

Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson beim älteren Patienten

C. Buhmann

Ambulanzzentrum – Bereich Neurologie und Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Zusammenfassung

Der Morbus Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen im Alter mit epidemiologisch bedingt steigender Prävalenz. Die Diagnosestellung ist in der Regel durch Anamnese und neurologischen Befund möglich. Gerade zu Beginn der Erkrankung ist es jedoch oft schwierig, ein symptomatisches und insbesondere ein atypisches Parkinson-Syndrom abzugrenzen. Klinische Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Parkinson-Syndrome zu kennen ist deshalb wichtig. Hilfreich in der Differentialdiagnostik sind klinische Tests und verschiedene bildgebende Verfahren. Die medikamentöse Therapie ist individuell unter Berücksichtigung des Alters, des Krankheitsstadiums sowie der Begleiterkrankungen des Patienten zu gestalten. In der Frühphase der Erkrankung ist therapeutisch typischerweise eine gleichmäßige Symptomkontrolle zu erreichen. Therapeutisches Ziel in diesem Stadium ist neben der nebenwirkungsarmen Reduktion der Beschwerden die Vermeidung medikamentös induzierter, mittel- oder langfristig auftretender unerwünschter Wirkungen. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die Therapie häufig komplex und insbesondere bei älteren Patienten durch medikamentöse und krankheitsbedingte Komplikationen erschwert. Neben der Minimierung motorischer Wirkungsschwankungen und medikamentös induzierter Nebenwirkungen ist im Krankheitsverlauf die Therapie einer begleitenden Depression, Demenz, Psychose, autonomen Funktionsstörung oder Schlafstörung eine schwierige therapeutische Herausforderung. Invasive therapeutische Verfahren wie die pumpengesteuerte subkutane oder gastroduodenale Applikation dopaminergischer Substanzen zur kontinuierlichen intrazerebralen Stimulation oder die Tiefe Hirnstimulation können für ausgewählte Patienten hilfreich und notwendig sein. Gerade in der Spätphase der Erkrankung sind Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie und psychosoziale Unterstützung ein effektiver und fester Bestandteil der Therapie.

Schlüsselwörter: M. Parkinson, Parkinson-Syndrom, Diagnostik, Therapie

Diagnostic and therapy in the elderly patient with Parkinson's disease

C. Buhmann

Abstract

In the elderly Parkinson's disease is one of the most frequent and epidemiologically based increasing prevalent neurodegenerative diseases. Diagnosis is based on medical history and neurological examination. Clinical differentiation of Parkinson's disease to atypical or symptomatic Parkinson's syndromes is often difficult especially at the beginning of the disease. Therefore it is important to be familiar with the different and sometimes subtle clinical features. Differential diagnosis can be facilitated by clinical tests and different imaging techniques. Therapy should be individually adjusted and consider age, severity of disease and concomitant health problems. In the early stage of disease typically motor symptoms can be controlled relative constantly all day long. Choice of medication at this time should include besides a well tolerated control of symptoms the aim to minimize the risk for developing motor and non-motor fluctuations in the disease course. In the late disease stage therapy is usually much more complex and especially in the elderly complicated by drug and disease related problems. At this time therapeutical challenges consist of not only reduction of motor fluctuations or drug related side effects but also of the adequate treatment of concomitant depression, dementia, psychosis, autonomic failure or sleep disturbance. Invasive therapeutical procedures like the subcutaneous or gastroduodenal application of dopaminergic substances for a continuous intracerebral dopaminergic stimulation or the deep brain stimulation (DBS) can be very helpful and necessary for selected patients. Physiotherapy, logopedia, occupational therapy and psychosocial support are effective and regulars of treatment especially in the late stage of disease.

Key words: Parkinson's disease, Parkinson's syndrome, diagnosis, therapy

Einleitung

Der Morbus Parkinson (syn. idiopathisches Parkinson-Syndrom) ist ganz überwiegend eine Alterserkrankung. In Deutschland leben schätzungsweise 200.000 Parkinson-Patienten, 60%–70% erkranken jenseits des 50. Lebensjahrs. Aufgrund der epidemiologischen Entwicklung in der Bundesrepublik Deutschland und dem Anstieg der Lebenserwartung wird sich die Prävalenz der Erkrankung bis 2030 in etwa verdoppeln. Es werden dann in den fünf bevölkerungsreichsten Nationen Westeuropas und den zehn bevölkerungsreichsten der Welt zwischen 8,7 und 9,3 Millionen Parkinson-Patienten jenseits des 50. Lebensjahr leben [15]. Hierdurch und durch neue, in der Regel teure Medikamente und invasive Behandlungsverfahren ist eine zunehmende ökonomische Belastung des Gesundheitssystems zu erwarten [42]. Im Durchschnitt erkranken die Patienten im Alter zwischen 55 und 65 Jahren. In Europa sind 1,8% der Menschen im Alter von 65 Jahren und älter an M. Parkinson erkrankt, im Alter zwischen 85 und 89 Jahren sind es bereits 2,6%, unabhängig vom Geschlecht [12].

Der M. Parkinson ist eine chronisch-progredient verlaufende neurodegenerative Systemerkrankung des zentralen, aber auch des peripheren und autonomen Nervensystems. Die Neurodegeneration beinhaltet die Bildung sog. Lewy-Körperchen, beginnt nach jetzigem Kenntnisstand im Hirnstamm und breitet sich nach kranial über das Mittelhirn und die Basalganglien bis nach kortikal aus [6]. Hauptmerkmal der Erkrankung ist der Untergang dopaminergener Zellen in der Substantia nigra des Mittelhirns, was zu einer komplexen Funktionsstörung innerhalb der Basalganglien führt. Beim Auftreten der ersten motorischen Defizite sind bereits etwa 70% der dopaminergen Nervenzellen in der Substantia nigra untergegangen, so dass von einem wahrscheinlich mehrjährigen präklinischen Krankheitsstadium auszugehen ist. Begleitend finden Zelluntergänge des serotonergen, adrenergen und cholinergen Systems statt, die eine wesentliche Rolle hinsichtlich nicht-motorischer Störungen bei der Erkrankung spielen. Ursächlich für die vermutlich multifaktoriell bedingte Erkrankung scheinen genetische und umweltbezogene Einflüsse zu sein [27, 37]. Oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion, Glutamatexzitotoxizität und Entzündungsprozesse sind wahrscheinlich auf zellulärer Ebene Faktoren für die Neurodegeneration.

Diagnostik

Hinsichtlich Prognose und Therapie ist es wichtig, den M. Parkinson als idiopathisches Parkinson-Syndrom von anderen Parkinson-Syndromen zu unterscheiden. Dies ist wegen der oft ähnlichen und überlappenden Symptome gerade zu Beginn der Erkrankung schwierig, was häufig verkannt wird (»wenn der Patient zur Tür hereinkommt, sehe ich doch, ob er einen M. Parkinson hat...«). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Fehldiagnoserate bei Allgemeinmedizinerinnen sowie Neurologen ohne Spezialisierung auf Bewegungsstörungen 20–35% beträgt [24,

25, 38]. Gerade im Alter ist die Prävalenz nicht-idiopathischer Parkinson-Syndrome wesentlich größer als die des M. Parkinson und wird mit 15% bei den 65–74-jährigen und 51% bei den über 84-jährigen angegeben [3]. Vom M. Parkinson abzugrenzen sind zum einen andere neurodegenerative, sog. atypische Parkinson-Syndrome. Hierzu zählen die Multisystematrophie-Typ Parkinson (MSA-P), die progressive supranukleäre Paralyse (PSP), das kortikobasale Syndrom (CBS) oder das Parkinson-Syndrom bei Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB). Zum anderen kann ein symptomatisches Parkinson-Syndrom wie die zerebrale Mikroangiopathie (SAE), der Normaldruckhydrozephalus (NPH) oder ein medikamentös, toxisch, entzündlich oder traumatisch bedingtes Parkinson-Syndrom vorliegen.

Grundlegend für die Diagnosestellung sind die detaillierte Anamnese und neurologische Untersuchung. Apparative Zusatzuntersuchungen sind differentialdiagnostisch hilfreich, oft sogar notwendig. Ein Parkinson-Syndrom liegt nach den UK Parkinson's disease Society Brain Bank Kriterien vor, sobald eine Bradykinese und mindestens ein weiteres klinisches Zeichen wie Rigor, 4–6 Hz-Ruhetremor oder eine posturale (Haltungs-)Instabilität vorliegen [20]. Um klinisch die Diagnose eines M. Parkinson stellen zu können, müssen mindestens drei weitere klinische Symptome (Zusatzkriterien) vorliegen (Tab. 1). Klinisch wird zwischen einem Tremordominanz-Typ, einem akinetisch-rigidem und einem Äquivalenz-Typ unterschieden. Der Schweregrad der Symptomatik kann anhand verschiedener Skalen eingeschätzt werden. Die modifizierte Einteilung nach Hoehn & Yahr [22] ist weit verbreitet und im Alltag

Klinische Zusatzkriterien für die Diagnose M. Parkinson

- Einseitiger Beginn
- Persistierende Asymmetrie
- Ruhetremor
- Progredienz der Symptome
- Gutes Ansprechen auf Levodopa
- Ansprechen auf Levodopa länger als 5 Jahre
- Klinischer Verlauf von mindestens 10 Jahren

Tab. 1: Klinische Zusatzkriterien (> 3) für die Diagnose M. Parkinson

Modifizierte Einteilung nach Hoehn & Yahr

Stadium 0°	keine Anzeichen der Erkrankung
Stadium 1°	einseitige Erkrankung
Stadium 1,5°	einseitige und axiale Beteiligung
Stadium 2°	beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung
Stadium 2,5°	leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zug-Test
Stadium 3°	leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig
Stadium 4°	starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen
Stadium 5°	ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig

Tab. 2: Modifizierte Einteilung nach Hoehn & Yahr

gut anwendbar (Tab. 2, Quelle: www.kompetenznetz-parkinson.de). Häufig manifestiert sich die Erkrankung zu Beginn nicht mit einer Bewegungsstörung, sondern es treten unspezifische Beschwerden wie Geruchsstörung, Leistungsminderung, Interessenverlust, Schwindel, Schlafstörung oder Obstipation auf. Etwa 40% der Patienten zeigen als Frühsymptom des M. Parkinson eine häufig ängstlich gefärbte Depression, die Hälfte davon bereits vor Auftreten der ersten motorischen Einschränkungen [11, 41]. Die ersten Bewegungseinschränkungen sind zudem oft unspezifische Muskel- oder Rückenschmerzen und werden bei klassischerweise unilateralem Beginn nicht selten als »Schulter-Arm-Syndrom« verkannt und (erfolglos) längere Zeit therapiert. Im Verlauf der Erkrankung kommt es dann zu den typischen motorischen Symptomen wie Akinese, Rigor, Tremor und posturale (Haltungs)-Instabilität (Tab. 3). Daneben treten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung regelhaft eine Vielzahl an nicht-motorischen Beeinträchtigungen auf, die die Lebensqualität häufig mehr beeinträchtigen als die Bewegungsstörung [35]. Für den M. Parkinson ist die deutliche dopaminerge Responsivität der Symptome zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung therapeutisch und diagnostisch kennzeichnend. Von großer Bedeutung ist, dass sich beim M. Parkinson die Qualität und Dauer des Effektes einer Einzeldosis Levodopa (L-Dopa) mit Fortschreiten der Erkrankung ändert. In der sog. »honey moon«-Phase am Anfang der Erkrankung

kann beispielsweise eine dreimal täglich verabreichte Gabe von L-Dopa eine über den Tag annähernd gleichmäßige Bewegung bewirken. Eine noch partiell intakte striatale dopaminerge Speicherfunktion bewirkt, dass die kurzzeitige Dopaminrezeptor-Stimulation über das nur eine geringe Plasmahalbwertszeit aufweisende, extern zugeführte L-Dopa in eine relativ gleichmäßige, andauernde Bewegung umgewandelt wird. Mit zunehmender Neurodegeneration bricht dieser Kompensationsmechanismus zusammen. Als Folge im Sinne einer Langzeitkomplikation durch diese pulsatile Rezeptorstimulation über die Dopamin-Vorstufe L-Dopa treten motorische Wirkungsschwankungen (Fluktuationen) auf. Diese können sich als Steifigkeit am Ende der Wirkung der Einzeldosis (End-of-Dose-Akinese), als zunehmend kürzere Medikamentenwirkung (Wearing-off- oder End-of-dose-Symptomatik), morgendliche Steifigkeit durch fehlende Medikamenteneinnahme nachts (Early-morning-Akinese), »Festkleben« am Boden (Freezing), plötzliche Akinese (On-off-Fluktuation), schmerzhaften »Muskelkrampf« (Off-Dystonie, häufig nachts den Fuß betreffend), unkontrollierte Überbewegung nach Einnahme einer einzelnen Medikamentendosis (Peak-dose-Dyskinesie) oder Überbewegung bei Über- oder Unterschreitung eines bestimmten Plasmawirkungsspiegels (biphasische Dyskinesie) äußern (Abb. 1). Auch nicht-motorische Symptome wie Stimmungsabfall, Schwitzen, Unruhe oder Angst können als Wearing-off auftreten. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nehmen auch die nicht-motorischen Störungen zu. Differenzierte neuropsychologische Untersuchungen zeigen bereits im Frühstadium der Erkrankung bei den meisten Patienten subklinische neuropsychologische Defizite. Im fortgeschrittenen Stadium liegt bei 25–40% der Patienten eine Demenz vor. Die kognitiven Defizite sind ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Halluzinationen und Psychosen. Diesen gehen häufig Alpträume und illusorische Verkennungen voraus, nach denen immer gefragt werden sollte. Induziert werden Halluzinationen einmal durch die Erkrankung selbst (endogener Faktor), bei kognitiven Störungen besonders aufgrund des cholinergen Defizits, zum anderen durch äußere Einflüsse (exogener Faktor), insbesondere durch Flüssigkeitsmangel, Infekte oder Anti-Parkinson-Medikamente, ganz besonders

Uncharakteristische Frühsymptome	Frühsymptome	Vollbild
- Leistungsminderung	- Verminderte Spontanmotorik	- Rigor
- Interessenverlust	- Beeinträchtigte Feinmotorik	- Bradykinese
- Depressive Verstimmung	- Gebeugte Armhaltung	- Tremor
- Muskel/Rückenschmerz	- Monotone Sprache	- Posturale Instabilität
- Schulter-Arm-Syndrom	- Depression	- Vegetative Symptome
- Schwindel	- Vegetative Symptome	- Psychiatrische Symptome
- Schlafstörungen	- Stressinduzierter Tremor	
- Obstipation		
- Libidoverlust		

Tab. 3: Symptome im Krankheitsverlauf beim M. Parkinson

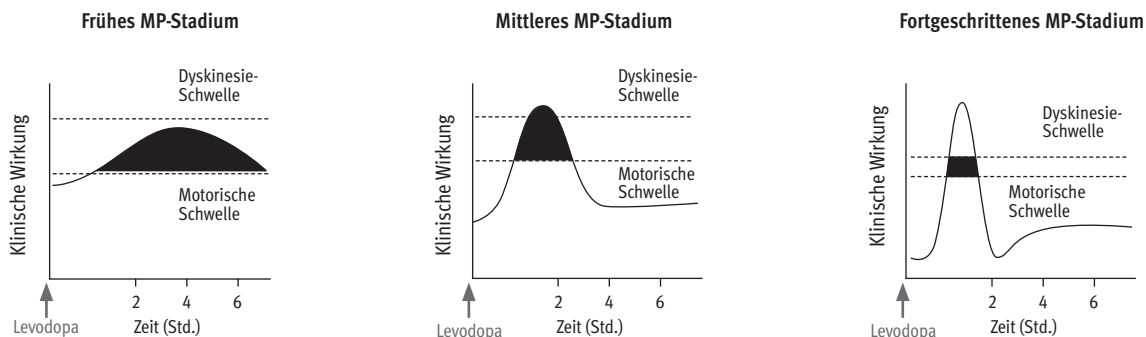


Abb. 1: Krankheitsstadium-bezogenes Ansprechen auf L-Dopa

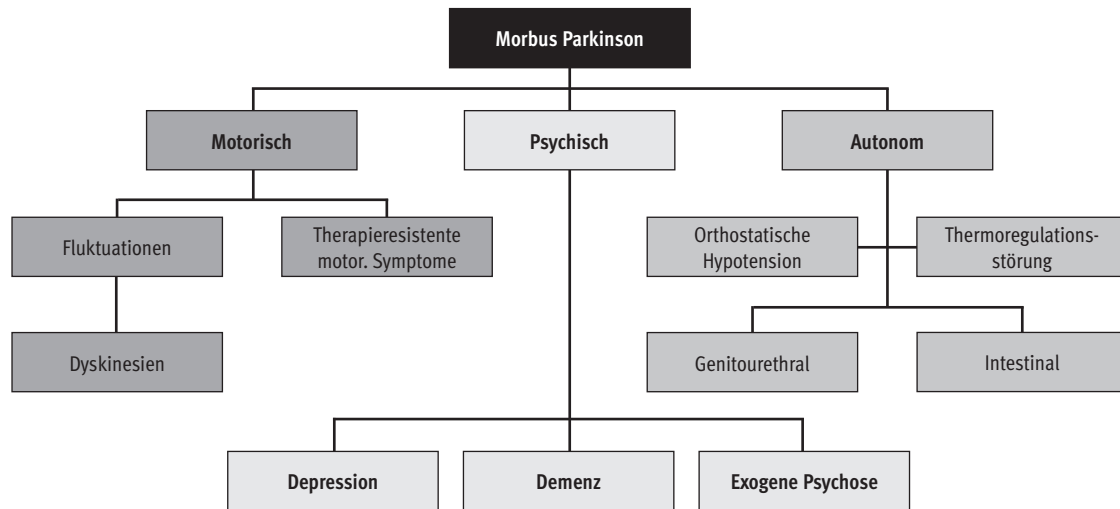


Abb. 2: Spätkomplikationen des M. Parkinson

durch Anticholinergika. Autonome Störungen äußern sich in gestörtem Wärmeempfinden, pathologischem Schwitzen, Seborrhoe, Blasendysfunktion, gastrointestinalen Störungen (Schluckstörungen, Obstipation) und Orthostase. Schlafstörungen sind bei bis zu 75% der Patienten krankheitsbedingt (motorisch, urologisch, vegetativ) und/oder medikamentös induziert vorhanden. Diese beinhalten Insomnie, Schlaffragmentation bei gestörtem Übergang der Schlafphasen, Schmerzen durch verminderte Drehfähigkeit im Bett, REM-Schlaf assoziierte Verhaltensstörungen mit motorischem Ausagieren von Träumen oder eine Restless-Legs-Symptomatik [9]. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Spätkomplikationen beim M. Parkinson.

Differentialdiagnose des Morbus Parkinson

Als »red flags« werden häufig Symptome bezeichnet, die gegen das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms sprechen und den Verdacht auf ein atypisches oder symptomatisches Parkinson-Syndrom lenken (Tab. 4, nach [23]). Im Wesentlichen gilt: Spricht der Patient initial auf L-Dopa nicht an, hat er kein idiopathisches Parkinson-Syndrom oder aber eine gastrointestinale Resorptionsstörung. Umgekehrt gibt es bei vielen atypischen und sogar auch bei symptomatischen Parkinson-Syndromen häufig zu Beginn eine gewisse Responsivität auf L-Dopa, die sich allerdings meistens im Krankheitsverlauf verliert. Die atypischen Parkinson-Syndrome treten ganz überwiegend im höheren Alter auf, so dass gerade bei der Behandlung von älteren Patienten die differentialdiagnostische Unterscheidung wichtig ist. Betroffene Patienten zeigen oft zusätzliche neurologische Symptome. Patienten mit MSA haben in 50% bereits früh im Verlauf ausgeprägte autonome Störungen wie Orthostase, Harninkontinenz oder Impotenz und es finden sich gehäuft Zeichen der Pyramidenbahnstörung oder Kleinhirnaffektion [21]. Hinweisend

auf eine MSA sind begleitende Symptome wie orofaziale Dystonie, Pisa-Syndrom, Antecollis, Dysarthrie, inspiratorisches Seufzen, marmorierte Hände/Füße, Raynaud's Phänomen, emotionale Instabilität oder fehlende psychische Nebenwirkungen unter L-Dopa [46, 47]. Es wird zwischen den Subtypen MSA-P mit vorwiegend Parkinson-Syndrom und MSA-C mit vorwiegend zerebellären Störungen unterschieden. Die Grenzen sind allerdings fließend. Oft besteht insbesondere zu Beginn eine moderate L-Dopa Responsivität. Die klinische Diagnose einer PSP ist wahrscheinlich, wenn ein progredientes Parkinson-Syndrom nach dem 40. Lebensjahr beginnt und entweder eine vertikale supranukleäre Blickparese oder eine Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und eine posturale Instabilität mit Stürzen oder Fallneigung im ersten Jahr auftreten. Sind Blickparese und frühe Instabilität vorhanden, ist die Diagnose klinisch

Symptome, die gegen das Vorliegen eines M. Parkinson sprechen

- rezidivierende Schlaganfälle mit schrittweiser Zunahme der Parkinsonsymptome
- wiederholte Schädel-Hirn-Traumata
- durchgemachte Enzephalitis
- Neuroleptische Behandlung zu Beginn der Erkrankung
- spontane Rückbildung der Parkinsonsymptome
- mehr als ein erkrankter Verwandter
- ausschließlich einseitige Symptome nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese oder zerebelläre Symptome
- frühe und schwere autonome Störungen
- frühe und schwere Demenz oder umschriebene neuropsychologische Defizite oder positives Babinski-Zeichen
- zerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrozephalus in der kranialen Bildgebung
- fehlendes Ansprechen auf Levodopa

Tab. 4: Symptome, die gegen das Vorliegen eines M. Parkinson sprechen

sicher. Die Diagnose PSP stützend sind symmetrische Akinese, axialer Rigor, ein Retrocollis, fehlendes Ansprechen auf L-Dopa oder bereits eine früh auftretende Dysphagie, Dysarthrie oder kognitive Störung [28]. Die eben beschriebene Symptomatik betrifft den häufigsten Phänotyp, liegt in gut der Hälfte der Fälle vor und wird als originäres Richardson Syndrom bezeichnet [50]. Klinisch schwer vom M. Parkinson zu trennen ist der PSP-P-Phänotyp mit asymmetrischem Beginn, Tremor, mäßiger Ansprechbarkeit auf L-Dopa und längerem Verlauf [48]. Selten liegt auch der nicht L-Dopa sensitive 3. Phänotyp PAGF mit reiner Akinese und Freezing beim Gehen oder Sprechen vor [49]. Für das kortikobasale Syndrom (CBS) sind bisher noch keine allgemein akzeptierten Diagnosekriterien definiert. Klinische Kernsymptome sind langsamer Beginn und progredienter Verlauf, kortikale Wahrnehmungsstörungen (Alien-limb-Phänomen, visueller/sensorischer Hemineglect, Apraxie, fokaler/asymmetrischer Myoklonus, Sprachapraxie) und die extrapyramidale Störung (fokaler/asymmetrischer Rigor, fokale/asymmetrische appendikuläre Dystonie), wobei kein nennenswertes Ansprechen auf L-Dopa vorliegt [5]. Die Demenz vom Lewy-Körper Typ (DLB) ist durch eine progressive kognitive Einbuße gekennzeichnet. Das Vorliegen von zwei der drei nachfolgend genannten Symptome – fluktuierende Bewusstseinslage, rezidivierende visuelle Halluzinationen oder spontane Parkinson-Symptomatik – machen die Diagnose wahrscheinlich. Unterstützende Kriterien für die DLB sind häufige Stürze, Synkopen, transienter Bewusstseinsverlust oder Empfindlichkeit auf Neuroleptika [31]. Die Akinese spricht häufig auf L-Dopa an. Die SAE oder der NPH äußern sich häufig als »lower body parkinsonism« mit kleinschrittiger Gangstörung bei meist gut erhaltener Beweglichkeit der oberen Extremitäten. Häufiges gemeinsames Merkmal beider Erkrankungen ist eine kognitive Einschränkung, der NPH verursacht außerdem regelhaft eine Blasenstörung. Nicht selten liegt ein pharmakogen induziertes Parkinson-Syndrom vor [29]. Gerade alte Menschen nehmen oft eine Vielzahl an Medikamenten ein, dabei oft Substanzen mit antidopaminergem Aktivität, zum Beispiel niederpotente Neuroleptika. Diese werden gerne bei Unruhe oder Schlafstörungen verabreicht und können ein Parkinson-Syndrom auslösen oder verstärken. Sulpirid, Calcium-Antagonisten oder Lithium sind andere, bei älteren Patienten häufig zu findende Medikamente, die ein Parkinson-Syndrom verursachen können.

Apparative Zusatzuntersuchungen zur Differentialdiagnose

»Bedside«-Tests

Der Riechtest (»sniffin' sticks«) ist bereits früh im Verlauf beim M. Parkinson pathologisch. Der Schellong-Test ist ein einfaches Verfahren, um eine orthostatische Insuffizienz bei der MSA nachzuweisen.

Kranielle Computer (CCT)- und Kernspintomographie (cMRT)

Beide Untersuchungen sind bei Patienten mit M. Parkinson unauffällig. Trotzdem sollte insbesondere jeder ältere

Patient mit einem Parkinson-Syndrom wenigstens einmal eine kraniale Bildgebung erhalten, um eine schwere SAE, einen NPH oder seltene Ursachen, wie einen frontalen Tumor als Ursache auszuschließen. Zeigen sich die ersten Parkinson-Symptome, sind CCT oder cMRT leider nur selten geeignet, ein atypisches Parkinson-Syndrom zu erkennen. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich bei einem Teil der MSA Patienten neben einer zerebellären Atrophie oder Veränderungen im Hirnstamm in etwa 70% eine Signalabschwächung am lateralen Putamenrand [40], die dann einen M. Parkinson ausschließt und mit einer Sicherheit von etwa 80% die Abgrenzung der MSA zur PSP erlaubt [10]. 60–80% der Patienten mit PSP zeigen eine Mittelhirnatrophie [39], wobei bei einem ap Durchmesser von <16 mm ein M. Parkinson ausgeschlossen ist und eine Sicherheit von über 90% bei der Abgrenzung der PSP gegen eine MSA besteht [10]. Patienten mit CBS können eine fokale/asymmetrische Hirnatrophie im parieto-frontalen Cortex aufweisen.

Hirnparenchymsonographie der Substantia nigra

Diese Untersuchung wird wegen ihrer Ungefährlichkeit und bei Anwendung durch einen erfahrenen Untersucher guten Aussagekraft in spezialisierten Parkinson Zentren zunehmend in der Routine eingesetzt. Studien weisen darauf hin, dass eine erhöhte Echogenität der Substantia nigra (SN) selbst bei klinisch asymptomatischen Personen eine funktionelle Störung des nigrostriatalen Systems anzeigt [4] und möglicherweise ein Marker für eine präklinische Diagnose einer nigrostriatalen dopaminergen Störung ist [43]. Findet sich beidseitig eine moderat ($>0,20 \text{ cm}^2$) oder deutlich ($>0,25 \text{ cm}^2$) erhöhte Echogenität, ist nach Walter et al. die Sensitivität und Spezifität nahezu 100%, einen Patienten mit M. Parkinson gegen eine Person ohne Parkinson-Syndrom abzugrenzen. Eine nur unilaterale Hyperechogenität lässt hiernach keine sichere Differenzierung in dieser Fragestellung zu [45]. Die SN von Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen ist in der Regel nicht vermehrt echoreich. In einer ersten Arbeit wird die Sensitivität der SN Hyperechogenität zur Abgrenzung des idiopathischen vom atypischem Parkinson-Syndrom mit 96%, die Spezifität mit 91% angegeben. Nach dieser Studie kann eine ausgeprägte Hyperechogenität ($>0,25 \text{ cm}^2$) das idiopathische gegen das atypische Parkinson-Syndrom mit hoher Sicherheit abgrenzen [44].

Single Positronen Emissions Computertomographie (SPECT)

Das Dopamintransporter-SPECT (FP-CIT-SPECT) weist mit einer Sensitivität von 93–100% ein dopaminerges Defizit bei unsicherem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom nach [8, 34]. Es ist in Deutschland als DaTSCAN® zugelassen zur Abgrenzung eines Parkinson bedingten Tremors (Sensitivität für klinische Diagnose 97%) gegen einen essentiellen Tremor (Spezifität für klinische Diagnose 100%) [2]. Weiterhin besteht die Zulassung zur Differenzierung zwischen einer Demenz vom Lewy-Körper-Typ mit oder ohne Parkinson-Symptomatik und der Alzheimer-

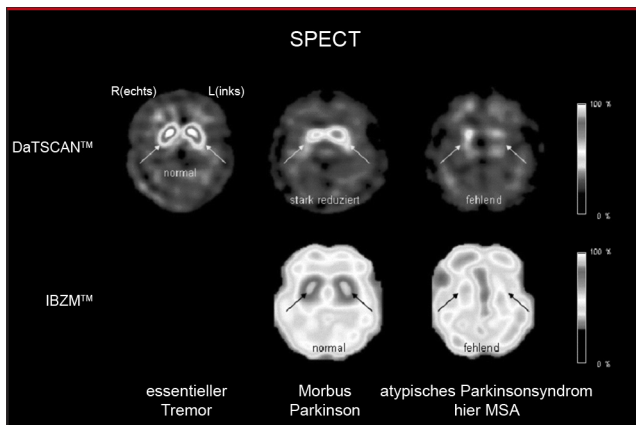


Abb. 3: Single Positronen Emissions Computertomographie (SPECT) zur Differentialdiagnostik bei Parkinson-Syndromen

Demenz. Hier besteht eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 100 % in der Abgrenzung der Lewy-Körper- zur Alzheimer-Demenz [30]. Bei medikamentös oder psychogen bedingtem Parkinson-Syndrom ist der Befund unauffällig.

Die postsynaptische Darstellung der striatalen Dopaminrezeptoren mittels IBZM-SPECT ist in der Routine von begrenztem Wert [7]. Ein Normalbefund spricht für den M. Parkinson und ein pathologischer Befund für eine MSA, PSP oder CBD (Synopsis der Befunde siehe Abb. 3). Im Gegensatz zum FP-CIT-SPECT ist für das IBZM-SPECT ein von der Halbwertszeit des Medikaments abhängiges Absetzen des Dopaminergikums notwendig und die Sensitivität für die Erfassung einer MSA mit 54–63 % [1, 34] oder einer PSP mit 63–75 % [1, 34] gering.

Therapie

Generelle Prinzipien

Die Betreuung und Behandlung von Parkinson Patienten beinhaltet zwei wesentliche Aspekte: Zum einen die korrekte Diagnosestellung, zum anderen die individuell auf den Patienten zugeschnittene Therapie, die aufgrund des progredienten Verlaufes der Erkrankung einen über die Zeit dynamischen Charakter aufweist und neben den motorischen- auch die nicht-motorischen Symptome berücksichtigen muss. Die Behandlung des M. Parkinson ist alters- und Krankheitsstadien adaptiert. Während sich bei jüngeren Patienten die Auswahl der Medikation neben der symptomatischen Wirkung ganz besonders auch an potenziell neuroprotektiven, insbesondere aber hinsichtlich der Entwicklung von motorischen Spät komplikationen prophylaktischen Gesichtspunkten orientiert, spielen im Alter bei der Auswahl der Medikamente insbesondere Begleiterkrankungen, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Verträglichkeitsprobleme eine Rolle. Letztere sind regelhaft bedingt durch begleitend bestehende nicht motorische Funktionsstörungen, insbesondere kognitive und

Dopaminagonist	Applikation	HWZ [h]	5-HT _{2B} Affinität	Elimination
<i>Non-Ergot-Derivat</i>				
Pramipexol	per os	8–12	Nein	Niere
Ropinirol	per os	6	Nein	Niere
Piribedil	per os	21	Nein	Niere
Rotigotin	transdermal	5–7	Nein	Niere/Leber
Apomorphin	subkutan	0,3–0,5		
<i>Ergot-Derivat</i>				
Bromocriptin	per os	3–6	Ja	Leber
Cabergolin	per os	65–68	Ja	Leber
α-Dihydroergocryptin	per os	12–16	?	Leber
Lisurid	per os, i.v.	2–3	Nein	Leber/Niere
Pergolid	per os	7–16	Ja	Leber/Niere

Tab. 5: Dopaminagonisten

autonome Probleme. Therapeutische Leitlinien wie die der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [14] (<http://www.dgn.org>) erleichtern die Behandlung. Sie können jedoch kein standardisiertes Therapiekonzept vorgeben, da die Therapie immer individuell zu gestalten ist. In den Leitlinien markiert ein Alter von 70 Jahren die Grenze zwischen »jungen« und »alten« Patienten. Diese Grenze ist als biologisches, nicht als numerisches Alter zu verstehen. Als medikamentöse Substanzen stehen L-Dopa, entweder mit dem Decarboxylase-Hemmer Benserazid oder Carbidopa in einer Tablette kombiniert, verschiedene Dopaminagonisten (Tab. 5), den enzymatischen Abbau des körpereigenen Dopamins vermindernde MAO-B (Selegelin, Rasagilin) oder COMT-Hemmer (Entacapon, Tolcapon), Anticholinergika (Trihexyphenidyl, Metixen, Biperiden, Bornaprin), NMDA-Antagonisten (Amantadinhydrochlorid, Amantadinsulfat) oder Mischsubstanzen (Budipin) zur Verfügung. Ein grundsätzliches Therapiekonzept ist die kontinuierliche dopaminerge Stimulation. Neben der symptomatischen Wirksamkeit in der Frühphase der Erkrankung gilt diese im Frühstadium als prophylaktisch hinsichtlich der Entwicklung motorischer und nicht-motorischer Fluktuationen sowie Dyskinesien und kann im fortgeschrittenen Stadium eingetretene Wirkungsschwankungen reduzieren. L-Dopa ist nach wie vor das wirksamste Medikament und insbesondere bei alten Patienten wegen der guten Verträglichkeit Mittel der Wahl. Es verursacht aber durch die pulsatile dopaminerge Stimulation oft bereits nach wenigen Jahren Wirkungsfluktuationen. Deshalb sollte L-Dopa bei »jungen« Patienten nicht als »first-line« Therapie eingesetzt werden. Der Patient muss aufgeklärt werden, dass L-Dopa wegen Interferenzen mit proteinreicher Nahrung bei der Aufnahme aus dem Darm entweder mindestens ½ Std. vor oder 1½ Std. nach dem Essen eingenommen werden sollte. Dopaminagonisten erfüllen wegen der längeren HWZ und der direkten postsynaptischen striatalen Rezeptorstimulation sehr viel besser das Konzept der kontinuierlichen dopaminergen Stimulation und

induzieren nachweislich weniger motorische Fluktuationen als L-Dopa. Allerdings ist die Verträglichkeit insbesondere bei älteren Patienten schlechter als für L-Dopa. Die Verzögerung der Krankheitsprogression (Neuroprotektion) bleibt ein bisher nicht erreichtes therapeutisches Ziel. Nach aktueller Datenlage könnten Rasagilin, möglicherweise auch Pramipexol sowie Ropinirol und mit weniger Evidenz auch das Amantadin und Selegilin neuroprotektive Eigenschaften aufweisen. Der Beweis hierfür steht aus.

Therapie im Frühstadium

Eine Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer oder Amantadin bzw. deren Kombination kann bei geringer Symptomatik anfangs ausreichend sein. Ansonsten ist für Patienten ohne relevante kognitive Störungen oder Multimorbidität bzw. für »junge« (biologisch <70 Jahre) Patienten ein Dopaminagonist (DA) zu empfehlen, entweder in Monotherapie oder in Kombination mit einem MAO-B-Hemmer und/oder Amantadin. Dopaminagonisten unterscheiden sich chemisch in Ergot- und Non-Ergot Derivate. Non-Ergot Derivate sind in der Therapie zu bevorzugen, da unter den Ergot-Derivaten Pergolid und Cabergolin eine erhöhte Rate an Herzklappenfibrosen beschrieben ist. Die Fibroseneigung könnte allerdings mehr mit einem 5-HT_{2B}-Rezeptor Agonismus als mit dem Ergot-Status zusammen hängen (Übersicht in [16]). Erhält der Patient ein Ergot-Derivat, ist vor und unter Therapie jährlich eine Echokardiographie anzuraten. Führt eine ausreichend hoch dosierte DA Therapie, auch ggf. nach DA Wechsel, nicht zu einer zufriedenstellenden Symptomreduktion oder zu Verträglichkeitsproblemen, ist die Hinzunahme von L-Dopa sinnvoll. Ob dieses bereits initial in Form der kombinierten COMT-Hemmung geschehen sollte, um Fluktuationen hinauszuschieben, ist momentan noch Gegenstand einer klinischen Studie.

Der kognitiv eingeschränkte oder multimorbide, d.h. der biologisch »alte« Patient (>70 Jahre) sollte initial aufgrund der besseren Verträglichkeit L-Dopa als Monotherapie erhalten. Die Therapie kann ggf. um einen COMT-Hemmer erweitert werden. Wenn ein DA im Verlauf dazu kommt, muss dieser vorsichtiger und niedriger dosiert werden. Unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit, Schwindel oder gastrointestinale Beschwerden und insbesondere bei kognitiv eingeschränkten Patienten Halluzinationen sind häufig. Problematisch kann die Tremorbehandlung sein. Junge Patienten sollten initial auch einen DA erhalten, wobei hier die beste Datenlage für Pramipexol besteht. Anticholinergika sind jedoch häufig effektiver antitremorös wirksam als Dopaminergika und für jüngere Patienten ohne kognitive Probleme oder obstruktive Blasenentleerungsstörung häufig hilfreich. Unter Einhaltung besonderer Überwachungsvorschriften (QTc Zeit-Überwachung im EKG und Kontrolle der Elektrolyte) ist als Eskalation in der Therapie die anticholinerg, antiglutamaterg und antiserotonerg wirksame Mischsubstanz Budipin effektiv einsetzbar. Ältere Patienten sollten keine Anticholinergika erhalten, da diese

häufig kognitive Störungen verursachen oder akzentuieren und Halluzinationen auslösen. Bei therapieresistentem Tremor ist die tiefe Hirnstimulation zu überlegen.

Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit motorischen und nicht-motorischen Fluktuationen

Grundsätzlich wird beim »alten« Patienten wiederum eine L-Dopa zentrierte Medikation gewählt. Wearing-off-Phänomene wie die End-of-dose-Akinese können neben Erhöhung der Einzeldosis des dopaminergen Medikaments und/oder der Frequenz der L-Dopa Einnahme insbesondere durch den nur peripher wirksamen COMT-Hemmer Entacapon verbessert werden. Bei unzureichendem Effekt kann der auch zentral wirksame COMT-Hemmer Tolcapon eingesetzt werden. Wegen potentieller Lebertoxizität müssen hierbei die Transaminasen regelmäßig überwacht werden. Wenn bei Dyskinesien eine Dosisreduktion dopaminergere Medikamente wegen Verstärkung der Akinese nicht möglich ist, ist Amantadin Mittel der Wahl. Retardiertes L-Dopa vor dem Schlafengehen mindert Akinesien in der ersten Nachthälfte. Frühmorgendliche Akinesien können durch den Einsatz lang wirksamer DA behandelt werden. Ältere Patienten mit DA-Unverträglichkeit sollten lösliches L-Dopa 20–30 min vor dem Aufstehen einnehmen. Dies kann auch nachts für den Toilettengang oder zur Behandlung schmerzhafter Akinesien notwendig sein. Die Behandlung des fortgeschrittenen M. Parkinson ist häufig eine Kombinationsbehandlung aus L-Dopa mit COMT- und ggf. MAO-B-Hemmung, DA und Amantadin. Die Therapie in diesem Stadium ist komplex und setzt spezifische Fachkenntnisse voraus. Medikamenteninteraktionen sind häufig. Bei unzureichender Symptomkontrolle durch orale Medikation sind möglichst in einem spezialisierten Zentrum die Indikation für invasive Verfahren wie die subkutane Apomorphin- oder die duodenale L-Dopa-Applikation (Duodopa®) bzw. die Tiefe Hirnstimulation (THS) zu klären. Apomorphin als Bolus-Applikation mittels »PEN« kann die orale Medikation auch bei älteren Patienten mit gelegentlich plötzlichen Off-Symptomen sinnvoll ergänzen. Als kontinuierliche subkutane Pumpenapplikation ist es weniger invasiv als die über eine perkutane endoskopische Gastrostomie duodenal applizierte Duodopa-Gabe. Letztgenannte Therapie erfüllt die Forderung nach kontinuierlicher dopaminergere Stimulation zwar am besten, kommt aber wegen der sehr hohen Kosten, der noch häufigen technischen Probleme und dem insbesondere bei älteren Patienten hohem Pflegeaufwand nur für wenige Patienten in Frage. Die THS verbessert bei schweren motorischen Fluktuationen oder therapieresistentem Tremor im Vergleich zur medikamentösen Behandlung die Lebensqualität deutlich [13]. Die THS ist allerdings bei älteren Patienten nur dann zu erwägen, wenn eine gute L-Dopa Responsivität der Zielsymptome (Ausnahme Tremor) und keine nennenswerten kognitiven Defizite oder relevante Begleiterkrankungen vorliegen. Mit steigendem Alter erhöht sich das OP Risiko. Relevante axiale Symptome wie Dysarthrie und Haltungsinstabilität sind im

Krankheitsverlauf und Alter bei Parkinson Patienten häufig und durch eine THS nicht zu verbessern.

Therapie nicht-motorischer Symptome

Die Inzidenz nicht-motorischer Symptome nimmt im Alter, mit zunehmender Krankheitsdauer und bei Begleiterkrankungen zu. Insbesondere ältere Patienten sind deshalb betroffen und hierdurch oft stark beeinträchtigt. Medikamentöse Interaktionen bei multipler Begleitmedikation, mangelnde Flüssigkeitszufuhr oder Harnwegsinfekte sind häufig ursächlich für eine akute Verwirrtheit. Basale Therapie ist dann eine Antibiose und Volumenzufuhr. Ggf. müssen potentiell auslösende Antiparkinson-Medikamente reduziert oder ausschleichend abgesetzt werden. In absteigender Potenz sind dies Anticholinergika, MAO-B-Hemmer, Amantadin, Budipin, DA und COMT-Hemmer. Da kognitiv eingeschränkte Patienten besonders hinsichtlich einer Psychose gefährdet sind, sollte jeder Patient mit illusorischen Verkennungen oder Halluzinationen orientierend kognitiv getestet werden, z. B. mittels des PANDA, DEMTECT, MMSE oder Uhrentests, und bei auffälligem Befund mit dem Acetyl-Cholinesterase(ChE)-Hemmer Rivastigmin behandelt werden. Dieser ist als einziger ChE-Hemmer in der EU zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei M. Parkinson [19] zugelassen und bessert neben der Kognition meistens auch die Halluzination, so dass oft auf ein Neuroleptikum verzichtet werden kann. Ist ein Neuroleptikum bei persistierender Psychose notwendig, kommen die beiden Atypika Quetiapin und Clozapin zur Anwendung, wobei lediglich für Clozapin die Wirksamkeit in einer kontrollierten Studie belegt ist [33]. Andere atypische oder typische Neuroleptika sollten wegen potenzieller Verschlechterung der Parkinson Symptomatik nicht angewendet werden. Eine Depression bessert sich häufig bereits durch Optimierung der Antiparkinson-Medikation. Als Antidepressiva sind ansonsten wegen fehlender anticholinergischer Wirkungen in erster Linie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) zu empfehlen, die allerdings nicht mit einem MAO-B-Hemmer kombiniert werden sollten. Regelmäßig besteht bei älteren Parkinson Patienten krankheits- und medikamentös bedingt eine orthostatische Hypotension mit Schwindel und Benommenheit. Therapeutisch ist vorrangig eine Erhöhung der Flüssigkeits- und Salzzufuhr zu empfehlen, darüber hinaus können Stützstrümpfe, häufigere und kleinere Mahlzeiten und ggf. die Gabe von Midodrin oder Fludrocortison hilfreich sein. Domperidon kann gastrointestinale Störungen bessern, Metoclopramid ist wegen der zentralen antidopaminergen Wirkung kontraindiziert. Ein häufiges Problem ist eine Hypersalivation als Folge des hypokinetisch gestörten reflektorischen Schluckaktes. Therapeutisch sind deshalb eine Optimierung der dopaminergen Therapie sowie Schlucktraining sinnvoll. Die lokale Applikation von Botulinumtoxin A in die Speicheldrüse ist bei ausgeprägter Symptomatik ein effektives und nebenwirkungsarmes Mittel. Anticholinergika sind ebenfalls wirksam, sollten aber

aufgrund der häufigen Verschlechterung der Kognition und Induktion von Halluzinationen bei älteren Patienten nicht angewendet werden. Eine Rationale für den Einsatz der Physiotherapie ist die nachweisliche Verbesserung von Kraft, Beweglichkeit, Gang [32] und Haltungsstabilität und damit die Vermeidung von Stürzen [26]. Über die verbesserte Motorik wird die Lebensqualität erhöht [18]. Methode, Behandlungsfrequenz und Dauer sind individuell auf den Patienten abzustimmen. Die Lee-Silverman-Voice-Therapie (LSVT) bessert neben der Dysarthro- und Hypophonie [36] auch den gestörten Schluckakt [17].

Literatur

1. Arnold G, Tatsch K, Oertel WH et al.: Clinical progressive supranuclear palsy: differential diagnosis by and MRI. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42:111-118
2. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG et al.: Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000; 15(3):503-510
3. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM et al.: Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334(2):71-76
4. Berg D, Becker G, Zeiler B et al.: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53(5):1026-1031
5. Boeve BF, Lang AE, Litvan I: Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 Suppl 5:15-19
6. Braak H, Braak E: Pathoanatomy of Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2000; 247:3-10
7. Buck A, Westera G, Sutter M et al.: Iodine-123-IBF SPECT evaluation of extrapyramidal diseases. *J Nucl Med* 1995; 36(7):1196-1200
8. Catafau AM, Tolosa E: Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord* 2004; 19(10):1175-1182
9. Comella CL: Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3(2):173-180
10. Csoti I, Warmuth-Metz M, Solymosi L et al.: Differentiation of atypical Parkinson syndrome and delineation from idiopathic Parkinson syndrome with routine magnetic resonance tomography. *Nervenarzt* 2004; 75(2):128-134
11. Cummings JL: Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149(4):443-454
12. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K et al.: Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5):21-23
13. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al.: A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9):896-908
14. Diener, HC et al. (Hrsg.): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Georg Thieme Verlag 2005; 48-71
15. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP et al.: Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68(5):384-386
16. Eggert, K, Odin, P, Gasser, T et al.: Deutsches Ärzteblatt. Ausgabe 1-2 102, A-30/B-22/C-20. 10-1-2005
17. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA et al.: Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(1):31-36
18. Ellis T, de Goede CJ, Feldman RG et al.: Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(4):626-632
19. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2509-2518

20. Gibb WRG, Lees AJ: The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1988; 51:745-752
21. Gilman S, Low PA, Quinn N et al.: Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(2-3):189-192
22. Hoehn MM, Yahr MD: Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967; 17:427-442
23. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3):181-184
24. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et al.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [see comments]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3):181-184
25. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP et al.: The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol* 2000; 57(3):369-372
26. Jobges M, Heuschkel G, Pretzel C et al.: Repetitive training of compensatory steps: a therapeutic approach for postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12):1682-1687
27. Langston JW: Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease: progress in resolving an age-old debate. *Ann Neurol* 1998; 44(3 Suppl 1):45-52
28. Litvan I: Progressive Supranuclear Palsy. In: *Atypical Parkinsonian Disorders – Clinical and Research Aspects* (ed. Litvan I). Human Press 2005, ISBN 1-588-29-331-9: 287-308
29. Marti-Masso JF, Poza JJ, Lopez D: Drugs inducing or aggravating parkinsonism: a review. *Therapie* 1996; 51(5):568-577
30. McKeith I, O'Brien J, Walker Z et al.: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6(4):305-313
31. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47(5):1113-1124
32. Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L et al.: Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(2):134-140
33. Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(10):757-763
34. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S et al.: Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005; 112(5):677-692
35. Przuntek H, Muller T, Riederer P: Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm* 2004; 111(2):201-216
36. Ramig LO, Sapir S, Fox C et al.: Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls. *Mov Disord* 2001; 16(1):79-83.
37. Schapira AH: Pathogenesis of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6(1):15-36
38. Schrag A, Ben Shlomo Y, Quinn N: How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(5):529-534
39. Schrag A, Good CD, Miszkiel K et al.: Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54(3):697-702
40. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C et al.: Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1):65-71
41. Schuurman AG, van den AM, Ensink KT et al.: Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58(10):1501-1504
42. Sen K, Bonita R: Global health status: two steps forward, one step back. *Lancet* 2000; 356(9229):577-582
43. Walter U, Klein C, Hilker R et al.: Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19(12):1445-1449
44. Walter U, Niehaus L, Probst T et al.: Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60(1):74-77
45. Walter U, Wittstock M, Benecke R et al.: Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109(2):191-196
46. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Hughes A et al.: What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(4):434-440
47. Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M et al.: Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 6:34-42
48. Williams DR, de Silva R, Paviour DC et al.: Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128(Pt 6):1247-1258
49. Williams DR, Holton JL, Strand K et al.: Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22(15):2235-2241
50. Williams DR, Lees AJ, Wherrett JR et al.: J. Clifford Richardson and 50 years of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2008; 70(7):566-573

Interessenvermerk:

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Carsten Buhmann
 Ambulanzzentrum – Bereich Neurologie
 und Neurologische Klinik und Poliklinik
 Universitätsklinikum Eppendorf
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg
 E-Mail: buhmann@uke.uni-hamburg.de