

Untersuchung des pathologischen Korrelats der Hypodipsie bei Progressiver Supranukleärer Blickparese (PSP)

Riederer I¹, Respondek G², Conrad T², Reeß T¹, Rus G¹, Koch K¹, Höglinger G^{2,3}, Zimmer C¹

¹ Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, TU München

² Klinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar, TU München

³ DZNE, Standort München

Hintergrund und Fragestellung

- Die **Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP)** ist eine sporadische Tauopathie und die zweithäufigste Bewegungsstörung nach der Parkinson-Krankheit. Sie tritt mit einer geschätzten Prävalenz von 5 pro 100.000 Einwohnern auf. Oft ist es schwierig besonders im Anfangsstadium, PSP von anderen Parkinsonsyndromen, speziell vom idiopathischen Parkinsonsyndrom (PD) zu unterscheiden.
- Untersuchungen zeigten bei Patienten mit PSP ein **vermindertes Durstgefühl** nach osmotisch induziertem Anstieg der Plasmaosmolalität im Vergleich zu Patienten mit PD (Stamelou et al. 2011)¹.
- Egan et al. (2003)² beschrieben eine Methodik, um mittels **fMRT** die Gehirnareale zu visualisieren, die im Zustand von osmotisch induziertem Durstempfinden metabolisch aktiviert werden.
- Es wurde nun von unserer Arbeitsgruppe untersucht, ob mittels fMRT das **pathologische Korrelat der Hypodipsie** bei Patienten mit PSP gefunden werden kann und ob mittels dieser Methodik eine **sichere und frühzeitige Differenzierung der PSP** von den anderen Parkinson-Syndromen möglich ist.

Methode

- Es wurden bei insgesamt 10 PSP-Patienten (Alter 71 ± 5 , 3 weiblich), 10 PD-Patienten (Alter 72 ± 7 , 4 weiblich) sowie 10 gesunden Kontroll-Probanden (Alter 63 ± 6 , 6 weiblich) ein NaCl-Provokationstest (i.v. Infusion einer 0,5 M NaCl-Lösung, 50 min.) durchgeführt.
- In regelmäßigen Abständen wurde das Durstgefühl erhoben (von „0“: nicht vorhanden bis „8“: sehr stark) sowie Blutanalysen (ADH, Osmolalität) durchgeführt.
- Nach Beendigung der Infusion wurde ein Aktivierungsparadigma durchgeführt (Philips Ingenia, 3T). Während der Messung des Task-fMRTs wurden den Probanden hintereinander in 10 Blöcken entweder durststimulierende Bilder (z.B. trinkende Personen) oder neutrale Bilder (leere Straßen, Pflanzen) gezeigt (Abbildung 1). Parallel wurde in jedem Aktivierungsblock das Durstgefühl erhoben (von „1“: nicht vorhanden bis „8“: sehr stark). Ebenfalls wurde eine resting state-fMRT zur Netzwerk-Analyse vor sowie nach der Infusion durchgeführt (*work in progress*). Ein PSP-Patient hat die Untersuchung vorzeitig abgebrochen und musste daher ausgeschlossen werden, bei zwei Patienten mit PD konnte das Aktivierungsparadigma aus technischen Gründen nicht ausgewertet werden.
- Nach geeigneter Vorverarbeitung wurden die Daten einem voxelweisen statistischen Gruppenvergleich unterzogen (SPM8, ANOVA).

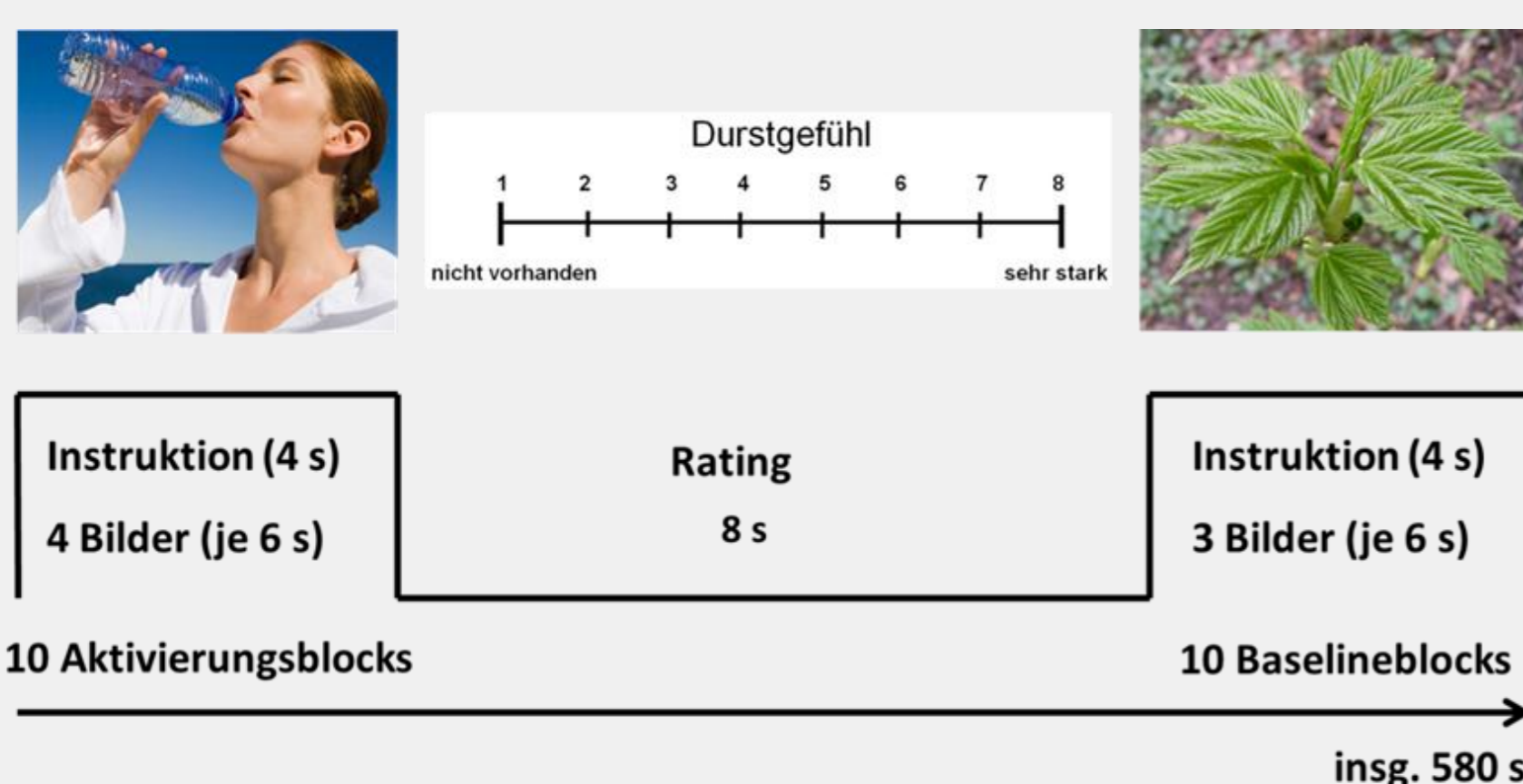


Abbildung 1: Aktivierungsparadigma

Ergebnisse

- Durchschnittlich gaben die PSP-Patienten während der Infusion ein vermindertes Durstgefühl im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv an ($3,15 \pm 2,29$ vs $4,02 \pm 1,22$, * signifikant zum Zeitpunkt 0, Kruskal-Wallis-Test). Jedoch trat auch bei den PD-Patienten unter diesen Versuchsbedingungen ein im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv vermindertes Durstgefühl auf ($3,63 \pm 2,23$ vs $4,02 \pm 1,22$). (Abbildung 2a). Ebenfalls wurde während des Aktivierungsparadigmas im Durchschnitt ein vermindertes Durstgefühl bei allen Patienten im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv festgestellt (PSP: $4,64 \pm 1,75$; PD: $4,47 \pm 1,48$; $5,68 \pm 1,72$), jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den PSP und PD-Patienten (Abbildung 2b).

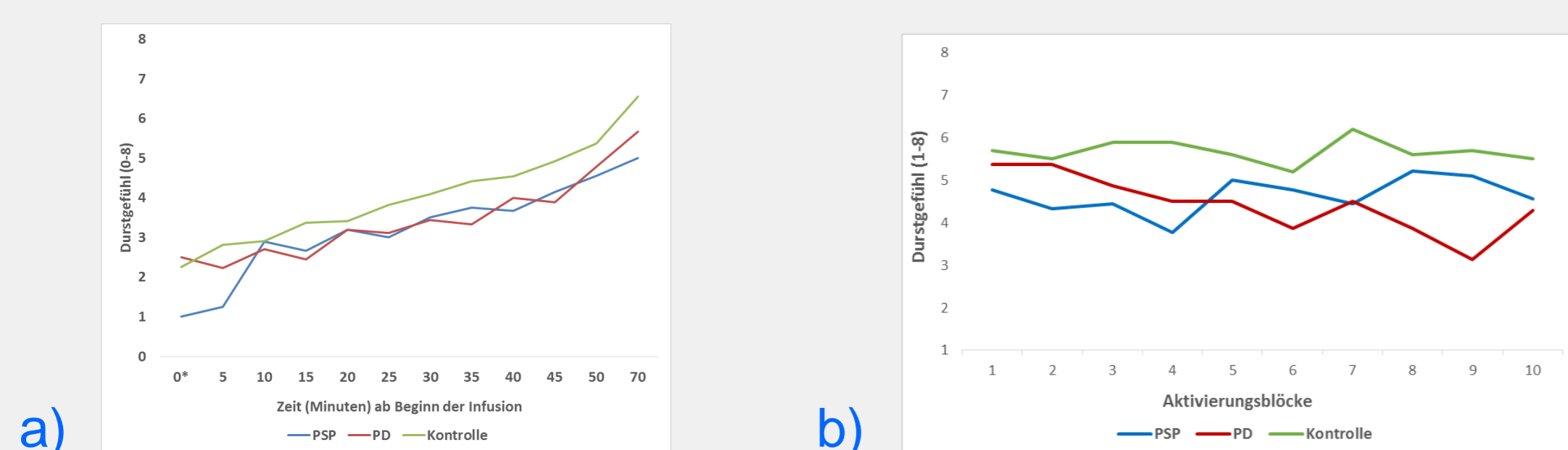


Abbildung 2: Durstgefühl der Patienten während der 0,5 M NaCl-Infusion (a)* signifikant im Kruskal-Wallis-Test) und während des Aktivierungsparadigmas (b).

- Bei der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich während des Task-fMRTs eine Aktivierung, insbesondere beidseits medial temporal*, frontal*, präzentral*, im Bereich der Amygdala sowie links putaminal* und rechts insulär* (Abbildung 3, $p < 0.001$, uncorr., * $p < 0.05$ FWE corr., $k > 100$ voxels).

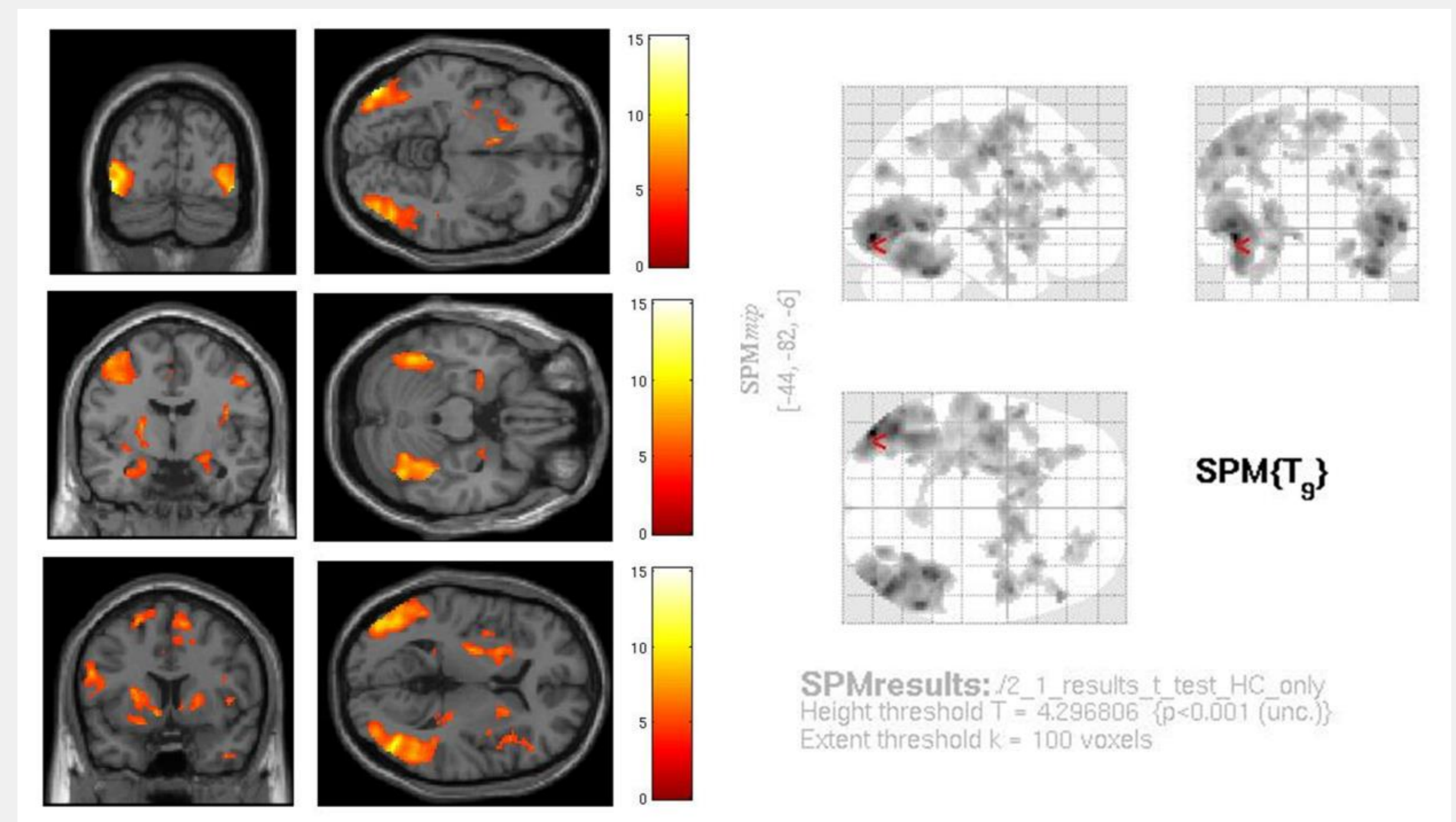


Abbildung 3: Aktivierte Hirnareale während des Task-fMRTs (t-test) in der gesunden Kontrollgruppe ($p < 0.001$, uncorr.)

- Im Vergleich zum gesunden Kollektiv trat bei den PSP-Patienten eine geringere Aktivierung beidseits im Cerebellum, links präzentral, im linken Gyrus supramarginalis, links frontal sowie im Bereich des linken Putamens* (Abbildung 4a) auf. Bei den PD-Patienten war im Vergleich zum gesunden Kontrollkollektiv eine geringere Aktivierung beidseits im Cerebellum*, im anterioren Cingulum, im Gyrus supramarginalis, im linken Putamen, links präzentral, rechts superior frontal sowie beidseits im Precuneus* (Abbildung 4b) erkennbar ($p < 0.001$, uncorr., * $p < 0.05$ FWE corr., $k > 30$ voxels, alterskorrigiert). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den PSP- und PD-Patienten.

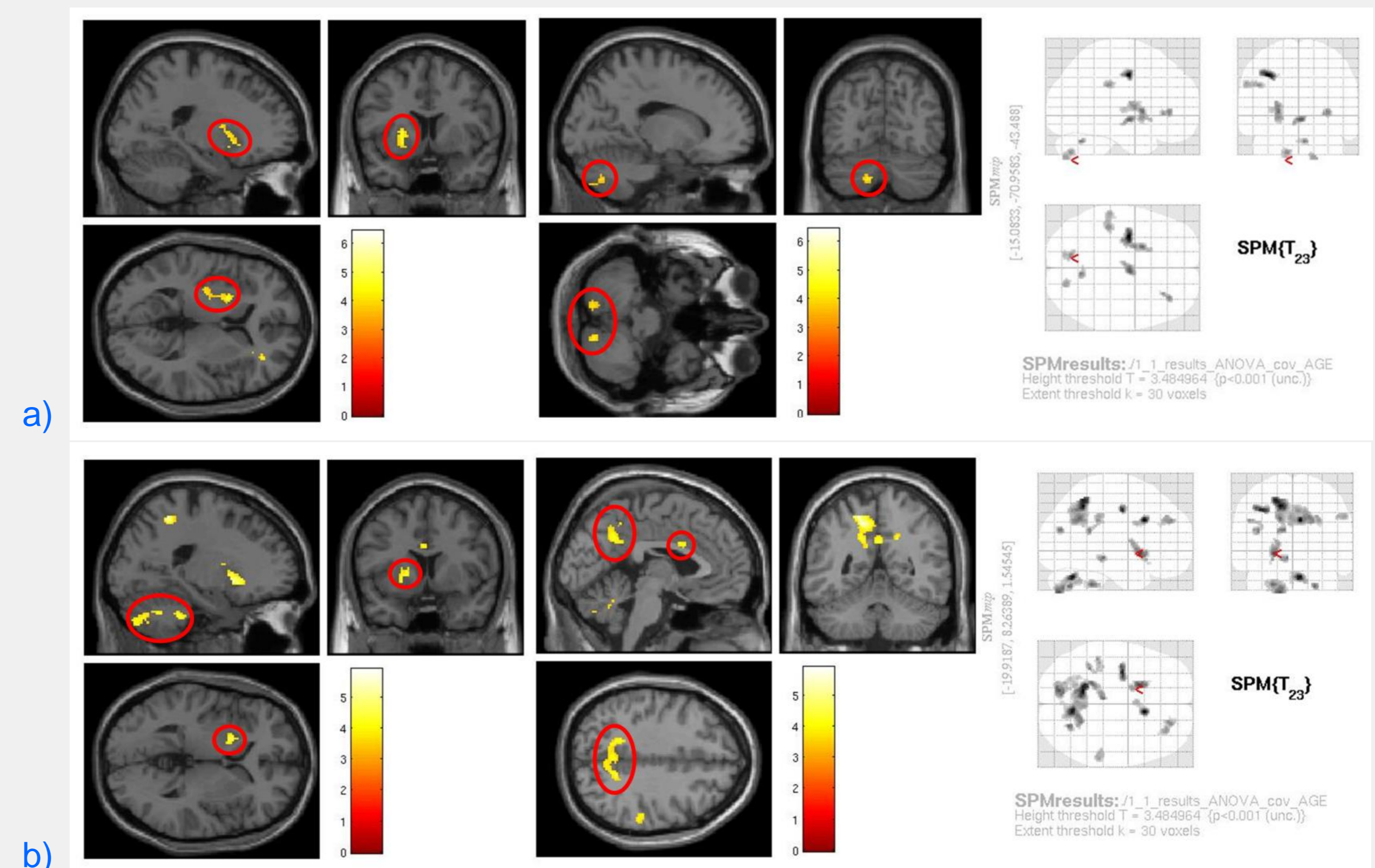


Abbildung 4: Hirnareale, die während des Task-fMRTs in der gesunden Kontrollgruppe stärker aktiviert sind als in der PSP- (a) oder PD-Gruppe (b), (ANOVA, $p < 0.001$, uncorr., $k > 30$ voxels, alterskorrigiert)

Zusammenfassung und Diskussion

Es zeigten sich mehrere Hirnareale, die bei den PSP und PD-Patienten im Vergleich zum gesunden Kollektiv deutlich minderaktiviert waren, insbesondere im Bereich des linken Putamens und Precuneus beidseits. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine Veränderung in der Erwartungshaltung und des dopaminergen Belohnungssystems sein. Speziell im Bereich des Putamens könnten die zugrunde liegenden Pathologien – wenn sie auch unterschiedlicher Genese sind – für diese Minderaktivierung verantwortlich sein. Diese reduzierten Aktivitäten könnten eine Erklärung für die Hypodipsie bei PSP-Patienten liefern. Weitere Analysen mittels resting state-fMRT sind im Gange. Unter diesen Versuchsbedingungen zeigte sich im Durstverhalten kein signifikanter Unterschied zwischen den PSP- und PD-Patienten, möglicherweise ist diese Methode für eine Differenzierung nicht sensitiv genug.