

# **Klinik, Diagnose und Klassifikation des M. Parkinson**

Unter der Bezeichnung Parkinson-Syndrom werden eine Reihe von unterschiedlichen Krankheitsbildern zusammengefaßt, die durch die Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Ruhetremor gekennzeichnet sind. Ab dem mittleren Stadium tritt auch eine posturale Instabilität auf. Diese Kardinalsymptome können jeweils mit unterschiedlicher Prädominanz ausgeprägt und mit weiteren Symptomen vergesellschaftet sein.

## **Ätiologische Klassifikation der Parkinson Syndrome**

Die Mehrzahl der Parkinson Syndrome tritt idiopathisch (IPS) auf und wird auch als M. Parkinson (MP) bezeichnet.

20-30% der Parkinson Syndrome sind symptomatischer Genese oder Manifestationen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung (Tab. 1)

Nach dieser kurzen Übersicht werden die folgenden Seiten detailliert das klinische Bild des M. Parkinson und den Untersuchungsgang beschreiben, der schließlich zur Diagnosestellung führt.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter des MP liegt zwischen 50 und 60 Jahren. MP beginnt selten vor dem 30. Lebensjahr. Danach nimmt die Inzidenz steil mit dem Alter zu. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung liegt bei 100-200 / 100 000, bei Personen älter als 85 bei 2,2%. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Pathologische Untersuchungen und PET Studien legen eine präklinische Phase des MP von mehreren Jahren vor der motorischen Manifestation der Erkrankung nahe. Die Symptome der Parkinson Krankheit beeinträchtigen v.a. die Beweglichkeit der Patienten. Den typischen motorischen Symptomen können eine Reihe unspezifischer Symptome allerdings bereits um mehrere Jahre vorausgehen. Das Vollbild der Erkrankung wird häufig von nicht-motorischen Symptomen begleitet.

## **Prodromalsymptome**

Eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen kann der motorischen Symptomatik bereits vorausgehen. Die Entwicklung zwanghafter Persönlichkeitszüge, depressive Verstimmung oder der Verlust des Geruchsinns werden beobachtet.

Viele Patienten berichten früh über sensible Symptome. Oft findet sich ein unspezifisches Unwohlsein in den Extremitäten ohne objektivierbare sensible Defizite, gelegentlich mit Restless-Legs-Symptomatik und einem Drang, sich zu bewegen. Mißempfindungen oder Schmerzen in einer Extremität können Erstmanifestation sein und Muskel- und Gelenkerkrankungen simulieren.

Frühe und uncharakteristische motorische Veränderungen können sich äußern als eine generalisierte, lokalisierte oder auch Tätigkeits-spezifische (z.B. Schreiben) Ermüdbarkeit,

eine Veränderung der Handschrift, die Ungeschicklichkeit eines Armes oder das Nachziehen eines Beins.

Die Konstellation aus Schmerzbeschwerden, allgemeiner Verlangsamung und Vitalitätsverlust wird häufig fälschlicherweise dem allgemeinen Alterungsprozeß zugeschrieben.

### **Motorische Symptomatik**

Das Vollbild der motorischen Manifestation des MP ist gekennzeichnet durch die Kardinalsymptome Akinese, Rigor und Ruhetremor.

Die Akinese ist das zentrale Charakteristikum des Parkinson Syndromes. Sie ist gekennzeichnet durch eine verlangsamte Initiation und Exekution aller Bewegungen (Bradykinese), und allgemeine Verarmung an spontanen, automatischen und Begleitbewegungen (Hypokinese), die bei komplexen Bewegungen am stärksten ausgeprägt ist. Es besteht eine progressive Ermüdung bei repetitiven Bewegungen und eine Schwierigkeit, simultane Bewegungen auszuführen. Die Ermüdbarkeit ist ein wichtiges Merkmal zur Abgrenzung von anderen Ursachen verlangsamter Bewegungen wie etwa pyramidaler Läsionen.

Rigor beschreibt einen erhöhten Muskeltonus, der im Unterschied zur Spastik in Flexoren und Extensoren im gleichen Maß ausgeprägt ist. Er kann durch klinisch manifesten oder subklinischen Tremor überlagert sein (Zahnradphänomen).

Der Tremor bei MP ist ein Ruhetremor von 4-6Hz, der durch wechselnde Aktivierung antagonistischer Muskeln entsteht und v.a. die distalen oberen Extremitäten, seltener Kinn, Kopf und Beine betrifft. Er wird intensiviert durch geistigen oder emotionalen Stress und verschwindet im Schlaf. Ca. 15-20% der Patienten entwickeln keinen Tremor.

Charakteristischerweise beginnt die motorische Symptomatik bei MP unilateral und bleibt dauerhaft asymmetrisch, während die Gegenseite erst im weiteren Verlauf betroffen wird. Manche Autoren bezeichnen Gang- und Haltungsabnormalitäten als viertes Kardinalsymptom des MP. Die gebeugte Haltung und der kleinschrittige Gang mit den Merkmalen Starthemmung, Festination, und Freezing (s.u.) sind in der Tat als diagnostisch zu bezeichnen, treten aber in ihrer charakteristischen Ausprägung erst im fortgeschrittenen Stadium des MP auf. Insbesondere Haltungsinstabilität und Stürze sind späte Manifestationen des MP.

## **Neuropsychiatrische Symptomatik**

Eine Depression kompliziert den Verlauf von MP in 40% der Fälle. Sie kann der motorischen Manifestation vorausgehen und ist am häufigsten in frühen und dann wieder in späten Krankheitsphasen. Der Schweregrad ist mild bis moderat in den meisten Fällen und eine Traurigkeit ohne Schuldgefühle und Selbstvorwürfe sind charakteristisch. Durch spezifische neuropsychiatrische Untersuchungen können kognitive Defekte in der Mehrzahl der Patienten demonstriert werden. Die Entwicklung einer manifesten Demenz wird allerdings nur in ca. 20% beobachtet.

## **Autonome Symptomatik**

Die Entwicklung vegetativer Symptome ist häufig im Verlauf des MP. Die frühe und schwere Entwicklung autonomer Symptome spricht aber eher für Multiple Systematropie (MSA) als für MP.

Obstipation findet sich bei fast allen MP Patienten und kann durch Anticholinergika weiter verstärkt werden. In 2/3 der Fälle entwickelt sich eine Detrusor Hyperreflexie mit häufigem und imperativem Harndrang, manifeste Inkontinenz ist seltener. Retention ist eher verdächtig auf begleitende Prostatavergrößerung, Anticholinergika-Wirkung oder Detrusor Hypotonie bei MSA.

Orthostatische Hypotension (aggraviert durch dopaminerge Medikation) oder eine männliche erektile Dysfunktion (MED) kann auftreten, meist aber relativ spät. Eine leichte Dysphagie zeigt sich bei vielen als Sialorrhoe, schwere Formen werden nur in fortgeschrittenen Fällen beobachtet. Allerdings liegt bei Parkinson-Patienten eine normale Speichelproduktion bei verminderter Schluckhäufigkeit vor, welche als Ausdruck der Akinese zu werten ist.

Die Diagnose des M. Parkinson wird nach wie vor klinisch gestellt. Die Klinik ist allerdings in Prodromal- und Frühphasen der Erkrankung unspezifisch und es besteht ein breites Spektrum an Differentialdiagnosen. Ein wichtiger Schritt zur frühen Diagnosestellung gelang durch die Entwicklung der in vivo Darstellung des Dopamin-Transporters mit der SPECT Untersuchung, die im nächsten Jahr allgemein zugänglich sein wird. Zur Diagnosestellung bei Verdacht auf IPS müssen andere Krankheitsbilder ausgeschlossen werden, um das Vorliegen eines Parkinson Syndroms zu bestätigen (Tab. 2). Bei Vorliegen eines akinetisch rigiden Syndroms in der Kindheit oder im jungen Erwachsenenalter werden eine Reihe weiterer Differentialdiagnosen relevant (Tab. 3).

Dann werden symptomatische Ursachen des Parkinson Syndroms ausgeschlossen und das IPS von Parkinson Syndromen im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen abgegrenzt (Tab. 1). Hierfür sind eine Reihe von Symptomen hilfreich, die für das IPS als atypisch gelten (Tab. 4).

Beim IPS werden drei Klassen diagnostischer Sicherheit (Tab. 5) unterschieden.

## **Pragmatische Diagnostik**

In Praxi, wird die Diagnose des M. Parkinson nach wie vor hauptsächlich aufgrund der klinischen Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt gestellt.

### Diagnostische Schritte

- Klinische Beobachtung
- Anamnese
- Klinisch-neurologische Untersuchung
- Die Wirksamkeit dopaminerger Medikation und die Entwicklung von Wirkfluktuationen im Verlauf mehrerer Jahre sind ebenfalls diagnostisch wichtige Kriterien.
- Akuter Apomorphin Test
- Ansprechen auf chronische L-Dopa Gabe
- Apparative Zusatzuntersuchungen sind v.a. zum Ausschluß anderer Krankheiten wichtig.
- Genetische Untersuchungen
- Strukturelle Bildgebung
- Funktionelle Bildgebung
- Autonome Funktionstests
- Ausschluß des M. Wilson

### **Diagnostische Minimalanforderungen**

Die Diagnose eines Parkinson Syndroms erfordert das Vorliegen von Akinese sowie mindestens eines der beiden weiteren Kardinalsymptome Ruhetremor und Rigor.

Die Diagnose eines M. Parkinson wird in 3 Sicherheitsstufen angegeben:

- Die Diagnose eines M. Parkinson ist klinisch möglich (Tab. 5), wenn eine Akinese mit Rigor oder Ruhetremor vorliegt und keine "atypischen Symptome" bestehen.
- Die Diagnose des M. Parkinson wird wahrscheinlich, wenn zusätzlich die Symptomatik asymmetrisch ausgeprägt ist, die L-Dopa-Gabe zu klinischer Besserung führt und im Verlauf von etwa 5 Jahren Fluktuationen oder Dyskinesien unter L-Dopa auftreten. Ein dementielles Syndrom, posturale Instabilität und autonome Störungen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind mit der Diagnose MP vereinbar.
- Die Verifizierung der Diagnose (sicherer M. Parkinson) ist nur autoptisch möglich.

### **Klinische Beobachtung**

Bereits bei Eintreten des Patienten und bei Anamneseerhebung können wichtige Informationen durch die klinische Beobachtung des Patienten gewonnen werden. Die gebeugte Haltung mit der Tendenz, nach vorne zu fallen und der Gang sind bei typischer Ausprägung nahezu diagnostisch: Der Gang kann nur schwer initiiert werden. Wird die Bewegung durch Vorbeugen des Rumpfes begonnen, bemüht sich der Patient, mit akzelerierenden kurzen Schritten den Oberkörper einzuholen (Festination). Eine Erstarrung der Bewegung (Freezing) wird insbesondere bei Passage von Engstellen (Tür) beobachtet. Das Freezing kann häufig überwunden werden, wenn der Patient versucht, gedachte oder tatsächliche Hilfslinien zu überschreiten.

Als Ausdruck der Akinese bewegt sich der Patient mit kleinen, langsamen Schritten und reduzierten Begleitbewegungen (Armschwingen). Im Gesicht manifestiert sie sich als ausdruckslose mimische Starre mit reduzierter spontaner Lidschlußfrequenz und Lippenmotilität beim Sprechen sowie Sialorrhoe. Die Sprache ist hypophon und monoton. Der Ruhetremor ist am besten zu beobachten, wenn die Hände des Patienten entspannt auf einer festen Unterlage wie der Stuhllehne ruhen, um eine Übertragung des Tremors von anderen Körperteilen auszuschließen. Bittet man den Patienten, bei geschlossenen Augen rückwärts zu zählen, kann der Tremor häufig provoziert werden. Typischerweise zeigt sich eine gegenläufige Bewegung von Daumen und Zeigefinger in einer Frequenz von 4-6 Hz (Pillendreher-Tremor) kombiniert mit einer Flexions-Extensions-Bewegung von Phalangen und Handgelenk. Seltener sind Kinn, Kopf und Beine betroffen. Bei Bewegung der betroffenen Extremität verschwindet der Tremor und erscheint nach kurzer Zeit wieder, wenn eine neue Ruheposition eingenommen wird. Ein klassischer Pillendreher-Tremor der Hände in Ruhe mit einseitigem Beginn oder ein Fuß-Tremor mit Beginn nach dem 50. Lebensjahr sind bei weitem verdächtiger für MP als für andere Ursachen.

### **Anamnese**

Anamnestisch sollte Beginn, Dynamik der Entstehung, Qualität, Ausprägungsgrad und Lokalisation sensibler und motorischer Symptome erfragt werden. Vegetative Symptome (Wasserlassen, Stuhlgang, orthostatische Hypotonie, männliche erektile Dysfunktion (MED)) und neuropsychiatrische Veränderungen (Depression, Kognitiver Abbau, Schlafstörungen) lassen sich durch ihre Relevanz in alltäglichen Situationen beurteilen.

Familiäre Häufungen von Tremor, MP und anderen neurologischen Erkrankungen sollten erfragt werden.

Ätiologische Hinweise auf symptomatische Entstehung des Parkinson Syndroms können durch die Frage nach Medikamenten, Drogen, Toxinen, Enzephalitis, Trauma, Hypoxie (Anästhesie, Epilepsie, Herzstillstand), vaskulären Risikofaktoren, Dynamik der Symptomprogredienz erhalten werden.

Wichtig sind anamnestische Angaben "atypischer" Symptome, die das Vorliegen eines idiopathisches Parkinson Syndrom unwahrscheinlich machen.

### **Klinisch-Neurologische Untersuchung**

Die Untersuchung der Hirnnerven zeigt gelegentlich Anosmie als Frühsymptom. Blepharospasmus und Blepharoclonus werden gelegentlich beobachtet, sind aber häufiger bei PSP. Eine supranukleäre Blickparese nach unten spricht ebenfalls für PSP. Eine systematische Untersuchung der Motorik demonstriert Rigor im Frühstadium v.a. in axialen Muskeln (Schulter, Hals). Überlagerter Tremor kann den Rigor aufbrechen (Zahnradphänomen).

Die Akinese äußert sich in progressiver Verlangsamung und Amplitudenverkleinerung bei rasch alternierenden Bewegungen von Fingern, Hand- oder Sprunggelenk. Das typische Gangbild ist oben beschrieben. Zur Demonstration posturaler Instabilität (nach Quinn) nimmt der Patient eine stabile Position ein und wird nach Vorwarnung ruckartig nach hinten gezogen. 3 Ausgleichsschritte bei Retropulsion werden als normal gewertet. Eine Schriftprobe ist hilfreich zur Dokumentation der Krankheitsprogredienz, ein Vermerk - erhoben im On, partielles On, Off - ist wesentlich.

Eine Mini Mental State Examination und eine Untersuchung der Depressivität (BDI) sollten vorgenommen werden.

Zur Abgrenzung von anderen Parkinson-Syndromen sollte auf zerebelläre, pyramidale, pseudobulbäre (Dysarthrie, Dysphagie), neurophonetische (Palilalie, Echolalie) Zeichen sowie auf Apraxie, kortikalen Sensibilitätsverlust (Graphästhesie, 2-Punkt Diskrimination) und für MP atypische Bewegungsstörungen (Dystonie, Stimulus-sensitiver Myoklonus, "Parkinson Syndrom der unteren Körperhälfte") geachtet werden.

### **Apomorphin Test**

Zur Durchführung des akuten Apomorphin-Test soll der Patient nüchtern sein. Als Prämedikation wird Motilium, 3 x 20 mg für drei Tage gegeben.

2 bis 5 mg Apomorphin Hydrochlorid werden s.c verabfolgt. Nach einer halben Stunde wird die motorische Untersuchung gemäß UPDRS durchgeführt. Eine Verbesserung von 20% oder mehr kann als prädiktiv für einen therapeutischen Erfolg chronischer L-Dopa Therapie gewertet werden. (pos. prädiktiver Wert 95%). Da der negative prädiktive Wert nur bei 63% liegt, kann aus einem negativen Testergebnis nicht auf eine ausbleibende L-Dopa Wirkung geschlossen werden.

### **Chronische L-Dopa Challenge**

Bei klinischem Verdacht auf MP ist die Initiierung einer L-Dopa Therapie auch aus diagnostischen Gründen sinnvoll.

Die Mehrzahl der Patienten mit MP erfahren eine signifikante Besserung nach einem Monat Therapie mit 300mg L-Dopa pro Tag.

Die verbleibenden Patienten verbessern sich im Laufe eines weiteren Monats mit einer Dosis von 600 - 750mg und nur sehr wenige benötigen eine Dosis von 1200 - 1500mg pro Tag. Mit sehr wenigen Ausnahmen ist eine klinische Verbesserung bei allen Patienten mit MP zu erwarten, vorausgesetzt, er/sie toleriert entsprechend hohe Dosen. Eine fehlende Verbesserung unter chronischer L-Dopa Therapie spricht nahezu immer gegen das Vorliegen eines MP.

Allerdings kann auch bei PSP-Patienten gelegentlich eine gewisse Verbesserung beobachtet werden und ca. 30% der MSA-Patienten sind im Verlauf der Erkrankung zumindest zeitweise responsiv.

### **Genetische Untersuchungen**

Bei familiären Häufungen ist die Durchführung einer Stammbaumanalyse zur Feststellung des eventuellen Vererbungsmusters, eines Gentests zur Dokumentation der Mutation und einer Beratung zur Familienplanung ratsam.

Eine genetische Untersuchung empfiehlt sich ferner bei Verdacht auf die Westphal Variante des M. Huntington.

Auch eine Spinozerebelläre Atrophie Typ 3 (SCA-3) kann gelegentlich Anlaß zur Verwechslung mit einem Parkinson Syndrom geben. Sie kann durch Nachweis einer expandierten Trinukleotid (CAG) Wiederholung diagnostiziert werden.

### **Morphologische Bildgebung**

Verfahren zur morphologischen Bildgebung sind im Rahmen der Diagnostik des MP bei typischer Klinik und gutem therapeutischen Ansprechen nicht nötig. Allenfalls sind sie zum Ausschluß anderer Ursachen des Parkinson Syndroms wertvoll. Im CT lassen sich Hydrocephalus, Raumforderungen, lakunäre Infarkte im Basalganglienbereich und Basalganglien-Kalzifikationen (Fahr Syndrom, Hypoparathyreoidismus) nachweisen.

Im MRT zeigen sich (u.U.) im fortgeschrittenen Stadium charakteristische Befunde bei MSA (Hypointense Areale im und hyperintenser lateraler Rand des Putamen (T2), Atrophie des Putamen und Atrophie von Pons und Kleinhirn bei MSA-C) und PSP (Atrophie des Mittelhirns).

### **Funktionelle Bildgebung**

Durch eine **SPECT** Untersuchung mit den Tracern [123I] FP-CIT und [123I] beta-CIT, hochspezifischen Liganden des Dopamintransporters der nigralen Neurone, läßt sich der Status präsynaptischer, striatal-dopaminergischer Nervenenden untersuchen und so indirekt das Ausmaß des Zellverlustes in der Substantia Nigra beurteilen. Die Sensitivität und Spezifität hat sich bei Patienten mit Parkinson Syndrom als sehr hoch erwiesen. Eine Abgrenzung zwischen MP, MSA und PSP ist allerdings nicht möglich. Mittels [123I] IBZM SPECT läßt sich der striatale, vorwiegend postsynaptische D2-

Rezeptorstatus darstellen. Diese Untersuchung liefert Hinweise zur Differentialdiagnose der Parkinson Syndrome.

**PET-Untersuchungen** zur Darstellung der präsynaptischen L-Dopa Aufnahme-Kapazität sind derzeit nur für wissenschaftliche Fragestellungen relevant. Erste Hinweise auf eine eventuelle Bedeutung der Transcraniellen Sonographie zur Diagnostik des MP sind derzeit als experimentell zu werten.

### **Autonome Testung**

Bei Verdacht auf MSA sind autonome Funktionstests ratsam. Der Schellong-Test kann die sympathiko-adrenerge Reaktion auf orthostatische Kreislaufbelastung erfassen.

Ein Schließmuskel EMG des M. sphincter ani ext. zeigt bei MSA in 60-80% d.F. Denervationszeichen infolge einer Degeneration des Onufschens Kerns im Sakralmark. Auch beim Parkinsonsyndrom und der PSP finden sich Störungen im Schließmuskel EMG. Im Einzelfall ist diese Untersuchung nicht hilfreich.

### **Ausschluß des M. Wilson**

Bei Beginn der Symptome vor dem 50. Lebensjahr sollte der Verdacht auf M. Wilson immer laborchemisch (Cu, Coeruloplasmin im Serum) und durch Spaltlampenuntersuchung (Kayser-Fleischer Ring) ausgeschlossen werden.



