

1 Parkinson-Syndrome: Klinik, Medikamente und neurochirurgische Therapie

A. Ceballos-Baumann

1.1 Parkinson-Krankheit und -Syndrome, klinische Diagnose und Definition

Die Diagnose und Differenzialdiagnose der Parkinson-Krankheit (idiopathisches Parkinson-Syndrom, IPS) und der Parkinson-Syndrome ist in erster Linie klinisch (DGN S3, 2016). Apparative Zusatzuntersuchungen, wie SPECT-Verfahren, haben in der Patientenversorgung lediglich einen bestätigenden Charakter. Computertomografische Techniken (CCT, MRT) dienen zur Ausschlussdiagnose bei Erkrankungen, die mit einem Parkinson-Syndrom einhergehen (z. B. Normaldruckhydrozephalus) oder zur Verlaufsbeurteilung bei komplizierenden Faktoren (z. B. subkortikale vaskuläre Enzephalopathie). Gerade in einem Buch, in dem das Spektrum der nicht medizinischen Parkinson-Therapien hervorgehoben wird, ist das Eingehen auf die Klinik der verschiedenen Formen der Parkinson-Syndrome wichtig, weil bei einigen Parkinson-Syndromen die medikamentöse Therapie und die tiefe Hirnstimulation eher schaden als nützen, wohingegen nicht medikamentöse Parkinson-Therapien wertvoll sein können.

Im deutschsprachigen Raum wird der Begriff idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) verwendet, um den Morbus Parkinson im engeren Sinn zu bezeichnen (primäres Parkinson-Syndrom in der ICD-10:G20). Symptome wie Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), Gangstörung, Rigor und Tremor sind in der älteren Bevölkerung sehr häufig. Zwei dieser Parkinson-Symptome lassen sich in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen bei über 10%, bei den über 85-Jährigen bei über 40% nachweisen (Bennett et al., 1996) und sprechen zunächst nur für ein Parkinson-Syndrom im Allgemeinen (Parkinsonismus). Hingegen beträgt die Prävalenz des IPS selbst, d. h. der eigentlichen Parkinson-Krankheit, 1,8% bei Menschen über 65 Jahren mit einem Zuwachs von 0,6% pro Jahr bis hin zu einer Prävalenz von 2,6% für Menschen zwischen 85 und 89 Jahren (de Rijk et al., 2000). Männer und Frauen sind etwa gleich häufig betroffen.

Vom IPS abzugrenzen sind sekundäre Parkinson-Syndrome und Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (siehe unten), bei denen es aufgrund einer definierten prä- oder postsynaptischen Störung der nigrostriatalen Dopamin-Projektion zu gleichartigen oder ähnlichen Symptomen kommt. Für sie werden neben Begriffen wie Parkinsonismus, Parkinsonoid und Pseudo-Parkinson auch die Begriffe „atypisches Parkinson-Syndrom“ und „Parkinson-Plus-Syndrom“ verwendet. Der Begriff Parkinson-Plus-Syndrom weist auf zusätzliche, beim IPS fehlende klinische Symptome wie Ataxie, Pyramidenbahnzeichen und Blickparese hin.

Kardinalsymptome des Parkinson-Syndroms

- Akinese (wörtlich: „keine Bewegung“), Schwierigkeit, Bewegung zu initiieren, im klinischen Alltag gleichbedeutend verwendet mit Bradykinese (Bewegungsverlangsamung) und Hypokinese (Verlust von Bewegungsamplituden) als fundamentales Leitsymptom, ohne das die Diagnose nicht gestellt werden kann
- Ruhetremor (ein Haltetremor kann auch vorkommen, ist aber nicht charakteristisch)
- Rigor (gleichmäßige Steigerung des Muskeltonus)
- Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht, die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist (Synonyme: posturale Reflexe, Stellreflexe). Die Standunsicherheit als Störung der reflektorischen Ausgleichsbewegungen bei passiver Auslenkung aus dem Gleichgewicht ist aber zu Beginn eines IPS nicht typisch und kommt in der Regel erst Jahre später im Verlauf hinzu

Klinische Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Einteilung in 3 Gruppen entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

- idiopathisch:
 - akinetisch-rigider Typ
 - Äquivalenz-Typ
 - Tremordominanz-Typ,
 - monosymptomatischer Ruhetremor (seltene Variante).
- symptomatisch (sekundär) und häufigere Differenzialdiagnosen:
 - vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)
 - Normaldruckhydrozephalus,
 - medikamenteninduziert:
 - klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin
 - Lithium
 - Kalziumantagonisten: Cinnarizin, Flunarizin
 - Tumor
 - posttraumatisch
 - toxininduziert (z. B. Kohlenmonoxid, Mangan)
 - entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden)
 - metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)
 - Depression
 - essenzieller Tremor
- im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome):
 - Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)
 - progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - kortikobasale Degeneration (CBG)
 - Demenz vom Lewy-Körper-Typ (DLBD)
 - spinozerebelläre Atrophien (einige Subtypen)

Wesentliches Leitsymptom aller Parkinson-Syndrome (Synonym: Parkinsonismus) ist die Bewegungsverarmung und Verlangsamung. Dabei lassen sich 3 Komponenten differenzieren:

- Bradykinese: Bewegungsverlangsamung
- Hypokinese: Verminderung der Bewegungsamplituden (z. B. zunehmende Verkleinerung des Schriftbilds/Mikrografie) und der Spontanbewegungen (Mitschwingen der Arme beim Gehen, Gestik, Hypomimie, „Pokerspieler-Gesicht“)
- Akinese: Hemmung der Bewegungsinitiierung

Im klinischen Sprachgebrauch werden die 3 genannten Begriffe synonym verwendet. Die Abgrenzung der verschiedenen Parkinson-Syndrome untereinander, insbesondere die Differenzierung des idiopathischen Parkinson-Syndroms von anderen Parkinson-Syndromen, wie der Multisystematrophie (MSA), der progressiven supranukleären Paralyse (PSP bzw. Synonym Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) und der kortikobasalen Degeneration (CBD, engl. corticobasal degeneration), kann schwierig sein. Die Differenzialdiagnostik der Parkinson-Syndrome ist aber von therapeutischer Relevanz. Nicht alle Formen des Parkinson-Syndroms sprechen gleichermaßen auf Antiparkinsonika an. Bei Parkinson-Plus-Syndromen, die bereits früh im Verlauf autonome Störungen (MSA) oder eine Demenz (Lewy-Körper-Demenz) aufweisen, sind viele Parkinson-Medikamente kontraindiziert. Hier

gilt es, den Patienten vor ineffektiver, potenziell nebenwirkungsreicher Medikation zu schützen.

1.2 Idiopathisches Parkinson-Syndrom

Das IPS ist durch Kriterien klinisch definiert (siehe unten (S. 13)). Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden und der Diagnose beträgt mitunter Jahre, gerade bei jüngeren Patienten. Immerhin erkranken mind. 4% vor dem 50. Lebensjahr (Van den Eeden et al., 2003). Für den Erstdiagnostizierer, meist der Hausarzt, gilt, nach den ersten Anzeichen von Bradykinese und Ruhetremor zu fahnden. Einfache Labortests fehlen weiterhin. Eine kraniale Bildgebung dient dazu, Parkinson-Syndrome aufgrund eines Normaldruckhydrozephalus (► Abb. 1.1) oder einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie einer spezifischen Behandlung zuführen zu können. Am einfachsten ist die Diagnose eines IPS und am frühesten wird sie gestellt, wenn die Erkrankung mit dem klassischen Ruhetremor (Pillendreher) beginnt.

Tremor ist für die Mehrzahl der Parkinson-Patienten nicht das vorherrschende und bei weniger als 50% der Patienten das initiale Symptom. Klassischerweise handelt es sich beim IPS um einen Ruhetremor, der unilateral beginnt und sichtbar ist, wenn die betroffene Extremität nicht bewegt wird,

z. B. bei herabhängenden oder entspannt auf einer Unterlage ruhenden Armen. Standunsicherheit und Stürze, Demenz und vegetative Symptome wie Inkontinenz in den ersten Jahren sind ein Aus-

schlusskriterium für das IPS. Im Gegensatz zu Parkinson-Plus-Syndromen treten diese Probleme beim IPS erst in späten Krankheitsphasen auf.

Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)

Frei übersetzt nach UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria, sogenannte „Queen's-Square-Kriterien“, entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

1. Schritt: Lässt sich ein unspezifisches Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus) diagnostizieren?

- Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen) + eines der folgenden Leitsymptome:
- Ruhetremor (4–6 Hz)
- Rigor
- Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

2. Schritt: Liegen Ausschlusskriterien für ein IPS vor?

- anamnestisch: apoplektiformer Verlauf
- anamnestisch: Schädel-Hirn-Trauma
- anamnestisch: Enzephalitis
- okulogyre Krisen

- Remissionen
- Neuroleptika bei Beginn der Symptome
- mehr als 1 Verwandter mit Parkinson-Syndrom
- ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Zeichen
- früh ausgeprägte autonome Störungen
- positives Babinski-Zeichen
- Tumor oder Hydrozephalus communicans im CCT
- frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen und Apraxie
- fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa (wenn Malabsorption ausgeschlossen wurde)
- Exposition mit MPTP

3. Schritt: Liegen prospektive positive Kriterien für ein IPS vor?

(3 oder mehr erforderlich für die Diagnose eines IPS = „definite Parkinson's Disease“)

- einseitiger Beginn,
- Ruhetremor,
- progressive Erkrankung,
- persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf,
- sehr gutes Ansprechen (70–100%) auf L-Dopa,
- schwere dopainduzierte Dyskinesien,
- positiver L-Dopa-Effekt länger als 5 Jahre,
- Verlauf > 10 Jahre.

Charakteristisch für einen großen Teil der Parkinson-Patienten sind im weiteren Verlauf typische Wirkungsschwankungen der dopaminergen Therapie. Vollkommen unterschiedliche Zustandsbilder können innerhalb kürzester Zeit, sogar in Minuten, bei einem Patienten auftreten („On-off-Phänomen“, „On“ für gute Symptomkontrolle wie Beweglichkeit, „Off“ für schlechte Symptomkontrolle wie Unbeweglichkeit). Wirkungsschwankungen wirken für Außenstehende, die mit der Krankheit nicht vertraut sind, häufig unglaublich. Diese Phänomene werden mit den Begriffen „L-Dopa-Langzeitsyndrom“ und „L-Dopa-Dyskinesien“ (Überbewegungen) zusammengebracht. Die Wirkungsschwankungen sind aber nicht Folge der dopaminergen Behandlung, sondern resultieren aus der Wechselwirkung zwischen fortschreiten-

der Grunderkrankung und der Reaktion auf die Dopaminersatztherapie. Am augenfälligsten sind motorische Fluktuationen, d.h. verkürzte Wirkdauer einzelner L-Dopa-Gaben, wie das Wearing-off-Phänomen, die End-of-Dose-Akinese und L-Dopa-Dyskinesien. Diese treten nach 5 Jahren L-Dopa-Therapie bei etwa 20–40% der Patienten auf (Schrag, 2000). Erst in jüngerer Zeit wird der Tatsache vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt, dass die Fluktuationen sich nicht nur auf die Motorik beschränken, sondern auch das Denken, das Schmerzempfinden, den Affekt und die vegetativen Funktionen erheblich beeinflussen. Man spricht von nicht motorischen Fluktuationen (Martinez-Fernandez, 2016). Der die Motorik überschreitende Charakter der Wirkungsschwankungen spiegelt sich im Wearing-off-Fragebogen

wider (siehe Anhang 6.3), bei dem 5 der 9 Items nicht rein motorisch orientiert sind:

- Tremor, z. B. zitternde Hände, Arme, Beine
- Verlangsamung der Bewegungen, z. B. beim Gehen, Essen etc.
- Stimmungsschwankungen
- allgemeines Steifigkeitsgefühl, z. B. steife Arme oder Beine
- Schmerzen/Gliederschmerzen
- verminderte Geschicklichkeit, z. B. Schwierigkeiten beim Schreiben oder beim Auf- oder Zumaschen von Knöpfen
- Benommenheit/verlangsamtes Denken
- Angstgefühle/Panikattacken
- Muskelkrämpfe, z. B. Arme, Beine oder Füße

L-Dopa-Dyskinesien treten am häufigsten zu Zeiten des klinischen Wirkmaximums jeder Einzeldosis auf und können von leichter choreatischer, zumeist einseitig betonter Bewegungsunruhe der Extremitäten bis zu erschöpfenden, heftigen und bizarren beidseitigen Dyskinesien führen. Zusätzlich entwickelt etwa ein Drittel der betroffenen Patienten schmerzhafte dystone Verkrampfungen der distalen Extremitäten, insbesondere einseitige Zehen-, Fuß- und Wadenkrämpfe. Sie treten vor allem in der zweiten Nachthälfte bzw. in den frühen

Morgenstunden nach dem einnahmefreien Intervall der Nacht auf (sog. Off-Phasen-Dystonie). Medikamentös induzierte Unruhebewegungen zu Zeiten des An- und Abflutens der Wirkung jeder Einzeldosis werden als biphasische Dyskinesien bezeichnet. Wirkungsfluktuationen unter chronischer L-Dopa-Therapie korrelieren z. T. mit den Plasmaspiegelverläufen des Medikaments und entstehen durch ein vorhersehbares Abflauen der Wirkung gegen Ende eines jeden Dosierungsintervalls (Wearing-off-Muster, frühmorgendliche Akinese). 10–15% der Patienten entwickeln im Krankheits- und Therapieverlauf paroxysmale „On-off-Schwankungen“, bei denen es mehrfach täglich scheinbar ohne Beziehung zur Tabletteneinnahme zum abrupten Wechsel zwischen voll ausgeprägter Parkinson-Symptomatik und Phasen guter Beweglichkeit kommt, in der Regel verbunden mit Dyskinesien.

Im Verlauf der Parkinson-Krankheit wird die Lebensqualität der Patienten durch zunehmend schlecht bis gar nicht mehr auf L-Dopa-ansprechende Symptome beeinflusst. Dazu gehören im motorischen Bereich das Freezing, damit meist verbunden die Folge von Stürzen und die axialen Haltungstörungen wie die Kamptokormie, der Anterocollis und das Pisa-Syndrom (S. 73), Stimm-,

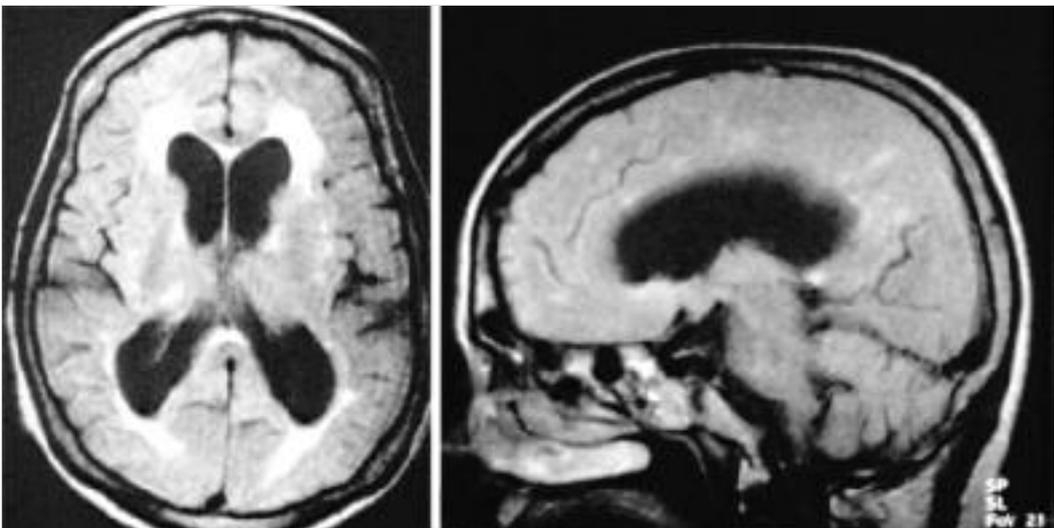


Abb. 1.1 Normaldruckhydrozephalus (NPH = normal pressure hydrocephalus): 74-jährige Patientin mit frontaler Gangstörung in Form eines breitbeinigen Magnetgangs mit Starthemmung und Schwellenängsten („Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte“). Kommunizierender Normaldruckhydrozephalus in der Kernspintomografie mit transependymärem Ödem, betont an den Ventrikelpolen. Die interhemisphären vertexnahen Hirnwindungsfurchen sind verstrichen.

Sprech-, Schluck- und Blasenstörungen. Symptome wie Obstipation oder imperativer Harndrang beispielsweise können subjektiv für den Patienten im Verlauf das essenzielle Problem werden, um das alles kreist. Die demenzielle Entwicklung ist im Verlauf ein großes soziales und therapeutisches Problem, da ca. 80% der IPS-Patienten nach mehr als 15 Jahren eine Parkinson-Demenz entwickeln (s. Kap. 1.3.6) – ältere schneller als jüngere Patienten (Hely et al., 2008). Halluzinationen bis hin zu Psychose und Verhaltensstörungen können einer Demenz vorausgehen.

Unter dem dopaminergen Dysregulationssyndrom (DDS) versteht man, dass einige Patienten ihre Dosis an Dopaminersatzstoffen kontinuierlich weit über das zur motorischen Kontrolle erforderliche Ausmaß steigern. Euphorische Effekte nach der Einnahme werden von diesen Patienten angegeben. Es betrifft vor allem Patienten mit frühem Beginn der Erkrankung und starken Wirkungsschwankungen der Medikation. Störungen der Impulskontrolle wie Hypersexualismus, pathologisches Glücksspiel und Kaufrausch werden vorwiegend mit der Einnahme von Dopaminagonisten in Zusammenhang gebracht (siehe Kap. 1.3.1). Dazu gehört auch das „Punding“, eine Verhaltensstörung mit lang dauernden, komplexen repetitiven Tätigkeiten. Beispiele sind die ziellose Beschäftigung am Computer und das Ordnen von Objekten. Bei männlichen Patienten sind außerdem Tätigkeiten aus dem Heimwerkerbereich oder das Auseinanderbauen von Geräten typisch, bei Frauen wiederum Waschen, Wischen und ineffektives Aufräumen. Punding wird meist dann als störend erkannt, wenn dadurch die Nacht zum Tag wird oder das Verhalten zur Vernachlässigung von Hygiene oder sozialer Interaktion führt.

1.3 Sekundäre und andere neurodegenerative Parkinson-Syndrome

Unter den sekundären Parkinson-Syndromen sind aufgrund ihrer Häufigkeit das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom, die subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (SVE), das vaskuläre Parkinson-Syndrom und der Normaldruckhydrozephalus (NPH) hervorzuheben. Charakteristiken der drei letztgenannten, sich überlappenden, Parkinson-Syndrome sind:

- Gefäßrisikofaktoren
- die untere Körperhälfte ist nur, oder vorwiegend, im Vergleich zur oberen betroffen
- posturale Instabilität
- Fehlen eines Ruhetremors
- Dopa-Responsivität umstritten

Andere sekundäre Parkinson-Syndrome, wie etwa toxischer (Mangan-Bergbau) oder traumatischer Genese (Boxer-Parkinsonismus), sind demgegenüber von zahlenmäßig untergeordneter Bedeutung. Die in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts häufigen postenzephalitischen Parkinson-Syndrome (sog. Encephalitis lethargica) sind aus dem klinischen Alltag nahezu völlig verschwunden.

1.3.1 Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom, „Parkinsonoid“

Das häufigste Parkinson-Syndrom mit eindeutiger exogener Ursache ist das medikamentös induzierte Parkinson-Syndrom. Hier ist die Medikamentenanamnese wesentlich, die nicht nur klassische Neuroleptika berücksichtigt, sondern gerade bei älteren Patienten gezielt auch die Einnahme harmlos erscheinender Substanzen mit neuroleptika-ähnlicher Wirkung, wie Magenmittel (Metoclopramid, z. B. Paspertin), Kalziumantagonisten vom Cinnarizin- und Flunarizin-Typ (z. B. Arlevert, Naltil) und verdeckt als „Aufbauspritzen“ verabreichte Behandlungen von Fluspirilen (z. B. Imap) explorieren sollte. Die in Altersheimen häufig zur Sedierung eingesetzten Neuroleptika Pipamperon (z. B. Dipiperon) und Melperon (z. B. Eunerpan) sind ebenso eine Ursache für ein medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom (siehe Lewy-Körperdemenz, Kap. 1.3.6).

Allen im Folgenden diskutierten atypischen Parkinson-Syndromen (Levin et al., 2016; Kap. 1.3.3) – mit Ausnahme der Multisystematrophie (MSA) – ist gemeinsam, dass demenzielle Symptome im Verlauf früh auftreten und bei der Lewy-Körperdemenz und der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) als wesentliches diagnostisches Kriterium gefordert werden. Beim IPS und der MSA hingegen gilt eine Demenz zu Beginn der Krankheit als Ausschlusskriterium für diese Diagnose.

Tab. 1.1 Klinische Differenzierung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen mit Parkinson-Zeichen

Symptomatik	PSP	CBD	Lewy-Körper-Demenz	Alzheimer-Demenz	MSA	SVE / NPH	Parkinson-Krankheit
Akinese	symmetrisch, häufig, axial → Extremitäten, Start-hemmungen	Asymmetrisch, häufig	häufig vor Beginn der Demenz	spät im Verlauf, gelegentlich	asymmetrisch, häufig	in den Beinen als Start-hemmungen, „Lower Body Parkinsonism“	asymmetrisch, zu Beginn
Ruhetremor	selten	gelegentlich zu Beginn, häufig Myoklonus	selten	selten	gelegentlich	selten	häufig, asymmetrisch
Dystonie/Rigor	axial im Nacken, am Rumpf stärker ausgeprägt als an den Extremitäten	meist, gehört zu den diagnostischen Kriterien, meist am Arm zusammen mit „Alien Limb“	in leichter Form, häufig vor Beginn der Demenz	spät im Verlauf häufig, schwer von Paratonie zu unterscheiden, terminal Flexionsparaplegie	häufig, gelegentlich mit Pyramidenbahn- und/oder zerebellären Zeichen	eher Pyramidenbahnzeichen der Beine	an Extremitäten stärker ausgeprägt als axial
Stürze und/oder gestörte posturale Reflexe „Zug-Test“	früh im Verlauf	häufig im späteren Verlauf	häufig, gehört zu den diagnostischen Kriterien	spät im Verlauf gelegentlich	häufig	häufig	früh normal
Rumpfhaltung beim Gehen	aufrecht	aufrecht, gelegentlich bizarr	gebunden	unspezifisch	gebunden	aufrecht	gebunden
Mitschwingen der Arme	normal	durch Armdystonie reduziert	reduziert	unspezifisch	früh gestört	schwingt/„rudert“ mit den Armen	früh asymmetrisch gestört
Gesichtsausdruck	erstaunt, Augen weit geöffnet, Hypomimie, Stirnfalten, hochgezogene Augenbrauen	häufig kaum beeinträchtigt	Hypomimie bis Amimie	häufig kaum beeinträchtigt	gebunden	nicht beeinträchtigt	Hypomimie bis Amimie
L-Dopa-Effekt	nicht oder kaum (10%)	nicht	gelegentlich positiv auf Motorik	gelegentlich positiv auf Motorik	häufig zu Beginn	minimal möglich	gut

Tab. 1.1 Fortsetzung

Symptomatik	PSP	CBD	Lewy-Körper-Demenz	Alzheimer-Demenz	MSA	SVE/NPH	Parkinson-Krankheit
dopaminergika-induzierte Dyskinesien	Induktion von Dys-tonien wie Blepharospasmus	wenig be-kannt	wenig be-kannt	wenig be-kannt	atypische Dyskinesien, z. B. in Gesicht/ Hals, akti-onsinduziert beim Sprechen	nein	häufig
neuropsychologische Veränderungen	früh, Pro-totyp der „subkorti-kalen De-menz“	früh, Apraxie, „Alien Limb“	früh, spontane visuelle Halluzina-tionen und De-menz	„kortikale“ Demenz	spät	spät, „subkorti-kale“ Demenz	spät

PSP = Progressive supranuclear Palsy = supranukleäre Blicklähmung; CBD = Corticobasal Degeneration = kortikobasale Degeneration; MSA = multiple Systematrophie; SVE = subkortikale vaskuläre Enzephalopathie; NPH = Normal Pressure Hydrocephalus = Normaldruck-Hydrozephalus

1.3.2 Parkinson-Syndrom im Rahmen der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE, vaskuläres Parkinson-Syndrom) und des Normaldruckhydrozephalus (NPH)

Leitsymptom für das Parkinson-Syndrom bei SVE (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie) und NPH (Normal Pressure Hydrocephalus) ist die Gangstörung, die auch als frontale Gangstörung bezeichnet wird. Das Gangbild ist kleinschrittig und von ausgeprägten Startschwierigkeiten und Blockaden („Magnetgang“) geprägt. Anders als beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist bei der SVE und dem NPH die Schrittbasis infolge begleitender Gleichgewichtsstörungen verbreitert und die Beweglichkeit der oberen Körperhälfte, wie Gestik, Mitschwingen der Arme beim Gehen und Haltung des Rumpfes, in der Regel normal, bisweilen sogar übertrieben („Rudern der Arme beim Gehen“). Für diese Symptomkonstellation wurde der Begriff „Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte“ geprägt (Fitzgerald, 1989). Gelegentlich zeigt sich die Gangstörung mit einer isolierten Ganginitiationshemmung (gait ignition failure) (Atchison et al., 1993). Dabei ist das normale Gehen unauffällig, aber beim Starten oder Wenden bleiben die Patienten erst einmal wie am

Boden festgeklebt stehen. Das Parkinson-Syndrom bzw. die Gangstörung bei SVE ist ähnlich wie beim NPH häufig mit einer demenziellen Entwicklung und Blasenstörung vergesellschaftet. Klinisch wie ätiologisch ergeben sich viele Überlappungen zwischen NPH und dem sogenannten Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte, der frontalen Gangstörung und der SVE. Wenn bei der SVE die Demenz im Vordergrund steht, fällt hier häufig der Begriff des Morbus Binswanger.

Für die Diagnose eines NPH sollten 2 Zeichen der klinischen Trias (Gangstörung, Inkontinenz und Demenz) vorliegen. Die Gangstörung entspricht dem oben beschriebenen Syndrom der frontalen Gangstörung bzw. dem Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte und ist das obligate Leitsymptom. Dabei muss eine Hirnatrophie als Ursache für die Ventrikelerweiterung ausgeschlossen werden. Zur Abgrenzung gegenüber dem obstruktiven Hydrozephalus gelten kommunizierende Liquorräume als Voraussetzung.

1.3.3 Multisystematrophie (MSA)

Heute versteht man unter MSA eine sporadisch auftretende Erkrankung, die sich klinisch durch eine Kombination von Symptomen und Zeichen auszeichnet, wie sie bei der Parkinson-Krankheit und bei Störungen des autonomen Nervensystems,

des Kleinhirns und/oder der Pyramidenbahn zu finden sind. Damit fasst der Terminus MSA die Diagnosen „striatonigrale Degeneration“, „olivopontozerebelläre Atrophie“ und „Shy-Drager-Syndrom“ zusammen. Nach den Konsensuskriterien werden diese Typen als MSA-P (MSA mit überwiegendem Parkinsonismus; etwa 80%) und MSA-C (MSA mit überwiegend zerebellären Symptomen; etwa 20%) bezeichnet (Gilman et al., 2008).

In der Regel sprechen Patienten mit MSA-P langfristig nicht auf die Gabe von L-Dopa an. Im Frühstadium können allerdings bis zu 30% der Patienten auf dopaminerge Substanzen reagieren, und in 10% bleibt eine positive L-Dopa-Reaktion auch im fortgeschrittenen Stadium erhalten. Daher wird empfohlen, das Ansprechen auf L-Dopa möglichst standardisiert zu untersuchen. Erst das Fehlen einer Besserung von mindestens 30% im Rahmen einer 3-monatigen Therapie mit mindestens 1000 mg L-Dopa/d wird als fehlendes Ansprechen auf L-Dopa definiert.

Im Initialstadium zeigen bis zu 41% der MSA-Patienten autonome Störungen. Diagnostisch richtungsweisend ist bei männlichen Patienten die

Frage nach Impotenz, die der Diagnose viele Jahre vorausgehen kann, bzw. bei beiden Geschlechtern die Frage nach Harninkontinenz. Weitere wichtige anamnestiche Fragen betreffen die orthostatische Hypotonie, die sich z.B. in einem ausgeprägten Schwindelgefühl und/oder Synkopen beim Aufstehen äußern kann. Die mediane Überlebenszeit nach Symptombeginn beträgt etwa 9 Jahre (Spannbreite 2–17 Jahre). Die Mehrzahl der MSA-Patienten verstirbt an einer Pneumonie. Nach einer Untersuchung lag bei 42 Personen, die von ursprünglich 100 beobachteten Patienten verstarben, das durchschnittliche Todesalter bei 65 Jahren. Weitere Merkmale der MSA sind ein atypischer irregulärer Ruhe-, Halte- und/oder Aktions-tremor, der bei bis zu 60% der Patienten zu finden ist, sowie ein stimulussensitiver Myoklonus, in 46% Dystonien, davon in 25% Antecollis. Für eine Hirnstammdysfunktion spricht, dass sich bei fast 90% der MSA-Patienten eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung diagnostizieren lässt, die der Manifestation einer MSA um Jahre vorausgehen kann (Fanciulli, 2015).

Diagnosekriterien der Multisystematrophie (MSA)

Kriterien nach Gilman et al. (frei übersetzt) (Gilman et al., 2008)

Wahrscheinliche MSA

Sporadische, progressive Krankheit mit Beginn im Erwachsenenalter (>30. Lebensjahr), charakterisiert durch

- vegetative Störung („autonomic failure“):
 - Harninkontinenz (Unfähigkeit, die Entleerung der Blase zu kontrollieren, in Kombination mit einer erektilen Dysfunktion bei Männern) oder
 - orthostatische Hypotension (Abfall von >30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch nach 3 min Stehen)
- und ein schlecht auf Levodopa ansprechendes Parkinson-Syndrom/Parkinsonismus
 - (Bradykinese mit
 - Rigor
 - Tremor
 - oder posturaler Instabilität)
- oder zerebelläres Syndrom
 - (Gangataxie mit

- zerebellärer Dysarthrie
- Ataxie der Extremitäten
- oder zerebellärer Okulomotorikstörung)

Mögliche MSA

- Parkinson-Syndrom/Parkinsonismus
 - (Bradykinese mit
 - Rigor
 - Tremor
 - oder posturaler Instabilität)
- oder zerebelläres Syndrom
 - (Gangataxie mit
 - zerebellärer Dysarthrie
 - Ataxie der Extremitäten
 - oder zerebellärer Okulomotorikstörung)
- und mindestens ein Charakteristikum für eine vegetative Störung
 - (andersartig nicht erklärbarer Harndrang, gesteigerte Miktionsfrequenz oder unvollständige Blasenentleerung, erektiler Dysfunktion bei Männern) oder
 - (eine signifikante orthostatische Hypotension, die nicht die Kriterien unter der Rubrik „wahrscheinliche MSA“ erfüllen muss)

- *und* mindestens eines der folgenden Charakteristiken für eine mögliche MSA-P (Parkinson-Typ) oder MSA-C (zerebellärer Typ)
 - mögliche MSA:
 - Zeichen nach Babinski mit gesteigerten Muskeleigenreflexen
 - Stridor
 - mögliche MSA-P:
 - rasch progredientes progressives Parkinson-Syndrom
 - schlechtes Ansprechen auf Levodopa
 - posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren nach Beginn der motorischen Symptome
 - Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Ataxie der Extremitäten oder zerebelläre Okulomotorikstörung)
 - Dysphagie innerhalb von 5 Jahren nach Beginn der motorischen Symptome
 - Atrophie im MRT von Putamen, mittleren zerebellären Pedunculi, Pons oder Zerebellum
 - Hypometabolismus im FDG-PET in Putamen, Hirnstamm oder Zerebellum
 - mögliche MSA-C:
 - Parkinson-Syndrom/Parkinsonismus (Bradykinese und Rigor)
 - Atrophie im MRT von Putamen, mittleren zerebellären Pedunculi oder Pons
 - Hypometabolismus im FDG-PET im Putamen
 - präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervierung in SPECT oder PET

Charakteristiken, die für eine MSA sprechen

- orofaziale Dystonie
- disproportionaler Anterocollis
- Kamptokormie (ausgeprägte anteriore Flexion der Wirbelsäule) und/oder Pisa-Syndrom (ausgeprägte laterale Flexion der Wirbelsäule)
- Kontraktionen der Hände oder Füße
- inspiratorische Seufzer
- ausgeprägte Dysphonie
- ausgeprägte Dysarthrie
- neu aufgetretenes oder zunehmendes Schnarchen
- kalte Hände oder Füße
- pathologisches Lachen oder Weinen
- zuckender, myoklonischer Halte- oder Aktionstremor

Charakteristiken, die gegen eine MSA sprechen

- Klassischer Pillenroll-Tremor
- klinisch signifikante Neuropathie
- Halluzinationen, die nicht medikamentös induziert sind
- Beginn nach dem 75. Lebensjahr
- Familienanamnese einer Ataxie oder eines Parkinson-Syndroms
- Demenz nach DSM-IV-Kriterien
- Läsionen der weißen Substanz charakteristisch für Multiple Sklerose

Progressive supranukleäre Blickparese (Steele-Richardson-Oleszewski-Syndrom)

Kriterien für das PSP nach NIH (Respondek, 2013)

Klinische Diagnosekriterien

Mögliche Diagnose

- langsam progrediente Erkrankung mit Beginn frühestens im 40. Lebensjahr oder meist später
- vertikale supranukleäre Blickparese nach oben und/oder unten oder Verlangsamung vertikaler Sakkaden und posturale Instabilität mit Stürzen im 1. Jahr der Erkrankung
- keine anderen Erkrankungen, die die Symptomatik erklären könnten

Wahrscheinliche Diagnose

- Kriterien wie unter „möglich“
- anstatt Verlangsamung vertikaler Sakkaden vertikale Blickparese

Sichere Diagnose

- Kriterien von „möglich“ und „wahrscheinlich“ sowie histopathologischer Nachweis der charakteristischen subkortikalen Änderungen (► Abb. 1.2)

Weitere unterstützende Symptome

- vertikale supranukleäre Blickparese nach oben oder unten
- Verlangsamung vertikaler Sakkaden
- vordergründige posturale Instabilität während des 1. Erkrankungsjahrs

- symmetrische, proximal deutlicher als distal ausgeprägte hypokinetisch-rigide Symptomatik
- abnorme Haltung des Halses, v. a. Retrocollis
- geringes oder fehlendes Ansprechen auf orale L-Dopa-Behandlung
- frühzeitig auftretende Dysphagie und Dysarthrie
- frühzeitige kognitive Störungen mit mindestens 2 der folgenden Symptome: Apathie, gestörtes Abstraktionsvermögen, verminderte Wortflüssigkeit, gestörtes Utilisations- oder Imitationsverhalten Frontalhirnzeichen

Ausschlusskriterien

- Morbus Whipple
- positive Familienanamnese
- systemische Erkrankung oder andere identifizierbare Ursache der Symptome
- Halluzinationen ohne Bezug zu dopaminerger Medikation
- kortikale Demenz vom Alzheimer-Typ
- deutliche, frühzeitig vordergründige zerebelläre Symptomatik
- frühzeitige Störungen des autonomen Nervensystems (deutliche orthostatische Dysregulation; Blasenfunktionsstörungen)
- neuroradiologischer Beweis für eine relevante strukturelle Läsion (Infarkte in Basalganglien bzw. Hirnstamminfarkte, lobäre Atrophie)
- ausgeprägte Asymmetrie der klinischen Zeichen des Parkinson-Syndroms

1.3.4 Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Gleichbedeutend für PSP wird der Begriff des Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms verwendet. Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) weist als differenzierendes klinisches Zeichen die namensgebende vertikale Blickparese auf, die meist erst nach Auftreten des Leitsymptoms der Sturzneigung auftritt. Wenngleich eine gewisse Einschränkung der Blickwendung nach oben beim normalen Altern und bei dem IPS auftritt, ist die Bewegungseinschränkung des Auges bei der PSP ausgeprägt bis hin zu „eingemauerten Bulbi“, so dass sich die Augen überhaupt nicht mehr bewegen können.

Eine Gangstörung bzw. -unsicherheit, die regelhaft vom Patienten als „Schwindel“ beschrieben wird und später mit Stürzen – typischerweise nach hinten – einhergeht, ist der häufigste Grund für die Betroffenen, zunächst ärztlichen Rat zu suchen. Eine leise Stimme und Schwierigkeiten, deutlich zu artikulieren, kommen früh hinzu. Die Bewegungsverarmung (Akinese) und der Rigor (Muskelsteifigkeit) konzentrieren sich in erster Linie auf die Wirbelsäulenmuskulatur. Bei der PSP entwickelt sich im Gegensatz zum IPS frühzeitig eine klinisch offensichtliche Demenz (> 50% der Patienten). Dabei stehen Verlangsamung des Denkens (Bradyphrenie), Aufmerksamkeitsstörungen und Initiativlosigkeit im Vordergrund.