

1 Diagnose der Parkinson-Syndrome

1.1 Parkinson-Syndrome: Definition und Klassifikation

Günter U. Höglinger

1.1.1 Definition der Parkinson-Syndrome

Im Jahr 1817 beschrieb James Parkinson eine kleine Fallserie eines klinischen Syndroms mit Tremor, reduzierter Muskelschwäche und gebeugter Haltung bei intakter Kognition. 1872 präzierte Jean-Marie Charcot die Definitionen der Symptome Rigor, Tremor und Bewegungsverlangsamung (Bradykinese) und prägte die Bezeichnung Parkinson-Krankheit, die heute als idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) bekannt ist. Wenngleich verschiedene Definitionen kursieren, wird ein Parkinson-Syndrom im Allgemeinen heute üblicherweise durch die „UK. Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria“ [4] definiert als **Bradykinese** und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- **Rigor**
- **Tremor**
- **Haltungsinstabilität**

Mittlerweile wurde die Nomenklatur zur Beschreibung der Symptome, die im Kontext eines Parkinson-Syndroms beobachtet werden, weitgehend vereinheitlicht. Durch moderne diagnostische Kriterien [13] und durch die Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Internationalen Movement Disorders Society (MDS-UPDRS) [6] wurden die Symptome im Rahmen eines Parkinson-Syndroms **operationalisiert definiert** (► Tab. 1.1).

1.1.2 Klassifikation der Parkinson-Syndrome

Klassifikation nach der Ätiologie

Die häufigste Ursache eines Parkinson-Syndroms ist eine Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen Projektion bzw. der striatalen dopaminergen Neurotransmission. Dementsprechend kann ein Parkinson-Syndrom durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien hervorgerufen werden. Da die unterschiedlichen Ätiologien jeweils zu spezifischen prognostischen und therapeutischen Konsequenzen führen, ist eine ätiologisch

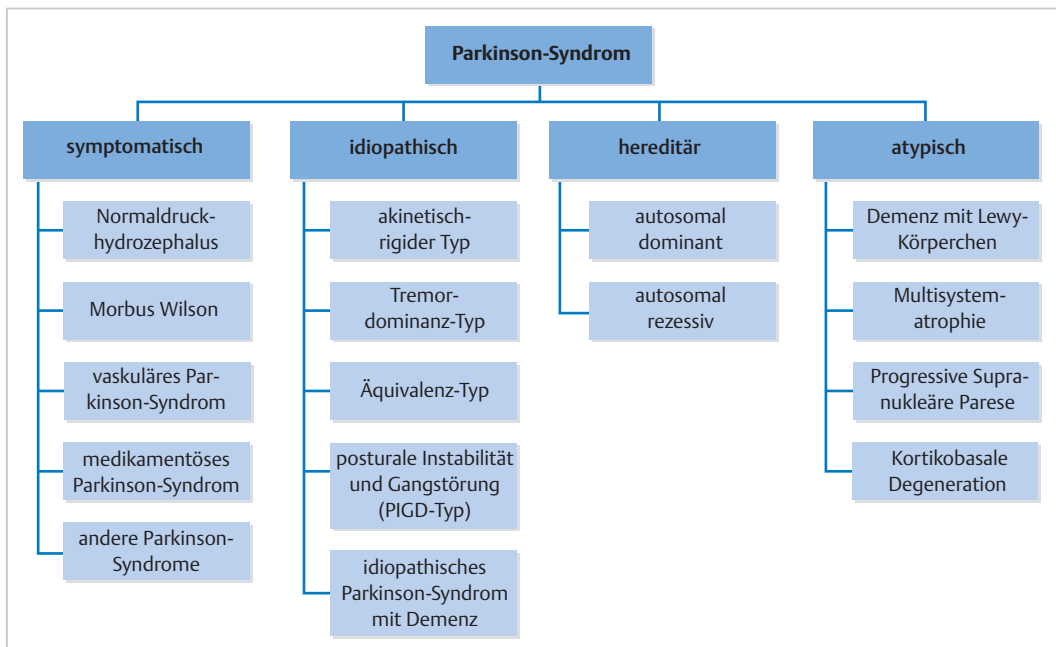


Abb. 1.1 Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach der Ätiologie.

orientierte Klassifikation des Parkinson-Syndroms außerordentlich wichtig. ► Abb. 1.1 zeigt eine ätiologisch orientierte Klassifikation von Parkinson-Syndromen, die auch der Gliederung dieses Buches zugrunde liegt.

Bei Erstdiagnose, aber auch im weiteren Verlauf eines Parkinson Syndroms, ist es besonders wichtig, **symptomatische Parkinson-Syndrome** zu erkennen (siehe Kap. 1.2), die durch eine potenziell korrigierbare Ursache hervorgerufen werden, um die Symptomatik zu beseitigen (z. B. medikamentöses Parkinson-Syndrom) oder deren Progredienz zu hemmen (z. B. Morbus Wilson). Für **IPS**-Patienten IPS stehen mittlerweile sehr gute symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung, sodass eine frühe und präzise Diagnosestellung für die Lebensqualität der Patienten wichtig ist (siehe Kap. 1.3).

Die Identifikation **hereditärer Parkinson-Syndrome** hat aktuell insbesondere Relevanz für die Familienplanung und die humangenetische Umfeldberatung (siehe Kap. 1.4). Bei **atypischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen** ist die frühe Diagnosestellung wichtig (siehe Kap. 1.5) für die individuelle Prognoseabschätzung, für die Identifikation und Therapie spezifischer nichtmotorischer Begleitsymptome und ggf. für die Ermöglichung der Teilnahme an Therapiestudien mit krankheitsmodifizierender Zielsetzung.

Tab. 1.1 Definitionen der Kardinalsymptome eines Parkinson-Syndroms.		
Symptom	Definition	Untersuchungsbefund
Bradykinese	reduzierte Geschwindigkeit bei der Initiierung und Durchführung von Spontan- und Willkürbewegungen	Der Untersucher beobachtet die Geschwindigkeit und Amplitude von Spontan- und Willkürbewegungen unter standardisierten und definierten Testsituationen (z. B. Tippen mit dem Zeigefinger auf den Daumen, Öffnen/Schließen der Hand, Pronation-/Supination des Unterarms, Heben/Senken des Fußes. Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zeigt sich eine progrediente Reduktion in Geschwindigkeit und Amplitude bei repetitiven Bewegungen („Decrescendo“), während bei atypischen Parkinson-Syndromen oft Brady- und Hypokinese ohne Decrescendo auftreten.
Hypokinese	reduzierte Amplitude von Spontan- und Willkürbewegungen	
Akinese	weitgehende Reduktion (Verarmung) an Spontanbewegungen	Der Untersucher beobachtet ein reduziertes Armschwingen beim Gehen, eine vermehrte Wende-Schrittzahl, eine reduzierte Lidschlussfrequenz, Hypomimie, Hypophonie, Pseudohypersalivation bei reduzierter Schluckfrequenz, verzögerte Magenentleerung, und Konstipation.
Rigor	Tonuserhöhung der Muskulatur	Der Untersucher spürt Widerstand bei passiven Bewegungen an den großen Gelenken (Nacken, Handgelenk, Ellenbogen, Hüfte, Knie) in entspannter Position bei entspanntem Patienten. Im Gegensatz zur Spastik ist die Intensität des Rigors unabhängig von der Geschwindigkeit der Bewegung und in beiden Bewegungsrichtungen gleich stark. Im Unterschied zum Gegenhalten wird Rigor auch bei vollkommener Entspannung des Patienten wahrgenommen. Latenter Rigor wird nur „unter Bahnung“ wahrgenommen (der Patient führt in der kontralateralen Extremität eine repetitive Willkürbewegung durch). Beim Zahnradphänomen nimmt der Untersucher bei der Rigor-Prüfung einen intermittierenden rhythmischen Tonusverlust wahr.
Tremor	unwillkürliche, rhythmische Bewegung eines oder mehrerer Körperteile	Tremor wird für alle Extremitäten separat in Ruheposition, in Halteposition und bei Intentionsbewegung getestet. Sehr leichter Tremor wird ggf. nur „unter Bahnung“ wahrgenommen (Patient wird durch Rückwärtszählen oder Rechenaufgaben geistig aktiviert).
Haltungsinstabilität	Verlust unwillkürlicher Stellreflexe	Pull-Test: Der Untersucher steht hinter dem Patienten und löst durch einen raschen kräftigen Zug an den Schultern einen Stellreflex aus. Haltungsinstabilität zeigt sich durch mehr als 2 Ausgleichsschritte oder Fallneigung, die ein Auffangen durch den Untersucher nötig macht. Haltungsinstabilität führt zu Schwierigkeiten, selbständig aus dem Stuhl aufzustehen, ohne Hilfsmittel zu gehen und insbesondere beim Gehen zu wenden. Eine primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion als Ursachen der Haltungsinstabilität muss ausgeschlossen werden.

Tab. 1.2 Klassifikation der neurodegenerativen Parkinson-Syndrome nach dem klinischen Prädominanztyp.

Krankheit	Klinischer Prädominanztyp
Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)	bradykinetisch-rigider Typ Tremordominanz-Typ Äquivalenz-Typ (akinetisch-rigide und Tremor) posturale Instabilität und Gangstörung (PIGD-Typ)
Multisystematrophie (MSA)	prädominantes Parkinson-Syndrom (MSA-P) prädominantes zerebelläres Syndrom (MSA-C)
Progressive Supranukleäre Parese (PSP)	prädominantes Richardson-Syndrom (PSP-RS) prädominante Störung der Okulomotorik (PSP-OM) prädominante posturale Instabilität (PSP-PI) prädominantes Parkinson-Syndrom (PSP-P) progredientes Gang-Freezing (PSP-PGF) prädominante frontale Präsentation (PSP-F) prädominante Sprech-/Sprachstörung (PSP-SL) prädominantes kortikobasales Syndrom (PSP-CBS) prädominante primäre Lateralsklerose (PSP-PLS) prädominantes zerebelläres Syndrom (PSP-C)
Kortikobasale Degeneration (CBD)	prädominantes kortikobasales Syndrom (CBD-CBS) prädominantes frontales behavioral-spatiales Syndrom (CBD-FBS) prädominante nicht flüssige/agrammatische Variante der primär progredienten Aphasie (CBD-nfvPPA) prädominantes Richardson-Syndrom (CBD-RS)

Klassifikation nach dem klinischen Prädominanztyp

Die neurodegenerativen Parkinson-Syndrome werden nach modernem Verständnis weniger durch klinische Syndrome als vielmehr durch neurobiologische Definitionen klassifiziert. So wird das IPS heute definiert durch intraneuronale sphärische Aggregate des Proteins Alpha-Synuklein (Lewy-Körperchen) vor allem im Hirnstamm (siehe Kap. 1.3), während bei der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) diese primär in neokortikaler Verteilung angenommen werden (siehe Kap. 1.5.1). Bei der Multisystematrophie (MSA) finden sich Alpha-Synuklein-Aggregate in Form glialer zytoplasmatischer Inklusionen in nigrostriataler oder pontoze-rebellärer Prädominanz (siehe Kap. 1.5.2). Die Progressive Supranukleäre Parese (PSP) wird definiert durch Tau-Aggregate in Nervenzellen und astrozy-tären Büscheln (Tufts) (siehe Kap. 1.5.3), während die Kortikobasale Degeneration (CBD) Tau-Aggre-gate in Nervenzellen und astrozytären Plaques auf-weist (siehe Kap. 1.5.4).

Es ist wichtig zu wissen, dass nicht das aggregie-rende Protein oder das zytopathologische Muster eine spezifische Krankheitssymptomatik hervor-ruft, sondern alleine die zerebrale Topografie der Neurodegeneration. Dementsprechend kann ein

und dieselbe Krankheit bei unterschiedlichen Schädigungsmuster im Gehirn auch unterschiedli-che klinische Syndrome (klinische Prädominanz-typen) hervorrufen (► Tab. 1.2). Für die klinische Betreuung der Patienten hat dies 2 wesentliche Konsequenzen: Erstens können unterschiedliche klinische Prädominanztypen mitunter mit kom-plett unterschiedlicher klinischer Symptomatik (z.B. Parkinson-Syndrom und zerebelläres Syn-drom) zur Diagnose derselben Krankheit führen (z.B. MSA). Zweitens kann das gleiche klinische Syndrom (z. B. das Richardson-Syndrom) mit der Diagnose von 2 unterschiedlichen Krankheiten vereinbar sein (z. B. CBD oder PSP).

Stratifikation des klinischen Befundes nach der diagnostischen Sicherheit

Die neurodegenerativen Parkinson Syndrome sind nach wie vor klinische Diagnosen. Strukturelle bildgebende Befunde können die Diagnose unter-stützen, korrelieren aber im Wesentlichen mit dem klinischen Syndrom und haben daher in der Regel nur einen limitierten Wert für die Bestäti-gung der neuropathologischen Diagnose. Moleku-lare Diagnostika sind aktuell in Entwicklung (z. B. Tau-PET, Alpha-Synuklein-Aggregations-Assay),

Tab. 1.3 Klassifikation des Parkinson-Syndroms nach diagnostischer Sicherheit.	
Diagnostische Sicherheit	Definition
definitiv	objektive neurobiologische Bestätigung (z. B. neuropathologisch, humangenetisch)
klinisch etabliert	klinischer (und ggf. apparativer) Untersuchungsbefund, der mit höchster Spezifität (> 90 %) die neurobiologisch definierte Krankheitsentität identifiziert
klinisch wahrscheinlich	klinischer (und ggf. apparativer) Untersuchungsbefund, der mit hoher Spezifität die neurobiologisch definierte Krankheitsentität identifiziert Eine klinisch wahrscheinliche Diagnose ist üblicherweise Voraussetzung für die Teilnahme an einer klinischen Therapiestudie.
klinisch möglich	klinischer (und ggf. apparativer) Untersuchungsbefund, der mit hoher Sensitivität die neurobiologisch definierte Krankheitsentität identifiziert Eine klinisch mögliche Diagnose qualifiziert üblicherweise für Initiierung einer Therapie.
suggestiv	klinischer (und ggf. apparativer) Untersuchungsbefund, der mit hoher Sensitivität Personen identifiziert, die eine gesteigerte Wahrscheinlichkeit haben, an der neurobiologisch definierten Krankheitsentität erkrankt zu sein, welche aber zum aktuellen Zeitpunkt die Diagnosestellung noch nicht eindeutig erlaubt Eine prodromale/suggestive Konstellation rechtfertigt eine engmaschige klinische Verlaufsuntersuchung.

Tab. 1.4 Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach der Krankheitsphase.		
Krankheitsphase	Definition	
präklinische Phase	Neurodegeneration ohne klinische Symptome	
prodromale Phase	nichtmotorische Symptome (z. B. REM-Schlaf-Verhaltensstörung, Hyposmie, Obstipation, Depression)	
motorische Phase	Hoehn-&-Yahr-Stadium 1	einseitige motorische Symptome
	Hoehn-&-Yahr-Stadium 2	beidseitige motorische Symptome keine Gleichgewichtsstörung
	Hoehn-&-Yahr-Stadium 3	beidseitige motorische Symptome beginnende Gleichgewichtsstörungen körperliche Unabhängigkeit
	Hoehn-&-Yahr-Stadium 4	starke motorische Beeinträchtigung noch erhaltene Geh- und Stehfähigkeit beginnende Hilfsbedürftigkeit
	Hoehn-&-Yahr-Stadium 5	ohne fremde Unterstützung rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

stehen aber derzeit noch nicht für den klinischen Einsatz zur Verfügung. Daher ist die definitive Diagnose einer der o. g. Krankheiten nach wie vor nur histopathologisch oder in hereditären Fällen humangenetisch durch Mutationsnachweis möglich.

Durch die klinischen Befunde lässt sich daher die neuropathologische Diagnose nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit abschätzen. Für die klinische Versorgung von Parkinson-Patienten ergeben sich unterschiedliche Fragestellungen (z. B. Verlaufsbeobachtung, Beginn einer symptomatischen Therapie, Einschluss in Therapiestudien), deren Entscheidungen von der diagnostischen Sicherheit abhängen. Aus diesem Grund bieten die modernen klinischen diagnostischen Kriterien eine Stratifikation nach diagnostischer Sicherheit (► Tab. 1.3).

Klassifikation nach der Krankheitsphase

Die Klassifikation der Parkinson-Syndrome nach der Krankheitsphase ist in ► Tab. 1.4 dargestellt. Nach dem modernen Verständnis neurodegenerativer Krankheiten beginnen diese nicht mit dem Auftreten des ersten Symptoms, sondern bereits vorher. Es ist bekannt, dass die neurodegenerativen Veränderungen bereits Jahre vor der klinischen Erstmanifestation voranschreiten und aufgrund der Kompensationsfähigkeit des Gehirns für Patienten und Außenstehende nicht auffällig werden. Diese Phase wird als **präklinische** Krankheitsphase bezeichnet.

Vor dem Auftreten eines echten motorischen Parkinson-Syndroms, das die o.g. Kriterien erfüllt, kommt es in der Regel zu einer **prodromalen** Phase, während derer die Patienten nichtmotorische oder subtile motorische Symptome aufweisen. So kann eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung hinweisend sein auf eine spätere Entwicklung eines IPS oder einer MSA, während eine Apathie auf eine spätere PSP hindeuten kann. Da diese Patienten eben noch kein Parkinson-Syndrom aufweisen und weil die molekulare Krankheitsdiagnose in der Regel in der prodromalen Phase mit den heute zur Verfügung stehenden Mitteln noch nicht gestellt werden kann, sollten diese Patienten nicht mit der Diagnose „prodromales Parkinson-Syndrom“ versehen werden. Vielmehr empfehlen wir, diese Patienten engmaschig klinisch zu kontrollieren und

die Diagnose mit dem Terminus „suggestiv für die mögliche Entwicklung eines Parkinson-Syndroms“ zu beschreiben.

Für die **motorische Krankheitsphase** bietet sich eine einfache Klassifikation nach dem Schweregrad der Erkrankung an. Für das IPS entwickelt, aber auch für die atypischen Parkinson-Syndrome von Nutzen, bietet sich hier insbesondere die Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr an.

Klassifikation nach der Therapiephase

Für das IPS bietet sich schließlich auch eine Einteilung nach den Phasen der therapeutischen Behandlung an (► Abb. 1.2). Mit zunehmender Krankheitsdauer reduziert sich infolge des degene-

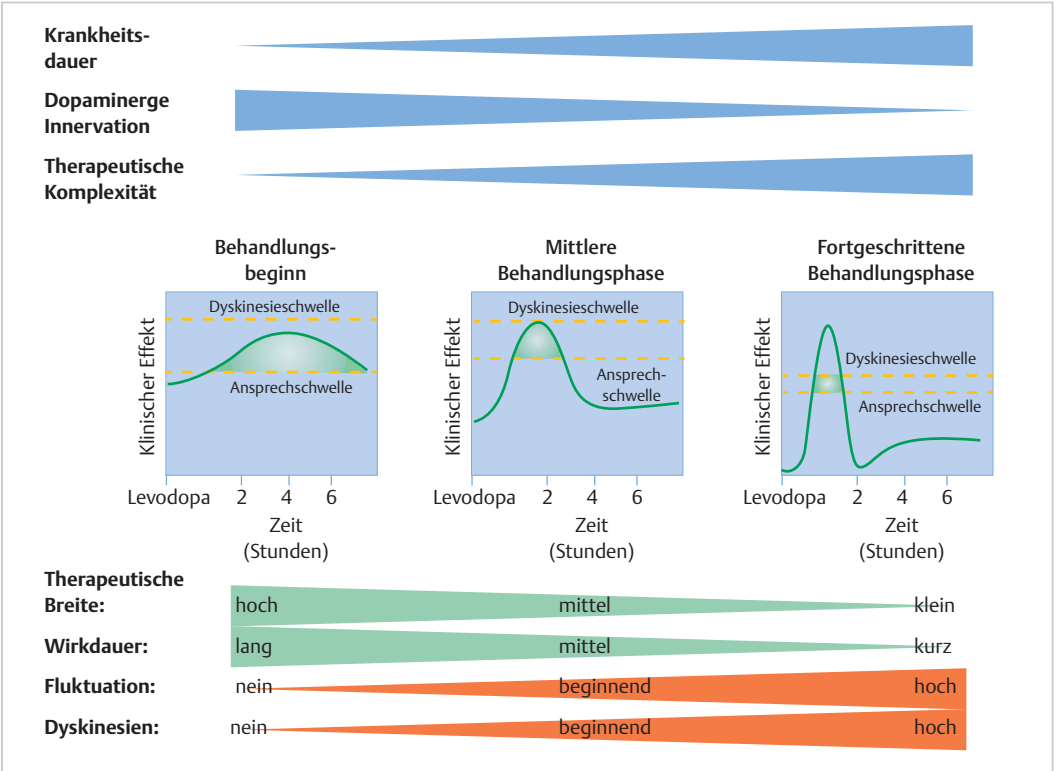


Abb. 1.2 Klassifikation des idiopathischen Parkinson-Syndroms nach der Behandlungsphase. Die grüne Linie in den 3 Diagrammen gibt den klinischen therapeutischen Effekt (entsprechend dem striatalen Dopaminspiegel) nach Einnahme einer Levodopa-Tablette an. Die therapeutische Breite ist durch die orangen Linien dargestellt. Innerhalb dieses Bereichs befinden sich die Patienten in guter Beweglichkeit (On-Phase). Bei Unterschreiten der Ansprechschwelle sind die Patienten unzureichend therapiert (Off-Phase). Bei Überschreiten der Dyskinesieschwelle kommt es zu unwillkürlichen Überbewegungen (Peak-Dose-Dyskinesien). Mit zunehmender Krankheitsdauer nehmen die therapeutische Breite und die Wirkdauer der oralen dopaminergen Therapie ab [10].

rativen Prozesses sukzessive die Dichte der dopaminergen Innervation im Striatum, welche eine Funktion bei der Speicherung des oral applizierten Levodopas, bei dessen Transformation zu Dopamin sowie bei dessen kontrollierter Freisetzung und Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt übernimmt. Daher wird mit zunehmender Krankheitsdauer auch die dopaminerge Pharmakotherapie immer komplexer.

Bei **Behandlungsbeginn** nach den ersten funktionellen Defiziten führt eine Tablette Levodopa zu einem lang anhaltenden klinischen positiven Effekt, sodass in der Regel eine dreimal tägliche Applikation ausreicht, um eine gute kontinuierliche Beweglichkeit im Tagesverlauf zu erzielen („Levodopa Honeymoon“). In dieser Phase stellt sich die Frage nach der individuell besten Wahl des Anti-Parkinson-Monotherapeutikums (siehe Kap. 2.2.1).

In der **mittleren Behandlungsphase** nimmt die therapeutische Breite der Medikation infolge der fortschreitenden Neurodegeneration ab und die Wirkdauer einer Tablettenapplikation reduziert sich. In dieser Phase wird üblicherweise eine pharmakologische Kombinationstherapie initiiert (siehe Kap. 2.2.2).

In der **fortgeschrittenen Behandlungsphase** nehmen die therapeutische Breite und die Wirkdauer weiter ab. Die Patienten erleben therapeutische Komplikationen im Sinne von Wirkfluktuationen und Dyskinesien. In dieser Phase wird eine komplexe pharmakologische Kombinationstherapie nötig (siehe Kap. 2.2.3). Wenn die nicht invasive Pharmakotherapie keine zufriedenstellende Symptomkontrolle mehr ermöglicht, stellen die kontinuierliche subkutane Infusion von Apomorphin (siehe Kap. 3.3), die jejunale Infusion von Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel (siehe Kap. 3.4) oder die tiefe Hirnstimulation (siehe Kap. 3.5) weitere erfolgversprechende Therapiemöglichkeiten dar.

Literatur

- [1] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013; 80, 496–503
- [2] Berg D, Postuma RB, Adler CH et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1600–1611
- [3] Diener HC, Weimar C, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Kap. 9: Parkinson-Syndrome – Diagnostik und Therapie. Stuttgart: Thieme; 2012

- [4] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745–752
- [5] Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–676
- [6] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR 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: 2129–2170
- [7] Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427–442
- [8] Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M et al. Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord* 2017; 32: 853–864
- [9] Levin J, Kurz A, Arzberger T et al. The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 61–69
- [10] Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P et al. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 (11 Suppl. 4): S13–S20; Discussion S21–S23
- [11] Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817
- [12] Charcot JM. De la paralysie agitante. In: *Œuvres Completes. Leçons sur les maladies du système nerveux*, pp. 155–188. Paris: A Delahaye; 1872
- [13] Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30: 1591–1601

1.2 Symptomatische Parkinson-Syndrome

1.2.1 Normaldruckhydrozephalus

Kai Bötzel, Aurelia Peraud

Definition

Die **klinische Symptomatik** des Normaldruckhydrozephalus besteht aus einer Gangstörung, einer kognitiven Einschränkung und einer Urininkontinenz (**Hakim-Trias** [17]), die bei bildmorphologischem primärem Hydrocephalus internus und üblicherweise normalem Liquordruck bei Lumbalpunktion auftritt. Wenngleich die pathophysiologischen Ursachen dieser Symptomatik weiterhin Gegenstand intensiver Diskussion sind, so erreicht doch die Schaffung eines künstlichen Liquorabflusses (ventrikuloperitonealer Shunt) bei vielen Patienten eine erhebliche Verbesserung, weshalb der korrekten Diagnosestellung (und damit der Behandlungsindikation) eine große Bedeutung zukommt. Neben dem primären (idiopathischen) Normaldruckhydrozephalus, der hier besprochen wird, existiert auch ein sekundärer Hydrozephalus

infolge von Zirkulations- oder Resorptionsstörungen des Liquor cerebrospinalis nach Meningitis, Schädel-Hirn-Trauma und Subarachnoidalblutung.

Die Versuche, die **Pathophysiologie** zu klären, können den scheinbaren Widerspruch zwischen normalem intrakraniell Druck und erweiterten Ventrikeln teilweise auflösen [20]: Durch Gewebeerterung, Gefäßalterung und Reduktion der Gewebselastizität wird der interstitielle Druck reduziert, sodass in der Nähe der Ventrikel Liquor in das atrophisierte Gewebe eindringt. Dies verändert das extrazelluläre Milieu in dem Sinne, dass der Stoffwechsel sowie der Abtransport von schädigenden Substanzen vermindert werden und es zu einer Schädigung von Nervenzellen und -fasern kommt. Dieser Vorgang kann durch Reduktion des intraventrikulären Drucks durch ein Shuntsystem vermindert werden.

Die Diagnose beruht auf der klinischen Symptomatik und der Bildgebung. Der Liquor-Ablassversuch kann die Diagnose bestätigen und liefert eine prognostische Information für den Erfolg einer Shunt-Anlage. In vielen Fällen liegen zusätzliche pathologische Faktoren vor (z. B. Alzheimer-Pathologie); diese schließen jedoch eine Therapie durch Shunt-Anlage nicht unbedingt aus.

Klinische Symptomatik

Es besteht Einigkeit darüber, dass für die Diagnosestellung nicht die volle Hakim-Trias, jedoch mindestens eine **Gangstörung** vorhanden sein muss. Die Gangstörung präsentiert sich klassischerweise apraktisch, kann aber auch als unsicherer und verlangsamer, eher breitbeiniger Gang imponieren. Das Gleichgewicht kann beeinträchtigt sein. Starthemmung, verminderte Schrittlänge und vermehrte Schrittzahl beim Umdrehen kommen vor. Die Abgrenzung zum idiopathischen Parkinson-Syndrom und auch zu atypischen Parkinson-Syndromen, z. B. PSP mit Gang-Freezing, ist erforderlich, wobei der Bildgebung und evtl. einem Levodopa-Test Bedeutung zukommen. Neben dem Gang ist meistens auch die Feinmotorik betroffen [21].

Die **Demenz** ist bei Normaldruckhydrozephalus bei fast allen Patienten nachweisbar [23] und entspricht meistens einem subkortikalen Muster mit Verlangsamung, Störung der Exekutivfunktionen, emotionaler Indifferenz und Aufmerksamkeitsstörung. Ein spezifisches neuropsychologisches Profil besteht nicht. Die Neuaufnahme von Gedächtnis-

inhalten ist weniger betroffen als bei Alzheimer-Patienten. Eine vollständige neuropsychologische Untersuchung ist erforderlich, da Kurztests nicht sensitiv genug sind. Auch psychiatrische Symptome wie Ängstlichkeit, Persönlichkeitsveränderungen, zwanghafte oder sogar wahnhaftige Symptome werden beobachtet [25], wobei kritisch zu hinterfragen wäre, ob nicht hier eine zusätzlich vorhandene Alzheimer-Pathologie ursächlich sein könnte.

Die **Harninkontinenz** wird meistens durch einen überaktiven Detrusor verursacht und sollte durch eine urodynamische Untersuchung bestätigt werden, die eine Abgrenzung zur Ausflussbehinderung bei Prostata-Adenom liefert [15].

Der idiopathische Normaldruckhydrozephalus tritt nicht vor einem Alter von 40 Jahren auf, zeigt eine langsam progrediente Symptomatik und die Symptome sind nicht durch andere Ursachen eines Hydrozephalus erklärbar.

MRT/CT

Obligates Kriterium für die Diagnose ist die Erweiterung der Ventrikel (**Evans-Ratio**, ► Abb. 1.3a), die nicht auf eine globale Atrophie zurückzuführen ist, d. h., die kortikalen Furchen sind normal weit. Fakultative Kriterien sind eine Erweiterung der Temporalhörner ohne klare Hippokampus-Atrophie [27], ein **verminderter Corpus-callosum-Winkel** (unter 90 Grad, ► Abb. 1.3b) und periventrikuläre Marklagerveränderungen (sog. Resorptionszonen oder auch „**Polkappen**“ um die Vorderhörner herum). Der **Aquädukt muss durchgängig sein**, um einen Verschluss-Hydrozephalus auszuschließen. Die geeignete Methode zum Nachweis eines offenen Aquädukts ist die Kernspintomografie, die den Aquädukt in sagittaler Ebene darstellen und auch den Liquorfluss im Aquädukt visualisieren kann (sog. **Flow-Void-Zeichen**).

Komorbiditäten

In der Altersgruppe, in der die Symptome eines Normaldruckhydrozephalus auftreten, bestehen häufig Komorbiditäten, die die Hirnleistung betreffen (Morbus Alzheimer, hypertensive Enzephalopathie, diabetische mikrovaskuläre Veränderungen) und die Aussicht auf Besserung der Symptome nach Shunt-Anlage erheblich reduzieren können. Hamilton et al. untersuchten Biopsate, die während einer Shunt-Anlage entnommen worden waren, und fanden Hinweise auf Morbus Alzhei-

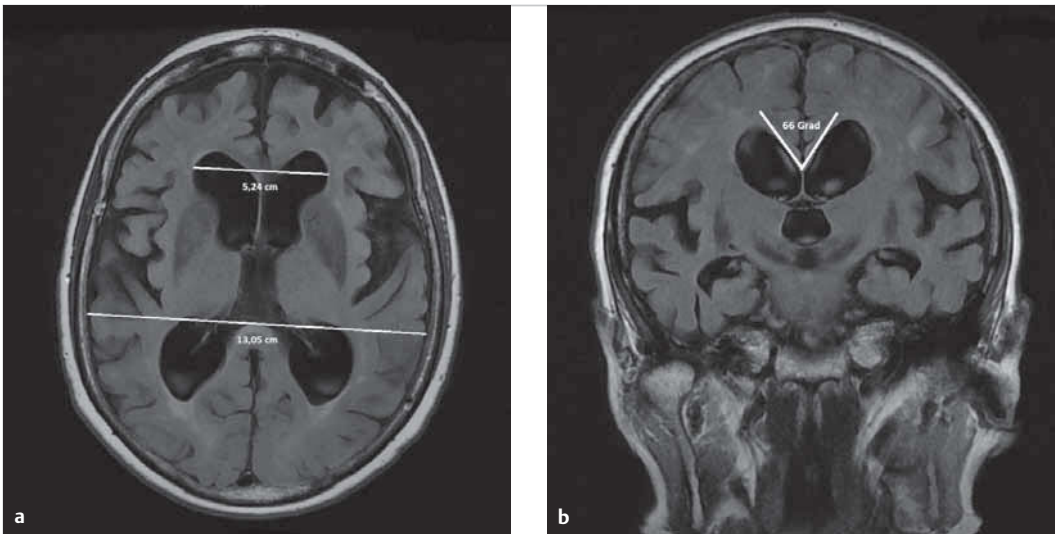


Abb. 1.3 MR-tomografische Zeichen eines Normaldruckhydrozephalus.

- a Evans-Ratio:** Die Evans-Ratio ist der Quotient aus der maximalen Distanz der Seitenwände der Vorderhörner (hier 5,24 cm) und der maximalen Ausdehnung der Innenseite der Schädelkalotte (hier 13,05 cm). Im vorliegenden Fall beträgt die Evans-Ratio 0,4. Ist die Evans-Ratio größer als 0,3, wird von einer pathologischen Erweiterung der Liquorräume gesprochen. Neuere Untersuchungen an gesunden älteren Personen und Patienten mit idiopathischem Normaldruckhydrozephalus zeigten jedoch, dass der Schwellenwert insgesamt etwas höher anzusetzen ist und mit dem Alter zunimmt: Ein Schwellenwert von 0,34 für Männer und 0,32 für Frauen im Alter zwischen 65 und 69 Jahren und 0,37 (Männer) und 0,36 (Frauen) für die Altersgruppe zwischen 80 und 84 Jahren hat demnach eine Sensitivität von 80 % (Unterscheidung gesund/Normaldruckhydrozephalus) [14].
- b Corpus-callosum-Winkel:** Er beträgt beim Gesunden 100–120 Grad [24]. Bei Normaldruckhydrozephalus kann er auf bis zu 50 Grad reduziert sein (Grenzwert: unter 90 Grad).

mer bei über der Hälfte der Patienten. Diese Patienten profitierten auch von der Shunt-Anlage, allerdings weniger als Patienten ohne derartige Pathologie [18]. Auch Patienten mit ausgedehnten Marklagerveränderungen können von einer Shunt-Anlage profitieren, wie die Studie der Arbeitsgruppe um Tullberg und Tisell zeigt: Bei den 15 untersuchten Patienten war sogar der Liquor-Ablassversuch negativ und es besserte sich nur jeder zweite Patient um mehr als 20 % [29]. Dies legt nahe, dass bei entsprechender klinischer Präsentation auch bei negativem Ablassversuch und ausgedehnten Marklagerveränderungen der Versuch einer Besserung durch Shunt gerechtfertigt ist.

Liquor-Ablassversuch

Wenn die Symptomatik und Bildgebung mit der Diagnose vereinbar sind, kann ein Liquor-Ablassversuch erfolgen, um zu prüfen, ob sich die Symptome danach bessern. Eine Besserung hat einen hohen prädiktiven Wert (ca. 87 %) für den Erfolg

einer Shunt-Anlage [30]. Tritt keine Besserung ein, wird ein zweiter Ablassversuch empfohlen, da der negative prädiktive Wert einer ausbleibenden Besserung gering ist. In unklaren Fällen kann auch ein 2- bis 3-tägiger Ablassversuch mit liegendem spinalem Katheter erwogen werden, der eine höhere Aussagekraft hat (80–100 % positiver prädiktiver Wert) [22].

Beim Liquor-Ablassversuch werden 30–50 ml Liquor entnommen. Dies geschieht zweckmäßigerweise mit einer nicht zu dünnen Nadel. Eine Druckmessung ist sinnvoll, um normale Druckverhältnisse zu bestätigen, da differenzialdiagnostisch auch an einen Hydrozephalus mit erhöhtem Druck gedacht werden muss. Der Liquordruck sollte 40–245 mm H₂O in liegender Position betragen [22]. Der Liquor sollte auf Entzündungsreaktionen und auch auf mögliche Komorbiditäten (Morbus Alzheimer) untersucht werden.

Die mögliche Besserung wird in 3 Dimensionen bewertet: Gangtest, Kognition und Angaben des Patienten sowie der Betreuer. Die ersten beiden

Tests werden vor und nach dem Liquorablass durchgeführt, wobei das Maximum einer möglichen Besserung nach 3 Tagen erreicht wird [19], [28]. Der Gangtest umfasst mindestens die Messung der Dauer und Anzahl der Schritte bei einer 10-m-Gehstrecke und die Anzahl der Schritte bei einer Wendung. Die durchschnittliche Besserung bei positivem Ablassversuch beträgt 20% [26], ein allgemein akzeptierter Schwellenwert existiert aber nicht. Die Besserung der Kognition soll durch neuropsychologische Untersuchungen belegt werden, wobei Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit einfach zu prüfende und aussagekräftige Funktionen darstellen. Die mögliche Besserung der Alltagskompetenz und der Gangfähigkeit muss auch vom Patienten und dessen Angehörigen beurteilt werden, insbesondere unter dem Aspekt, dass die Sinnhaftigkeit einer neurochirurgischen Intervention dadurch plausibel gemacht werden kann.

Diagnosestellung

Wenn alle 3 klinischen Symptome vorliegen und die Bildgebung die Diagnose unterstützt, empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die Anlage eines Shunt-Systems [16]. Nach unserer Erfahrung ist jedoch ein Ablassversuch auch in diesen Fällen sinnvoll, da dem Patienten die Prozedur einer Operation mit möglichen Nebenwirkungen besser plausibel gemacht werden kann, wenn durch den Liquorablass eine Besserung eintritt.

Wenn nicht alle Symptome vorhanden sind, wird ein Liquor-Ablassversuch empfohlen, und bei positivem Ausgang sollte ein Shunt-System eingesetzt werden. Bei negativem Ausgang kann danach eine 2- bis 3-tägige Liquorableitung erfolgen; bei positivem Ausgang wird eine Shunt-Anlage empfohlen. Wenn diese keine Besserung bringt, muss nicht unbedingt an der Diagnose gezweifelt werden, da möglicherweise die Symptomatik schon zu lange besteht, um sich noch bessern zu können [22].

Literatur

- [14] Brix MK, Westman E, Simmons A et al. The Evans' Index revisited: new cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly. *Eur J Radiol* 2017; 95: 28–32
- [15] Campos-Juanatey F, Gutierrez-Banos JL, Portillo-Martin JA et al. Assessment of the urodynamic diagnosis in patients with urinary incontinence associated with normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 2015; 34: 465–468
- [16] Krauss JK, Paulus W. Normaldruckhydrocephalus – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF 2018 030/063: 1–37. Im Internet: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-063_S1_Normaldruckhydrocephalus_2018-03.pdf
- [17] Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965; 2: 307–327
- [18] Hamilton R, Patel S, Lee EB et al. Lack of shunt response in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus with Alzheimer disease pathology. *Ann Neurol* 2010; 68: 535–540
- [19] Ishikawa M, Yamada S, Yamamoto K. Early and delayed assessments of quantitative gait measures to improve the tap test as a predictor of shunt effectiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2016; 13: 20
- [20] Keong NC, Pena A, Price SJ et al. Imaging normal pressure hydrocephalus: theories, techniques, and challenges. *Neurosurg Focus* 2016; 41: E11
- [21] Liouta E, Gatzonis S, Kalamatianos T et al. Finger tapping and verbal fluency post-tap test improvement in INPH: its value in differential diagnosis and shunt-treatment outcomes prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2301–2307
- [22] Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P et al. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S17–S28; discussion ii–v
- [23] Merten T. Neuropsychologie des Normaldruckhydrocephalus. *Nervenarzt* 1999; 70: 496–503
- [24] Miskin N, Patel H, Franceschi AM et al. Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: use of traditional measures in the era of volumetric MR imaging. *Radiology* 2017; 285: 197–205
- [25] Oliveira MF, Oliveira JR, Rotta JM et al. Psychiatric symptoms are present in most of the patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72: 435–438
- [26] Ravdin LD, Katzen HL, Jackson AE et al. Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 455–461
- [27] Relkin N, Marmarou A, Klinge P et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S4–S16; discussion ii–v
- [28] Schniepp R, Trabold R, Romagna A et al. Walking assessment after lumbar puncture in normal-pressure hydrocephalus: a delayed improvement over 3 days. *J Neurosurg* 2017; 126: 148–157
- [29] Tullberg M, Jensen C, Ekholm S et al. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1665–1673
- [30] Walchenbach R, Geiger E, Thomeer RT et al. The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 503–506

1.2.2 Morbus Wilson

Ulrike Reuner, Dominik Huster

Definition

Beim Morbus Wilson (Synonyme: hepatolentikuläre Degeneration, Pseudosklerose Westphal [58]) handelt es sich um eine seltene (ORPHA-Kennnummer 905) autosomal-rezessiv vererbte **Störung des hepatischen Kupferstoffwechsels**, die zu einer verminderten biliären Kupferexkretion und zu einem verminderten Einbau von Kupfer in Coeruloplasmin führt [36]. Infolge toxischer Effekte über freies Kupfer sowie Kupferakkumulation – vorzugsweise im Gehirn, der Leber und der Kornea – kommt es bei Betroffenen zu einer vielgestaltigen neurologischen, psychiatrischen und/oder hepatischen Symptomatik. Darüber hinaus sind zahlreiche weitere Organmanifestationen möglich (vgl. ► Tab. 1.5).

Ursächlich sind **Mutationen** und damit einhergehend eine gestörte Funktion der kupfertransportierenden ATPase 7B (Genort 13q14.3), wobei bislang mehr als 500 Mutationen, verteilt über 21 Exone, identifiziert worden sind [32]. Obwohl wiederholt versucht, konnte bislang keine zuverlässige Genotyp-Phänotyp-Korrelation gezeigt werden [39], [44]. Die Prävalenz für Heterozygote beträgt ca. 1:100, für Homozygote ca. 1:3 000. Männer und Frauen sind in etwa gleich betroffen.

Die Erkrankung manifestiert sich üblicherweise zwischen dem 5. und 45. Lebensjahr [32], wenngleich sowohl über wesentlich frühere (Säuglingsalter [47]) als auch wesentlich spätere Manifestationen (70. Lebensjahr [31]) berichtet wurde. Wird die Erkrankung rechtzeitig erkannt und suffizient behandelt, ist die Prognose in der Regel gut [33], sowohl in Bezug auf die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung. Unbehandelt verläuft sie über ein chronisches Stadium tödlich.

Das klinische Erscheinungsbild und der Krankheitsverlauf sind in hohem Maße variabel. Das betrifft gleichermaßen die betroffenen Organsysteme als auch die Schwere der Symptomatik. Grundsätzlich werden eine **hepatische** und eine **neurologische Verlaufsform** unterschieden [38], [51]. In ca. 40% der Fälle, meist bis zur Pubertät, manifestiert sich die Erkrankung hepatisch, in ca. 60% der Fälle neurologisch [33]. Viel seltener (in bis zu 10% der Fälle) können isoliert psychiatrische Symptome Ausdruck einer Morbus-Wilson-Manifestation sein [53].

Obwohl sich neurologisch formal 3 **Subtypen** voneinander abgrenzen lassen (pseudosklerotisch,

parkinsonoid, hyperkinetisch-arrhythmisch), werden häufig Symptomkombinationen beobachtet. Auch Mischformen mit neurologischer und hepatischer Symptomatik sind nicht selten. Über mögliche Hintergründe dieser Variabilität kann derzeit nur spekuliert werden, genetische, epigenetische und Umwelteinflüsse werden diskutiert [45].

Anamnese

Neurologisch relevante Symptome treten in der Regel bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf. Betroffene berichten häufig über zunächst unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, allgemeine Leistungsminderung und Stimmungsschwankungen. Darüber hinaus lassen sich bei gezielter Befragung motorische Symptome in Form von Zittern, Ungeschicklichkeit bei feinmotorischen Anforderungen, eine Veränderung des Schriftbildes und des Sprechens sowie eine Verlangsamung der Bewegungsabläufe, Muskelsteifigkeit und ein kleinschrittiges Gangbild erfragen. Wichtig ist ferner, Einschränkungen im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens und bei der Ausübung von Hobbies zu erfassen sowie mögliche Probleme in der Schule, am Arbeitsplatz und im weiteren sozialen Umfeld, einschließlich der Partnerschaft, zu thematisieren.

Im beschriebenen Kontext sind Angaben aus der allgemeinen Krankengeschichte wichtig, hier sollte gezielt nach **Lebererkrankungen** wie Hepatitis oder Ikterus unklarer Zuordnung (manifest oder flüchtig) und nach Veränderungen des Blutbildes in Form von Anämie, Leuko- und/oder Thrombozytopenie oder Hämolyse gefragt werden.

Damit wesentliche anamnестische Angaben nicht verloren gehen, bietet es sich an, den Anamneseteil (26 von 55 Items) der **Unified Wilson's Disease Ranking Scale** (UWDRS) zu verwenden [48]. Anhand von 3 Subskalen (neurologisch, psychiatrisch, internistisch) können für den Morbus Wilson typische Symptome abgefragt werden, die für die diagnostische Zuordnung bedeutsam sind, vom Betroffenen selbst initial aber oft nicht als Teil seiner Erkrankung wahrgenommen werden. Exemplarisch seien genannt: Fragen zu Mobilität und Selbständigkeit, Hypersalivation, Schlaf, Emotionalität, Sexualverhalten sowie Neigung zu Hämato men und Pruritus.

Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs mit einem Erkrankungsrisiko von 25% für Geschwister und 0,5% für Kinder Betroffener hat die **Familienanamnese** einen hohen Stellenwert. Inso-