

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Automatisierte Magnetresonanztomographie Analyse bei Parkinson-Syndromen

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

In diesem Heft gibt Professor Christoph Scherfler einen Überblick über neue Verfahrenstechniken zur Diagnose von verschiedenen Parkinson Syndromen. Mit der herkömmlichen strukturellen Magnetresonanztomographie (MRT) gelingt es oft nicht ein atypisches Parkinson Syndrom von einem Morbus Parkinson in frühen Krankheitsstadien zuverlässig zu unterscheiden. Die Entwicklung der MRT Volumetrie scheint eine wesentliche Verbesserung der diagnostischen Treffsicherheit zu ermöglichen, da im Unterschied zur Interpretation von Schnittbildern eine Beurteilung von krankheitsrelevanten Hirnstrukturen in 3D möglich wird. Neben der maschinellen Erkennung und Volumenbestimmung erlauben diese neuen Techniken auch Kofaktoren wie Alter, Geschlecht und Ganzhirnvolumen in die Analysen einfließen zu lassen. In einer prospektiv rekrutierten Kohorte zeigte sich dadurch eine deutliche Verbesserung der diagnostische Sensitivität für die Multisystematrophie und progressiver supranukleäre Paralyse im Gegensatz zu bekannten Methoden. Als Beispiel wird graphisch die unterschiedliche Hirnvolumenminderung bei einem Patienten mit einer Multisystematrophie und einer progressiver supranukleärer Paralyse im Vergleich zu einem Patienten mit einem Morbus Parkinson und einer gesunden Kontrollperson dargestellt. Obwohl die bisherigen Studien nur eine kleine Fallzahl beinhalten, besteht die berechtigte Hoffnung, dass diese neuen Techniken den klinischen Alltag in Zukunft erleichtern werden.

Wir danken dem Autor für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian

Autor



Christoph Scherfler

christoph.scherfler@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,
Medizinische Universität Innsbruck



Zusammenfassung

Die strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) Untersuchung des Gehirns hat in der Differenzialdiagnose des symptomatischen Parkinson-Syndroms einen fixen Stellenwert eingenommen. Strukturelle Parenchymveränderungen sind aber auch bei neurodegenerativen Parkinson-Syndromen auffallend, der Einsatz der MRT für die frühe Differenzialdiagnose ist jedoch limitiert. Mögliche Gründe dafür können sein 1) die mangelnde Spezifikation von MRT Sequenzen in

Bezug auf die Krankheitsentität und ihr Stadium; 2) die Variabilität der visuellen Interpretation von zweidimensionalen Datensätzen (Schnittbildern) und 3) die begrenzte Verfügbarkeit standardisierter Messverfahren zur Bestimmung des krankheitsspezifischen Atrophiemusters. Fortschritte in der elektronischen Datenverarbeitung ermöglichen heute die i) maschinelle Erkennung von krankheitsrelevanten Hirnarealen in 3D, ii) ihre Volumenbestimmung und damit objektive Messwertgenerierung

sowie iii) die Normierung mit Datenbanken unter Berücksichtigung von Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht und Ganzhirnvolumen. Die Ergebnisse dieser Technologien und ihr Einsatz in der klinischen Differenzialdiagnose von Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom werden in diesem Beitrag dem derzeit gültigen „state of the art“ der MRT Beurteilung gegenübergestellt.

●●● Einleitung

Klinische Kriterien ermöglichen eine genaue und zuverlässige Diagnose von Parkinson-Syndromen, vorausgesetzt, kardinale Symptome sind zum Untersuchungszeitpunkt eindeutig feststellbar und symptomatische Ursachen konnten ausgeschlossen werden. Schwierigkeiten entstehen häufig bei der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen neurodegenerativer Genese aufgrund ihres meist langsam progredienten Verlaufes und der damit verbundenen protrahierten Ausprägung charakteristischer, diagnoserelevanter Krankheitsmerkmale. In Autopsie-verifizierten Studien wurden Fehldiagnoseraten bei 50% der Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen bei Erstvorstellung beschrieben (Litvan et al., 1997). Die Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose der Parkinson-Krankheit im fortgeschrittenen Stadium erreichte selbst in spezialisierten

Zentren maximal 90% (Hughes et al., 2002). Bildgebende Untersuchungen wie Fluorodeoxyglukose (FDG) Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Metaiodbenzylguanidin (MIBG) und D2-Rezeptor SPECT können einen essentiellen Beitrag in der Differenzialdiagnose leisten und die mangelnde diagnostische Genauigkeit verbessern. Ihre Auswertung ist aber bis dato nicht standardisiert und die Sensitivität für die klinische Routinediagnostik noch zu niedrig. Im Rahmen der Basisdiagnostik ist die Domäne der strukturellen T1-/PD-/T2-gewichteten MRT der Ausschluss einer Basalganglien- oder Hirnstammpathologie als Ursache eines symptomatischen Parkinson-Syndroms. Die dabei häufig detektierten Erkrankungen sind lakunäre Infarkte und subkortikale mikroangiopathische Läsionen, der Normaldruckhydrozephalus, Raumforderungen,

demyelinisierende und entzündliche Erkrankungen, Neurodegeneration mit Eisenablagerungen (NBIA) sowie metabolische und toxische Erkrankungen (Mueller et al., P-Aktuell 2/2012, Heim et al., 2017). Abhängig vom Krankheitsstadium konnten auch für die Multisystematrophie und progressive supranukleäre Blickparase charakteristische strukturelle Parenchymveränderungen in der konventionellen T1 und T2 gewichteten MRT, die eine diagnostische Abgrenzung von der Parkinson-Krankheit ermöglichen, beschrieben werden (Mahlknecht et al., 2010). Dabei werden in der klinischen Routinediagnostik etablierte visuelle Kriterien und metrische Verfahren mit meist ausreichender diagnostischer Spezifität aber mangelnder Sensitivität angewandt.

Mehrere Faktoren können als Gründe der limitierten diagnostischen Genauigkeit diskutiert werden: i) die möglicherweise mangelnde Spezifikation von MRT Sequenzen in Bezug auf die Krankheitsentität und ihr Stadium, ii) die Variabilität der visuellen Interpretation von zweidimensionalen Datensätzen (Schnittbildern) sowie iii) die begrenzte Verfügbarkeit standardisierter Messverfahren. Mit Hilfe der elektronischen Bilddatenverarbeitung konnte in den letzten Jahren die diagnostische Genauigkeit von MRT Befunden erheblich verbessert werden. Dabei sind die maschinelle Erkennung von krankheits-

relevanten Hirnarealen, ihre Volumenbestimmung und die damit verbundene objektive Messwertgenerierung sowie Normierung mit Datenbanken unter Berücksichtigung von Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht und Ganzhirnvolumen als bedeutendste Errungenschaften zu nennen. Diese werden im nächsten Abschnitt dem derzeit gültigen „state of the art“ der MRT Beurteilung gegenübergestellt.

Die in diesem Beitrag berücksichtigten Studien sind überwiegend kleinere Fall-Kontrollstudien, mit Gruppengrößen von meist deutlich weniger als 20

Patienten je Erkrankungsbild ohne prospektive longitudinale Validierung der Diagnose. Die neuroradiologische Befundung und Erhebung von Messwerten beruht auf der Verblindung des Untersuchers für die klinische Diagnose. Eine Limitation aller angeführten Studien ist die Validierung der Diagnose anhand von klinischen Konsensuskriterien, die eine ca. 10%ige Fehldiagnoserate neurodegenerativer Parkinson-Syn-drome aufweist. Zudem wurden klinisch relevante Vergleichskollektive (z.B. Patienten mit essentiellm Tremor, subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie) meist ausgeschlossen.



Untersucherabhängige Beurteilung von MRT Bilddatensätzen

Die Befundung von MRT Bilddatensätzen beruht heutzutage auf der visuellen Beurteilung und der optionalen Messung von Distanzen und Flächen, Letztere auch bekannt als planimetrisches Verfahren. Dabei werden meist folgende MRT Bildakquisitionen verwendet: T1/T2 und protonengewichtete MRT, FLAIR (fluid attenuated inversion-recovery) MRT, diffusionsgewichtete MRT und susceptibilitätsgewichtete MRT.

Multisystematrophie (MSA)

Visuell erkennbare MRT-morphologische Veränderungen, die die Diagnose

MSA unterstützen, sind ein hyperintenser putaminaler Randsaum in der T2 Gewichtung, meist in Kombination mit putaminalen T2 Hypointensitäten und Atrophien im Bereich des dorsolateralen Putamens (Mueller et al., P-Aktuell 2/2012). Die pathognomonische Relevanz des hyperintensiven putaminalen Randsaumes in der 3T MRT ist jedoch unklar, da in einer Studie dieses Zeichen auch bei gesunden Personen gefunden wurde (Lee et al., 2005).

Neben diesen supratentoriellen Signalalterationen werden vorwiegend bei der MSA vom zerebellären Typ (MSA-C) aber auch bei der MSA vom Parkinson Typ (MSA-P) Veränderungen in infra-

tentoriellen Hirnregionen wie Atrophie des Kleinhirns, des mittleren Kleinhirnstiels (MCP, middle cerebellar peduncle) und der Pons beschrieben. Besonders auffällig können in der axialen Schichtung pontine T2-Signalveränderungen als Kreuzformation, auch bekannt als Semmelzeichen (hot cross bun sign), sein. Neben den konventionellen T1 und T2 gewichteten MRT Sequenzen konnten in der diffusionsgewichteten MRT putaminale Signalsteigerungen bei Patienten mit MSA-P und kurzer Krankheitsdauer beobachtet werden. Neben der visuellen Beurteilung kann die Signalsteigerung der Diffusivität im Putamen auch mittels Region-of-interest Analyse (ROI) gemessen wer-

den. In einer Metanalyse zeigte diese Untersuchungsmethode bei 127 MSA Patienten im Vergleich zu 262 Patienten mit der Parkinson-Krankheit und 70 gesunden Personen eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 93% (Bajaj et al., 2017). Ähnliche putaminale Signalalterationen wurden auch bei der PSP beschrieben, sodass die ROI Analyse der putaminalen Diffusivität nicht zur Unterscheidung zwischen MSA-P und PSP verwendet werden kann.

Eine abnorm erhöhte Diffusivität konnte auch im MCP, der Pons und des Kleinhirns hinweisend für eine MSA beobachtet werden. Differenzialdiagnostisch müssen Diffusionsstörungen, bedingt durch neurodegenerative Erkrankungen, von chronisch vaskulären Pathologien unterschieden werden. Dies gelingt meist durch deutliche Unterschiede in der Lokalisation und des Verteilungsmusters, wobei es nur in sehr seltenen Fällen zu nicht zuordenbaren Überlappungen kommt.

Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP).

Übereinstimmend mit den beschriebenen neuropathologischen Veränderungen zeigen sich in der MRT bei Patienten mit PSP Atrophien der Mittelhirnhaube und des Mittelhirndaches (Tegmentum und Tectum), sowie der oberen Kleinhirnstiele (SCP, superior cerebellar peduncle) und der unteren Olive (Mueller et al., 2012). Die Volumenminderung des Mittelhirns mit Abflachung und Eindellung der rostradorsalen Mittelhirnhaube bei erhaltener Ponsformation ergibt bildmorphologisch in der medianen Sagittalschicht das sogenannte „Kolibri- oder Königspinguin-Zeichen“ (king-penguin sign, auch bekannt unter dem Namen „humming bird sign“).

Dieses Merkmal tritt kaum bei Patienten mit anderen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen auf, sodass die Detektion eine hohe Spezifität für die PSP hat. Anzumerken ist jedoch, dass dieses Zeichen bei bis zur Hälfte der PSP-Patienten, insbesondere im frühen Krankheitsstadium, fehlen kann. Neben der visuellen Beurteilung konnte ein mediansagittaler Mittelhirndurchmesser von $\leq 14\text{mm}$, spezifisch für die PSP, aber wenig sensitiv für die Abgrenzung zur Parkinson-Krankheit, beschrieben werden. Zusätzlich zu infratentoriellen Atrophiezeichen können Hirnsubstanzminderungen der Frontal- und Temporallappen beobachtet werden. Neben den visuellen Atrophiezeichen und eindimensionalen Distanzmessungen kommen bei der MRT Befundung der PSP planimetrische Verfahren zum Einsatz. Dabei zeigte eine erhöhte Ratio zwischen mediansagittal gemessener Mittelhirn- zur Ponsfläche eine gute Trennschärfe von 87% zwischen PSP und Patienten mit der Parkinson-Krankheit (Hussl et al., 2010).

Die Relation der Ratio Mittelhirn zur Ponsfläche zum Verhältnis der Breite der oberen und mittleren Kleinhirnstiele (Ponsfläche/Mittelhirn x MCP-Durchmesser/SCP-Durchmesser) ergibt den MR-Parkinsonism Index (MRPI). Dieser Parameter ist bei der PSP vermindert und erreicht eine Genauigkeit der Differenzierung der PSP und MSA zur Parkinson-Krankheit und gesunden Kontrollen von 80% und 100% (Nigro et al., 2017; Mangesius et al., 2018).

Neben der Befundung von konventionellen MRT Untersuchungen konnten Studien mit kleinen Fallzahlen eine PSP spezifische Zunahme der Diffusivität des oberen Kleinhirnstiels zeigen (Nicoletti et al., 2008). Aufgrund seiner kleinen Struktur und der Schwierigkeiten der Standardisierung von diffusi-

onsgewichteten Sequenzen zwischen verschiedenen MR-Tomographen sind derzeit keine Normwerte bekannt. Die meisten MRT-Studien wurden mit PSP Patienten vom Richardson Typ durchgeführt. Die eigentliche Schwierigkeit in der Differenzialdiagnose stellt sich aber häufig zwischen Patienten mit PSP vom Parkinson-Typ und der Parkinson-Krankheit. Inwieweit sich die oben genannten MRT-Marker auch bei anderen PSP Formen nachweisen lassen, muss durch entsprechende Studien untersucht werden.

Zusammengefasst sind pathologische Befunde der strukturellen MRT insbesondere unter Zuhilfenahme von Distanz- und planimetrischen Messungen und der Beurteilung von kombinierten putaminalen und infratentoriellen Veränderungen oft hoch spezifisch für das Vorliegen eines bestimmten atypischen Parkinson-Syndroms und tragen damit erheblich zur diagnostischen Sicherheit bei. Die Sensitivität bleibt jedoch oft in den ersten Krankheitsjahren gering, sodass aufgrund des Fehlens abnormer Befunde ein atypisches Parkinson-Syndrom in manchen Fällen nicht ausgeschlossen werden kann.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Duodopa® 20 mg/ml + 5 mg/ml Gel zur intestinalen Anwendung. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 ml Gel enthält 20 mg Levodopa und 5 mg Carbidopa-Monohydrat; 100 ml Gel enthalten 2000 mg Levodopa und 500 mg Carbidopa-Monohydrat. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Behandlung der fortgeschrittenen, auf Levodopa-reaktiven Parkinson-Krankheit mit schweren motorischen Fluktuationen und Hyperkinesie oder Dyskinesie, wenn verfügbare Kombinationen von Antiparkinsonmitteln nicht zu zufrieden stellenden Ergebnissen geführt haben. **GEGENANZEIGEN:** Duodopa ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen Levodopa, Carbidopa oder einen der sonstigen Bestandteile aufgelistet in Abschnitt 6.1, Engwinkel-Glaukom, schwerer Herzinsuffizienz, schwerer Herzrhythmie, akutem Schlaganfall, Nicht-selektive MAO-Hemmer und selektive MAO-Hemmer des Typs A dürfen nicht gleichzeitig mit Duodopa angewendet werden. Diese Inhibitoren müssen mindestens zwei Wochen vor Therapiebeginn mit Duodopa abgesetzt werden. Duodopa kann gleichzeitig in der vom Hersteller empfohlenen Dosis eines MAO-Inhibitors mit Selektivität für MAO Typ B (z. B. Selegilin-HCl) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5). Erkrankungen, bei denen Adrenergika kontraindiziert sind, z. B. Phäochromozytom, Schilddrüsenüberfunktion und Cushing-Syndrom. **SONSTIGE BESTANDTEILE:** Carmellose-Natrium, Gereinigtes Wasser. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig. **INHABER DER ZULASSUNG:** AbbVie GmbH, Lemböckgasse 61/3.OG, 1230 Wien. **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Antiparkinsonmittel, Levodopa und Decarboxylasehemmer, ATC-Code: N04BA02. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **STAND DER INFORMATION:** 09/2017

Keep
life
flowing

Duodopa:
das Leben wieder selbst bestimmen

- Verlässlichkeit aufgrund der kontinuierlichen Gabe¹
- spürbare Verbesserung der Lebensqualität in vielen Aspekten des täglichen Lebens²
- weniger "off" Zeit und mehr "on" Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien¹

¹ Olanow CW et al. Lancet neurol 2014; 13(2):141-149

² Fernandez HH et al. Mov Disord 2015;30(4): 500-509. doi: 10.1002/mds.26123
ATDU0161092-23112016

Maschinelle Erkennung von Hirnstrukturen

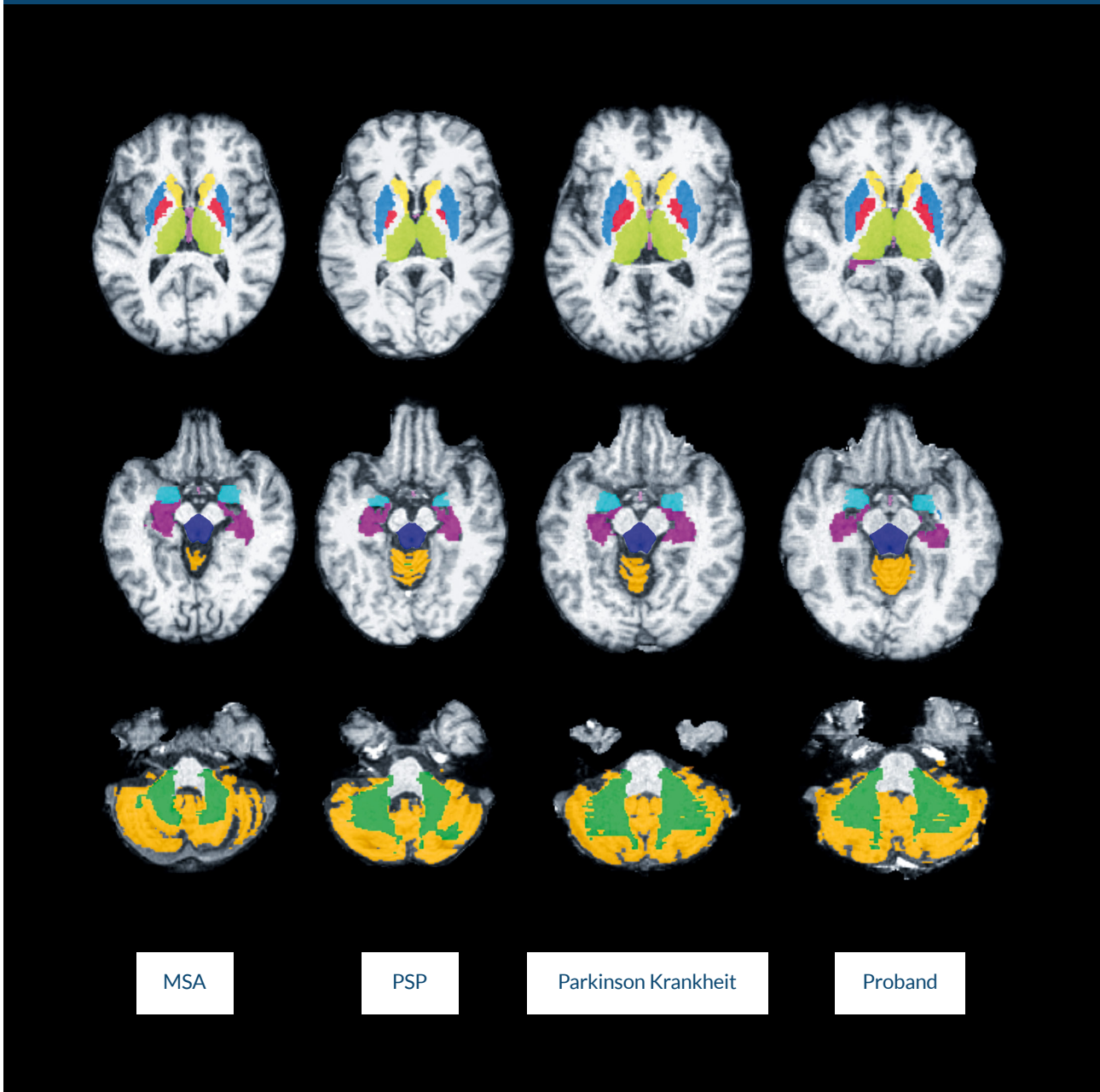
Das Zusammenspiel von verschiedenen Faktoren hat kürzlich die Entwicklung der automatisierten Erkennung und volumetrischen Bestimmung von in der MRT abgrenzbaren Hirnregionen ermöglicht. Dazu zählen die Verbesserung des Kontrast-zu-Rausch Verhältnisses der letzten Generationen von 1.5 und 3T MRTs, die Entwicklung und Validierung von dedizierten Softwarealgorithmen und die Optimierung der Architektur und Geschwindigkeit von Prozessoren und damit die Steigerung ihrer Rechenleistung. Verschiedene mathematische Modelle werden laufend für die maschinelle Erkennung von Hirnstrukturen getestet. Derzeit kommen aber nur wenige Algorithmen an die untersucherabhängige Erkennung von Hirnregionen heran. Ein geeignetes Programm, bekannt unter dem Namen FREESURFER (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) wurde an der Harvard University entwickelt und ermöglicht die Erkennung von 270 anatomisch definierten Hirnregionen (Fischl et al., 2004). Neben der kompletten Kartierung des Kortex werden auch subkortikale Strukturen wie das Putamen, die graue und weiße Substanz des Kleinhirns, das Mittelhirn und der Thalamus segmentiert. Die sehr präzise Identifikation der Hirnregionen fußt auf drei Säulen: i) dem Rechner werden atlas-basierte und damit anatomische Informationen intakten Hirnparenchyms zur Verfügung gestellt ii) Bildsignalfrequenzen des zu analysierenden MRTs werden mit bekannten Signalintensitätshistogrammen aller Hirnregionen abgeglichen, um die Wahrscheinlichkeit räumlich abhängiger Dichtewerte einer anatomischen Region zuordnen zu können und iii) die räumliche Abhängigkeit der unter Punkt i) und ii) klassifizierten Bildpunkte wird mit in der Bilderkennung häufig verwendeten Markov-Netzwerken abgebildet, was eine Optimierung der Lokalisation von Hirnstrukturen zueinander erlaubt. Beispiel der automatisierten MRT Erkennung sind in [Abbildung 1 und 2](#) wiedergeben.

Trotz qualitativ hochwertiger Resultate der maschinellen Bildstrukturerkennung, muss die vollautomatisierte Prozedur von in der Hirnanatomie erfahrenem Personal validiert werden. Dabei können anhand von 3D Visualisierungen der Hirnoberfläche sowie Schichtbilddarstellungen fehlerhafte Analyseergebnisse, hervorgerufen durch mangelndes Kontrast-zu-Rausch Verhältnis, oder Bildartefakte, entstanden durch z.B Kopfbewegungen oder metallhaltige Implantate, erkannt und gegebenenfalls korrigiert werden.

Abbildung 1

Subkortikale Volumenreduktion

bei einem Patienten mit Multisystematrophie (MSA) und Progressiver supranukleärer Paralyse (PSP) im Vergleich zu einem Patienten mit der Parkinson-Krankheit und einem Probanden.



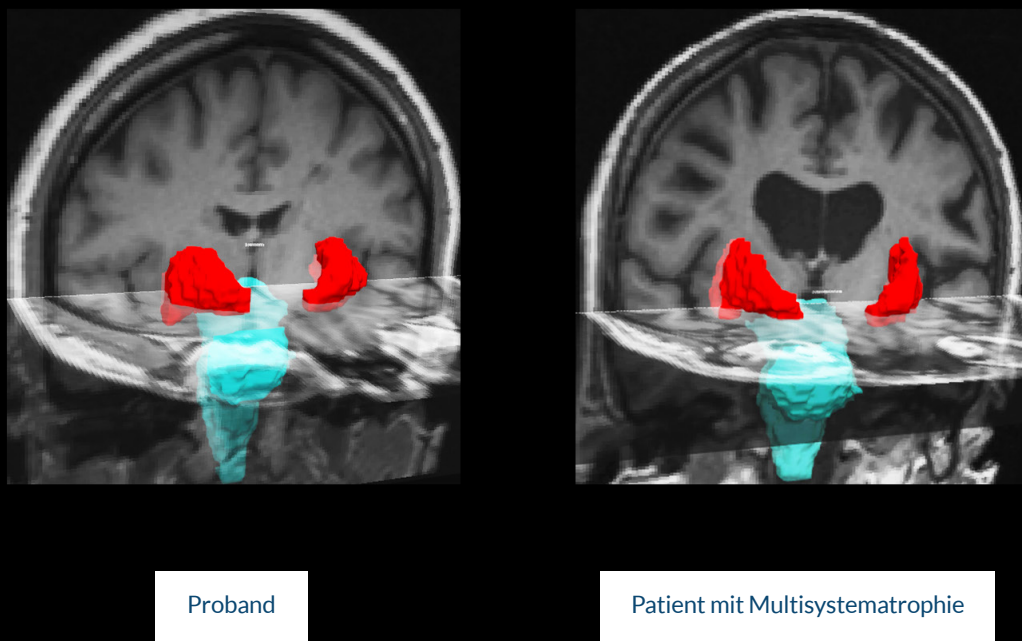
Eine T1 gewichtete 3D magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) Sequenz wurde für die Segmentierung der Hirnregionen verwendet. Caudatum (gelb), Putamen (hellblau), Globus pallidus (rot), Thalamus (hellgrün), dorsales Mittelhirn (dunkelblau), graue Substanz des

Kleinhirns (orange), weiße Substanz des Kleinhirns (grün), Amygdala (türkis), Hippocampus (violett). Die Volumenreduktion des Putamens und der grauen und weißen Substanz des Kleinhirns bei MSA und des Mittelhirns und Globus pallidus bei PSP ist deutlich erkennbar.

Abbildung 2

3D Darstellung

der Volumenreduktion des Putamens (rot) bei einem Patienten mit Multisystematrophie im Vergleich zu einer gesunden Person.



Proband

Patient mit Multisystematrophie



Von der Erkennung von Hirnstrukturen zur Diagnose

Die alleinige Volumetrie von Hirnregionen würde vergleichbar mit der manuellen Vermessung eine höhere diagnostische Unschärfe zeigen, da bekannte Einflussgrößen wie z.B. Patientenalter, Geschlecht und Gesamthirnvolumen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. Diese Einflussgrößen werden anhand von entsprechenden Kollektiven gesunder Personen bestimmt und fließen als Gewichtungsfaktoren in die individuelle

Volumenanalyse ein. Die Berechnung der Standardabweichung (z-Wert) ermöglicht die Darstellung und Reihung von Messwerten in Abhängigkeit eines Normalkollektives, vergleichbar mit z.B. Laborwerten einer Blutabnahme. Pathologische z-Werte können einerseits anhand von Konfidenzintervallen festgelegt werden oder mit Hilfe von Klassifizierungsverfahren berechnet werden. Für die Differenzialdiagnose von prospektiv-rekrutierten Patienten

mit MSA (n=40), PSP (n=30) und der Parkinson-Krankheit (n=40) und einer Krankheitsdauer im Mittel von 2.8 Jahren konnte in einem Trainings-Validierungsdesign ein Diagnosealgorithmus mit den Hauptunterscheidungsmerkmalen Mittelhirn, Putamen und graue Substanz des Kleinhirns ermittelt werden (**Abbildung 3**, Scherfler et al., 2016). Dabei zeigte sich eine diagnostische Sensitivität von 100% für MSA und 90% bei PSP sowie eine Spezifität

von 100% für beide Krankheitsgruppen im Vergleich zur Kohorte mit der Parkinson-Krankheit. Die Technologie wurde im Rahmen einer Testphase in den klinischen Alltag integriert und wird laufend für die Erkennung von weiteren Hirnregionen adaptiert. Ein ähnliches Verfahren, basierend auf der

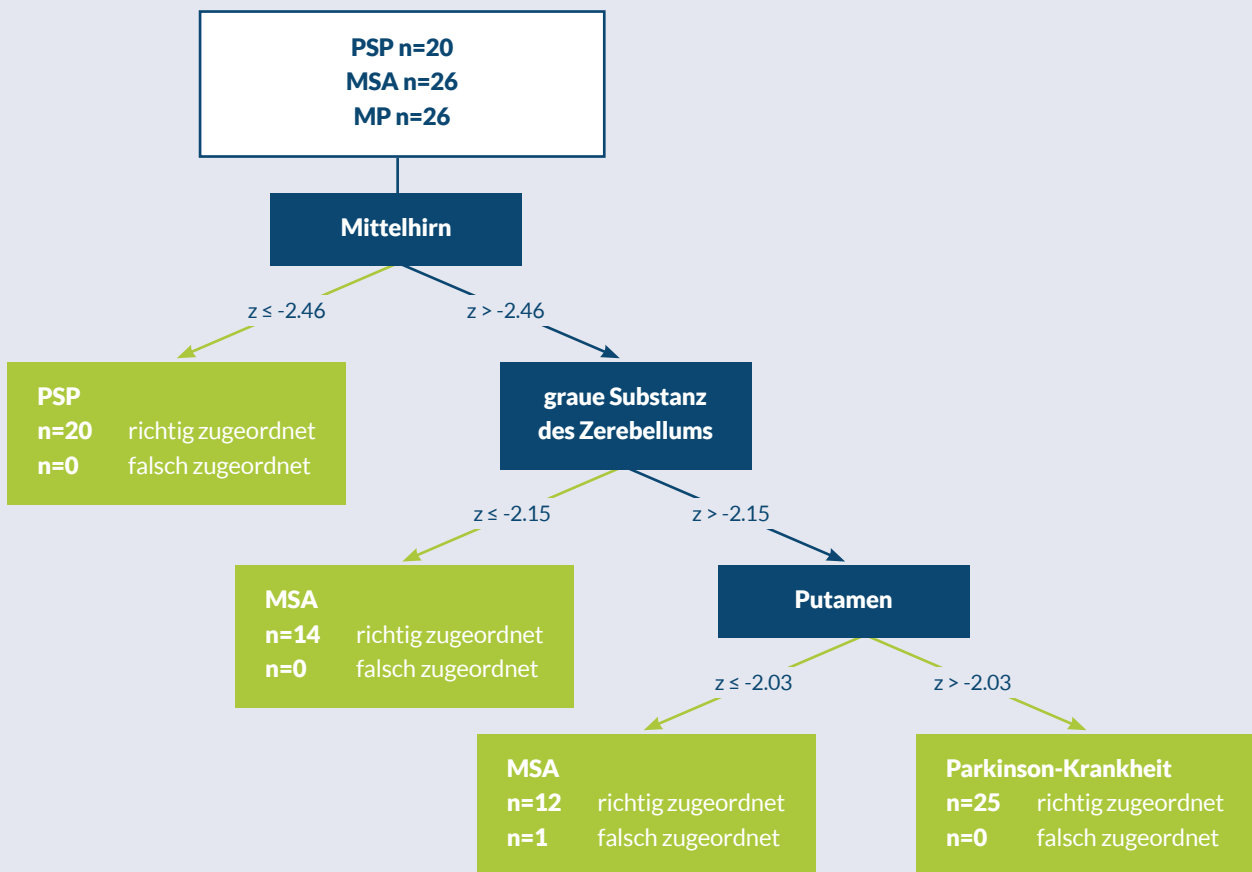
Verwendung von Atlas-basierter Segmentierung T1 gewichteter 3D MRT und anschließender Klassifikation von subkortikalen Regionen mittels der Support Vektoren Methode, konnte die Regionen Mittelhirn, Tegmentum, oberer Kleinhirnstiel für PSP Richardson Typ, Kleinhirn und mittlerer Klein-

hirnstiel für MSA zerebelläre Variante sowie das Putamen für MSA Parkinson Variante mit einer Sensitivität zwischen 79% und 87% und einer Spezifität von 87% bis 96% identifizieren (Huppertz et al., 2016).

Abbildung 3

Ein dreistufiger C4.5 Entscheidungsbaum

Automatisch erstellt anhand von Trainingsdatensätzen



Die Zahlen in jedem Rechteck geben die Anzahl der richtig klassifizierten Fälle, die den Bedingungen jedes Entscheidungspfades entsprechen, sowie die jeweils falsch klassifizierten Fälle an. Die z-Werte entsprechen Hirnvolumen, Alters- und Geschlechts-normierten Volumenmesswerten. MSA, Multisystematrophie; PSP; Progressive supranukleäre Paralyse



Ausblick

Die Etablierung der 3D MRT Volumetrie steht aufgrund der breiten Verfügbarkeit und hohen Genauigkeit am Anfang eines Prozesses der Entwicklung computerunterstützter Diagnoseverfahren bei Patienten mit Parkinson-Syndromen. Rezent konnten zwei Arbeiten unabhängig voneinander pathologische Veränderungen der dentatorubrothalamischen Bahnen, gemessen mit der diffusionsgewichteten MRT, bei Patienten mit der PSP Parkinson Variante und PSP Richardson Variante im Unterschied zu Patienten mit der Parkinson-Krankheit feststellen (Nicoletti et al., 2017).

Zusammen mit der standardisierten klinischen Validierung der posturalen Stabilität erzielte die diffusionsgewichtete MRT der automatisierten Identifikation der dentatorubrothalamischen Bahnen eine diagnostische Genauigkeit von 95,5% bei Patienten mit PSP Richardson Typ, PSP-Parkinson Typ und der Parkinson-Krankheit (Seki et al., 2018 in press).

Diese Erkenntnisse werden derzeit in bereits bestehende automatisierte MRT Analyseverfahren eingebaut, um

durch multimodales MRT identifizierte Krankheitssignaturen von verschiedenen Kategorien der PSP zu komplettieren. Vergleichbare Bestrebungen mit dem Ziel der Einbindung des mittleren Kleinhirnstiels zur besseren Charakterisierung von Patienten mit MSA-P und MSA-C werden zurzeit untersucht.

Abschließend muss festgehalten werden, dass die derzeitige Studienlage aufgrund fehlender multizentrischer Untersuchungen mit autoptischer Validierung keine abschließende Bewertung hinsichtlich der Effektivität der Diagnosestellung eines atypischen Parkinson-Syndroms erlaubt. Auch wenn eine international gültige Standardisierung noch nicht existiert, werden computerunterstützte MRT Auswerteverfahren zunehmend bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen eingesetzt und hinsichtlich ihres Potentials als Neuroimaging-basierter Surrogatmarker für die Früherkennung von Erkrankungen und ihrer Krankheitsprogression untersucht.

Die einfache Akquisition von T1 gewichteten 3D MRT Sequenzen zusammen mit dem Ausbau der teleradiologischen

Befundung ermöglicht jetzt schon den Zugriff auf diese derzeit noch datenbankabhängigen und daher nur an Zentren zugänglichen vollautomatisierten Analyseverfahren.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson Gesellschaft
Präsident: Univ.-Prof. Dr. E. Auff
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingenschuh,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Konzeption & Gestaltung:

GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

Dr. A. Djamshidian,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria
atbin.djamshidian@i-med.ac.at

IMPRESSUM



Referenzen

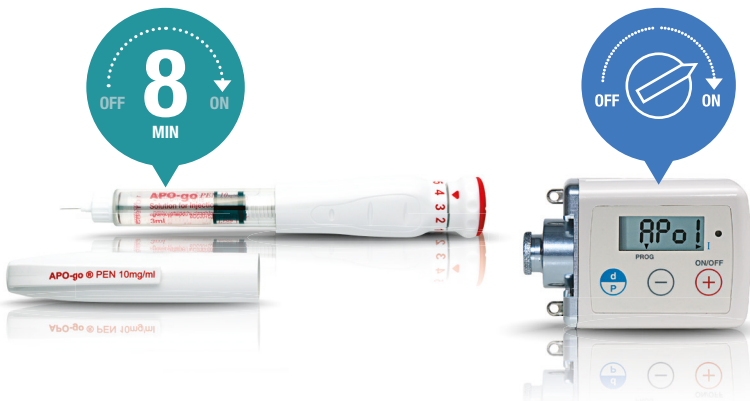
1. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, Seppi K. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(12)
2. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11–22.
3. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124(8):915–964.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125: 861–870.
5. Huppertz HJ, Möller L, Südmeyer M, Hilker R, Hattungen E, Egger K, Amtage F, Respondek G, Stamelou M, Schnitzler A, Pinkhardt EH, Oertel WH, Knake S, Kassubek J, Höglinger GU. Differentiation of neurodegenerative parkinsonian syndromes by volumetric magnetic resonance imaging analysis and support vector machine classification. *Mov Disord*. 2016;31(10):1506–1517.
6. Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, Seppi K. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(14):2444–9.
7. Lee WH, Lee CC, Shyu WC, Chong PN, Lin SZ. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(9):2238–42.
8. Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, McKee A, Jellinger K, Lai EC, Brandel JP, Verny M, Chaudhuri KR, Pearce RK, Agid Y. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 1997;54(8):937–44.
9. Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):300–18.
10. Mangesius S, Hussl A, Krismer F, Mahlknecht P, Reiter E, Tagwercher S, Djamshidian A, Schocke M, Esterhammer R, Wenning G, Müller C, Scherfler C, Gizewski ER, Poewe W, Seppi K. MR planimetry in neurodegenerative parkinsonism yields high diagnostic accuracy for PSP. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:47–55
11. Mueller C, Seppi K, Schocke M; MRT in der Differentialdiagnose von Parkinson-Syndromen, *P-Aktuell* 2/2012
12. Nicoletti G, Tonon C, Lodi R, Condino F, Manners D, Malucelli E, Morelli M, Novellino F, Paglionico S, Lanza P, Messina D, Barone P, Morgante L, Zappia M, Barbiroli B, Quattrone A. Apparent diffusion coefficient of the superior cerebellar peduncle differentiates progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Dec 15;23(16):2370–6
13. Nicoletti G, Caligiuri ME, Cherubini A, Morelli M, Novellino F, Arabia G, Salsone M, Quattrone A. A Fully Automated, Atlas-Based Approach for Superior Cerebellar Peduncle Evaluation in Progressive Supranuclear Palsy Phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(3):523–530.
14. Nigro S, Morelli M, Arabia G, Nisticò R, Novellino F, Salsone M, Rocca F, Quattrone A. Magnetic Resonance Parkinsonism Index and midbrain to pons ratio: Which index better distinguishes Progressive Supranuclear Palsy patients with a low degree of diagnostic certainty from patient with Parkinson Disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:31–36
15. Scherfler C, Göbel G, Müller C et al. Diagnostic potential of automated subcortical volume segmentation in atypical parkinsonism. *Neurology* 2016; 86: 1242–1249
16. Seki M, Seppi K, Mueller C, Potrusil T, Goebel G, Reiter E, Nocker M, Steiger R, Wildauer W, Gizewski ER, Wenning GK, Poewe W, Scherfler C. Diagnostic potential of dentatorubrothalamic tract analysis in progressive supranuclear palsy. *Park Relat Diord* 2018 in press



Schneller ins Leben zurück – APO-go® bringt Parkinson-Patienten wieder in Bewegung

1. Merello M et al. Clin Neuropharmacol. 1997; 20:165–167
2. Bhidayasiri R. et al. Clin Neuropharmacol. 2015;38:89–103
3. Isaacson S et al, Mov Disord. 2015;30(Suppl 1):242

BEWÄHRT IN DER PARKINSON-THERAPIE



Mit APO-go® zuverlässig im ON¹

- Mit dem APO-go® PEN schnell und verlässlich ins ON (Ø 8 min bis zum Wirkungseintritt)¹
- Mit der APO-go® PUMPE OFF-Zeit bis zu 85% reduzieren²
- Die therapeutische Wirkung von subkutanem Apomorphin entspricht der von oralem L-Dopa, tritt aber deutlich schneller ein¹
- Die Lebensqualität kann unter APO-go® spürbar verbessert werden³

APO-go® PEN
APOMORPHIN HYDROCHLORID PUMPE

APO-go® PEN 10 mg/ml Injektionslösung

Zur Anwendung bei Erwachsenen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml enthält 10 mg Apomorphinhydrochlorid. Jede 3 ml Patrone enthält 30 mg Apomorphinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: 0,93 mg Natriumhydrogensulfid (E 222) pro ml, Salzsäure (37 %), konzentriert (zur Einstellung auf einen pH-Wert von 3,0-4,0), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, psychotischen Erkrankungen oder hepatischer Insuffizienz; eine Apomorphin-HCl Behandlung ist ungeeignet für Patienten, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch schwere Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist; APO-go PEN darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Apomorphin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht (siehe Abschnitt 6.1); APO-go PEN ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **ATC-Code:** N04B C07. **Inhaber der Zulassung:** Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6GP, Vereinigtes Königreich. **Mitvertrieb:** Grünenthal GmbH, Liebermannstraße A01/501, 2345 Brunn am Gebirge, Österreich. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Oktober 2016**

APO-go® 5 mg/ml Infusionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 5 mg Apomorphinhydrochlorid. 10 ml Fertigspritze enthält 50 mg Apomorphinhydrochlorid. Sonstige Bestandteile: 0,5 mg Natriummetabisulfid (E223) pro ml, Salzsäure, konzentriert (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von motorischen Fluktuationen („ON-OFF“-Phänomen) bei Patienten mit Parkinson'scher Krankheit, die durch orale Antiparkinsonmittel nicht ausreichend behandelbar sind. **Gegenanzeigen:** Bei Patienten mit Atemdepression, Demenz, Psychosen oder Leberinsuffizienz. Apomorphin-HCl darf nicht bei Patienten angewendet werden, die auf Levodopa mit einer „ON“-Reaktion ansprechen, die durch starke Dyskinesien oder Dystonien gekennzeichnet ist. APO-go darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen Apomorphin, Natriummetabisulfid oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels besteht. APO-go ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopamin-Agonisten. **ATC-Code:** N04B C07. **Inhaber der Zulassung:** Britannia Pharmaceuticals Limited, 200 Longwater Avenue, Green Park, Reading, Berkshire RG2 6GP, Vereinigtes Königreich. **Mitvertrieb:** Grünenthal GmbH, Liebermannstraße A01/501, 2345 Brunn am Gebirge, Österreich. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [1016]**

VERANSTALTUNGEN

2018

15. Jahrestagung der österreichischen Gesellschaft für Neurologie

Datum: Mittwoch, März 21 – Freitag, März 23

Ort: Linz, Design Center

70th AAN Annual Meeting

Datum: Samstag, April 21 – Freitag, April 27

Ort: Los Angeles, USA

ÖGN Facharztausbildungsseminar Sommersemester

Datum: Donnerstag, Mai 17 – Samstag, Mai 19

Ort: Universitätsklinik für Neurologie, Hörsaalzentrum, Hörsaal 5,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN)

Datum: Samstag, Juni 16 – Dienstag, Juni 19

Ort: Lissabon, Portugal

EFAS (European Federation of Autonomic Societies)

Jahrestagung 2018

Datum: Freitag, Juli 6 – Samstag, Juli 7

Ort: Wien, Hotel Hilton

Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurorehabilitation

Datum: Donnerstag, September 27 – Freitag, September 28

Ort: twelve conference center, myhive Twin Towers, 1. Obergeschoss,
Vienna Twin Tower, 1100 Wien

22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS)

Datum: Donnerstag, Oktober 4 – Dienstag, Oktober 9

Ort: Hong Kong, China

Jahrestagung der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Datum: Donnerstag, November 8 – Samstag, November 10

Ort: Med. Campus IV des Kepler Universitätsklinikums Linz

12th International Congress on Non-motor Dysfunctions in Parkinson's Disease and Related Disorders (NMDPD)

Datum: Donnerstag, November 15 – Sonntag, November 18

Ort: Bordeaux, Frankreich

ÖGN Facharztausbildungsseminar Wintersemester 2018

Datum: Donnerstag, November 22 – Samstag, November 24

Ort: Graz