



3/2014



The Movement Disorder Society

# a k t u e l l

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

## Leitlinie Diagnostik des Morbus Parkinson

Univ.-Prof. Dr. Walter PIRKER (1), Univ.-Prof. Dr. Gregor WENNING (2), Univ.-Prof. Dr. Christoph SCHERFLER (2),  
Priv.-Doz. Dr. Regina KATZENSCHLAGER (3), Assoc.Prof. Dr. Dietrich HAUBENBERGER (1),  
Dr. Alessandra FANCIULLI (2), Univ.-Prof. Dr. Klaus SEPPI (2), Dr. Philipp MAHLKNECHT (2),  
Dr. Christoph MÜLLER (2), Univ.-Prof. Dr. Gerhard RANSMAYR (4), O.Univ.-Prof. Dr. Werner POEWE (2)

1. Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien • 2. Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck •  
3. Neurologische Abteilung, Donauespital, Wien • 4. Neurologische Abteilung, AKH Linz

### 1. Einleitung

Der Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 2% der Bevölkerung im Alter von über 65 Jahren. Die Diagnose des M. Parkinson basiert primär auf Anamnese und klinischer Untersuchung und wird anhand etablierter klinischer Kriterien gestellt. Bei typischer Ausprägung (einseitiger Beginn; Kardinalsymptome Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und im weiteren Verlauf Haltungsinstabilität; Ansprechen auf dopaminerge Therapie) bereitet die Diagnose keine Schwierigkeiten. Oft sind die Frühsymptome der Erkrankung jedoch uncharakteristisch (z.B. Schulter-Arm-Syndrom, monosymptomatischer Ruhetremor, Depression), so dass eine verlässliche klinische Zuordnung nicht möglich ist.

Eine in Wales durchgeführte populationsbasierte Studie ergab, dass nur 53% der in der Allgemeinpraxis diagnostizierten M. Parkinson-Patienten die klinisch-diagnostischen Kriterien [1] eines M. Parkinson erfüllen [2]. Nur 74% der Patienten, die die Diagnose M. Parkinson trugen, boten in der klinisch-neurologischen Untersuchung überhaupt Zeichen eines Parkinson-Syndroms [2]. Umgekehrt zeigt eine populationsbasierte Studie aus London, dass ein eindeutiger M. Parkinson bei 20% der Patienten, die sich bereits wegen eines Tremors oder wegen klinischer Zeichen eines Parkinson-Syndroms untersuchen lassen hatten, nicht als solcher erkannt wurde [3].

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten bei milder Symptomatik insbesondere nicht-klassische Formen des Essenziellen Tremors (ET) und andere Tremor-Syndrome, milde extrapyramidale Störungen und eingeschränkte Beweglichkeit bei ansonsten gesunden älteren Personen und bei Patienten mit orthopädischen, rheumatologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, Medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome und vaskuläre Parkinson-Syndrome. Auch die Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen degenerativer Ätiologie wie der Multisystematrophie (MSA) und der progressiven Supranukleären Paralyse (PSP) kann im Frühstadium schwierig sein.

Post mortem-Untersuchungen von Pa-

tienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien zeigen, dass die Treffsicherheit für die klinische Diagnose eines M. Parkinson selbst in spezialisierten Zentren und unter Einhaltung strikter Kriterien bei maximal 90% liegen dürfte [4]. Zu Fehldiagnosen führen auch in diesem Fall atypische Parkinson-Erkrankungen wie die MSA und PSP, aber auch Parkinson-Syndrome im Rahmen eines M. Alzheimer und vaskuläre Parkinson-Syndrome (VP) [5,6].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Parkinson-Syndrome und differenzialdiagnostisch bedeutsame Bewegungsstörungen. In Tabelle 2 sind die bekannten Genloci und assoziierten Gene für monogene Parkinson-Erkrankungen angeführt. Tabelle 3 gibt einen Überblick über neurogenetische

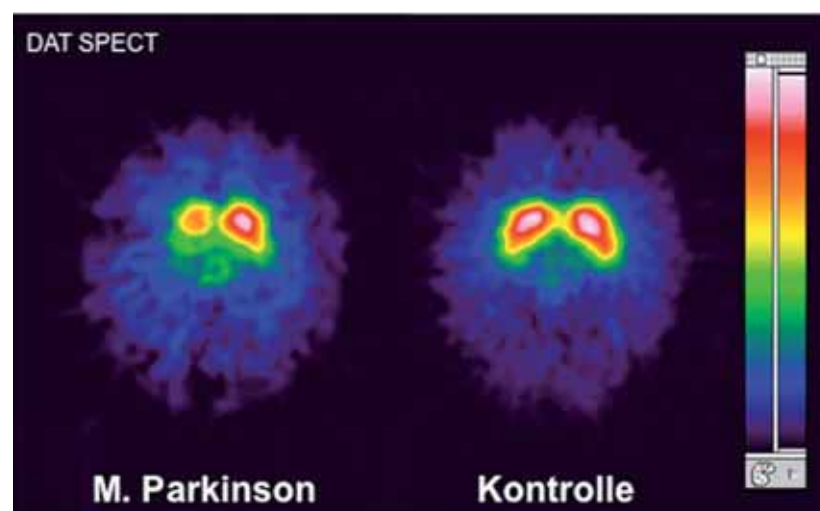


Bild: W. Pirker, Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien

und heredometabolische Störungen, die fakultativ mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sein können.

Die vorliegende Arbeit soll einen praxisorientierten Leitfaden für die Diagnostik des M. Parkinson und anderer

Parkinson-Syndrome bieten und versucht, den aktuellen Stellenwert der klinischen Diagnostik ebenso wie der Zusatzuntersuchungen darzustellen.

**Tabelle 1**  
**Parkinson-Syndrome und differenzialdiagnostisch bedeutsame Bewegungsstörungen**

- Parkinson-Syndrome degenerativer Ätiologie
  - M. Parkinson
  - Atypische Parkinson-Syndrome
    - Multisystematrophie (MSA)
    - Progressive Supranukleäre Paralyse (PSP)
    - Corticobasale Degeneration (CBD)
    - Demenz mit Lewy Körperchen (Dementia with Lewy bodies, DLB)
  - Familiäre (monogene) Formen des M. Parkinson (z.B.  $\alpha$ -Synuclein, Parkin, LRRK2)
- Milde extrapyramidale Störungen bei gesunden älteren Personen
- Extrapyramidale Symptome im Rahmen psychiatrischer Erkrankungen wie Depression
- Extrapyramidale Symptome bei M. Alzheimer
- Sekundäre Parkinson-Syndrome
  - Medikamenten-induzierte Parkinson-Syndrome
  - Vaskuläre Parkinson-Syndrome (VP)
  - Normaldruckhydrocephalus (NPH)
  - Andere, seltene sekundäre Parkinson-Syndrome (infektiös, toxisch, metabolisch, Tumor etc.)
- Nicht-klassischer Essenzieller Tremor (ET) und andere Tremorsyndrome
- Psychogener Tremor und psychogenes Parkinson-Syndrom
- Dopa-responsive Dystonie und andere Dystonien
- Andere neurogenetische und heredometabolische Störungen (sh. Tabelle 3)

**Tabelle 2**  
**Familiäre (monogene) Formen des M. Parkinson**

<i>Genlokus</i>	<i>Gen</i>	<i>Vererbungsmodus</i>
PARK 1	$\alpha$ -Synuclein (Punktmutationen)	a.d.
PARK 2	Parkin	a.r.
PARK 4	$\alpha$ -Synuclein (Duplikation, Triplikation)	a.d.
PARK 6	DJ1	a.r.
PARK 7	Pink 1	a.r.
PARK 8	LRRK2	a.d.
PARK 9/Kufor Rakeb-Erkr.	ATP13A2	a.r.
PARK 14	PLA2G6	a.r.
PARK 15	FBXO2	a.r.
PARK 17	VPS35	a.d.

## 2. Grundzüge der klinischen Diagnostik von Parkinson-Syndromen

Die Diagnose des M. Parkinson basiert primär auf Anamnese und klinischer Untersuchung. Die ursprünglich für wissenschaftliche Zwecke entwickelten Kriterien der Londoner Queen Square Brain Bank (QSBB) sind nach drei Kategorien organisiert, die sich für das Vorgehen in der klinischen Praxis sehr gut eignen und deshalb auch in deutsch-sprachige Leitlinien Eingang gefunden haben (Tabelle 4) [4, 7]. Sie umfassen 1. die Diagnose eines Parkinson-Syndroms, 2. den Ausschluss von mit der Diagnose inkompatiblen klinischen Zeichen und 3. die Berücksichtigung von diagnoseunterstützenden Kriterien.

Das praktisch wichtigste unterstützende Kriterium für die Diagnose eines M. Parkinson in den ersten Krankheitsjahren ist ein sehr gutes Ansprechen auf dopaminerge Therapie. Der folgende klinisch-diagnostische Algorithmus für einen M. Parkinson ist den QSBB-Kriterien angelehnt:

1. Vorliegen eines Parkinson-Syndroms, charakterisiert durch
  - asymmetrische Bradykinese (langsame Initiation von Willkürbewegungen und zunehmender Abfall von Amplitude und/oder Geschwindigkeit bei repetitiven Bewegungen) und ein weiteres der Kardinalsymptome:
  - asymmetrischer 4-6 Hz Ruhetremor
  - asymmetrischer Rigor
  - Haltungsinstabilität (beim M. Parkinson meist erst im Verlauf der Erkrankung),

**Tabelle 3**  
**Genetische Störungen, die mit einem Parkinson-Syndrom assoziiert sein können**

- M. Wilson
- Juveniler M. Huntington
- Neurodegenerationen mit zerebraler Eisenakkumulation
  - Panthotenat-Kinase-assoziierte Neurodegeneration (PKAN)
  - Neuroferritinopathie
  - Acoeruloplasminämie
  - PLA2G6 Mutation (PARK 14)
- Hereditäre frontotemporale lobäre Degenerationen
  - FTDP 17-assoziiert mit Tau-Mutation
  - FTDP 17-assoziiert mit Progranulin-Mutation
  - C9ORF72-Mutationen
- M. Alzheimer durch Presenilin 1-Mutation
- Perry-Syndrom (Dynactin 1)
- PARK9 (Kufor-Rakeb-Erkrankung)
- Hereditäre spastische Paraparese Typ 11 (SPG 11)
- Spinocerebelläre Ataxien mit fakultativem Parkinson-Phänotyp (SCA 2 und 3)
- FXTAS (Fragile X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom)
- Cerebrotendinöse Xanthomatose
- M. Gaucher
- M. Niemann-Pick Typ C
- Mitochondriale Störungen durch mitochondriale oder nukleäre (z.B. POLG1) Mutationen
- Genetisch bedingte Prionenerkrankungen

2. Ausschluss eines symptomatischen und atypischen Parkinson-Syndroms, und
3. Dokumentation des Ansprechens auf dopaminerge Therapie.

Die eingehende Anamnese sollte Zeitpunkt des Symptombeginns, Erstsymptome inkl. Lokalisation und klinisch stärker betroffener Seite, Dynamik der Symptomprogression, die gezielte Frage nach nichtmotorischen, insbesondere neuropsychiatrischen und autonomen Veränderungen, Vorerkrankungen und ev. Auslöser einschließen. Hilfreich kann die Verwendung eines strukturierten Anamnesebogens sein.

Neben der allgemeinen klinisch-neurologischen Untersuchung sollte eine detaillierte Untersuchung der Par-

**Tabelle 4**  
**Queen Square Brain Bank Kriterien**  
(modifiziert nach [7])

**Stufe 1: Diagnose eines Parkinson-Syndroms**

Bradykinese  
plus eines der drei folgenden Symptome  
Rigor  
4-6 Hz Ruhetremor  
Haltungsinstabilität, nicht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar

**Stufe 2: Ausschlusskriterien für die Diagnose eines M. Parkinson**

Rezidivierende Schlaganfälle mit schubhafter Progression der Parkinson-Symptomatik  
Wiederholte Schädel-Hirn-Traumen in der Anamnese  
Definitive Enzephalitis in der Anamnese  
Okulogyre Krisen  
Neuroleptika-Behandlung zu Beginn der Behandlung  
Mehr als ein betroffener Angehöriger\*  
Anhaltende Remission  
Streng einseitige Symptomatik nach 3 Jahren  
Supranukleäre Blickparese  
Zerebelläre Zeichen  
Frühe, schwere autonome Störung  
Frühe Demenzentwicklung  
Babinski-Zeichen  
Raumforderung oder Hydrozephalus in der Bildgebung  
Fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa  
MPTP-Einnahme

**Stufe 3: Unterstützende Kriterien für die Diagnose eines M. Parkinson:**

(für die Diagnose eines definitiven M. Parkinson müssen drei oder mehr erfüllt sein)

Einseitiger Beginn  
Ruhetremor  
Progressiver Verlauf  
Persistierende Asymmetrie mit stärkerer Symptomatik in der initial betroffenen Seite\*  
Exzellentes Ansprechen auf L-Dopa  
Ausgeprägte L-Dopa-induzierte choreatische Dyskinesien  
Ansprechen auf L-Dopa über mindestens 5 Jahre\*  
Krankheitsverlauf von mindestens 10 Jahren\*  
Hyposmie  
Visuelle Halluzinationen

\*Für diese Kriterien wurde eine Revision vorgeschlagen [9]

kinsonsymptomatik erfolgen. Diese schließt neben der genauen Dokumentation der ev. vorhandenen Tremor-Formen und der Untersuchung der Bradykinese mittels repetitiver Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten die Untersuchung des freien Gehens auf einer zumindest 7 m langen Strecke einschließlich des Wendens und der Haltungsstabilität im pull-Test ein. Hilfreich für die Untersuchung und Dokumentation der Parkinson-Symptomatik ist die Verwendung validierter Rating-Skalen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS bzw. deren neuere Version MDS UPDRS) [8].

### 3. Bildgebung

#### 3.1. Rolle der strukturellen Bildgebung

Die Routinediagnostik von Patienten mit Parkinson-Syndromen sollte immer eine kraniale MRT- oder, wenn kontraindiziert, eine kraniale CT-(cCT)-Untersuchung zum Ausschluss läsioneller Ursachen wie eines Normaldruckhydrozephalus oder einer Raumforderung umfassen. MRT bzw. cCT dienen darüber hinaus der Erfassung möglicher Ko-Pathologien, deren Diagnose durch das Parkinson-Syndrom erschwert sein kann. Ein Vorteil der cCT gegenüber der MRT ist die höhere Sensitivität für Kalk-einlagerungen im Gewebe (z.B. beim M. Fahr). Im Falle von atypischen Parkinson-Syndromen kann die MRT in manchen Fällen frühzeitig spezifische Atrophie-Muster oder Signalintensitätsveränderungen zeigen (Tabelle 5), in anderen Fällen als Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen dienen [9, 10].

Im Frühstadium des M. Parkinson ergeben Routine-MRT bzw. -cCT in der Mehrheit der Fälle unauffällige Befunde oder irrelevante Ko-Pathologien, z.B. milde mikroangiopathische Veränderungen. Gegenwärtig ist die MRT noch nicht in der Lage, die dopami-

**Tabelle 5:**  
**MRT-Veränderungen, die auf atypische Parkinson-Syndrome hinweisen**

	MP	MSA(-P)	PSP
<b>Konventionelle MRT</b>			
Normal	++	-	-
Atrophie des Putamens	-	++	+(+)
Hyperintenser putaminaler Randsaum	+	++	+
Hypointensitäten des Putamens	-	++	+
Atrophie des Pons und des Kleinhirnwurms	-	++	+
Signaländerungen im Pons (»Semmel-Zeichen«) oder in den mittleren Kleinhirnstielen	-	++	-
Atrophie des Mittelhirns (Bei PSP »Mickey-Mouse«- und »Kolibri-Zeichen«)	-	-	++
<b>MRT Planimetrie</b>			
Reduzierter anterior-posteriorer Mittelhirndurchmesser	-	+	++
Abnorme Ratio zwischen Mittelhirn- und Ponsfläche (vermindert bei PSP)	-	+	+++
Abnormer MRPI (erhöht bei PSP)	+	-	+++
<b>Diffusionsgewichtung (DWI)</b>			
Erhöhte Diffusivität im Putamen	-	+++	++
Erhöhte Diffusivität im oberen Kleinhirnstiel	-	-	+++

Abkürzungen: MRT, Magnetresonanztomographie; T, Tesla; MP, Morbus Parkinson; MSA, Multisystematrophie; PSP, progressive supranukleäre Paralyse; MRPI, MR parkinsonism index; DWI, Diffusions-gewichtete Bildgebung.

- <20%; + 20-50%; ++ 50-70%; +++ 70-90%; ++++ >90%. Die Angaben für diese Veränderungen gelten für 1.5 T Geräte; Signaländerungen (Hyper- bzw. Hypointensitäten) beziehen sich auf T2-gewichtete Aufnahmen. Die CBD ist aufgrund der limitierten Studienlage nicht enthalten.

MRPI = MR-Parkinsonismus-Index =  $(A_{\text{Pons}} / A_{\text{Mittelhirn}}) * (D_{\text{Mittlerer Kleinhirnstiel}} / D_{\text{Oberer Kleinhirnstiel}})$ .

nerge Degeneration in der Substantia nigra zuverlässig darzustellen. Allerdings ergaben mehrere rezente Hochfeld-MRT-Studien bei Patienten mit M. Parkinson interessante Befunde. Diese umfassen abnorme Veränderungen in der Substantia nigra mittels Neuromelanin-Imaging, Diffusions-Tensor-Imaging und eisengewichteten Sequenzen, das Fehlen von Nigrosom-1 bei Parkinson-Patienten in der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung sowie

Veränderungen diverser funktioneller Netzwerke in den Basalganglien und der supplementär-motorischen Area [11-14]. All diese Bildgebungsbefunde müssen jedoch noch reproduziert werden und sind daher als experimentell zu werten [9].

Vor funktionellen bildgebenden Untersuchungen (SPECT oder PET) sollte eine MRT oder cCT durchgeführt werden, um Fehlinterpretationen aufgrund

von strukturellen Läsionen zu vermeiden.

### 3.2. Imaging dopaminerger Nervenendigungen (DAT SPECT, F-Dopa PET)

Da die Diagnose eines M. Parkinson auf Klinik, Anamnese und Ausschluss anderer Ursachen beruht, sind funktionelle bildgebende Untersuchungen bei etablierter klinischer Diagnose nicht erforderlich.

18F-Fluorodopa (F-Dopa) war der erste verfügbare PET-Ligand zur Untersuchung der Integrität des dopaminergen Systems. Die Bindung von F-Dopa im Striatum (Nucleus caudatus und Putamen) reflektiert in erster Linie die Aktivität der Dopa-Decarboxylase in den Nervenendigungen der nigrostriatalen Neurone. Der M. Parkinson ist durch eine relativ selektive Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und ihrer Nervenendigungen im Striatum gekennzeichnet [15]. F-Dopa PET-Untersuchungen zeigen beim M. Parkinson eine progressive Reduktion der striatalen F-Dopa Aufnahme mit zunehmender Schwere der Erkrankung [16].

Die Dopamin-Transporter (DAT) SPECT ergibt in der klinischen Praxis zur F-Dopa PET vergleichbare Informationen über den Zustand des nigrostriatalen dopaminergen Systems [17]. Aufgrund der niedrigeren Kosten und der breiteren Verfügbarkeit ist die DAT SPECT die am häufigsten eingesetzte Methode für die Visualisierung dopaminerger Nervenendigungen. DAT sind selektiv an dopaminergen Neuronen exprimiert und für die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt verantwortlich. Der DAT-Ligand 123I-FP-CIT ist unter dem Handelsnamen Dat-Scan<sup>®</sup> registriert und für die Differenzierung degenerativer Parkinson-Syndrome vom essenziellen Tremor und für die Differenzialdiagnose von Demenz mit Lewy Körperchen und M. Alzheimer zugelassen.

Der M. Parkinson ist in der SPECT-Bildgebung durch eine meist asymmetrische striatale DAT-Minderspeicherung mit stärkerem Bindungsverlust im Putamen als im Nucleus caudatus charakterisiert [17]. MSA und PSP zeigen ebenfalls eine striatale DAT-Minderspeicherung und können mit dieser Methode nicht vom M. Parkinson differenziert werden [18, 19]. Die meisten nicht-degenerativen Parkinson-Syndrome und die meisten nicht mit Parkinsonismus assoziierten Tremorformen einschließlich des essenziellen Tremors zeigen daher in der Regel eine normale striatale DAT-Bindung [20, 21].

Besondere Schwierigkeiten kann die Abklärung läsionell bedingter, sekundärer Parkinson-Syndrome bereiten, die im Einzelfall ein Muster striatalen DAT-Bindungsverlustes bieten können, das von einem M. Parkinson nicht unterscheidbar ist. So können z.B. vaskuläre Parkinson-Syndrome auf Basis beidseitiger lakunärer Infarkte in den Basalganglien eine bilaterale striatale DAT-Minderspeicherung zeigen. In der Fragestellung M. Parkinson versus vaskulärer Parkinsonismus kann bei normaler DAT SPECT auf ein vaskuläres Parkinson-Syndrom geschlossen werden. Bei pathologischer DAT SPECT kann im Fall von korrespondierenden vaskulären Läsionen in der MRT (oder cCT) nicht zuverlässig zwischen einem degenerativen und vaskulären Parkinson-Syndrom differenziert werden. Tabelle 6 fasst typische SPECT-Befunde bei Patienten mit Parkinson-Syndromen und differenzialdiagnostisch bedeutsamen Bewegungsstörungen zusammen [22].

Zu den wichtigen Indikationen für die DAT SPECT (bzw. F-Dopa PET) in der Praxis gehören die Frühdiagnose des M. Parkinson bei untypischer Klinik und die Differenzialdiagnose zwischen degenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, MSA, PSP) und nicht-degenerativen Parkinson- und Tremor-

Syndromen. Eine seltene, aber sinnvolle Indikation kann die Differentialdiagnose zwischen juvenilem M. Parkinson und Dopa-responsiver Dystonie sein.

Keine Indikation für eine DAT SPECT-Untersuchung stellt die Bestimmung des Schweregrads eines M. Parkinson (bzw. des Ausmaßes der dopaminergen Degeneration) dar. Beim M. Parkinson besteht zwar auf Gruppenniveau eine relativ gute inverse Korrelation zwischen striataler DAT-Bindung und motorischer Behinderung [23]. Aufgrund der Variabilität der SPECT-Methode kann aber aus dem semiquantitativen Bindungswert (»Ratio«) beim individuellen Patienten nicht sicher auf die Krankheitsschwere geschlossen werden.

Die DAT SPECT eignet sich zur Untersuchung der Progression der dopaminergen Degeneration beim M. Parkinson auf Gruppenniveau. Eine Aussage über den Verlauf der dopaminergen Degeneration beim einzelnen Parkinson-Patienten ist jedoch aufgrund der Variabilität der Methode unzulässig.

Die DAT SPECT hat zwar das Potential zur präklinischen Diagnose des M. Parkinson. Da aber unklar ist, welche Risikopopulation getestet werden soll, und ein pathologischer Befund bei fehlender Klinik zurzeit keine therapeutischen Konsequenzen hat, stellt diese Fragestellung keine klinische Indikation für eine DAT SPECT dar.

Entscheidend für die Beurteilung der FP-CIT SPECT in der Praxis ist die Identifikation eines eindeutig pathologischen Verteilungsmusters der striatalen Bindung (Asymmetrie, Putamen stärker betroffen als Nucleus caudatus). Aus Sicht des neurologischen Zuweisers wäre wünschenswert, dass grenzwertige DAT SPECT-Befunde als solche ausgewiesen werden. Die Therapie richtet sich in diesen Fällen nach der Klinik. Bei anhaltend unklarer Diagnose ist eine Wiederholung der DAT SPECT-

**Tabelle 6:**  
**Typische SPECT- bzw. PET-Befunde bei Parkinson-Syndromen**

	<i>DAT SPECT</i>	<i>IBZM SPECT</i>	<i>FDG PET</i>
M. Parkinson	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen < Caudatum	normal	normal
MSA	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen < Caudatum	striatale Bindung ↓	BG Metabolismus ↓ Zerebellärer Metabolismus ↓
PSP	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen < Caudatum	striatale Bindung ↓	BG Metabolismus ↓ kortikaler Metabolismus ↓ (symmetrisch)
CBS/CBD	striatale Bindung normal oder ↓ Muster variabel	meist normal	kortikaler Metabolismus ↓ (asymmetrisch, fronto-parietal)
DLB	striatale Bindung ↓ oft asymmetrisch Putamen < Caudatum		kortikaler Metabolismus ↓ (temporo-parietal und occipital)
M. Alzheimer	normal		kortikaler Metabolismus ↓ (temporo-parietal)
ET	normal		

Abkürzungen: MSA = Multisystematrophie; PSP = Progressive Supranukleäre Paralyse; BG = Basalganglien; CBS = Corticobasales Syndrom; CBD = Corticobasale Degeneration; DLB = Demenz mit Lewy Körperchen; ET = Essenzieller Tremor

Untersuchung nach 1 bis 2 Jahren (bzw. später) sinnvoll.

Die striatale Bindung von DAT-Liganden wird durch die übliche Parkinson-Medikation und die meisten Psychopharmaka nur in geringem Ausmaß beeinflusst, so dass der Effekt solcher Substanzen auf das Ergebnis diagnostischer DAT SPECT-Untersuchungen irrelevant ist. Die Parkinson-Medikation sollte für die DAT SPECT bei klinischen Fragestellungen nicht pausiert werden. Ausnahmen von dieser Regel sind Bzotropin, ein Anticholinergikum mit DAT-blockierender Wirkung, das Antidepressivum Bupropion, die vigilanzsteigernde Substanz Modafinil

und das in der Therapie des ADHS eingesetzte Methylphenidat [22].

### 3.3. Andere nuklearmedizinische Untersuchungen

#### 3.3.1. IBZM SPECT

Bei MSA und PSP degenerieren neben zahlreichen anderen Neuronsystemen des ZNS auch GABA-erge Neurone im Striatum, die postsynaptische Dopamin D2-Rezeptoren tragen. 123I-Iodobenzamid (IBZM) bindet an D2-Rezeptoren und ermöglicht die Untersuchung des postsynaptischen dopaminergen Systems mit SPECT [24]. Patienten mit MSA bzw. PSP zeigen in der IBZM SPECT in etwa zwei

Drittel der Fälle eine Reduktion der striatalen Bindung. Dagegen ergibt die IBZM SPECT beim M. Parkinson typischerweise einen Normalbefund [24]. Die Aussagekraft von IBZM SPECT-Studien kann durch eine Therapie mit Neuroleptika, Metoclopramid, Kalziumantagonisten wie Flunarizin und Cinnarizin und durch Dopaminagonisten massiv eingeschränkt sein. Vor dem unkritischen Einsatz der IBZM SPECT ist wegen des erheblichen Risikos einer falschen Prognosestellung zu warnen [22].

#### 3.3.2. MIBG Scan

Die Untersuchung der noradrenergen Innervation des Herzens mittels 123I-MIBG Scans stellt eine Alternative zur IBZM SPECT in der Differenzierung von M. Parkinson und MSA dar [25]. Patienten mit fortgeschrittenem M. Parkinson zeigen eine Degeneration des peripheren autonomen Nervensystems und damit reduzierte kardiale MIBG-Aufnahme. Dagegen besteht bei der MSA eine schwerere, jedoch zentrale autonome Störung. Die periphere autonome Innervation und damit die kardiale MIBG-Aufnahme sind intakt. Die kardiale MIBG-Szintigraphie kann daher zwischen fortgeschrittenem M. Parkinson (reduzierte kardiale MIBG-Aufnahme) und MSA (Normalbefund) differenzieren [25]. M. Parkinson-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer können jedoch eine normale kardiale MIBG-Aufnahme zeigen, was die Methode weniger zuverlässig für die frühe Differenzierung von M. Parkinson und MSA macht. Daneben kann die kardiale MIBG-Aufnahme durch zahlreiche Medikamente und andere neurologische Erkrankungen (wie z.B. periphere Neuropathien) beeinflusst werden.

#### 3.3.3. FDG PET

Beim M. Parkinson ergeben Standard-PET-Untersuchungen des zerebralen Glucosestoffwechsels mit 18F-Fluoro-Deoxyglucose (FDG) und der Hirn-

perfusion mit  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO oder  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD üblicherweise Normalbefunde, wenn man von fortgeschrittenen Patienten mit Parkinson-Demenz absieht, die einen temporoparietalen Hypometabolismus bzw. eine Hypoperfusion zeigen können, ein Muster das jenem beim M. Alzheimer ähnelt [26]. Die Perfusions-SPECT ist in der Fragestellung der Differenzialdiagnose zwischen den verschiedenen degenerativen Parkinson-Syndromen weitgehend von der sensitiveren FDG PET abgelöst worden. Nach neueren Untersuchungen hat die FDG PET höhere Sensitivität und Spezifität in der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen als die IBZM SPECT [27]. Typische FDG PET-Befunde bei degenerativen Parkinson-Syndromen sind in Tabelle 6 dargestellt. Die FDG PET kann, hohe Expertise vorausgesetzt, hilfreich in der Diagnostik seltenerer Parkinson-Syndrome, die nicht klar in das Spektrum M. Parkinson, MSA oder PSP einzureihen sind [28], und unklarer demenzieller Erkrankungen sein.

### 3.4. Mittelhirn-Ultraschall

Mit der transkraniellen B-Mode-Doppler-Sonographie (TCS, transcranial sonography) kann über das temporale akustische Knochenfenster Hirnparenchym dargestellt und das Ausmaß eines echogenen Signals im schmetterlingsartig geformten Mittelhirn beurteilt werden. Seit der ersten Beschreibung der Vergrößerung dieses Signales bei Patienten mit M. Parkinson (MP) im Jahr 1995 [29] zeigten zahlreiche weitere Studien, dass die sogenannte Hyperechogenität bei 80–90% der Parkinson-Patienten, aber nur bei 10–20% gesunder Kontrollen zu finden ist [30]. Die in der Literatur beschriebenen Grenzwerte für eine Hyperechogenität im Bereich der Substantia nigra (SN+) sind sehr unterschiedlich und entsprechen verschiedenen Perzentilen oder Standardabweichungen vom Mit-

telwert der größeren der beiden Echogenitäten von gesunden Kontrollpopulationen. Eine gängige Einteilung beschreibt Echogenitäten  $<0,20\text{ cm}^2$  als normoechogen, von  $0,20\text{ cm}^2$  bis  $0,24\text{ cm}^2$  als moderat und  $>0,24$  als deutlich hyperechogen, entsprechend der 75. und 90. Perzentile gesunder Kontrollpopulation [31, 32]. Andere Studien definierten die Grenzwerte basierend auf ROC-Analysen von Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollen [33, 24]. Da die Messungen abhängig vom Ultraschallgerät und von den Einstellungen variieren können, sollte jedes Zentrum eigene Grenzwerte etablieren. Die Intra- und Interrater-Reliabilität der von erfahrenen Sonographen durchgeführten Größenmessungen ist aber als sehr gut einzustufen (Intraklassen-Korrelationskoeffizient 0,84 bis 0,97; [33, 35]). Voraussetzung für die TCS ist ein ausreichendes temporales Knochenfenster, wodurch diese Methode bei über 10% der Bevölkerung nicht angewendet werden kann. Die aktuelle Datenlage zeigt, dass TCS in der Differenzialdiagnose des M. Parkinson hilfreich ist, insbesondere bei der Abgrenzung von:

- atypischen PS mit einer Sensitivität von 90–98% und einer Spezifität von 72–96% (Klasse I und II Studien; [36–39]). Das Vorhandensein einer Hyperechogenität im Bereich des Linsenkernes spricht für das Vorliegen eines atypischen PS, wobei die diagnostische Treffsicherheit mit einer Sensitivität von 67–77% und Spezifität von 69–77% für ein atypisches PS deutlich unter der der SN-Normoechogenität liegt (Klasse I und II Studien; [36, 37])
- vaskulärem PS mit einer Sensitivität von 84–90% und einer Spezifität von 68–80% (Klasse I und II Studien; [39, 40])
- medikamenteninduzierten PS mit einer Sensitivität und Spezifität von 88% (Klasse II Studie; [35])
- Essenziellem Tremor mit einer Sensitivität von 75–93% und einer Spezi-

fität von 74%–93% (Klasse II Studien; [39, 41])

Bei Parkinson-Patienten ist die Ausdehnung des echogenen Signals unabhängig von Dauer und Schweregrad der Erkrankung, korreliert nicht mit dem Grad der striatalen Dopamintransporter-Dichte und zeigt keine Progression im Krankheitsverlauf [30, 42]. Auch in der älteren Normalbevölkerung scheint die SN-Echogenität keiner Progression zu unterliegen [35]. Personen, welche bekannte Risikomerkmale für die Entwicklung eines M. Parkinson aufweisen (z.B. Hyposmie, REM-Schlaf Verhaltensstörung, 1.-gradige Verwandte von Parkinson-Patienten oder Depression), haben signifikant häufiger eine SN-Hyperechogenität [11]. Außerdem ist dieser Echomarker mit einer signifikant niedrigeren striatalen 18-F-Dopa-Speicherung und erniedrigten T2-Relaxationszeiten in der SN als Hinweis auf einen erhöhten Eisengehalt wie beim M. Parkinson, assoziiert [31, 43], sodass die Vermutung nahe liegt, dass dieses Echozeichen ein Marker für eine erhöhte nigrostriatale Vulnerabilität und somit für ein erhöhtes Parkinson-Risiko sein muss. In der Tat hat eine große prospektive populationsbasierte Studie gezeigt, dass das Vorliegen einer SN-Hyperechogenität mit einem 17- bzw. 21-fachen Risiko für die Entwicklung eines M. Parkinson über drei und über fünf Jahre einhergeht (Klasse I Studien; [44, 45]). TCS kann dementsprechend in der allgemeinen Bevölkerung Individuen mit einem höheren Parkinson-Risiko identifizieren.

Zusammenfassend kann trotz der starken Untersucherabhängigkeit (v.a. weniger erfahrener Sonographen) sowie der mangelnden Durchführbarkeit bei eingeschränkten Schallbedingungen die TCS im Kontext mit klinischen und anderen Untersuchungsergebnissen als eine sinnvolle Erweiterung der diagnostischen Maßnahmen in der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndro-

men angesehen werden, da das Bestehen einer SN-Hyperechogenität für das Vorliegen eines M. Parkinson spricht. Allerdings sind weiterführende Validierungsstudien gegenüber klinischen Standards erforderlich. Die mehrfach berichtete erhöhte Prävalenz einer SN-Hyperechogenität bei PatientInnen mit Essenziellem Tremor von bis zu 25 % scheint sich bereits als limitierender Faktor der Technik herauszukristallisieren.

#### 4. L-Dopa- und Apomorphin-Test

Das Ansprechen auf dopaminerge Therapie ist einerseits ein diagnostisches Kriterium für den M. Parkinson und muss andererseits vor invasiven Parkinson-Therapien objektiviert werden. Es kann mittels zweier Challenge-Tests überprüft werden, der Einzelgabe von oralem L-Dopa oder von subkutanem Apomorphin. Bei adäquater Dosierung und gastrointestinaler L-Dopa-Resorption ist das Ansprechen beim einzelnen Patienten auf beide Substanzen ident [46]. Die motorische Änderung in beiden Tests korreliert mit dem Ansprechen auf chronische dopaminerge Therapie [46]. Als positiver Test gilt eine Reduktion des motorischen Teils des UPDRS von 30%; die Bandbreite in der Literatur liegt bei 25–50%. Beim frühen M. Parkinson wird eine geringere Änderung erwartet als beim fortgeschrittenen. Zudem besteht eine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis und auch davon, ob der UPDRS oder der MDS-UPDRS angewendet wird.

Die klinische Bedeutung dieser Tests für die Diagnose eines M. Parkinson ist allerdings durch eine niedrige Sensitivität (70.9-81.8%) und Spezifität (81.4-81.8%; jeweils erhoben im Vergleich zur klinischen Diagnose nach mindestens zwei Jahren) limitiert [47]. Dies bedeutet, dass ein nicht unbe-trächtlicher Anteil unbehandelter PatientInnen, die kein motorisches An-

sprechen auf eine Einzeldosis im Challenge-Test zeigen, im weiteren Verlauf auf eine L-Dopa-Dauertherapie ansprechen. Umgekehrt kann eine MSA auch bei Ansprechen auf Einzelgaben in größerem Ausmaß als dem in einer Studie gefundenen Cut-off von 17% bzw. 18% nicht ausgeschlossen werden. Somit ist der Wert von Challenge-Tests sowohl in der frühen Diagnose als auch in der Differenzialdiagnose des M. Parkinson sehr eingeschränkt. Konsequenterweise ist auch bei fehlendem Ansprechen in den Challenge-Tests ein Therapieversuch mit L-Dopa indiziert, gegebenenfalls in hohen (800-1200 mg täglich) Dosen über zumindest drei Monate [46].

Zu diagnostischen Zwecken wird der Apomorphin-Challenge-Test heute selten eingesetzt, er hat aber einen Stellenwert in der Dosisfindung vor einer subkutanen Apomorphin-Injektionstherapie oder vor einer tiefen Hirnstimulation. Für die Durchführung ist eine Prämedikation mit dem peripheren Dopaminrezeptorblocker Domperidon über 1-2 Tage erforderlich, um Übelkeit zu verhindern. Aufgrund möglicher QT-Zeitverlängerungen unter Domperidon hat die European Medicines Agency die Dosis kürzlich auf 3x10 mg täglich eingeschränkt. Ondansetron war in einer randomisierten Studie weniger gut wirksam [48]. Während des Tests muss klinische Beobachtung gewährleistet sein, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Somnolenz und Blutdruckabfall rasch zu erkennen. Apomorphin wird subkutan in die Bauchhaut oder in den

Oberschenkel injiziert. Die Wirkung tritt nach 5-25 (im Mittel 10) Minuten ein [49], die Maximalwirkung nach 15-25 Minuten [46]. Die Wirkdauer beträgt im Mittel 40 und maximal 66 Minuten [49]. Üblicherweise werden Intervalle von 30 bis 60 (meist 45) Minuten zwischen den Einzelinjektionen eingehalten [46, 49, 50], in folgenden Steigerungsschritten: Beginn mit 1 bis 2 mg, bei ausbleibender Wirkung Steigerung in 1 mg- oder 1.5 mg-Schritten bis zum Erreichen eines ON-Zustandes.

#### 5. Riechtestung

Eine Minderung des Geruchssinns bis hin zur Anosmie findet sich bei 73-90% der Patientinnen und Patienten mit M. Parkinson. Allerdings ist die Spezifität dieses Symptoms gering, weil Alter, Rauchen, lokale Erkrankungen im HNO-Bereich und andere neurodegenerative Erkrankungen wie der M. Alzheimer ebenfalls zu olfaktorischen Defiziten führen können. Hyposmie ist beim M. Parkinson mit reduzierten Gedächtnis- und Exekutivfunktionen assoziiert [51].

Eine Hyposmie kann bereits Jahre vor den motorischen Kardinalsymptomen auftreten [52]. Dies ist gut vereinbar mit dem Konzept eines Beginns der Neurodegeneration außerhalb des nigrostriatalen Systems, wobei das olfaktorische System neben dem Hirnstamm eines der am frühesten betroffenen Areale sein dürfte [1]. Bei nachgewiesener inzidenteller Lewy body-Pathologie fanden sich signifikant verminderte Geruchstest-Ergebnisse

##### Kurzfachinformation zum nebenstehenden Inserat AZILECT 1 mg Tabletten

**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 1 mg Rasagilin (als Mesilat).  
**Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.), Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph. Eur.), Talkum  
**Anwendungsgebiete:** Azilect ist zur Behandlung der idiopathischen Parkinson-Krankheit (PK) als Monotherapie (ohne Levodopa) oder als Zusatztherapie (mit Levodopa) bei Patienten mit End-of-dose-Fluktuationen indiziert.  
**Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Fachinformation Abschnitt 6.1). Gleichzeitige Behandlung mit anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern (einschließlich nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel und Naturheilmittel z.B. Johanniskraut) oder Pethidin (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Mindestens 14 Tage müssen zwischen dem Absetzen von Rasagilin und der Einleitung einer Behandlung mit MAO-Hemmern oder Pethidin liegen. Rasagilin ist bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert.  
**Pharmakotherapeutische Gruppe:** Monoaminoxidase-B-Hemmer, ATC-Code: N04BD02  
**Inhaber der Zulassung:** Teva Pharma GmbH, Ulm, Deutschland  
**Verschreibungspflichtig/Apothekenpflichtig:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und zu den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sind der vollständigen Fachinformation zu entnehmen.



Für Ihre Parkinson-Patienten ist  
die Zeit entscheidend.



Azilect®  
– bewusst  
jetzt!



Fachfilm zu Morbus Parkinson mit  
Priv. Doz. Dr. Katzenschlager und Univ. Prof. Dr. Poewe  
Per QR-Scan oder über [vielgesundheits.at](http://vielgesundheits.at)  
gelangen Sie zum Fachfilm.



**AZILECT®**  
1 x täglich  
rasagilin

[53]. Dementsprechend ist ein verminderter Geruchssinn mittlerweile als Risikofaktor für die Entwicklung eines M. Parkinson etabliert, allerdings mit geringer Spezifität. Die Einbeziehung mehrerer Risiko- und Prodromalfaktoren erhöht deren positiven prädiktiven Wert. Dies konnte z. B. für REM-Schlafverhaltensstörung, hyperechogene Substantia nigra im Mittelhirn-Ultraschall, positive Familienanamnese, Depression oder Obstipation gezeigt werden [39, 54, 55].

Zahlreiche Studien weisen auf eine fehlende oder geringe Progredienz der Hyposmie im Krankheitsverlauf hin sowie das Fehlen eines Einflusses der dopaminergen Medikation, sodass Hyposmie als Marker der Erkrankung angesehen und bereits bei Erstmanifestation in die Diagnosesicherung miteinbezogen werden kann [56]. Die anamnestischen Patienten-Angaben sind allerdings nur bedingt verwertbar, weil selbst bei Anosmie manchmal wenig Leidensdruck besteht und vor allem von älteren Betroffenen die Geruchsminderung an sich oder deren Ausmaß nicht wahrgenommen werden.

Zur Testung sind mehrere Methoden verfügbar:

- UPSIT = University of Pennsylvania Smell Identification Test: Dieser »Scratch & sniff«-Test, der pro Geruch 4 Auswahlmöglichkeiten anbietet, ist der im angloamerikanischen Raum am meisten verwendete validierte Geruchstest. Er enthält einige US-kulturspezifische Duftstoffe und ist in einer modifizierten Form in deutscher Sprache erhältlich. In der Originalversion erzielten Patienten mit M. Parkinson durchschnittlich 20.2 (SD 7.1) von 40 Punkten, 44.6% weniger als vergleichbare Kontrollgruppen [56]. In einer klinisch-pathologisch verifizierten Patientengruppe mit M. Parkinson zeigte sich als bester Cut-off ein Wert von 22 Punkten (Sensitivität 90%, Spezifität 86%) [53].

- Sniffin Sticks: Dieser Test wird im deutschsprachigen Raum häufiger eingesetzt, entweder als kombinierter, ausführlicher Schwellen-, Diskriminations- und Identifikationstest mit je 16 Geruchsstoffen auf Filzstiften, oder als reiner Identifikationstest mit 12 Gerüchen [57]. Altersbezogene Normwerte sind erhältlich. In einer Studie, die alters- und geschlechtsgematchte Normalpersonen mit Parkinson-Patienten verglich, zeigten sich hohe Werte (90%) für Sensitivität und Spezifität [58]. Als bester Cut-off in der Differenzierung zwischen M. Parkinson und anderen Parkinson-Syndromen fand sich ein Wert von 75% (8 von 12 Items) [39].

Bei der Untersuchung des Geruchssinnes bei M. Parkinson im Vergleich zu gematchten Personen mit anderen Erkrankungen fanden sich normale bis gering herabgesetzte Werte bei Patienten mit PSP, MSA und kortikobasaler Degeneration, bei (nach klinisch-pathologischen Kriterien diagnostiziertem) vaskulärem Parkinsonismus, bei medikamentös-induziertem Parkinsonismus [59-63] sowie bei essenziellem Tremor [14, 64]. Allerdings waren die Fallzahlen in Studien bei atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen meist gering, die Tests wurden zum Teil nicht Untersucher-verblindet durchgeführt. Da die Kognition einen Einfluss auf die Testergebnisse hat, ist der Einsatz bei Patientinnen und Patienten mit der Differenzialdiagnose einer Lewy body- oder Parkinson-Demenz nur eingeschränkt möglich.

Insgesamt kann die Befragung nach verminderter Geruchswahrnehmung, gegebenenfalls ergänzt durch formale Tests, als Teil der Diagnostik bei der frühen Parkinson-Erkrankung empfohlen werden, vor allem bei jüngeren und kognitiv intakten Betroffenen. Der Evidenzgrad für den Wert der Geruchstestung in der Differenzierung verschiedener Parkinson-Syndrome ist gering. Die Kombination der Hyposmie mit

anderen Markern erhöht die diagnostische Wertigkeit [39].

## 6. Autonome Funktionstests

Symptome eines autonomen Versagens sind bei M. Parkinson häufig. Sie können mittels validierter Fragebögen wie der Non-motor Symptoms Scale (NMSS) [65] und SCOPA-AUT [66] systematisch erhoben werden. Prävalenz und Schweregrad autonomer Störungen nehmen mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu. Eine Untergruppe von M. Parkinson-Patienten entwickelt frühzeitig autonome Symptome wie orthostatische Hypotonie (OH), urogenitale Störungen oder Obstipation. Die klinische Differenzierung von der MSA kann in solchen Fällen [67] eine Herausforderung darstellen. Das Erkennen des autonomen Versagens ist auf Grund der diagnostischen und therapeutischen Implikationen wichtig.

Wissenschaftliche Arbeiten, die M. Parkinson- mit MSA-Patienten verglichen, zeigen, dass die kardiovaskuläre autonome Störung bei MSA frühzeitiger auftritt und schwerwiegender ist als beim M. Parkinson [68-70] [71]. Eine Differenzierung von M. Parkinson, MSA und PSP ausschließlich auf Basis von kardiovaskulären autonomen Testungen ist jedoch nicht möglich [72, 73].

Als Screening-Untersuchung bei Patienten mit Orthostase-Symptomen eignet sich der Schellong-Test. Die Kippstisch-Untersuchung evaluiert die Blutdruck- und Herzfrequenz-Modulation während passiver und aktiver orthostatischer Belastung, während des Valsalva-Manövers, der vertieften Atmung und isometrischer Übungen. Dieses standardisierte Testverfahren erlaubt eine Objektivierung des Schweregrads der OH und der autonomen kardiovaskulären Störung insgesamt. Um eine nächtliche Hypertonie auszuschließen, sollte bei relevanten kardiovaskulären

autonomen Störungen eine ambulante 24-Stunden-RR-Messung erfolgen. Auch im Verlauf sind 24-Stunden-RR-Messungen sinnvoll, da eine auf die OH gezielte Therapie mit blutdrucksteigernden Medikamenten eine nächtliche Hypertonie hervorrufen bzw. aggravieren kann.

Eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, ein großes Restharnvolumen und ein offener Blasenhalssind typische urodynamische Befunde bei MSA [74-76], während solche Symptome bei M. Parkinson nur in milderer Form auftreten [77]. Die anorektale Manometrie kann den M. Parkinson nicht von der MSA unterscheiden [78]. Eine pathologische Sphinkter-Elektromyographie (EMG) soll laut einigen Untersuchungen in 80% der Fälle die frühe Differenzialdiagnose zwischen MSA, M. Parkinson und anderen atypischen Parkinson-Syndromen ermöglichen [79, 80]. Es liegen allerdings Fallberichte mit unauffälligen Sphinkter-EMG bei pathologisch gesicherter MSA vor [81]. Andererseits wurden pathologische Sphinkter-EMGs in frühen Krankheitsstadien des M. Parkinson beobachtet [82]. Zusätzlich findet sich bei der Demenz mit Lewy Körperchen regelmäßig [83] und bei 50% der PSP-Fälle [84] ein pathologisches Sphinkter-EMG. Der prädiktive Wert dieser Untersuchung in der Differenzialdiagnose neurodegenerativer Parkinson-Syndrome ist daher unklar.

Bei Verdacht auf Blasenentleerungsstörungen sollte eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden und eine Restharnbestimmung mittels Ultraschall erfolgen. Bei Vorliegen von Restharn ist eine weiterführende urodynamische Abklärung sinnvoll.

Zusammenfassend sind autonome Funktionstests grundsätzlich hilfreich, um autonome Störungen bei Patienten mit M. Parkinson zu erkennen. Einige autonome Störungen, wie die OH, die nächtliche Hypertonie oder Blasenentleerungsstörungen, haben wichtige therapeutische Implikationen und soll-

ten deswegen früh diagnostiziert werden. Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz für den Einsatz kardiovaskulärer Funktionstests in der Differenzialdiagnose zwischen M. Parkinson und atypischen Parkinson-Syndromen. Urodynamische Untersuchungen scheinen dagegen v.a. zur Abgrenzung von MSA und M. Parkinson geeignet zu sein, die Fallzahlen der vorliegenden Studien sind allerdings klein und erlauben keine abschließende Beurteilung.

## 7. Elektrophysiologische Methoden

Methoden der Neurophysiologie setzen sich zum Ziel, motorische und nicht-motorische Symptome des M. Parkinson unabhängig von einem potentiellen Rater-Bias objektiv zu messen. Mit Ausnahme der Tremor-Analyse [85, 86], die an spezialisierten Zentren zur Differenzierung verschiedener Tremor-Syndromen angewendet wird, spielen neurophysiologische Methoden (z.B. EEG, Evozierte Potentiale und Transkranielle Magnet-Stimulation) keine Rolle in der praktischen Diagnostik des M. Parkinson. Diese Methoden sollten nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien zum Einsatz kommen [9].

## 8. Genetik

Genetische Tests stellen den Standard in der Diagnostik von monogenetischen Erkrankungen dar und untersuchen mittels etablierter Methoden das Vorliegen von gesichert pathogenen genetischen Veränderungen (Punktmutationen, Duplikationen, Triplikationen, etc.). Eine genetische Testung setzt daher ein valides Test-Verfahren in einem für genetische Diagnostik zugelassenen Labor voraus. Gemäß der Indikation der Testung (Feststellung einer bestehenden Erkrankung, einer Prädisposition bzw. eines Überträgerstatus) ist aufgrund der potentiellen psychologischen und sozialen Impli-

kationen nach einer kompetenten Aufklärung durch einen Facharzt/eine Fachärztin für Neurologie oder Humangenetik/Medizinische Genetik über Wesen, Tragweite und Aussagekraft des Tests eine schriftliche Dokumentation der Einwilligung des Patienten bzw. einer gesetzlichen Vertretungsperson (z.B. Erziehungsberechtigter, Sachwalter) Voraussetzung zur Durchführung der Untersuchung, ebenso wie eine professionelle fachärztliche Betreuung vor und nach Durchführung einer genetischen Testung. Es sei hier auf die Bestimmungen des Österreichischen Gentechnik-Gesetzes hingewiesen [87]. Ein umfangreiches Verzeichnis von Laboratorien zur Durchführung der spezifischen genetischen Tests ist der Web-Site [www.genetests.org](http://www.genetests.org) zu entnehmen.

Weniger als 5% aller Parkinson-Erkrankungen sind monogenetisch bedingt. Aus diesem Grund ist eine ätiologische Diagnostik mittels genetischer Testung nur bei einer Minderheit der Patienten zielführend [88, 89]. Da aus einer genetischen Testung keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen (symptomatische oder kausale Therapie) resultieren, dient die Untersuchung primär der Beratung von Patienten und deren Angehörigen hinsichtlich dem Verlauf und der Prognose der Erkrankung sowie der Risikoabschätzung für zu diesem Zeitpunkt nicht betroffene Angehörige.

In Tabelle 2 sind Genloci und assoziierte Gene für die bekannten Parkinson-Hochrisiko-Gene angeführt. Eine der häufigsten Ursachen eines **autosomal-dominanten** M. Parkinson sind Mutationen im Gen **LRRK2**, welche weltweit für 5-15% aller dominanten [90] und ca. 1-3% aller sporadischen Formen verantwortlich sind [91]. Je nach Population kann die Prävalenz auch deutlich höher sein, wie etwa die Mutation G2019S mit 15-30% der M. Parkinson-Patienten bei jüdischen Ashkenazim und bis zu 40% bei arabischen Patienten aus Nordafrika bzw. die

R1441G Mutation mit 15% bei basischen Patienten [92, 93]. Bei Vorliegen einer *LRRK2* (G2019S)-Mutation ist hinsichtlich der Risikoabschätzung für nicht betroffene Angehörige eine reduzierte Penetranz von 30–70% zu beachten. Klinisch ist der Verlauf der Erkrankung von Patienten mit *LRRK2* Mutation mit jenen mit sporadischem M. Parkinson vergleichbar.

Bei familiärer Häufung mit autosomal-dominantem Erbgang und aggressiverem Verlauf mit früherem Manifestationsalter ist an eine Veränderung im Gen *SNCA* zu denken, welches für das Protein alpha-Synuklein codiert. Es sind Punktmutationen, Duplikationen und Triplikationen beschrieben. Als Gen mit intermediär erhöhtem Risiko für M. Parkinson wurden heterozygote Mutationen im für Glucocerebrosidase codierenden Gen *GBA* beschrieben, welche insbesondere in der Ashkenazi-jüdischen Patientenpopulation gehäuft auftreten.

Bei autosomal-rezessiven Verläufen ist insbesondere bei einem Manifestationsalter <45 Jahren an homozygote oder kombiniert-heterozygote Mutationen im *parkin*-Gen zu denken, welche bis zu 50% aller juvenilen Verläufe mit rezessiver Vererbung erklären. Bei sporadischem Auftreten mit Manifestationsalter <45 Jahren sind *parkin*-Mutationen für immerhin 15% aller Fälle verantwortlich [94].

Bei *parkin*-negativen Patienten mit jungem Manifestationsalter stellen Mutationen in den Genen *PINK-1* und *DJ-1* weitere, wenngleich deutlich seltene, genetische Ursachen dar. Klinisch sind rezessive Verlaufsformen neben dem frühen Krankheitsbeginn (typischerweise in der 3. Lebensdekade) vor allem durch frühe motorische Wirkfluktuationen und L-Dopa-induzierte Dyskinesien charakterisiert, während kognitive Einbußen und autonome Symptome seltener auftreten [95].

Ein sehr früher Krankheitsbeginn (<30. Lebensjahr) und atypischen Zeichen

wie z.B. Pyramidenbahn-Zeichen, Dystonie, Augenbewegungsstörungen und Demenz können auf seltene rezessive Verlaufsformen durch Mutationen in den Genen *ATP13A2*, *PLA2G6* und *FBXO7* zurückgeführt werden.

Zusammenfassend ist für die Diagnose eines M. Parkinson keine genetische Testung erforderlich. Eine genetische Diagnostik kann jedoch bei familiärer Häufung und/oder frühem Manifestationsalter erwogen werden. In diesen Fällen wird die genetische Diagnostik mit dem Ziel der genetischen Beratung des Patienten/der Patientin und seiner/ihrer Familie durchgeführt. Die molekulargenetische Diagnostik bedarf der ausdrücklichen Einwilligung des Patienten bzw. Ratsuchenden. Gemäß österreichischem Recht dürfen genetische Untersuchungen für die Diagnose manifester Erkrankungen und zur präsymptomatischen Testung von Risikopersonen nur von Fachärzten aus dem jeweiligen Indikationsgebiet (Neurologie) bzw. von einem Facharzt für Medizinische Genetik (Humangenetik) veranlasst werden. Gemäß den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie muss die genetische Diagnostik mit dem Angebot einer genetischen Beratung verbunden sein. Für die etwaige Kostenübernahme der genetischen Untersuchung wird eine vorherige Rücksprache mit dem zuständigen Versicherungsträger empfohlen.

## 9. Diagnose des M. Parkinson in der klinischen Praxis

Die Diagnose des Morbus Parkinson fußt primär auf **Anamnese und klinischer Untersuchung**. In Anlehnung an etablierte klinisch-diagnostische Kriterien [4, 7] ist folgendes schrittweises Vorgehen zu empfehlen:

1. Klinische Diagnose eines Parkinson-Syndroms,
2. Ausschluss von sekundären und atypischen Parkinson-Syndromen und

3. Berücksichtigung unterstützender Kriterien für die Diagnose eines M. Parkinson, insbesondere eines guten Ansprechens auf dopaminerge Therapie.

Die eingehende Anamnese sollte Zeitpunkt des Symptombeginns, Erstsymptome, Dynamik der Symptomprogression, Fragen nach nicht-motorischen Symptomen, Vorerkrankungen und ev. Auslöser wie z.B. Medikamente beinhalten.

Die klinische Untersuchung umfasst einen allgemeinen neurologischen Status und eine detaillierte Untersuchung der Parkinsonsymptomatik. Dazu gehören die Beurteilung von Sprechweise und Mimik, die genaue Dokumentation ev. vorhandener Tremor-Formen (Ruhetremor bei entspanntem Sitzen oder Liegen sowie beim Gehen geprüft, Haltetremor inkl. Ruhetremordurchbruch nach dem Hochheben, Bewegungstremor), die Untersuchung der Bradykinese (mittels repetitiver Bewegungen der oberen und unteren Extremitäten), die Beobachtung des Aufstehens, der Körperhaltung, des freien Gehens auf einer zumindest 7 m langen Strecke einschließlich des Wendens und die Untersuchung der Haltungsstabilität im pull-Test (Reaktion des Patienten auf Zug an den Schultern bei entspannter Stehposition). Hilfreich für Untersuchungsgang und Dokumentation ist die Verwendung validierter Rating-Skalen (UPDRS oder MDS UPDRS) [8].

Basierend auf der klinischen Untersuchung wird festgehalten, ob der Patient/die Patientin die Kriterien für ein Parkinson-Syndrom (Bradykinese und ein weiteres Kardinalsymptom, vor allem Rigor oder Ruhetremor) erfüllt.

Bereits im Rahmen der ersten klinischen Untersuchung sollte auf mögliche Hinweise für ein sekundäres bzw. atypisches Parkinson-Syndrom geachtet werden. So weist z.B. ein plötzlicher Beginn auf ein sekundäres Parkinson-

Syndrom hin. Zu den Zeichen, die auf ein atypisches Parkinson-Syndrom hinweisen (auch als »red flags« bezeichnet), zählen z.B. frühe schwere autonome Störung (z.B. Harninkontinenz), Kleinhirnzeichen, Pyramidenzeichen, ausgeprägte Okulomotorikstörungen, frühe Stürze oder ideomotorische Apraxie.

Zu den anamnestischen und klinischen Merkmalen, welche die Diagnose eines M. Parkinson unterstützen, gehören in der Frühphase ein einseitiger Beginn, ein klassischer Ruhetremor (besonders ein Pillendreher-Tremor) und die Hyposmie.

Bei typischer Symptomatik (eindeutiges, einseitiges oder asymmetrisches Parkinson-Syndrom mit klassischem Ruhetremor, anamnestisch schleicher Beginn, keine atypischen Zeichen, keine Hinweise für ein sekundäres Parkinson-Syndrom) kann bereits im Zuge der ersten klinischen Untersuchung die Verdachtsdiagnose eines M. Parkinson ausgesprochen und ggf. eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

**Strukturelle Bildgebung und Therapieansprechen.** Die Routinediagnostik von Patienten mit Parkinson-Syndromen sollte immer eine MRT- oder, wenn kontraindiziert, eine cCT-Untersuchung zum Ausschluss läsioneller Ursachen wie z.B. einer Raumforderung einschließen. MRT bzw. cCT dienen darüber hinaus der Erfassung möglicher Ko-Pathologien, deren Diagnose durch das Parkinson-Syndrom erschwert sein kann. Im Falle von atypischen Parkinson-Syndromen kann die MRT in manchen Fällen frühzeitig spezifische Atrophie-Muster oder Signalintensitätsveränderungen zeigen (Tabelle 5).

Bei gutem Ansprechen auf die dopaminerge Therapie und Fehlen einer relevanten Pathologie in der MRT oder cCT kann die Diagnose eines M. Parkinson als weitgehend gesichert angesehen werden. Im weiteren Krankheitsverlauf unterstützen eine langsame

Krankheitsprogression, ein anhaltendes Ansprechen auf die medikamentöse Therapie und die Entwicklung motorischer Komplikationen die Diagnose eines M. Parkinson.

Ein unerwartetes therapeutisches Nicht-Ansprechen, ein rascher Wirkungsverlust der dopaminergen Therapie bzw. eine rasche Progression der klinischen Symptomatik erfordern eine eingehende klinische Reevaluation einschließlich Art und Dosis der eingesetzten Medikation (Unterdosierung?), ggf. auch eine Zuweisung zu einem Zentrum für Bewegungsstörungen und/oder eine umfassende bildgebende Abklärung.

**Funktionelle Bildgebung.** Bei Patienten mit klinisch etablierter Diagnose eines M. Parkinson sind funktionelle bildgebende Untersuchungen (SPECT bzw. PET) nicht erforderlich. Wenn ein degeneratives Parkinson-Syndrom bzw. ein M. Parkinson klinisch weder gesichert noch ausgeschlossen werden kann, bestehen drei grundsätzliche Optionen:

1. Die Beobachtung des weiteren klinischen Verlaufs,
2. Bei Vorhandensein potentiell L-Dopa-responsiver Symptome ein medikamentöser Behandlungsversuch in suffizienter Dosis (vor einem solchem kann optional ein L-Dopa- oder Apomorphin-Test durchgeführt werden),
3. Eine DAT SPECT- (bzw. F-Dopa PET-) Untersuchung.

Zu den sinnvollen Indikationen für die DAT SPECT in der Praxis zählen

1. Diagnose eines M. Parkinson bei milder oder uncharakteristischer Klinik (z.B. Patienten mit milder motorischer Verlangsamung ohne eindeutige Bradykinese oder klinisch nicht klar zuordenbaren Tremorformen wie isolierter Ruhetremor, oder streng einseitiger Aktionstremor)
2. Ausschluss eines sekundären Parkinson-Syndroms bei Auftreten nach oder während antidopaminergener Medikation (z.B. niedrig dosierter

neuroleptischer Therapie oder nach Gabe von Kalziumantagonisten)

3. Differenzierung zwischen degenerativen Parkinson-Syndromen (M. Parkinson, MSA, PSP) und Parkinson-Syndromen ohne dopaminerge Degeneration.

Zu beachten ist, dass die DAT SPECT nicht zwischen M. Parkinson, MSA und PSP oder anderen mit nigrostriatärer Denervierung einhergehenden Parkinson-Syndromen (siehe Tabelle 3) differenzieren kann. Auch symptomatische Parkinson-Syndrome im Rahmen von vaskulären oder anderen Läsionen in Substantia nigra, im Verlauf des nigrostriatären Trakts, im Striatum und eine Verlagerung der Basalganglien durch Raumforderungen oder Hydrozephalus können zu einer pathologischen striatalen DAT-Verteilung führen. Daher ist die Aussagekraft der DAT SPECT in der Differenzierung zwischen M. Parkinson und vaskulärem Parkinsonismus beschränkt.

Pathologische SPECT- oder PET-Befunde können immer nur in Zusammenschau mit dem Ergebnis der zerebralen MRT oder CT interpretiert werden.

Bei einer Minderheit der untersuchten Patienten ergibt die DAT SPECT einen grenzwertigen Befund. Die Therapie richtet sich in diesen Fällen nach der Klinik. Bei weiterer Krankheitsprogression bzw. anhaltend unklarer Diagnose kann in diesen Fällen eine Wiederholung der DAT SPECT-Untersuchung nach 1 bis 2 Jahren sinnvoll sein.

## 10. Zusammenfassung

Die Diagnose der Parkinson-Krankheit basiert unverändert auf Anamnese und klinischem Befund. Bildgebende Untersuchungen mittels cCT oder cMRT dienen dem Ausschluss sekundärer Parkinson-Syndrome und von Ko-Pathologien und sind somit Teil der initialen diagnostischen Abklärung. Die DAT SPECT-Diagnostik bedarf einer gezielten Indikation und ist bei klassischer Klinik mit gutem Therapie-

Ansprechen nicht erforderlich. Ein ‚Progressions-Monitoring‘ mittels DAT SPECT ist keinesfalls in der klinischen Routine sinnvoll, sehr wohl aber Wiederholungsuntersuchungen bei diskordanten Befunden zur Klinik.

Über diese Basis-Diagnostik hinaus stehen eine Vielzahl weiterer Tests zur Verfügung, die in speziellen Situationen auch in der klinischen Praxis wertvolle Informationen liefern können. Sie sind in Indikationsstellung und Durchführung zum größten Teil an Parkinson-Zentren gebunden. Einige dieser Untersuchungen dürften in Zukunft für die Frühdiagnose – perspektivisch auch für das Screening von Risiko-Personen – eine größere praktische Bedeutung erlangen. Hierzu zählen Geruchstestung, Mittelhirn-Ultraschall und genetische Diagnostik. Ein zentrales Thema der aktuellen Parkinsonforschung ist darüber hinaus die Suche nach neuen sensitiven und spezifischen diagnostischen Biomarkern der Parkinson-Krankheit.

### Literatur

- Gibb, W.R. and A.J. Lees, The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988. **51**(6): p. 745-52.
- Meara, J., B.K. Bhowmick, and P. Hobson, Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*, 1999. **28**(2): p. 99-102.
- Schrag, A., Y. Ben-Shlomo, and N. Quinn, How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **73**(5): p. 529-34.
- Hughes, A.J., S.E. Daniel, and A.J. Lees, Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*, 2001. **57**(8): p. 1497-9.
- Rajput, A.H., B. Rozdilsky, and A. Rajput, Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism—a prospective study. *Can J Neurol Sci*, 1991. **18**(3): p. 275-8.
- Hughes, A.J., et al., Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992. **55**(3): p. 181-4.
- Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, Parkinson's disease. *Lancet*, 2009. **373**(9680): p. 2055-66.
- Goetz, C.G., et al., Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 2008. **23**(15): p. 2129-70.
- Berardelli, A., et al., EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*, 2013. **20**(1): p. 16-34.
- Mahlknecht, P., M. Schocke, and K. Seppi, [Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]. *Nervenarzt*, 2010. **81**(10): p. 1168-79.
- Godau, J., et al., Neuroimaging: current role in detecting pre-motor Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2012. **27**(5): p. 634-43.
- Mueller, C., et al., Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7T MRI. *Neurology*, 2014. **82**(19): p. 1752.
- Pyatigorskaya, N., et al., A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Ther Adv Neurol Disord*, 2014. **7**(4): p. 206-20.
- Applegate, L.M. and E.D. Louis, Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005. **11**(6): p. 399-402.
- Fearnley, J.M. and A.J. Lees, Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991. **114** (Pt 5): p. 2283-301.
- Brooks, D.J., et al., Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 1990. **28**(4): p. 547-55.
- Seibyl, J.P., et al., Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1995. **38**(4): p. 589-98.
- Brucke, T., et al., Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Transm Suppl*, 1997. **50**: p. 9-24.
- Perju-Dumbrava, L.D., et al., Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2012. **27**(1): p. 65-71.
- Asenbaum, S., et al., [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 1998. **105**(10-12): p. 1213-28.
- Benamer, T.S., et al., Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*, 2000. **15**(3): p. 503-10.
- Pirker, W., Update: SPECT in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 2014. Online <http://www.kup.at/kup/pdf/11789.pdf>
- Pirker, W., Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord*, 2003. **18** Suppl 7: p. S43-51.
- Brucke, T., et al., Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991. **11**(2): p. 220-8.
- Braune, S., et al., Cardiac uptake of [123I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1020-5.
- Antonini, A., et al., Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci*, 2001. **22**(1): p. 45-6.
- Hellwig, S., et al., [(1)(8)F]FDG-PET is superior to [(1)(2)(3)I]IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology*, 2012. **79**(13): p. 1314-22.
- Stamellou, M., N.P. Quinn, and K.P. Bhatia, »Atypical« atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy—a diagnostic guide. *Mov Disord*, 2013. **28**(9): p. 1184-99.
- Becker, G., et al., Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology*, 1995. **45**(1): p. 182-4.
- Berg, D., J. Godau, and U. Walter, Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(11): p. 1044-55.
- Berg, D., et al., Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1026-31.
- Walter, U., et al., Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2002. **109**(2): p. 191-6.
- van de Loo, S., et al., Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010. **81**(10): p. 1087-92.
- Mahlknecht, P., et al., Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study. *Neurodegener Dis*, 2013. **12**(4): p. 212-8.
- Mahlknecht, P., et al., A follow-up study of substantia nigra echogenicity in healthy adults. *Mov Disord*, 2012. **27**(9): p. 1196-7.
- Gaenslen, A., et al., The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(5): p. 417-24.
- Walter, U., et al., Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, 2003. **60**(1): p. 74-7.
- Walter, U., et al., Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol*, 2007. **64**(11): p. 1635-40.
- Busse, K., et al., Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012. **83**(4): p. 441-7.
- Tsai, C.F., et al., Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J Neurol*, 2007. **254**(4): p. 501-7.
- Stockner, H. and I. Wurster, Transcranial sonography in essential tremor. *Int Rev Neurobiol*, 2010. **90**: p. 189-97.
- Behnke, S., et al., Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013. **28**(4): p. 455-9.
- Behnke, S., et al., Value of hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET. *Neuroimage*, 2009. **47**(4): p. 1237-43.
- Berg, D., et al., Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease: a 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol*, 2011. **68**(7): p. 932-7.
- Berg, D., et al., Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2013. **28**(2): p. 216-9.
- Albanese, A., et al., Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in

- Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2001. **16**(2): p. 197-201.
47. Merello, M., et al., Accuracy of acute levodopa challenge for clinical prediction of sustained long-term levodopa response as a major criterion for idiopathic Parkinson's disease diagnosis. *Mov Disord*, 2002. **17**(4): p. 795-8.
48. Arnold, G., et al., Domperidone is superior to ondansetron in acute apomorphine challenge in previously untreated parkinsonian patients – A double blind study. *Parkinsonism Relat Disord*, 1997. **3**(4): p. 191-3.
49. Hughes, A.J., A.J. Lees, and G.M. Stern, The motor response to sequential apomorphine in parkinsonian fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1991. **54**(4): p. 358-60.
50. Eggert, K., Oertel, W.H., The apomorphine test. *Akt Neurol* 2011. **38**(Suppl 1): p. S7-S10.
51. Morley, J.F., et al., Olfactory dysfunction is associated with neuropsychiatric manifestations in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011. **26**(11): p. 2051-7.
52. Pont-Sunyer, C., et al., The Onset of Non-motor Symptoms in Parkinson disease (ONSET PD study). *Mov Disord*, 2014. *in press*.
53. Driver-Dunckley, E., et al., Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014.
54. Iranzo, A., Parkinson disease and sleep: sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease; impaired olfaction and other prodromal features. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013. **13**(9): p. 373.
55. Lerche, S., et al., Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2014. **261**(1): p. 180-7.
56. Doty, R.L., Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 2012. **8**(6): p. 329-39.
57. Hummel, T., et al., Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001. **110**(10): p. 976-81.
58. Daum, R.F., et al., [Olfactory testing with »sniffin' sticks« for clinical diagnosis of Parkinson disease]. *Nervenarzt*, 2000. **71**(8): p. 643-50.
59. Kim, J.S., et al., Nonmotor symptoms in drug-induced parkinsonism and drug-naïve Parkinson disease. *Can J Neurol Sci*, 2013. **40**(1): p. 36-41.
60. Katzenschlager, R., et al., Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(12): p. 1749-52.
61. Abele, M., et al., Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol*, 2003. **250**(12): p. 1453-5.
62. Muller, A., et al., Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci*, 2002. **9**(5): p. 521-4.
63. Wenning, G.K., et al., Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand*, 1995. **91**(4): p. 247-50.
64. Busenbark, K.L., et al., Olfactory function in essential tremor. *Neurology*, 1992. **42**(8): p. 1631-2.
65. Martinez-Martin, P., et al., International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology*, 2009. **73**(19): p. 1584-91.
66. Visser, M., et al., Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*, 2004. **19**(11): p. 1306-12.
67. Jecmenica-Lukic, M., et al., Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol*, 2012. **11**(4): p. 361-8.
68. De Marinis, M., et al., Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord*, 2000. **15**(6): p. 1215-20.
69. Bordet, R., et al., Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1996. **11**(3): p. 268-72.
70. Holmberg, B., et al., Cardiovascular reflex testing contributes to clinical evaluation and differential diagnosis of Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 2001. **16**(2): p. 217-25.
71. Brisinda, D., et al., Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 2014. **336**(1-2): p. 197-202.
72. Riley, D.E. and T.C. Chelmsky, Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. **74**(1): p. 56-60.
73. Reimann, M., et al., Comprehensive autonomic assessment does not differentiate between Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm*, 2010. **117**(1): p. 69-76.
74. Stocchi, F., et al., Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997. **62**(5): p. 507-11.
75. Sakakibara, R., et al., Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*, 2001. **92**(1-2): p. 76-85.
76. Bonnet, A.M., et al., Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord*, 1997. **12**(4): p. 509-13.
77. Hahn, K. and G. Ebersbach, Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2005. **20**(11): p. 1499-502.
78. Stocchi, F., et al., Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2000. **15**(1): p. 71-6.
79. Tison, F., et al., The value of external anal sphincter electromyography for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2000. **15**(6): p. 1148-57.
80. Vodusek, D.B., How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG. *J Neural Transm*, 2005. **112**(12): p. 1657-68.
81. Wenning, G.K., et al., Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*, 1994. **117** (Pt 4): p. 835-45.
82. Linder, J., et al., Anal sphincter electromyography in patients with newly diagnosed idiopathic parkinsonism. *Acta Neurol Scand*, 2012. **126**(4): p. 248-55.
83. Sakakibara, R., et al., Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011. **2011**: p. 924605.
84. Sakakibara, R., et al., Sphincter EMG as a diagnostic tool in autonomic disorders. *Clin Auton Res*, 2009. **19**(1): p. 20-31.
85. Deuschl, G., et al., The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve*, 2001. **24**(6): p. 716-35.
86. Milanov, I., Electromyographic differentiation of tremors. *Clin Neurophysiol*, 2001. **112**(9): p. 1626-32.
87. Gentechnikgesetz. 1994 2012; Available from: [www.ris.bka.gv.at/Geltende\\_Fassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826](http://www.ris.bka.gv.at/Geltende_Fassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010826).
88. Harbo, H.F., et al., EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(7): p. 777-85.
89. Gasser, T., Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med*, 2009. **11**: p. e22.
90. Di Fonzo, A., et al., Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *Eur J Hum Genet*, 2006. **14**(3): p. 322-331.
91. Gilks, W., et al., A common mutation in idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 415-416.
92. Ozelius, L.J., et al., LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*, 2006. **354**(4): p. 424-5.
93. Simon-Sanchez, J., et al., Parkinson's disease due to the R1441G mutation in Dardarin: a founder effect in the Basques. *Mov Disord*, 2006. **21**(11): p. 1954-9.
94. Lucking, C.B., et al., Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med*, 2000. **342**(21): p. 1560-7.
95. Lohmann, E., et al., How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol*, 2003. **54**(2): p. 176-85.

## Kongresskalender 2015

25. – 27. März 2015

**12. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie**

Messe Congress Graz

[www.oegn.at/kongress2015](http://www.oegn.at/kongress2015)

15. – 17. Oktober 2015

**Jahrestagung der Österreichischen Parkinsongesellschaft**

Wien

*Information:* PCO Tyrol Congress

Sarah Fechner

Rennweg 3, 6020 Innsbruck

T: +43 (0)512/5936-1162

F: +43 (0)512/575607

[s.fechner@cmi.at](mailto:s.fechner@cmi.at)

[www.parkinson.at](http://www.parkinson.at)

23. – 24. Oktober 2015

**28. Jahrestagung der Österreichischen Alzheimergesellschaft**

LinZ

[www.alzheimergesellschaft.at](http://www.alzheimergesellschaft.at)

# Neupro® – zeigen Sie Ihren Parkinson-Patienten eine neue Perspektive



## Neupro®

Weltweit  
110.000  
Patienten\*

- verbessert die motorische Funktion<sup>1-3</sup>
- verlängert die On-Zeiten<sup>3</sup>
- verbessert Schlaf, Stimmung und Schmerz<sup>1,4,5</sup>

### Fachkurzinformation ATC-Code: N04BC09

**Neupro® 1 mg/24h, 2 mg/24h, 3 mg/24h, 4 mg/24h, 6 mg/24h, 8 mg/24h transdermales Pflaster. Zusammensetzung:** 1 transdermales Pflaster gibt 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5cm<sup>2</sup> / 10cm<sup>2</sup> / 15cm<sup>2</sup> / 20cm<sup>2</sup> / 30cm<sup>2</sup> / 40cm<sup>2</sup>-Pflaster enthält 2,25 / 4,5 / 6,75 / 9,0 / 13,5 / 18,0mg Rotigotin. Sonstige Bestandteile: Trägerschicht: Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet mit Pigmentschicht (Titandioxid [E 171], Pigment gelb 95, Pigment rot 166) und Aufdruck (Pigment rot 144, Pigment gelb 95, Pigment schwarz 7). Selbstklebende Matrixschicht: Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat, Povidon K90, Natriummetabisulphit (Ph.Eur.) (E 223), Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.) (E 304), all-rac-alpha-Tocopherol (E 307). Schutzfolie: Transparenter Polyesterfilm mit Fluoropolymerbeschichtung. **Anwendungsgebiete:** Neupro 1mg/24h, 2mg/24h und 3mg/24h: Neupro wird eingesetzt zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms bei Erwachsenen. Neupro 2mg/24h, 4mg/24h, 6mg/24h und 8mg/24h: Neupro wird eingesetzt als Monotherapie (d. h. ohne Levodopa) zur symptomatischen Behandlung bei idiopathischer Parkinson-Erkrankung im Frühstadium oder in Kombination mit Levodopa, d. h. während des Krankheitsverlaufs, einschließlich der Spätstadien, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unbeständig ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls oder während „On-off“-Fluktuationen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Magnetresonanztomografie (MRT) oder Kardioversion. **Inhaber der Zulassung:** UCB Manufacturing Ireland Ltd., Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Dosierung, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Jänner 2014.**

\* Patienten, die Neupro® bei PD anwenden. Daten schließen ein: USA, Europa, Australien, Korea und Mexiko von Juli 2011 bis Dezember 2012. Quelle: IMS/MIDAS.

1. Trenkwalder C et al. Mov Disord. 2011;26(1):90-99. 2. Watts RL et al. Neurology. 2007;68(4):272-276. 3. LeWitt PA et al. Neurology. 2007;68(16):1262-1267. 4. Trenkwalder C et al. Basal Ganglia. 2012;2(2):79-85. 5. Ceballos-Baumann A et al. Curr Med Res Opin. 2011;27(10):1899-1905.

 Inspired by patients.  
Driven by science.