,35
m	83	k.A.	3,60	2,87	3,34	2,69

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 100%		BG/UG 120%	
			rechts	links	rechts	links
m	29	links	2,27	2,70	2,43	2,91
m	35	links	3,33	4,27	3,62	4,67
f	41	links	2,85	3,28	3,28	3,78
m	42	rechts	2,67	2,34	3,11	2,71
m	49	rechts	4,70	4,81	5,11	5,34
f	49	links	1,86	2,23	1,98	2,40
m	51	gleich	2,10	2,35	2,13	2,73
m	52	rechts	2,01	1,95	2,34	1,62
f	53	rechts	3,08	2,76	3,36	3,01
f	53	rechts	1,91	1,64	2,04	1,73
m	54	rechts	3,64	3,14	3,98	3,39
m	54	links	2,68	3,29	2,89	3,56
m	56	gleich	1,89	1,80	2,20	2,10
m	58	links	4,13	4,99	4,48	5,49
f	59	gleich	2,64	2,74	2,83	2,95
m	59	links	2,80	3,34	3,05	3,64
f	59	rechts	2,64	2,36	3,05	2,74
m	62	rechts	3,10	2,52	3,59	2,92
f	64	rechts	4,72	4,38	5,41	5,01
f	65	rechts	2,49	2,34	2,70	2,51
m	66	links	2,53	2,91	2,73	3,13
m	66	links	3,03	3,50	3,29	3,82
m	66	gleich	3,17	3,18	3,46	3,47
m	67	rechts	3,70	3,11	4,03	3,38
m	67	links	2,99	3,41	3,23	3,69
m	67	links	2,94	3,26	3,38	3,74
m	68	rechts	3,95	2,82	4,31	3,07
f	68	rechts	5,05	5,04	5,54	5,57
m	68	gleich	2,69	2,85	3,11	3,29
m	69	rechts	2,83	2,25	3,07	2,41

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 100%		BG/UG 120%	
			rechts	links	rechts	links
f	70	gleich	3,90	3,90	4,51	4,51
f	70	gleich	5,50	5,06	6,07	5,58
f	70	rechts	2,74	2,93	3,17	3,38
f	72	links	4,01	3,90	4,41	4,27
f	72	rechts	2,43	2,30	2,82	2,67
f	73	gleich	4,79	4,51	5,30	4,95
f	73	rechts	3,76	3,77	4,15	4,12
m	74	rechts	3,93	3,35	4,28	3,63
f	74	gleich	4,75	4,40	5,47	5,06
f	75	gleich	4,93	4,65	5,42	5,12
f	75	rechts	3,09	2,71	3,34	2,90
m	76	rechts	1,87	1,87	2,00	1,98
m	77	rechts	3,57	3,13	3,88	3,37
f	77	links	4,51	3,76	4,97	4,08
f	77	gleich	3,27	3,10	3,76	3,80
f	80	rechts	2,98	3,05	3,22	3,29
m	81	gleich	2,32	2,07	2,50	2,19
f	82	gleich	1,28	1,31	1,31	1,35
m	83	k.A.	3,13	2,54	3,40	2,73

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 150%		BG/UG 200%	
			rechts	links	rechts	links
m	29	links	2,64	3,20	2,95	3,60
m	35	links	4,02	5,20	4,58	5,96
f	41	links	3,49	4,47	3,49	5,13
m	42	rechts	3,74	2,80	4,72	2,80
m	49	rechts	5,61	6,04	6,27	7,02
f	49	links	2,16	2,63	2,43	2,97
m	51	gleich	2,13	2,79	2,13	2,79
m	52	rechts	2,65	1,62	2,65	1,62
f	53	rechts	3,74	3,35	4,29	3,83
f	53	rechts	2,22	1,85	2,50	2,04
m	54	rechts	4,43	3,71	5,07	4,12
m	54	links	3,18	3,92	3,58	4,41
m	56	gleich	2,65	2,53	3,36	2,92
m	58	links	4,93	6,15	5,54	7,06
f	59	gleich	3,07	3,21	3,42	3,56
m	59	links	3,39	4,05	3,87	4,64
f	59	rechts	3,64	3,12	4,37	3,12
m	62	rechts	4,28	3,49	5,33	4,40
f	64	rechts	6,30	5,38	6,30	5,38
f	65	rechts	2,99	2,76	3,41	3,11
m	66	links	3,00	3,42	3,38	3,80
m	66	links	3,64	4,24	4,15	4,84
m	66	gleich	3,85	3,85	4,40	4,39
m	67	rechts	4,47	3,73	5,08	4,23
m	67	links	3,40	4,06	3,96	4,55
m	67	links	3,99	4,41	4,63	5,43
m	68	rechts	4,81	3,41	5,51	3,92
f	68	rechts	6,16	6,26	7,00	7,22
m	68	gleich	3,71	3,91	4,64	4,85
m	69	rechts	3,38	2,63	3,82	2,93

Geschlecht	Alter	Betonung	BG/UG 150%		BG/UG 200%	
			rechts	links	rechts	links
f	70	gleich	5,36	5,36	6,63	6,63
f	70	gleich	6,81	6,26	7,80	7,18
f	70	rechts	3,78	4,01	4,71	4,96
f	72	links	4,94	4,76	5,69	5,44
f	72	rechts	3,36	3,18	4,22	3,99
f	73	gleich	5,98	5,54	6,90	6,36
f	73	rechts	4,67	4,58	5,43	5,22
m	74	rechts	4,74	4,00	5,38	4,53
f	74	gleich	6,47	5,95	7,94	6,71
f	75	gleich	6,07	5,74	6,96	6,57
f	75	rechts	3,67	3,15	4,10	3,49
m	76	rechts	2,16	2,12	2,42	2,33
m	77	rechts	4,31	3,68	4,91	4,1
f	77	links	5,58	4,50	6,43	5,08
f	77	gleich	4,44	4,48	4,78	4,81
f	80	rechts	3,54	3,59	3,98	4,00
m	81	gleich	2,72	2,35	3,04	2,56
f	82	gleich	1,35	1,39	1,41	1,46
m	83	k.A.	3,75	2,97	4,23	3,29

Manuelle Auswertung der Patienten ohne neurodegeneratives Parkinson-Syndrom

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	manuelle Auswertung	
			rechts	links
m	40	links	4,34	4,35
m	41	links	4,63	4,60
f	46	links	4,98	5,09
m	51	links	4,14	4,15
f	52	gleich	3,90	3,90
m	55	gleich	4,00	3,80
f	56	links	4,80	4,77
f	58	rechts	3,83	3,65
m	64	rechts	5,56	5,00
m	65	gleich	3,79	3,89
m	65	rechts	4,32	4,34
f	67	rechts	3,22	3,16
f	67	rechts	4,00	4,00
m	68	rechts	4,86	4,91
m	69	gleich	3,99	4,00
m	70	rechts	2,93	2,92
m	71	links	6,39	6,20
f	72	gleich	4,06	4,33
f	72	rechts	4,11	4,31
f	73	rechts	4,12	3,76
m	75	rechts	3,71	3,66
f	78	links	4,15	4,59
f	78	rechts	2,91	2,88
m	79	k.A.	3,13	3,26
f	81	rechts	5,03	5,03
m	81	gleich	3,40	3,40

Neue Auswertung der Patienten ohne neurodegeneratives Parkinson-Syndrom:

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	BG-kontur (%)	BG/UG_okz		Vol (ml)	
				rechts	links	rechts	links
m	40	links	36	4,32	4,44	20,58	19,24
m	41	links	40	3,97	3,84	14,56	14,29
f	46	links	35	5,26	5,17	19,44	19,96
m	51	links	40	5,39	5,24	12,89	13,53
f	52	gleich	35	4,14	4,11	20,02	20,39
m	55	gleich	38	3,41	3,21	19,88	19,87
f	56	links	34	4,38	4,34	19,97	20,12
f	58	rechts	35	3,34	3,31	22,65	19,86
m	64	rechts	30	5,03	5	24,21	19,18
m	65	gleich	33	4,21	4,27	19,26	19,06
m	65	rechts	33	4,06	4,15	19,54	20,93
f	67	rechts	40	3,46	3,42	24,76	25,12
f	67	rechts	33	4,03	4,02	19,65	19,01
m	68	rechts	34	4,64	4,62	20,41	19,1
m	69	gleich	39	3,34	3,26	21,48	20,13
m	70	rechts	40	3,39	3,34	18,95	18,95
m	71	links	40	6,96	6,94	14,28	13,79
f	72	gleich	26	4,76	4,98	19,14	19,92
f	72	rechts	35	3,97	3,97	20,35	19,72
f	73	rechts	40	4,52	4,37	14,73	10,71
m	75	rechts	33	3,92	3,91	19,75	21,01
f	78	links	24	3,84	3,89	19,06	24,87
f	78	rechts	43	3,16	3,15	19,32	19,23
m	79	k.A.	32	3,12	3,19	19,19	20,31
f	81	rechts	35	3,81	3,72	20,39	19,23
m	81	gleich	40	3,42	3,44	14,67	15,2

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	BG/UG 10%		BG/UG 25%	
			rechts	links	kleiner	kleiner
m	40	links	6,99	7,39	6,54	6,91
m	41	links	6,04	5,64	5,57	5,22
f	46	links	8,69	8,82	8,11	8,17
m	51	links	7,97	8,11	7,45	7,35
f	52	gleich	7,19	6,76	6,54	6,22
m	55	gleich	5,49	4,79	5,14	4,5
f	56	links	7,51	7,25	6,95	6,75
f	58	rechts	5,87	5,47	5,4	5,06
m	64	rechts	9,28	8,97	8,66	8,15
m	65	gleich	7,21	7,48	6,63	6,8
m	65	rechts	6,88	7,37	6,36	6,81
f	67	rechts	5,56	5,35	5,27	5,1
f	67	rechts	7,09	6,88	6,5	6,37
m	68	rechts	7,88	7,72	7,28	7,21
m	69	gleich	5,48	5,15	5,08	4,81
m	70	rechts	5,44	5,26	5,06	4,93
m	71	links	10,61	10,39	9,88	9,73
f	72	gleich	8,63	9,9	7,86	8,79
f	72	rechts	6,78	6,7	6,28	6,25
f	73	rechts	7,1	6,55	6,56	5,96
m	75	rechts	6,81	6,53	6,25	6,12
f	78	links	7,98	7,93	7,06	7,26
f	78	rechts	4,84	4,78	4,55	4,48
m	79	k.A.	5,33	5,81	4,86	5,23
f	81	rechts	6,55	6,31	6,02	5,77
m	81	gleich	5,27	5,41	4,89	5,01

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	BG/UG 50%		BG/UG 75%	
			rechts	links	rechts	links
m	40	links	6,03	6,32	5,65	5,86
m	41	links	5,09	4,81	4,73	4,5
f	46	links	7,43	7,38	6,92	6,84
m	51	links	6,8	6,64	6,29	6,15
f	52	gleich	5,85	5,67	5,4	5,29
m	55	gleich	4,73	4,21	4,42	3,99
f	56	links	6,33	6,2	5,85	5,77
f	58	rechts	4,89	4,62	4,53	4,3
m	64	rechts	7,89	7,35	7,29	6,76
m	65	gleich	5,99	6,1	5,54	5,62
m	65	rechts	5,8	6,14	5,38	5,67
f	67	rechts	4,93	4,8	4,66	4,56
f	67	rechts	5,85	5,77	5,39	5,33
m	68	rechts	6,67	6,6	6,22	6,12
m	69	gleich	4,67	4,43	4,36	4,15
m	70	rechts	4,64	4,53	4,32	4,23
m	71	links	9,03	8,94	8,37	8,29
f	72	gleich	7,04	7,72	6,44	7,00
f	72	rechts	5,75	5,69	5,34	5,27
f	73	rechts	5,93	5,31	5,48	4,87
m	75	rechts	5,65	5,63	5,22	5,24
f	78	links	6,1	6,5	5,47	5,96
f	78	rechts	4,21	4,15	3,96	3,91
m	79	k.A.	4,36	4,65	4,03	4,27
f	81	rechts	5,46	5,24	5,06	4,85
m	81	gleich	4,46	4,54	4,14	4,21

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	BG/UG 100%		BG/UG 120%	
			rechts	links	rechts	links
m	40	links	5,33	5,49	5,93	6,08
m	41	links	4,44	4,25	5,09	4,89
f	46	links	6,5	6,42	7,25	7,16
m	51	links	5,87	5,76	6,70	6,60
f	52	gleich	5,06	5,00	5,61	5,56
m	55	gleich	4,17	3,80	4,59	4,20
f	56	links	5,47	5,41	6,06	5,99
f	58	rechts	4,25	4,05	4,69	4,45
m	64	rechts	6,82	6,3	7,59	6,98
m	65	gleich	5,18	5,25	5,73	5,81
m	65	rechts	5,04	5,3	5,57	5,85
f	67	rechts	4,43	4,53	5,11	5,03
f	67	rechts	5,03	4,98	5,54	5,48
m	68	rechts	5,85	5,73	6,5	6,35
m	69	gleich	4,11	3,93	4,54	4,33
m	70	rechts	4,07	4,00	4,69	4,60
m	71	links	7,84	7,73	8,95	8,82
f	72	gleich	5,98	6,45	6,60	7,12
f	72	rechts	5,00	4,94	5,52	5,46
f	73	rechts	5,12	4,52	5,85	4,93
m	75	rechts	4,88	4,92	5,38	5,44
f	78	links	4,99	5,51	5,43	6,07
f	78	rechts	3,76	3,71	4,14	4,09
m	79	k.A.	3,79	3,99	4,15	4,37
f	81	rechts	4,75	4,55	5,24	5,01
m	81	gleich	3,87	3,93	4,43	4,49

Geschlecht	Alter bei Aufnahme	Betonung	BG/UG 150%		BG/UG 200%	
			rechts	links	rechts	links
m	40	links	6,74	6,86	7,88	7,93
m	41	links	5,99	5,77	6,08	5,78
f	46	links	8,24	8,15	9,61	9,54
m	51	links	7,31	7,47	7,31	7,47
f	52	gleich	6,36	6,32	7,42	7,39
m	55	gleich	5,15	4,74	5,93	5,5
f	56	links	6,83	6,77	7,91	7,86
f	58	rechts	5,26	4,97	6,07	5,71
m	64	rechts	8,6	7,86	10,02	9,05
m	65	gleich	6,45	6,55	7,46	7,56
m	65	rechts	6,27	6,59	7,22	7,6
f	67	rechts	6,07	5,99	7,51	7,43
f	67	rechts	6,22	6,14	7,16	7,02
m	68	rechts	7,37	7,17	8,53	8,27
m	69	gleich	5,12	4,87	5,93	5,63
m	70	rechts	5,53	5,44	6,78	6,68
m	71	links	10,46	10,08	10,48	10,08
f	72	gleich	7,43	7,98	8,55	9,16
f	72	rechts	6,21	6,14	7,16	7,07
f	73	rechts	6,85	4,93	7,01	4,93
m	75	rechts	6,04	6,13	6,96	7,09
f	78	links	5,99	6,78	6,71	7,71
f	78	rechts	4,64	4,59	5,36	5,31
m	79	k.A.	4,62	4,86	5,27	5,54
f	81	rechts	5,9	5,62	6,81	6,49
m	81	gleich	5,19	5,26	5,29	5,51

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift