

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

AutorInnen

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Victoria Sidoroff

victoria.sidoroff@student.i-med.ac.at



Sabine Eschlböck

sabine.eschlböck@student.i-med.ac.at



Gregor Wenning

gregor.wenning@i-med.ac.at

Atypische Parkinson-Syndrome – Überblick & Update

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Atypische Parkinsonsyndrome, wie die Multisystematrophie (MSA), das Corticobasale Syndrom (CBS), die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) und die Lewy-Körperchen Demenz (DLB) stellen aufgrund der raschen klinischen Verschlechterung und den limitierten Therapieoptionen eine große Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Kennzeichnend für diese heterogene Krankheitsgruppe sind eine Vielzahl von klinischen Symptomen die für die Frühphase der idiopathischen Parkinson Erkrankung untypisch sind. Dazu zählen unter anderem visuelle Halluzinationen und Fluktuationen der kognitiven Funktionen (DLB), Stürze nach hinten (PSP), eine Apraxie (CBS) oder autonome Störungen (MSA).

In diesem Heft geben Dr. Victoria Sidoroff, Dr. Sabine Eschlböck sowie Univ.Prof. DDR. Gregor Wenning eine umfassende und praxisbezogene Übersicht über die verschiedenen atypischen Parkinsonsyndrome. Dabei werden die aktuellen Diagnosekriterien zusammengefasst. Ebenso geben die Autoren ein Update über symptomatische Therapiemöglichkeiten und neue interventionelle Therapieansätze, wie zum Beispiel Immunisierung gegen aggregiertes Tau oder alpha Synuclein.

Diese neuen Studien geben Anlass zur Hoffnung auf eine baldige krankheitsmodifizierende Behandlungsmöglichkeit bei atypischen Parkinsonsyndromen.

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

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian





Einleitung

Der Begriff Parkinson-Syndrom (PS) bezeichnet eine Reihe von rasch progredienten neurodegenerativen Bewegungsstörungen, die durch das vorherrschende Symptom der Bradykinesie, zusammen mit erhöhtem Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität gekennzeichnet sind. Davon abzugrenzen sind sekundäre Parkinson-Syndrome z.B. als Folge von Medikamenten-Nebenwirkungen, Gefäßerkrankungen oder eines Normaldruckhydrozephalus. Die häufigste Form des primären PS ist der Morbus Parkinson (Parkinson's disease, PD), welcher auch als idiopathisches Parkinsonsyndrom bekannt ist.

Der Begriff des atypischen Parkinson-Syndroms bezieht sich hingegen auf eine heterogene Gruppe von neurologischen Erkrankungen, die sich durch atypische Merkmale vom PD abgrenzen und welche zumindest im frühen Stadium bei der klassischen Parkinsonerkrankung nicht vorkommen. Dazu zählen unter anderem ein rascher Verlauf, ein mangelhaftes Ansprechen

auf L-Dopa, eine frühe posturale Instabilität, eine autonome Dysfunktion, Pyramidenbahnzeichen, zerebelläre Zeichen, Okulomotorikstörungen sowie eine kognitive Funktionsstörung.

Die atypischen Parkinson-Syndrome umfassen folgende vier Vertreter:¹ Lewy-Körperchen Demenz (dementia with lewy bodies, DLB), Multisystematrophie (multiple system atrophy, MSA), Progressive Supranukleäre Blickparese (progressive supranuclear palsy, PSP) und das Kortikobasales Syndrom (corticobasal syndrome, CBS).

Aufgrund der vielseitigen Symptomatik und der daraus resultierenden Schwierigkeit der Diagnosestellung in einem möglichst frühen Stadium, sind bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT), eine Positronenemissionstomographie (PET) oder eine Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) in der klinischen Praxis häufig unerlässlich.

Eine kurative Therapie existiert bisher nicht, sodass nur symptomatische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen. Das rasche Fortschreiten des APS führt im Krankheitsverlauf zu einer erheblichen körperlichen Beeinträchtigung und Verlust der Selbstständigkeit. Die meisten betroffenen PatientInnen versterben innerhalb von 5 - 10 Jahren nach Diagnosestellung.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Sylvia Boesch
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

EditorInnen:

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

Konzeption & Gestaltung:

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

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



Lewy-Körperchen Demenz (DLB)

Die DLB ist nach der Alzheimer-Erkrankung (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Demenz in der älteren Bevölkerung. Meta-analytische Studien legen nahe, dass die DLB rund 4% der Demenzdiagnosen ausmacht.² Man geht jedoch von einer tatsächlichen Prävalenz³ von rund 20% unter den dementiellen Syndromen aus.⁴

Die pathophysiologischen Kennzeichen der DLB sind α -Synukleinaggregate in Nervenzellen (Lewy-Körperchen, Lewy-Neuriten) sowohl im Neokortex als auch im Hirnstamm. Die DLB wird daher als Synukleinopathie bezeichnet, ebenso wie die MSA und PD.

Symptome

Patienten mit einer DLB präsentieren sich mit einer kognitiven Funktionsstörung, die vor allem die Aufmerksamkeit, die exekutiven und visuell-räumlichen Fähigkeiten betreffen. Das klinische Bild ist zudem charakterisiert unter anderem durch mindestens eines der folgenden Merkmale:

- Parkinson-Syndrom mit Beginn nach, oder höchstens 12 Monate vor dem Auftreten von Demenz
- Fluktuation der kognitiven Fähigkeiten
- Visuelle Halluzinationen

Die häufigsten neuropsychiatrischen Symptome bei Betroffenen sind Angst-

störungen mit 27% und Depressionen mit 59%.⁵ Halluzinationen treten bei 60% bis 70% der DLB-PatientInnen auf.⁶ Diese dienen als wichtiger Parameter zur Differenzierung von DLB und Alzheimer-Demenz, da PatientInnen mit DLB gewöhnlich schon in den ersten zwei oder drei Jahren der Krankheit Trugbilder entwickeln und diese nicht mit negativen Emotionen in Verbindung stehen, während Halluzinationen bei AD eher in einer späteren Phase auftreten und von den PatientInnen oftmals als furchterregend beschrieben werden.⁷

Die motorischen Symptome der DLB sind sehr ähnlich der PD und umfassen eine Bradykinese, Rigor, Tremor und Gangstörung. Weiter treten gehäuft autonome Symptome wie eine Obstipation, urologische Beschwerden (vermehrter Harndrang, Blasen-Inkontinenz) sowie eine posturale Hypotonie auf.⁸ Das Vorliegen einer autonomen Funktionsstörung stellt dabei, je nach Häufigkeit und Schweregrad, einen negativen Prognosefaktor dar.⁹

Die letzte Gruppe von Symptomen bezieht sich auf das Schlafverhalten der PatientInnen. Diese leiden gehäuft an übermäßiger Tagesmüdigkeit sowie 76% der PatientInnen an einer REM-Schlaf Verhaltensstörung (rapid eye movement sleep behavioral disorder, RBD).¹⁰

Diagnose

Essenziell für die Diagnose einer DLB

ist die Demenz, definiert als fortschreitender kognitiver Abbau, der zu einer Beeinträchtigung der sozialen oder beruflichen Funktionen oder täglichen Aktivitäten führt. Prominente oder anhaltende Gedächtnisstörungen müssen nicht unbedingt in den frühen Stadien auftreten, sind aber im Verlauf wesentlich. Defizite in der Aufmerksamkeit, exekutiven und visuoperzeptiven Fähigkeit können besonders auffallen und früh auftreten.

Wichtig ist die Unterscheidung zwischen DLB und Parkinson-Demenz (PDD). Bei der PDD treten erste kognitive Einschränkungen mindestens ein Jahr nach Beginn der Parkinson-Symptome auf.

Therapie

Die Behandlung von DLB erfolgt symptomatisch mit kombinierter nicht-pharmakologischer und medikamentöser Behandlung. Die medikamentöse Behandlung ist nicht einfach zu handhaben, da insbesondere die dopaminerge Therapie die motorischen Beschwerden verbessern, aber zu einer Verschlechterung der neuropsychiatrischen Symptome führen kann.¹⁴ Zur Behandlung der kognitiven Defizite stehen sowohl Cholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin) sowie der Glutamatrezeptorantagonist Memantin zur Verfügung.

Tabelle 1

Diagnosekriterien der DLB

nach McKeith et al. ¹¹

Wahrscheinliche DLB

- Zwei oder mehr klinische Merkmale mit oder ohne indikativem Biomarker **oder**
- Ein klinisches Merkmal mit indikativem Biomarker

Mögliche DLB

- Ein klinisches Merkmal ohne indikativem Biomarker **oder**
- Ein oder mehr Biomarker aber keine klinischen Merkmale

Klinische Merkmale

- Fluktuation der Kognition, insbesondere der Aufmerksamkeit und Wachheit.
- Wiederkehrende visuelle Halluzinationen
- REM-Schlaf Verhaltensstörung, die dem kognitiven Abbau vorausgehen kann
- Parkinson Symptome

Unterstützende klinische Merkmale

- Ausgeprägte Neuroleptikaüberempfindlichkeit
- Posturale Instabilität
- Wiederholte Stürze
- Synkope oder andere vorübergehende Episoden von Bewusstlosigkeit
- Schwere autonome Dysfunktion, z.B. Verstopfung, orthostatische Hypotonie, Harninkontinenz
- Hypersomnie
- Hyposmie
- Halluzinationen in anderen Modalitäten
- Systematische Wahnvorstellungen
- Apathie, Angst und/oder Depression

Biomarker

- Striatale dopaminerge Denervierung (SPECT oder PET) ^{12, 13}
- Pathologisches MIBG-SPECT des Myokards
- Polysomnographisch bestätigte REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Tabelle 2

Symptomatische Therapie der DLB

nach McKeith et al. ¹¹

Medikament	Wirkung
Cholinesterase Hemmer: Donepezil (1 × 5 – 10 mg) oder Rivastigmin (2 – 3 × 6 – 12 mg)	Bei Demenz
Memantin (1 × 5–20 mg)	Bei Verhaltensauffälligkeiten
Levodopa (3 – 4 × 100 – 200 mg)	Bei akinetisch-rigider Symptomatik
Atypische Neuroleptika: Clozapin (6.25 – 100 mg/Tag, 2/3 davon zur Nacht) oder Quetiapin (off-label, 25 – 100 mg zur Nacht)	Bei Psychosen



Multisystematrophie (MSA)

Die MSA ist eine sporadische, schnell progrediente neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Erwachsenenalter. Die Erkrankung präsentiert sich klinisch mit einem Parkinson bzw. cerebellären Syndrom mit zusätzlichen autonomen Störungen unterschiedlicher Ausprägung. Die Prävalenz beträgt etwa 5/100.000 Personen und manifestiert sich in der sechsten Lebensdekade. Statistisch gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. ¹⁵

Die MSA ist durch eine abnormale Ablagerung und Aggregation von α -Synuklein in Oligodendrogliazellen gekennzeichnet, welche als gliale zytoplasmatische Einschlüsse (glial cytoplasmic inclusions = Papp-Lantos Körper) bezeichnet werden. ¹⁶

Symptome

Bei der MSA wird je nach klinischer Präsentation zwischen zwei Phänotypen unterschieden:

Die MSA-Parkinson Variante (MSA-P) stellt etwa 60% der MSA-Fälle in Europa dar und präsentiert sich mit einem hypokinetisch-rigiden Parkinson-Syndrom. Im Vergleich zur PD zeigt sich die MSA-P mit einer eher symmetrischen Ausprägung, zusätzlich ist der klassische Ruhetremor selten. Bei der MSA findet sich häufig stattdessen ein irregulärer Haltetremor, charakteristisch mit Stimulus-sensitiven Myoklonien. Die Betroffenen zeigen ein mangelhaftes Ansprechen auf die Therapie mit Levodopa, wenngleich etwa 30 - 40% der Pa-

tienten zumindest vorübergehend von einer L-Dopa Therapie profitieren. ¹⁵

PatientInnen mit der cerebellären Variante der MSA (MSA-C) präsentieren sich hingegen mit einer Gang- und Extremitätenataxie, Dysarthrie sowie einer cerebellären Okulomotorikstörung. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einem Mischbild der oben genannten Symptome und die beiden Phänotypen gehen zunehmend ineinander über.

Die autonomen Beschwerden der MSA umfassen urologische Beschwerden (erektile Dysfunktion bei Männern, Drangsymptomatik, Dranginkontinenz, inkomplette Blasenentleerung) und eine Kreislaufregulationsstörung in Form einer orthostatischen Hypotonie

sowie nicht selten einer Liegend-Hypertension. Sogenannte „red flag“ Symptome unterstützen die Diagnose der MSA und beziehen sich auf eine frühe posturale Instabilität, inspiratorischer Stridor, inspiratorische Seufzer, eine schwere Dysphonie oder Dysarthrie und eine abnorme Körperhaltung (z.B. disproportionierte Antekollis oder eine tonische laterale Flexion des Rumpfes, bekannt unter der Bezeichnung des Pisa-Syndroms).¹⁷ Nach 6 - 10 Jahren versterben die meisten PatientInnen an Folgen einer Infektion oder nächtlichem kardiorespiratorischen Stillstand.

Diagnose

Die Diagnose wird anhand von internationalen Konsensuskriterien gestellt,¹⁸ welche klinisch die Diagnose einer möglichen bzw. wahrscheinlichen MSA erlauben (**Table 3**). Eine definitive Diagnose ist nur post mortem möglich und erfordert die neuropathologischen Befunde von α -Synuklein-positiven glialen zytoplasmatischen Einschlüssen (Papp-Lantos-Einschlüsse) in Verbindung mit typischen neurodegenerativen Veränderungen in striatonigralen oder olivopontozerebellären Strukturen.^{18,19}

Das MRT zeigt typischerweise eine Atrophie im Putamen, Pedunculus cerebellaris medius, Cerebellum oder in der Pons. Bei MSA-C Patienten findet sich bildgebend das sogenannte "hot cross bun sign", eine kreuzförmige T2-Hyperintensität im Pons. Dieses Zeichen tritt am häufigsten bei der MSA-C auf, wird jedoch auch bei anderen Erkrankungen wie der spinocerebellären Ataxie, leptomeningealen Carzinomatose oder Vaskulitis gefunden²⁰ und erscheint aufgrund des selektiven Verlustes von

myelinisierten transversalen pontozerebellären Fasern und Neuronen in der pontinen Raphe.^{21,22} Ein weiteres charakteristisches, bildgebendes Merkmal stellt das hypointense Putamen mit einem hyperintensiven Randsaum (T2) "putaminal slit sign" dar und weist einen hohen positiven Vorhersagewert für die Diagnose einer MSA-P auf.²³ Um die MSA-P von einer PD zu unterscheiden, ist ein MRT mit der diffusion weighted imaging (DWI)-Schichtung diagnostisches Mittel der Wahl, da die Diffusivität des Putamen mit einer Gesamtempfindlichkeit von 90% und einer Gesamtspezifität von 93% eine hohe Aussagekraft besitzt.²⁴ Eine pathologisch erhöhte putaminale Diffusivität ermöglicht somit die Abgrenzung einer MSA-P von Parkinson-Patienten,²⁵⁻²⁷ eine Abgrenzung zur PSP ist hingegen nicht möglich. Des Weiteren stehen in ausgewählten Fällen eine nuklearmedizinische Zusatzdiagnostik wie das FDG-PET (Hypometabolismus in Putamen, Hirnstamm oder Kleinhirn) sowie FP-CIT-SPECT oder F-Dopa-PET (präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervierung) zur Verfügung, die hinsichtlich der Differentialdiagnose hilfreich sein können.

Therapie

Derzeit gibt es keine kurative Therapie für die MSA, sodass nur eine symptomatische Behandlung möglich ist. Ein Drittel der Patienten mit MSA-P profitieren, zumindest zu Beginn der Erkrankung, von einer Levodopa-Therapie, die das akinetisch-rigide Parkinson-Syndrom verbessern kann. In ausgewählten Fällen ist ebenso ein Therapieversuch mit Amantadin möglich. Bei der MSA-C hingegen gibt es bisher keine Behandlungsmöglichkeiten der motorischen Symptome.

Zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie werden stufenweise nicht-pharmakologische (erhöhte Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Tragen einer Bauchbinde und/oder Kompressionsstrümpfe, Einleitung von physikalischen Gegenmaßnahmen beim Aufstehen, Schlafen mit Oberkörperhochlagerung) und medikamentöse Therapien (Midodrin, Fludrocortison) angewendet. Hinsichtlich einer incompletten Blasenentleerung wird ab 100ml Restharnbildung eine intermittierende Selbstkatheterisierung bzw. im Krankheitsverlauf eine Dauerkatheteranlage empfohlen. Die Harndranginkontinenz verbessert sich häufig mit anticholinergen Substanzen wie z.B. Oxybutynin sowie die Nykturie unter Verwendung von Desmopressin. In **Table 4** ist die symptomatische Therapie zusammengefasst. Eine regelmäßige Physio- und Ergotherapie sowie Logopädie sind essentiell um die Unabhängigkeit der PatientInnen möglichst lange zu erhalten.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Therapiestudien mit dem Ziel der Krankheitsmodifikation durchgeführt. Rezente Studien konzentrierten sich basierend auf Fallberichte auf die Supplementierung von Coenzym Q10, welches über einen verbesserten oxidativen Metabolismus der zerebralen Mitochondrien bei Patienten mit Mutationen im CoQ2-Gen, möglicherweise den Krankheitsverlauf verlangsamen kann.²⁸⁻³¹ Interventionelle Therapiestudien fokussieren sich zudem auf die Hauptakteure der Pathogenese und dabei auf die pathologische Akkumulation von α -Synuklein, Aktivierung der Mikroglia und neuroinflammatorische Antworten, oligodendrogliale Dysfunktion und Zelltod **Table 5**.

Tabelle 3 (Teil 1)

MSA Diagnosekriterien

modifiziert nach Gilman et al.¹⁸

Wahrscheinliche MSA

- Sporadische, progressive Krankheit mit einem Auftreten bei Personen über 30 Jahren **und**
- Autonomes Versagen mit Harninkontinenz (und erektile Dysfunktion bei Männern) oder ein orthostatischer Blutdruckabfall innerhalb von drei Minuten nach dem Aufstehen um mindestens 30 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch **und**
- schlecht auf Levodopa ansprechendes Parkinson-Syndrom (Bradykinesie mit Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) **oder**
- cerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder cerebellärer Okulomotorikstörung)

Mögliche MSA

- Sporadische, progressive Krankheit mit einem Auftreten bei Personen über 30 Jahren **und**
- Parkinson-Syndrom (Bradykinesie mit Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) **oder**
- cerebelläres Syndrom (Gangataxie mit cerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder cerebelläre Okulomotorikstörung) **und**
- Mindestens ein Merkmal, das auf eine autonome Dysfunktion hinweist (anders nicht zu erklärender Harndrang, unvollständige Entleerung der Harnblase, erektile Dysfunktion bei Männern oder orthostatischer Blutdruckabfall, der nicht die Kriterien einer wahrscheinlichen MSA erfüllt) **und**
- Mindestens ein zusätzliches Merkmal:
 - **Mögliche MSA-P oder MSA-C**
 - Positives Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie
 - Stridor
 - **Mögliche MSA-P**
 - Schnell progredientes Parkinson-Syndrom
 - Schlechtes Ansprechen auf Levodopa
 - Posturale Instabilität innerhalb von 3 Jahren nach dem Beginn der motorischen Symptomatik
 - Gangataxie, cerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie oder cerebelläre Okulomotorikstörung
 - Dysphagie innerhalb von 5 Jahren nach dem Beginn der motorischen Symptomatik
 - Atrophie im MRT von Putamen, Pedunculus cerebellaris medius, Pons oder Cerebellum
 - Hypometabolismus im FDG-PET von Putamen, Hirnstamm oder Kleinhirn
 - **Mögliche MSA-C**
 - Parkinson-Syndrom (Bradykinesie und Rigor)
 - Atrophie im MRT von Putamen, Pedunculus cerebellaris medius oder Pons
 - Hypometabolismus im FDG-PET des Putamen
 - Präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervierung in der SPECT oder PET-Untersuchung

Tabelle 3 (Teil 2)

MSA Diagnosekriterien

modifiziert nach Gilman et al.¹⁸

Unterstützende Faktoren („red flags“)

- Orofaziale Dystonie
- Disproportionierter Antecollis
- Kontrakturen der Hände oder Füße
- Inspiratorischer Stridor
- Schwere Dysphonie
- Schwere Dysarthrie
- Neu aufgetretenes oder verstärktes Schnarchen
- Kalte Hände oder Füße
- Pathologisches Lachen oder Weinen
- „Jerky“, myoklonischer Halte- oder Aktionstremor
- Camptocormia (starke anteriore Flexion der Wirbelsäule) und / oder Pisa-Syndrom (starke laterale Flexion der Wirbelsäule)

Tabelle 4

Symptomatische Therapie der MSA

modifiziert nach Levin et al.¹

Medikament	Wirkung
Levodopa (3 – 4 × 100 – 200 mg)	Leichte bis mittelgradige Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik
Amantadin (3 × 100 – 200 mg)	Leichte Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik
Botulinum Toxin A	Positiver Effekt bei fokaler Dystonie
Midodrin (3 × 5 – 10 mg)	Positiver Effekt bei orthostatischer Hypotension
Fludrocortison (1 – 2 × 0,1 mg)	Positiver Effekt bei orthostatischer Hypotension
Droxydopa (2 × 200 – 600 mg)	Positiver Effekt bei orthostatischer Hypotension
Octreotid (25 – 50 mg s.c. 30 Minuten vor den Mahlzeiten)	Positiver Effekt bei postprandialer Hypotension
Desmopressin (10 – 40 µg Spray, 100 – 400 µg Tabletten)	Positiver Effekt bei Nykturie
Oxybutinin (2 – 3 × 2,5 – 5 mg)	Bei Dranginkontinenz

Tabelle 5

Interventionelle Therapieansätze bei MSA ³²

Therapie	Ziel	α -Synuclein MSA Modell	Wirksamkeit
Fluoxetin	Neuro-inflammation, oligodendrogliale Funktion	MBP- α -Synuclein	Modulation der Unterstützung für trophische Faktoren, verbesserte Neurogenese, reduzierte Astrogliose, reduzierte Demyelinisierung, reduzierte α -Synuclein Aggregation, Neuroprotektion und funktionelle Verbesserung
MPO Inhibitor (AZD3241)	Mikrogliale Aktivierung	PLP- α -Synuclein	Unterdrückung der Mikroglia-Aktivierung, reduzierte α -Synuclein-Aggregation, Neuroprotektion und funktionelle Verbesserung im frühen Krankheitsstadium Unterdrückung der Mikroglia-Aktivierung, aber keine Neuroprotektion oder funktionelle Verbesserung bei fortgeschrittener Erkrankung
Aktive Immunisierung (AFFITOPE PD01A, PD03A)	α -Synuclein	MBP- α -Synuclein	Reduzierte α -Synucleinbelastung, reduzierte Demyelinisierung, Neuroprotektion, funktionelle Verbesserung
Autologe mesenchymale Stammzellen (intrathekal)	Unklar	PLP- α -Synuclein	Modulation von neuroinflammatorischen Reaktionen; milde nigrale Neuroprotektion

●●● Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Die PSP hat eine Prävalenz von 5-10/100.000 Personen und tritt durchschnittlich im Alter von 65 Jahren auf. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen und die mittlere Lebenserwartung nach Symptombeginn beträgt 8 Jahre.³³ Aufgrund der großen He-

terogenität der PSP-Varianten beträgt die Diagnosestellung 3,6 bis 4,9 Jahre. Die PSP ist neuropathologisch gekennzeichnet durch Akkumulation von Tau-Protein in Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen, vorrangig in den Basalganglien und Hirnstamm.¹

Obwohl die genaue Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist, weisen mehrere Daten auf eine Kombination von sowohl einer genetischen Veranlagung als auch einer mitochondrialen Dysfunktion hin.³⁴ Bei circa einem Drittel der PSP-PatientInnen

haben klinische Studien eine positive Familienanamnese für ein Parkinson-Syndrom oder Demenz beobachtet. Mutationen innerhalb des MAPT-Gens wurden mit PSP und anderen Phänotypen innerhalb des FTLD-Spektrums wie der frontotemporalen Demenz, der primär progredienten Aphasie (PPA) oder dem Kortikobasalen Syndrom (CBS) assoziiert.³⁵ Einige seltene Fälle konnten zudem mit einem autosomal-dominantem Erbgang identifiziert werden.^{36,37}

Neben dem häufigsten Phänotyp, dem sogenannten Richardson-Syndrom (PSP-RS), wurden im letzten Jahrzehnt weitere Phänotypen beschrieben: PSP mit Parkinson (PSP-P), PSP mit prädominanter okulomotorischer Dysfunktion (PSP-OM), PSP mit prädominanter posturaler Instabilität (PSP PI), PSP mit progressivem Gang-Freezing (PSP-PGF), PSP mit kortikobasalem Syndrom (PSP-CBS), PSP mit frontotemporaler Demenz (PSP-FTD), PSP mit dominanter Sprach- und Sprechstörung (PSP-SL) und PSP mit cerebellärer Ataxie (PSP-C).³⁸

Symptome

In Abhängigkeit des Ausmaßes und Verteilung der Tau-Akkumulation variiert die klinische Präsentation der PSP. Die PSP-RS ist die am häufigsten auftretende Variante mit etwa 40% der diagnostizierten PSP-Fälle. Zu dem charakteristischen klinischen Bild zählen ein axial betontes Parkinson-Syndrom, welches ein mangelhaftes Ansprechen auf L-Dopa zeigt, eine supranukleäre Blickparese und ein frühes Auftreten einer posturalen Instabilität mit Fallneigung nach hinten. Die PSP-P unterscheidet sich insbesondere im Frühstadium oft nur wenig von einem

idiopathischen Parkinson-Syndrom. Die Symptome schreiten allerdings rascher voran, das Ansprechen auf L-Dopa ist deutlich schlechter und es bestehen bereits früh Stürze und eine Antriebsminderung.

Weitere Phänotypen umfassen die PSP-CBS mit kortikalen Symptomen (Apraxie, Alien-Limb-Phänomen, kortikaler Sensibilitätsverlust) in Kombination mit extrapyramidalen Beschwerden, sowie die PSP-FTD, welches klinisch vor allem durch exekutive Funktionsstörungen sowie Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen gekennzeichnet ist. Bei der PSP-PGF steht eine Starthemmung sowie ein Freezing beim Gehen, Sprechen und Schreiben im Vordergrund. Schließlich werden unter anderem die PSP-SL, bei welcher es zu einer Sprachverzögerung mit Agrammatismus und Sprechapraxie kommt, sowie die PSP-C mit vor allem cerebellären Störungen, zum Spektrum der PSP gezählt.

Diagnose

Die Diagnose wird klinisch gestellt, wobei die Differenzierung zwischen PD und den PSP-Subtypen schwierig ist. Die aktuellen Diagnosekriterien von Höglinger et al.³⁸ werden in [Tabelle 6](#) zusammengefasst. In der Bildgebung zeigt das MRT typische Merkmale wie eine Atrophie des oberen Hirnstamms und des Pedunculus cerebellaris superior, sowie eine Dilatation des dritten Ventrikels.^{39,40} Mit einer Spezifität von 94,3% werden in der Literatur die folgenden zwei strukturellen Zeichen als typisch für PSP beschrieben:⁴¹ Das Kolibri-Zeichen (hummingbird-sign) zeigt eine Atrophie des rostralen Tegmentum in der Sagittal-Ansicht, unter Aussparung der Pons.⁴² Das Morning

Glory-Zeichen ist ein sehr empfindlicher Marker für PSP-RS und zeigt die Konkavität des lateralen Randes des Mittelhirns Tegmentum.⁴³

Nuklearmedizinische Untersuchungen können die Diagnose unterstützen. Während im FDG-PET ein asymmetrischer Hypometabolismus im Striatum und im parietalen Kortex zur Darstellung kommt,⁴⁴ zeigt die FP-CIT-SPECT Untersuchung eine präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervierung bzw. im IBZM-SPECT eine postsynaptische striatale Degeneration.

Therapie

Ähnlich wie bei der MSA ist die Therapie symptomorientiert.^{1,34} Zur Verbesserung des akinetisch-rigiden Syndroms wird trotz des mangelhaften Ansprechens eine dopaminerge Therapie mit Levodopa empfohlen, da etwa ein Drittel der Patienten von dieser Therapie profitieren. Als Mittel der zweiten Wahl wird Amantadin empfohlen, wenngleich klinische Studien hinsichtlich der Wirksamkeit bei PSP-Patienten fehlen.

Amitriptylin und Zolpidem können eine geringgradige Verbesserung der okulomotorischen Defizite bringen. Eine Lidöffnungsapraxie und fokale Dystonien lassen sich durch lokale Injektionen von Botulinumtoxin A bessern. In Anbetracht der begrenzten medikamentösen Behandlung ist eine frühzeitige Ergotherapie, Physiotherapie und Logopädie von großer Bedeutung.

Tabelle 6 (Teil 1)

Diagnosekriterien PSP

nach Höglinger et al. ³⁸: Um die Kriterien zu erfüllen ist jew. ein Symptom pro Spalte Voraussetzung

Gesicherte PSP → Neuropathologische Diagnose

Wahrscheinliche PSP

PSP-RS	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	Wiederholte unprovizierte Stürze innerhalb von 3 Jahren oder Sturztendenz im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren
PSP-PGF	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	Progressives Gangfreezing innerhalb von 3 Jahren
PSP-P	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	Axiales, akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom mit fehlendem Ansprechen auf Levodopa oder Parkinson-Syndrom mit Tremor und/oder asymmetrischer Ausprägung und/oder Ansprechen auf Levodopa
PSP-FTD	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	Kognitive Funktionsstörung und Verhaltensveränderungen (Apathie, Bradyphrenie, dysexekutives Syndrom, reduzierte phonematische Wortflüssigkeit, gestörte Affektregulation)

Mögliche PSP

PSP-OM	Vertikale supranukleäre Blickparese	
PSP-OM	Vertikale supranukleäre Blickparese	
PSP-RS	Langsame vertikale Sakkaden	> 2 Schritte rückwärts im Pull-Test
PSP-PGF	Progressives Gangfreezing innerhalb von 3 Jahren	
PSP-SL	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	Sprach/Sprechstörung
PSP-CBS	Vertikale supranukleäre Blickparese oder Langsame vertikale Sakkaden	CBS

Tabelle 6 (Teil 2)

Diagnosekriterien PSP

nach Höglinger et al. ³⁸: Um die Kriterien zu erfüllen ist jew. ein Symptom pro Spalte Voraussetzung

Hinweisende PSP

PSP-OM	Langsame vertikale Sakkaden oder „Makro-Square Wave jerks“/ Lidöffnungs-Apraxie	
PSP-PI	Wiederholte unprovokede Stürze innerhalb von 3 Jahren oder Sturztendenz im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren	
PSP-RS	„Makro-Square Wave jerks“ oder Lidöffnungs-Apraxie	Sturztendenz im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren oder > 2 Schritte rückwärts im Pull-Test
PSP-P	Axiales, akinetisch-rigides Parkin- son-Syndrom mit fehlendem Ansprechen auf Levodopa oder Parkinson-Syndrom mit Tremor und/oder asymmetrischer Ausprägung und/oder Ansprechen auf Levodopa	„Makro-Square Wave jerks“/ Lidöff- nungs-Apraxie, Wiederholte unprovo- zierte Stürze innerhalb von 3 Jahren, Sturztendenz im Pull-Test innerhalb von 3 Jahren, Sprach/Sprechstörung, Kogni- tive Funktionsstörung und Verhaltens- veränderungen, fehlendes Ansprechen auf Levodopa, Hypokinetische spastische Dysarthrie, Dysphagie, Photophobie
PSP-SL	Sprach/Sprechstörung	
PSP-FTD	Kognitive Funktionsstörung und Verhaltensveränderungen	„Makro-Square Wave jerks“/ Lidöff- nungs-Apraxie oder > 2 Schritte rückwärts im Pull-Test
PSP-CBS	CBS	

Tabelle 7

Symptomatische Behandlung der PSP

modifiziert nach Levin et al. ¹

Medikament	Wirkung
Levodopa (3 – 4 × 100 – 200 mg)	Leichte bis mittelgradige Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik in ca. 35% der Fälle
Amantadin (3 × 100 – 200 mg)	Leichte bis mittelgradige Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik in ca. 20% der Fälle
Amitriptylin (1 × 75 – 150 mg)	Leichte bis mittelgradige Verbesserung der okulomotorischen Defizite
Zolpidem (1 × 5 – 10 mg)	Bei Schlafstörungen; Leichte motorische Verbesserung, Verbesserung okulomotorischer Defizite
Botulinum Toxin A	Gute Verbesserung fokaler Dystonien (z.B. Blepharospasmus)

Tabelle 8

Interventionelle Therapieansätze bei PSP ^{45,46}

Therapie	Ziel	Aktuelle Phase
Monoklonale Antikörper (BMS-986168; Abb-8E12)	Blockierung der Ausbreitung von pathogenem Tau durch spezifische Anti-Tau-Antikörper	Phase 2 Studien laufend
TPI-287	Stabilisierung der Microtubuli	Phase 1 Studie
Salsalate	Hemmung der Tau-Acetylierung	Phase 1 Studie
O-GlcNAcase Hemmer	Spaltung der posttranslationalen Modifikation O-GlcNAc	Prä-klinische Studie
Tau-Antisense-Oligonukleotide (ASO)	Reduzierung der Tau-Genexpression	Prä-klinische Studie



Kortikobasales Syndrom (CBS)

Das CBS ist eine pathologische Entität und ist durch eine Ablagerung von hyperphosphoryliertem 4-repeat-Tau Protein in Neuronen und in Form von astrozytischen Plaques in der Glia gekennzeichnet, welche sich in spezifischen topographischen Bereichen finden.^{47,48} Es existieren je nach neuropathologischen Ausprägung variable Phänotypen. Diese umfassen das "frontal behavioral syndrome" (FBS), die nicht-flüssige / agrammatische Variante der primärer progressiven Aphasie (naPPA) und ein PSP-artiges Syndrom.⁴⁸ Die Prävalenz des CBS beträgt etwa 1/100.000 und tritt vorwiegend in der 6. bis 7. Lebensdekade auf. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen.¹ Die PatientInnen verster-

ben durchschnittlich acht Jahre nach Krankheitsbeginn, meist an einer Aspiration bedingt durch eine ausgeprägte Dysphagie.⁴⁹

Symptome

Die klinische Präsentation des CBS weist mehrere charakteristische Merkmale auf, einschließlich eines asymmetrischen akinetisch-rigiden Syndroms ohne Levodopa-Response, Dystonie und irregulären Tremors mit aktionsinduzierten Myoklonien. Nach einiger Zeit entwickeln viele Patienten eine charakteristische, fixierte Dystonie-bezogene Haltung des betroffenen Armes, die meist aus Flexion der Hand

und Unterarm und Adduktion des Oberarms besteht (50). Weitere typische Merkmale umfassen eine Apraxie, das sogenannte „alien limb“ Phänomen (das Erleben der eigenen Gliedmaße als nicht zum Körper gehörend) und kortikal-sensorische Störungen. Auch finden sich positive Pyramidenzeichen, kognitive Funktionsstörungen sowie Verhaltensstörungen.^{49,51}

Diagnose

Die klinischen Diagnosekriterien wurden auf Basis der von Armstrong et al. erhobenen Daten 2013 aktualisiert.⁴⁸ Folgende Einteilung wird seitdem angewandt:

Tabelle 9 (Teil 1)

Diagnosekriterien des CBS

modifiziert nach Armstrong et al.⁴⁸

Wahrscheinliches CBS:

Asymmetrische Präsentation Zwei der folgenden Symptome	zusätzlich 2 der folgenden Symptome
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rigor oder Akinese ➤ Dystonie ➤ Myoklonus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ orobuccale oder Extremitäten-Apraxie ➤ kortikal-sensorische Defizite ➤ Alien-limb-Phänomen

Mögliches CBS:

Eines der folgenden Symptome	zusätzlich eines der folgenden Symptome
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rigor ➤ Dystonie ➤ Myoklonus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ orobuccale oder Extremitäten-Apraxie ➤ kortikal-sensorische Defizite ➤ Alien-limb-Phänomen

Tabelle 9 (Teil 2)

Diagnosekriterien des CBS

modifiziert nach Armstrong et al.⁴⁸

FBS

Zwei der folgenden Symptome:

- Exekutive Dysfunktion
- Verhaltensauffälligkeiten
- Visuell-räumliche Ausfälle

naPPA

- Nicht-flüssige/agrammatische Aphasie und eine Sprechapraxie **oder**
- Gestörtes Satzstrukturverständnis bei erhaltenem Einzelwortverständnis

CBS-PSP

Drei der folgenden Symptome

- axialer Rigor oder Akinese
- Posturale Instabilität
- Harninkontinenz
- Verhaltensauffälligkeiten
- Supranukleäre Blickparese

Zusätzlich eines der folgenden Symptome

- Dystonie
- Myoklonus
- Orobucale oder Extremitäten-Apraxie
- Kortikal-sensorische Defizite
- Alien-limb-Phänomen

Da das CBS häufig fehldiagnostiziert wird und die Diagnosestellung sich als schwierig erweist, wird häufig eine bildgebende Zusatzdiagnostik eingesetzt. Dabei findet sich eine fokale asymmetrische Parietallappenatrophie im MRT und ein asymmetrischer Hypometabolismus im Striatum und im parietalen Kortex im FDG-PET. Eine asymmetrische striatale dopaminerge Dener-

vierung kommt für gewöhnlich in der 123I-FP-CIT-SPECT zur Darstellung.

Therapie

Die Therapie des CBS ist wie bei den anderen atypischen Parkinson-Syndromen rein symptomatisch. Levodopa kann bei bis zu 30% der Fälle das akine-

tisch-rigide Syndrom teilweise verbessern, und Botulinumtoxin A kann bei der fokalen Dystonie von Nutzen sein.

In einzelnen Fällen ist bei Patienten mit einem myokloniformen Aktionstremor ein Therapieversuch mit Propranolol gerechtfertigt. Ebenso ist Therapieversuch mit Clonazepam, zur Verbesserung des Myoklonus möglich.

Tabelle 10

Symptomatische Therapie des CBS

modifiziert nach Levin et al. ¹

Medikament	Wirkung
Levodopa (3–4 × 100 – 200 mg)	Leichte bis mittelgradige Verbesserung der akinetisch-rigiden Symptomatik in ca. 35 % der Fälle
Botulinum Toxin A	Verbesserung fokaler Dystonien in 70% der Fälle
Baclofen (bis 40 mg/Tag):	Mittelmäßige Verbesserung fokaler Dystonien in 7% der Fälle
Clonazepam (2 – 6 mg/Tag):	Mittelmäßige Verbesserung von Myoklonien in ca. 25 % der Fälle
Propranolol (80 – 120 mg/Tag, maximal 320 mg/Tag)	Mittelmäßige Verbesserung des Aktions- und Haltetremors in 20% der Fälle

Tabelle 11

Interventionelle Therapieansätze bei CBS ^{46, 52}

Therapie	Ziel	Ergebnis
Abeotaxan (TPI-287)	Stabilisierung der Microtubuli	Keine Verbesserung der kognitiven Leistung, hohe Nebenwirkungsrate
Davunetide Nasenspray	Stabilisierung der Microtubuli, Reduktion der Tau-Phosphorylation	Keine Vergesserung bei PSP-PatientInnen, Studie bei CBS-PatientInnen noch aktiv



Ausblick

Trotz zunehmender präklinischen und klinischen Forschung ist eine kurative Behandlung atypischer Parkinson-Erkrankungen bisher nicht möglich. Aufgrund der schwierigen Diagnosestellung und dem Fehlen prämotorischer Marker erweist sich die Durchführung von Studien an größeren PatientInnen-Kohorten als sehr

schwierig. Es gibt dennoch Fortschritte in der symptomatischen Therapie im Bereich der orthostatischen Hypotonie, da durch neue klinische Studien die Wirksamkeit von Droxidopa vielversprechende Ergebnisse liefert. Interventionelle Studien zielen auf die Schlüsselproteine, also α -Synuclein und Tau, in der pathophysiologischen Kas-

kade von atypischen Parkinson-Syndromen ab. Wenngleich klinische Studien bisher alle negativ verliefen, so besteht die Hoffnung, dass zukünftige Forschungsschritte unser Verständnis der wichtigsten pathogenen Ereignisse weiter verbessern und die Entwicklung einer krankheitsmodifizierenden Therapie ermöglicht wird.

●●● Literaturverzeichnis

1. Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(5):61-9.
2. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med.* 2014;44(4):673-83.
3. Boot B. The incidence and prevalence of dementia with Lewy bodies is underestimated. *Psychol Med.* 2013;43(12):2687-8.
4. Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging.* 2013;30(8):603-11.
5. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, et al. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology.* 2013;81(9):833-40.
6. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1999;156(7):1039-45.
7. Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura T, et al. Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2458-69.
8. Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(6):323-32.
9. Stubendorff K, Aarsland D, Minthon L, Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PLoS One.* 2012;7(10):e45451.
10. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2011;77(9):875-82.
11. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017;89(1):88-100.
12. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(2):18.
13. Pernecky R, Drzezga A, Boecker H, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(6):531-8.
14. Boot BP. Comprehensive treatment of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):45.
15. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1375-6.
16. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):264-74.
17. Köllensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2008;23(8):1093-9.
18. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008;71(9):670-6.
19. Trojanowski JQ, Revesz T, MSA NWGo. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007;33(6):615-20.
20. Bürk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord.* 2001;16(3):535.
21. Mahlknecht P, Schocke M, Seppi K. [Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using MRI]. *Nervenarzt.* 2010;81(10):1168-79.
22. Deguchi K, Ikeda K, Kume K, Takata T, Kokudo Y, Kamada M, et al. Significance of the hot-cross bun sign on T2*-weighted MRI for the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol.* 2015;262(6):1433-9.

23. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, Ohkawa Y, Katayama T, Yokokawa Y, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol.* 2002;249(7):847-54.
24. Bajaj S, Krismer F, Palma JA, Wenning GK, Kaufmann H, Poewe W, et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189897.
25. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology.* 2002;58(4):575-80.
26. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, Kremser C, Brenneis C, Mueller J, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Neurology.* 2003;60(6):922-7.
27. Barbagallo G, Sierra-Peña M, Nemmi F, Traon AP, Meissner WG, Rascol O, et al. Multimodal MRI assessment of nigro-striatal pathway in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Mov Disord.* 2016;31(3):325-34.
28. Duncan AJ, Bitner-Glindzicz M, Meunier B, Costello H, Hargreaves IP, López LC, et al. A nonsense mutation in COQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet.* 2009;84(5):558-66.
29. Mitsui J, Koguchi K, Momose T, Takahashi M, Matsukawa T, Yasuda T, et al. Three-Year Follow-Up of High-Dose Ubiquinol Supplementation in a Case of Familial Multiple System Atrophy with Compound Heterozygous COQ2 Mutations. *Cerebellum.* 2017;16(3):664-72.
30. Rembold CM. Coenzyme Q10 Supplementation in Orthostatic Hypotension and Multiple-System Atrophy: A Report on 7 Cases. *Am J Med.* 2018;131(4):444-6.
31. Schottlaender LV, Bettencourt C, Kiely AP, Chalasani A, Neergheen V, Holton JL, et al. Coenzyme Q10 Levels Are Decreased in the Cerebellum of Multiple-System Atrophy Patients. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149557.
32. Stefanova N, Wenning GK. Review: Multiple system atrophy: emerging targets for interventional therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2016;42(1):20-32.
33. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord.* 2014;29(14):1758-66.
34. Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, Boura E, Höllerhage M, Oertel WH, et al. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2010;133(Pt 6):1578-90.
35. Borroni B, Agosti C, Magnani E, Di Luca M, Padovani A. Genetic bases of Progressive Supranuclear Palsy: the MAPT tau disease. *Curr Med Chem.* 2011;18(17):2655-60.
36. Borroni B, Goldwurm S, Cerini C, Cosseddu M, Meucci N, Mariani C, et al. Familial aggregation in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):195-7.
37. Donker Kaat L, Boon AJ, Azmani A, Kamphorst W, Breteler MM, Anar B, et al. Familial aggregation of parkinsonism in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2009;73(2):98-105.
38. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-64.
39. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2001;58(7):1076-9.
40. Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, Esterhammer R, Schocke M, Poewe W, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2010;25(14):2444-9.
41. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2012;27(14):1754-62.
42. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005;64(12):2050-5.

43. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci.* 2004;3(3):125-32.
44. Zalewski N, Botha H, Whitwell JL, Lowe V, Dickson DW, Josephs KA. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants. *J Neurol.* 2014;261(4):710-6.
45. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 2017;16(7):552-63.
46. Eschlböck S, Krismer F, Wenning GK. Interventional trials in atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S82-92.
47. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(11):935-46.
48. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013;80(5):496-503.
49. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(2):184-9.
50. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Mov Disord.* 2001;16(2):252-7.
51. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(3):282.
52. Medina M. An Overview on the Clinical Development of Tau-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).

Keep
life
flowing

*Duodopa:
das Leben wieder
selbst bestimmen*

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

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

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

FACHKURZINFORMATION

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