

3 Sekundäre Parkinson-Syndrome

Heike Stockner, Philipp Mahlkecht, Werner Poewe

3.1 Einleitung

Sekundäre Parkinson-Syndrome können ähnliche klinische Symptomkonstellationen wie die idiopathischen Parkinson-Syndrome (IPS) aufweisen, sodass besonders zu Beginn der Erkrankung die Differenzialdiagnose schwierig sein kann. Ursächlich sind Störungen der nigrostriatalen dopaminergen Transmission oder nachgeschalteter Stationen der striatopallidothalamokortikalen Regelkreise.

Zusatzinfo



Klassifikation der wichtigsten Ätiologien für sekundäre Parkinson-Syndrome:

- medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom
- vaskuläres Parkinson-Syndrom
- toxische Parkinson-Syndrome:
 - Manganismus (chronische Exposition)
 - Kohlenmonoxidvergiftung
 - Zyanidvergiftung
 - Methanolvergiftung
- infektiöse, postinfektiöse und autoimmunvermittelte Parkinson-Syndrome
- Parkinson-Syndrome bei Tumoren des Zentralnervensystems
- Parkinson-Syndrome nach Schädel-Hirn-Trauma
- Parkinson-artige Gangstörung bei Normaldruckhydrozephalus

Zahlenmäßig spielen die medikamentös induzierten Parkinson-Syndrome die größte Rolle, aber auch vaskuläre, toxische, traumatische, entzündliche oder autoimmune Ursachen sind Teil des differenzialdiagnostischen Spektrums. In einer rezenten populationsbasierten epidemiologischen Studie in der Schweiz machten medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome 43,4% der nicht degenerativen Parkinson-Syndrome aus, gefolgt von den vaskulären Parkinson-Syndromen mit 37%, Pseudo-Parkinson-Syndromen bei Normaldruckhydrozephalus mit 5% und Parkinson-Symptomen in Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen oder funktionellem Parkinson-Syndrom mit 3,8% [902].

3.2 Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom

3.2.1 Epidemiologie

Es liegen nur wenige populationsbasierte epidemiologische Untersuchungen zur Häufigkeit von medikamenteninduzierten Parkinson-Syndromen vor. In einer populati-

onsbasierten Stichprobe von über 50-Jährigen fand sich eine Prävalenz von 1,7%, entsprechend $\frac{1}{5}$ der insgesamt in dieser Population diagnostizierten Parkinson-Syndrome [978]. Ähnliche Zahlen mit bis zu 20% medikamentös bedingter Fälle wurden aus krankenhausbasierten Stichproben von Patienten mit Parkinson-Syndromen berichtet [885].

In einer nordamerikanischen populationsbasierten Studie hatten 11,9% der Patienten, bei denen innerhalb der Zeitspanne von 1976–2005 ein Parkinson-Syndrom diagnostiziert wurde, ein medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom [960]. Die mittlere jährliche Inzidenz für ein medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom wurde mit 3,3:100 000 Einwohner und Jahr errechnet und stieg mit höherem Lebensalter an. Insgesamt nahm die Inzidenzrate über den 30-Jahres-Zeitraum dieser Studie deutlich ab, möglicherweise als Folge des zunehmenden Einsatzes atypischer Neuroleptika. Die Vermutung einer abnehmenden Häufigkeit von medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen wird allerdings kontrovers diskutiert [903].

In einer rezenten populationsbasierten Untersuchung bei über 75-jährigen brasilianischen Bürgern mit einem Parkinson-Syndrom betrug die Prävalenz für ein medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom ebenfalls 12,3% [971].

Ältere Patienten haben ein höheres Risiko für die Entwicklung eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms als jüngere Patienten und Frauen scheinen häufiger betroffen als Männer [960]. Eine genetische Prädisposition wird ebenfalls postuliert [916].

3.2.2 Ätiopathogenese

Der zentrale Pathomechanismus medikamenteninduzierter Parkinson-Syndrome besteht in einer antagonistischen Wirkung auf die nigrostriatale dopaminerge Transmission (► Tab. 3.1). Klassische Neuroleptika, aber auch Vertreter aus der Gruppe der sog. atypischen Neuroleptika wie Sulpirid, Olanzapin, Risperidon oder Aripiprazol, haben antagonistische Effekte auf striatale D₂-Rezeptoren – ebenso wie dopaminantagonistische Antiemetika oder Kalziumantagonisten wie Flunarizin und Cinarizin. Tetrabenazin oder Reserpin haben eine präsynaptische antidopaminerge Wirkung durch Entleerung der präsynaptischen vesikulären Dopaminspeicher. Bei anderen potenziell Parkinson-induzierenden Medikamenten ist die Pathophysiologie nicht genau bekannt und sie führen auch deutlich seltener zu dieser Komplikation.

Meldungen einer medikamentösen Induktion oder Verschlechterung eines Parkinson-Syndroms machten 0,7% der Nebenwirkungsmeldungen an ein französisches Zen-

Tab. 3.1 Medikamente, die ein Parkinson-Syndrom verursachen können.

Auslöser	Beispiele	Mechanismus
Häufige Auslöser		
Antipsychotika	<ul style="list-style-type: none"> • klassische Antipsychotika: Phenothiazine, Butyrophenone (z. B. Haloperidol) • atypische Antipsychotika: z. B. Olanzapin, Risperidon, Aripiprazol, Sulpirid 	Dopaminrezeptorantagonismus
Antipsychotika	Tetrabenazin, Reserpin	Entleerung der präsynaptischen Dopaminspeicher
Antiemetika	z. B. Metoclopramid, Prochlorperazin, Triflupromazinhydrochlorid	Dopaminrezeptorantagonismus
Kalziumantagonisten	z. B. Flunarizin, Cinnarizin, Verapamil	indirekt antidopaminerg durch Hemmung des Kalziumflusses in postsynaptischen striatalen Neuronen
Seltene Auslöser		
Antidepressiva	serotonerge bzw. adrenerge Wiederaufnahmehemmer, Antimuskarinika	Mechanismus unbekannt
Lithium	–	Mechanismus unbekannt
Antiepileptika	insbesondere Valproat, seltener Carbamazepin und Lamotrigin	Mechanismus unbekannt
Immunsuppressiva	einzelne Fallberichte bei Ciclosporin, Tacrolimus	Mechanismus unbekannt
Antiarrhythmika	einzelne Fallberichte bei Amiodaron	Mechanismus unbekannt

trum für Arzneimittelsicherheit über einen Zeitraum von 17 Jahren aus. Dopaminantagonisten waren mit 49 % die am häufigsten auslösenden Medikamente, gefolgt von Antidepressiva mit 8%, (zumeist SSRI, seltener serotonerge bzw. adrenerge Wiederaufnahmehemmer), gefolgt von Kalziumkanalblockern mit 5 % [882].

3.2.3 Klinik

Medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome sind klinisch nicht leicht von einer Parkinson-Krankheit zu unterscheiden. Allerdings gibt es einige Besonderheiten, die für die Differenzialdiagnose hilfreich sein können. So ist der klassische asymmetrische Ruhetremor beim medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom insgesamt seltener als bei der Parkinson-Krankheit [913]. Charakteristisch für ein durch Neuroleptika induziertes Parkinson-Syndrom ist ein im Mund-, Kiefer- und Kinnbereich auftretender Tremor (sog. Rabbit-Syndrom). Dieser kommt bei der Parkinson-Krankheit nur sehr selten vor und ist bei den medikamentös bedingten Fällen auch meist höherfrequent als der klassische 5-Hz-Ruhetremor [974]. In einer rezenten Studie von Munhoz und Mitarbeitern zeigte sich eine Korrelation zwischen auslösenden Medikamenten und bestimmten klinischen Zeichen [940]: Ruhe- und/oder Haltetremor der Extremitäten fanden sich bei 95 % der durch Kalziumkanalblocker ausgelösten Parkin-

son-Syndrome. Hingegen lag bei Auslösung durch klassische Neuroleptika zumeist eine akinetisch-rigide Präsentation mit herabgesetzter posturaler Stabilität vor und ein Ruhetremor wurde nur bei 38,5 % der Patienten beobachtet. Parkinson-Syndrome, die durch sog. atypische Neuroleptika induziert werden, weisen ein ähnliches klinisches Bild auf [940]. Obwohl medikamentös induzierte Parkinson-Syndrome häufig symmetrisch ausgeprägt sind, ist eine Seitenasymmetrie der Symptomausprägung keine Seltenheit und kann die Differenzialdiagnose zur Parkinson-Krankheit erschweren (► Video 3.1) [962].

Begleitende zusätzliche medikamenteninduzierte Bewegungsstörungen wie eine Akathisie oder tardive Dyskinesien, vor allem bukkolinguale Dyskinesien, sind wichtige ätiologische Hinweise und finden sich am häufigsten bei durch klassische Neuroleptika induzierte Parkinson-Syndrome (30%). Sie können aber auch durch Kalziumkanalblocker ausgelöst werden [940].

Nicht motorische Symptome sind bei medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen deutlich seltener als bei der Parkinson-Krankheit. Insbesondere Blasenfunktionsstörungen, Schlafstörungen und eine Hyposmie sind mit der Parkinson-Krankheit, aber nicht mit medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen assoziiert [884] [924]. Gedächtnisstörungen waren in einer Untersuchung bei der Parkinson-Krankheit und bei medikamenteninduzierten Parkinson-Syndromen ähnlich häufig [886].



Video 3.1 Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom nach Neuroleptikaexposition. Abschnitt 1: Bradykinese der rechten oberen und unteren Extremität (Finger- und Fuß-Tapping); Abschnitt 2: Ruhetremor der rechten Hand.

Der Verlauf des medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms ist variabel – häufig mit schleichend-progredientem Beginn wie bei degenerativen Parkinson-Syndromen, jedoch mit Reversibilität der Symptome nach Absetzen der auslösenden Substanzen. Gerade bei älteren Patienten kann die Zeit bis zur Rückbildung der Parkinson-Syndrome Wochen bis Monate betragen.

Merke

M!

Persistierende Parkinson-Syndrome nach Absetzen eines auslösenden Medikaments sprechen für eine Demaskierung eines zuvor subklinischen degenerativen Parkinson-Syndroms durch die auslösende medikamentöse Noxe.

3.2.4 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms ergibt sich in erster Linie aus der ausführlichen Anamnese mit einem zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Symptome nach Exposition gegenüber einem potenziell Parkinson-induzierenden Medikament (► Tab. 14.2). Der Zeitpunkt des Symptombeginns nach Exposition ist sehr unterschiedlich. So treten bei ca. 70% der Betroffenen die Parkinson-Symptome in den ersten 3 Monaten und bei 20% erst 12 Monate nach Beginn der Medikamenteneinnahme auf [882]. In einer rezenten Studie bei Patienten mit einem medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom wurde gezeigt, dass eine kurze Latenz bis zum Auftreten der Parkinson-Symptome mit einer subtilen nigrostriatalen dopaminergen Dysfunktion, gemessen mit FP-CIT-PET, assoziiert ist [891]. Patienten mit einer kurzen Latenz bis zum Auftreten von Parkinson-Symptomen nach Exposition wiesen in dieser Untersuchung auch weniger oft eine vollständige Rückbildung nach Absetzen des auslösenden Medikaments auf.

Praxistipp

In unklaren Fällen, insbesondere wenn Symptome nach Absetzen der Auslöser über Wochen persistieren, ist eine DAT-SPECT-Untersuchung zum Ausschluss eines degenerativen Parkinson-Syndroms hilfreich [961].

In einer kleineren Studie zeigte die transkranielle Mittelhirnsonografie ebenfalls eine gute Differenzierung zwischen Patienten mit medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen und Patienten mit der Parkinson-Krankheit: Es konnte eine Hyperechogenität im Mittelhirn nur bei der Parkinson-Krankheit nachgewiesen werden [934]. Ähnlich wie bei der DAT-SPECT-Untersuchung können durch einen pathologischen Befund in der MIBG-Myokardszintigrafie Patienten identifiziert werden, bei denen die Parkinson-Krankheit durch Neuroleptika demaskiert wurde [910] [930].

In einer rezenten Studie wurde die differenzialdiagnostische Aussagekraft der DAT-SPECT, der transkraniellen Mittelhirnsonografie und der MIBG-Myokardszintigrafie zur Differenzierung zwischen einer Parkinson-Krankheit und einem medikamenteninduzierten Parkinson-Syndrom anhand publizierter Studien metaanalytisch untersucht. Dabei fand sich die beste diagnostische Trennschärfe für die DAT-SPECT-Untersuchung [886].

3.2.5 Therapie

Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei medikamentös induzierten Parkinson-Syndromen ist das Absetzen der auslösenden Medikamente. Bei Parkinson-Syndromen, die durch Antipsychotika induziert wurden, ist dies in Abhängigkeit von der Erkrankung nicht immer möglich. In diesen Fällen sollte jedenfalls versucht werden, durch Dosisanpassungen oder Umstellungen von typischen auf atypische Neuroleptika Besserungen zu erreichen. Fehlende Rückbildung der Symptome nach Absetzen auslösender Medikamente kann auf eine Demaskierung eines zugrunde liegenden degenerativen Parkinson-Syndroms (S. 250) hinweisen.

Da die Latenz bis zur Rückbildung medikamentös induzierter Parkinson-Syndrome viele Wochen bis Monate betragen kann, ist bei entsprechender Behinderung eine zusätzliche symptomatische Anti-Parkinson-Therapie induziert. Die Wirksamkeit von L-Dopa oder Dopaminagonisten ist je nach auslösendem Medikament eingeschränkt bzw. je nach Grunderkrankung unter Umständen kontraindiziert, z.B. bei schizophrenen Psychosen oder manischen Episoden. Ähnliches gilt auch für schwächer wirksame Dopaminergika wie MAO-B-Hemmer. Amantadin ist in den meisten Fällen einsetzbar (200–400 mg/Tag). Bei kognitiv intakten Patienten mit ausgeprägter Rigidität kann auch eine unterstützende Behandlung mit Anticholinergika nützlich sein (z.B. Biperiden 2–8 mg/Tag). So-

wohl Anticholinergika wie auch Amantadin können in der Regel auch bei Patienten mit Grunderkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis eingesetzt werden.

Zusammenfassung

Krankheitsbild: Medikamentös induziertes Parkinson-Syndrom

Ätiopathogenese

Dopaminrezeptorantagonismus, Entleerung der präsynaptischen Dopaminspeicher oder Mechanismus unbekannt

Epidemiologie

Häufigstes sekundäres Parkinson-Syndrom, variabel in Klinikserien (bis zu 20%), in populationsbasierten Studien ca. 12% der Parkinson-Syndrome.

Klinik

Vorwiegend hypokinetisch-rigide Symptomatik, häufig symmetrisch, klassischer Ruhetremor selten, Koexistenz anderer medikamentös induzierter Bewegungsstörungen (z. B. Akathisie, bukkolinguofaziale Dyskinesien, Rabbit-Syndrom). Normale Riechfunktion.

Natürlicher Verlauf

Remission nach Absetzen der auslösenden Noxe (Cave: Protrahiert bis zu Monaten!), selten persistierend progredient (Cave: Demaskierung eines Morbus Parkinson!).

Messung und Verlaufparameter

Klinisch, keine spezifischen Instrumente, ggf. Parkinson-Skalen zur Dokumentation (S. 766).

Zusatzuntersuchungen

In Zweifelsfällen DAT-SPECT (= Normalbefund).

Diagnose

Die Medikamentenanamnese zeigt einen zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Symptome; Ausschluss anderer Ursachen.

Differenzialdiagnose

IPS, sekundäre Parkinson-Syndrome anderer Ätiologie.

Therapie

Absetzen der auslösenden Medikamente, bei psychiatrischen Patienten ggf. Wechsel auf Antipsychotikum mit geringerer antidopaminergischer Wirkung. Bei ausgeprägter Symptomatik vorübergehende Therapie mit Dopaminergika (vorzugsweise L-Dopa). Falls Kontraindikationen gegen Dopaminergika bestehen, Gabe von Amantadin (Ausschluss QT-Verlängerung!) oder Anticholinergika (nur bei kognitiv intakten Patienten).

3.3 Vasculäres Parkinson-Syndrom

Seit der ursprünglichen Beschreibung durch Critchley (1926) ist das Konzept eines vaskulären Parkinson-Syndroms umstritten gewesen. Dies lag vor allem an einem Mangel von klinikopathologischen Studien, die bei betroffenen Patientenkollektiven eindeutig die Differenzialdiagnose einer Komorbidität eines degenerativen Parkinson-Syndroms mit zerebrovaskulärer Erkrankung ausgeschlossen hätten. Jüngere Untersuchungen dieser Art haben jedoch eindeutig belegt, dass klinisch diagnostizierte Parkinson-Syndrome allein auf dem Boden einer neuropathologisch nachweisbaren mikro- oder makrovaskulären Pathologie ohne jedwede neurodegenerative Veränderung vorkommen können [980]. Der Terminus „vaskuläres Parkinson-Syndrom“ ist gegenüber synonym verwendeten Begriffen wie „vaskuläres Pseudo-Parkinson-Syndrom“ oder „Lower Body Parkinsonism“ vorzuziehen. Letzterer Begriff wurde vor allem zur Charakterisierung einer Parkinson-artigen Gangstörung bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie im Rahmen einer arteriosklerotischen hypertensiven Enzephalopathie verwendet [901].

3.3.1 Epidemiologie

Es existieren nur wenige bevölkerungsbasierte Daten zur Häufigkeit vaskulärer Parkinson-Syndrome. In einer epidemiologischen Untersuchung an 610 über 75-jährigen Einwohnern einer Gemeinde im Südosten Brasiliens fand sich bei 10,7% ein Parkinson-Syndrom und von diesen 65 Personen wurden 6% als vaskuläres Parkinson-Syndrom eingestuft [971]. Eine Untersuchung aller Patienten, die im Kanton Genf zwischen 2003 und 2012 die Diagnose eines Parkinson-Syndroms erhielten, ergab unter den 1235 so erfassten Patienten bei 20% die Diagnose eines sekundären Parkinson-Syndroms. Davon wurden 37% als vaskulär bedingt klassifiziert [902]. Angaben zur Häufigkeit extrapyramidaler Bewegungsstörungen aus größeren Serien aus Schlaganfallregistern schwanken zwischen 1,0 und 3,7% [874] [908]. Darunter stellen Parkinson-Syndrome die seltenste Gruppe dar. In einer kleinen Serie von 17 Schlaganfallpatienten mit striatokapsulären Hirninfarkten fanden sich 2 Fälle eines Parkinson-Syndroms [949].

Merke

M!

Einzelne Parkinson-Symptome wie kleinschrittige Gangstörung, Rigidität oder Tremor wurden allerdings bei bis zu 30% von Patienten mit zerebraler Mikro- oder Makroangiopathie beschrieben [966] [972].

Umgekehrt fanden sich nur in 1% der Fälle einer großen postmortalen Studie von klinisch diagnostizierten Parkinson-Patienten vaskuläre Läsionen als alleinige zugrunde liegende Pathologie [915].

3.3.2 Ätiopathogenese

Zijlmans und Mitarbeiter haben 2 unterschiedliche pathogenetische Varianten des vaskulären Parkinson-Syndroms abgegrenzt [980]:

- akut einsetzende Syndrome nach strategischen, häufig lakunären, Infarkten in den Basalganglien (Putamen und/oder Pallidum) bzw. im Thalamus,
- schleichend verlaufende Syndrome bei zerebraler Mikroangiopathie mit multiplen vaskulären Läsionen in den Hemisphärenmarklagern.

Die mikroangiopathischen Veränderungen einer SAE können zu einer Unterbrechung thalamokortikaler motorischer Schleifen mit resultierender Bradykinese und Rigidität führen. Dagegen können strategische lakunäre oder auch territoriale Teilinfarkte in den Basalganglien ähnlich wie bei der Parkinson-Krankheit striatopallidothalamische motorische Projektionen unterbrechen. Zusätzlich kann es insbesondere bei Patienten mit vaskulären Läsionen im Corpus striatum auch zu einer sekundären (retrograden) Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra kommen [980]. Selten sind auch Parkinson-Syndrome bei ischämischen Läsionen in der Substantia nigra selbst beschrieben worden. Bei chronisch progredienten Fällen können sowohl die typischen mikroangiopathischen MR-Veränderungen der Basalganglien und/oder des Hemisphärenmarklagers bestehen, wie auch eine verminderte Tracer-Aufnahme im DAT-SPECT. Für diese Fälle wurde zuletzt eine Einordnung als gemischt neurodegenerativ-zerebrovaskulärer Subtyp des vaskulären Parkinson-Syndroms vorgeschlagen [954].

Merke

M!

Eine seltene Variante vaskulär bedingter Parkinson-Syndrome kann auf dem Boden tiefer Hirnvenenthrombosen [878] [921] oder duraler arteriovenöser Fisteln mit Drainage über tiefe Hirnvenen [944] [963] entstehen. Bei dieser Variante führt die verminderte venöse Drainage zu Stauungsödemen sowie ggf. auch zu Stauungsblutungen mit Funktionsstörung der Basalganglienregelkreise.

3.3.3 Klinik

Vaskuläre Parkinson-Syndrome können unter Umständen einer Parkinson-Krankheit klinisch sehr ähnlich sein (► Tab. 3.2). In der Serie von Zijlmans und Mitarbeitern hatten allerdings keine der neuropathologisch gesicherten Patienten zu Lebzeiten einen klassischen Ruhetremor. Häufiger waren atypische irreguläre Aktionstremorformen (8 von 17 Patienten). Ebenfalls charakteristisch für das vaskuläre Parkinson-Syndrom ist das frühzeitige Auftreten einer Gangstörung, die nicht selten die klinische



Video 3.2 Vaskuläres Parkinson-Syndrom bei Zustand nach striokapsulärem Infarkt links. Abschnitt 1: Bradykinese der rechten Hand; Abschnitt 2: rechtsseitiger Ruhetremor; Abschnitt 3: verminderter Armschwung rechts und Nachziehen des rechten Beines beim Gehen.

Problematik dominiert. Asymmetrie der Symptome ist ebenfalls seltener als bei der Parkinson-Krankheit. Zwei von 17 Fällen in der klinikopathologischen Serie von Zijlmans hatten aber streng unilaterale Symptome (► Video 3.2). Generell sprechen Patienten mit vaskulären Parkinson-Syndromen weniger gut auf L-Dopa an als Patienten mit Parkinson-Krankheit. Viele Patienten zeigen aber zumindest ein teilweises und transientes Ansprechen. In Einzelfällen kann auch eine ausgeprägte Besserung nach L-Dopa-Gabe beobachtet werden [980].

Das Gangbild ist auch beim vaskulären Parkinson-Syndrom kleinschrittig und von Startschwierigkeiten geprägt, die Schrittbasis ist jedoch im Unterschied zum Morbus Parkinson häufig verbreitert. Das vaskuläre Parkinson-Syndrom kann in Verbindung mit anderen klinischen Zeichen eines Hirninfarkts einen akuten Beginn aufweisen. Durch diese für degenerative Parkinson-Syndrome ungewöhnliche Präsentation in Zusammenhang mit erklärenden bildgebenden Befunden kann dies die entsprechende diagnostische Zuordnung ermöglichen. Ein besonders gewichtiges Argument für die vaskuläre Genese besteht bei jenen seltenen Fällen eines akuten oder subakuten vaskulären Parkinson-Syndroms, bei denen es im Verlauf zu einer – zumindest teilweisen – Remission der Symptome kommt.

Cave



Ein Problem in der diagnostischen Klassifizierung eines gemischt neurodegenerativ-zerebrovaskulären Subtyps des vaskulären Parkinson-Syndroms ist durch die altersbedingt häufig vorkommende vaskuläre Komorbidität von Patienten mit zunächst klassischer Parkinson-Krankheit bedingt.

Tab. 3.2 Differenzialdiagnose vaskuläres Parkinson-Syndrom versus Morbus Parkinson.

Eigenschaften	Vaskuläres Parkinson-Syndrom	Morbus Parkinson
Klinik:	–	–
• Beginn	akut oder schleichend	schleichend
• Lateralität	kontralateral zu vaskulären Stammganglienläsionen oder symmetrisch	asymmetrisch
• Gangstörung, Gangblockaden, Freezing	häufig schon zu Beginn vorhanden	meistens erst im Verlauf
• klassischer Ruhetremor	selten	häufig
• Ansprechen auf L-Dopa	variabel	obligat
Verlauf:	progredient (ggf. stufenweise) oder stationär	progredient
• Demenz	häufig und früh; subkortikal	nach langjähriger Erkrankung möglich; subkortikal
• Inkontinenz	häufig und früh	nach langjähriger Erkrankung möglich
• mögliche assoziierte Zeichen	Pseudobulbärparalyse, Pyramidenbahnzeichen	–
Diagnostik:	–	–
• CT/MRT	strategische (lakunäre) Infarkte in den Basalganglien (Striatum, Thalamus) und/oder subkortikale mikroangiopathische Läsionen (beides unspezifisch)	altersgemäßer Normalbefund oder vaskuläre Begleitpathologie (je nach Komorbidität)
• DAT-SPECT	variabel, aber häufig pathologische Befunde: <ul style="list-style-type: none"> • asymmetrische Punch-out-Läsionen bei unilateralen Basalganglienläsionen • diffuse Reduktion der striatalen Tracer-Bindung bei Status lacunaris der Basalganglien 	obligat pathologisch (meist asymmetrische Reduktion der striatalen Tracer-Bindung, Schwerpunkt Putamen)
• Riechtest	unauffällig	pathologisch
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Versuch mit L-Dopa • Physiotherapie bei prominenter Gangstörung 	gemäß Leitlinien

CT = Computertomografie
 DAT = Dopamintransporter
 MRT = Magnetresonanztomografie
 SPECT = Single Photon Emission computed Tomography

Eine weitere Unschärfe in der klinischen Diagnostik des vaskulären Parkinson-Syndroms stellt die Parkinson-artige Gangstörung bei Patienten mit SAE dar. Letztere wird oft als „Parkinson-Syndrom der unteren Körperhälfte“ (Lower Body Parkinsonism) bezeichnet. Kennzeichnend ist ein kleinschrittiges Gangbild, in der Regel mit verbreiterter Schrittbasis mit Gleichgewichtsstörung, häufig verbunden mit Gangblockaden (Freezing). Wenn Bradykinese und Rigidität sowie Tremor der oberen Extremität fehlen, sollte der Terminus „vaskuläres Parkinson-Syndrom“ vermieden werden und stattdessen von „Parkinson-artiger Gangstörung“ oder „Pseudo-Parkinson-Syndrom bei SAE“ gesprochen werden [879] [972].

Merke

M!

Bei den seltenen Parkinson-Syndromen infolge tiefer Hirnvenenthrombosen oder duraler arteriovenöser Fisteln kommt es zur subakuten Entwicklung von Parkinson-Symptomen, die häufig von Kopfschmerzen, Schwindel oder Tinnitus begleitet sind. Die Parkinson-Syndrome sind bei Behandlung des Auslösers reversibel.

3.3.4 Diagnostik

Die klinische Verdachtsdiagnose eines vaskulären Parkinson-Syndroms verlangt den klinischen Nachweis von Bradykinese und mindestens einem weiteren Symptom aus Ruhetremor, Rigidität oder posturaler Instabilität sowie eine koexistente zerebrovaskuläre Erkrankung mit Nachweis einer plausiblen kausalen Beziehung zwischen Parkinson-Syndrom und bildgebend nachgewiesenen fokalen oder diffusen vaskulären Veränderungen (► Abb. 3.1) [980].

Zusatzinfo



Vorgeschlagene Kriterien für die klinische Diagnose des vaskulären Parkinson-Syndroms [980]:

- **Parkinsonismus:** Bradykinese (verlangsamte Initiati-on willkürlicher Bewegungen mit zunehmender Ab-nahme von Geschwindigkeit und Amplitude bei re-petitiven Bewegungen in entweder oberen oder un-teren Extremitäten einschließlich reduzierter Schrittlänge) und mindestens ein weiteres von folgenden Symptomen: Ruhetremor, Rigor oder posturale Insta-bilität, die nicht durch primäre visuelle, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion verursacht wird
- **zerebrovaskuläre Erkrankung:** definiert als relevante zerebrale Gefäßerkrankung, verifiziert durch CT oder MRT oder fokale-neurologische Zeichen, die konsis-tent mit einem abgelaufenen Schlaganfall sind
- **Beziehung zwischen Parkinsonismus und zerebro-vaskulärer Erkrankung:** in der Praxis:
 - akutes oder subakutes Einsetzen der Symptomatik nach Infarkten oder nahe bei Arealen, die die SNP direkt und den motorischen Output der Basalgan-glien (Globus pallidus internus) oder den thalamo-kortikalen sog. Drive steuern (Nucleus ventralis la-teralis des Thalamus, ausgedehnte Frontalhirnin-farkte); Parkinsonismus mit kontralateralem brady-kinetisch-rigidem Syndrom oder kleinschrittigem Gang innerhalb eines Jahres nach Auftreten des Schlaganfalls
 - schleichendes Einsetzen des Parkinsonismus bei ausgedehnter subkortikaler Mikroangiopathie, bila-teraler Symptomatik zu Beginn und frühem Auftre-ten kleinschrittigen Gehens oder früher kognitiver Störung

Ausschlusskriterien für ein vaskuläres Parkinson-Syn-drom:

- Anamnese mit rezidivierenden Schädel-Hirn-Traumata
- Enzephalitis
- neuroleptische Behandlung bei Symptombeginn
- Hirntumoren
- kommunizierender Hydrozephalus
- andere alternative Ursachen für die Parkinson-Symp-tomatik

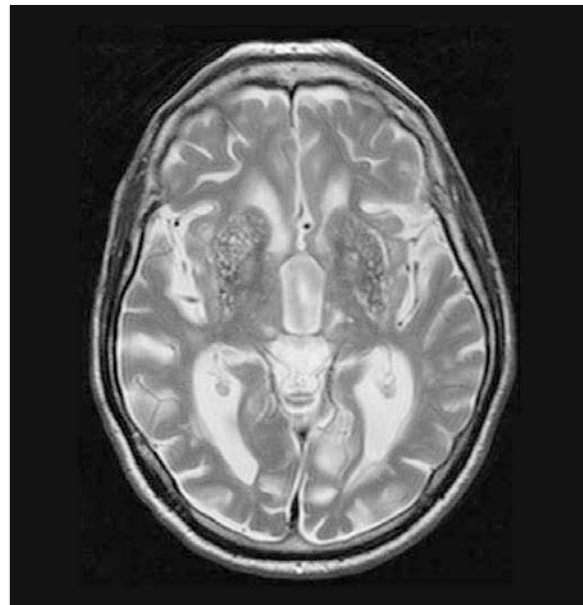


Abb. 3.1 Bilaterales vaskuläres Parkinson-Syndrom. Multiple bilaterale lakunäre Infarkte in den Basalganglien.

Diese Kriterien verlangen zwingend den Einsatz zerebra-ler Bildgebung mittels kranialer CT oder besser MRT in der Differenzialdiagnostik des vaskulären Parkinson-Syn-droms. Bei engem zeitlichem Zusammenhang zwischen akut oder subakut auftretenden Parkinson-Symptomen und strategischen vaskulären Läsionen im Striatum oder in nachgeschalteten Relais-Stationen der motorischen Re-gelkreise lässt sich aus Klinik und Bildgebung die Diagno-se meist zuverlässig stellen. Schwieriger ist die Differenzi-aldiagnostik bei Patienten mit progredienter bilateraler, hypokinetisch-rigider Symptomatik mit prominenter Gangstörung und mikrovaskulärer Pathologie im bilatera-len Hemisphärenmarklager. Bei diesen Patienten ergibt sich, insbesondere bei unbefriedigendem Ansprechen auf L-Dopa, bilateraler Ausprägung und begleitenden Gleich-gewichtsstörungen mit breitbasig kleinschrittigem Gang-bild, die Verdachtsdiagnose eines vaskulären Parkinson-Syndroms.

Merke



Bei Parkinson-Syndromen aufgrund tiefer Hirnvenen-thrombosen oder arteriovenöser Fisteln zeigen CT und MRT uni- oder bilaterale Stauungsödeme und/oder Stauungsblutungen im Thalamus und in den Basalgan-glien. In der Angiografie stellen sich Okklusionen der inneren Hirnvenen oder Fisteln mit Drainage über die inneren Hirnvenen dar.

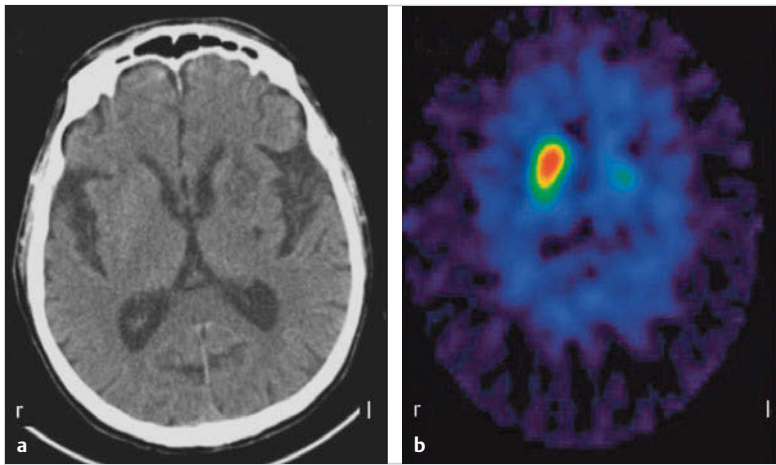


Abb. 3.2 Vaskuläres Parkinson-Syndrom infolge eines striatokapsulären Infarkts.
a CT-Bild eines linksseitigen striatokapsulären Infarkts.
b ^{123}I - β -CIT-SPECT 2 Jahre nach dem Schlaganfall mit reduzierter Tracer-Bindung im linken Striatum, korrespondierend zum Infarktareal.

Zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer Parkinson-Krankheit mit vaskulärer Komorbidität wurde der Einsatz von DAT-SPECT-Untersuchungen vorgeschlagen [906] [961]. Neuere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass auch bei Patienten mit vaskulären Parkinson-Syndromen abnorme DAT-SPECT-Befunde mit ähnlich starker Minderung der Tracer-Bindung vorliegen können wie bei degenerativen Parkinson-Syndromen. Sie zeigen dann allerdings eine insgesamt weniger deutlich ausgeprägte Asymmetrie [954] [981]. Strategische striatokapsuläre Infarkte mit konsekutivem kontralateralem Parkinson-Syndrom führen ebenfalls zu ausgeprägten, aber dann streng einseitigen Reduktionen der DAT-Bindung im SPECT (► Abb. 3.2) [949].

Ein L-Dopa-Test kann bei fehlendem Ansprechen die Verdachtsdiagnose eines vaskulären Parkinson-Syndroms unterstützen, die gegenteilige Konstellation schließt aber ein vaskuläres Parkinson-Syndrom nicht aus. Im Gegensatz zu Patienten mit Parkinson-Krankheit ist die Geruchsfunktion bei vaskulären Parkinson-Patienten zu meist intakt [922].

3.3.5 Therapie

Kontrollierte Studiendaten zur Wirksamkeit verschiedener Parkinson-Therapeutika speziell beim vaskulären Parkinson-Syndrom fehlen.

Aufgrund der Möglichkeit einer zumindest vorübergehenden Symptomverbesserung durch Dopaminersatztherapie ist ein Versuch einer L-Dopa-Therapie bei entsprechender klinischer Behinderung sinnvoll [980]. Darauf ansprechende Patienten erleben vor allem eine Besserung der bradykinetischen Störungen im Bereich der oberen Extremitäten und der allgemeinen Beweglichkeit. Prominente Gangstörungen mit posturaler Instabilität und Gangblockaden sprechen in der Regel hingegen nicht gut auf L-Dopa an. Dopaminagonisten bieten keine Vorteile gegenüber L-Dopa, da das Dyskinesierisiko bei Patienten mit vaskulärem Parkinson-Syndrom gering ist.

Anticholinergika oder Amantadin sind wegen der bei Patienten mit zerebraler Mikroangiopathie häufigen kognitiven Dysfunktion nicht indiziert.

Insbesondere Gang- und Gleichgewichtsstörungen des vaskulären Parkinson-Syndroms sollten mit krankengymnastischen Übungsmaßnahmen behandelt werden.

Zusätzlich ist auf eine möglichst optimale medikamentöse und nicht medikamentöse Kontrolle von zerebrovaskulären Risikofaktoren zu achten. Das beinhaltet z. B. die Behandlung einer arteriellen Hypertonie oder einer Hypercholesterinämie einschließlich Lebensstiländerung oder eines Diabetes inklusive allenfalls einer Lebensstilmodifikation mit regelmäßiger moderater körperlicher Aktivität, Reduktion von Übergewicht und Nikotinabstinenz.

Merke

M!

Bei Parkinson-Syndromen infolge einer Abflussstörung der inneren Hirnvenen führt eine Therapie der vaskulären Pathologie (antithrombotische Therapie bei tiefen Hirnvenenthrombosen; interventioneller Verschluss von duralen arteriovenösen Fisteln) zur Rückbildung der Symptome.

Zusammenfassung **Krankheitsbild: Vaskuläres Parkinson-Syndrom****Ätiopathogenese**

Strategische, häufig lakunäre Infarkte in den Basalganglien, zerebrale Mikroangiopathie mit multiplen vaskulären Läsionen in den Hemisphärenmarklagern, tiefe Hirnvenenthrombosen, durale arteriovenöse Fisteln (selten!).

Epidemiologie

Spärliche Datenlage, 6–7 % der Parkinson-Fälle in 2 populationsbasierten Studien, Häufigkeit in Schlaganfallregistern unter 1 %; einzelne Parkinson-Symptome bei bis zu 30 % von Patienten mit zerebraler Mikro- oder Makroangiopathie.

Klinik

Vorwiegend hypokinetisch-rigide Symptomatik, häufiger symmetrisch, klassischer Ruhetremor selten, häufig prominente hypokinetische Gangstörung, L-Dopa-Ansprechen möglich.

Natürlicher Verlauf

Progredient oder stationär, selten Remissionen.

Messung und Verlaufparameter

Klinisch, keine spezifischen Instrumente.

Zusatzuntersuchungen

Zerebrale Bildgebung, DAT-SPECT, Riechtest (► Tab. 3.2).

Diagnose

Klinisches Erscheinungsbild eines Parkinson-Syndroms sowie koexistente zerebrovaskuläre Erkrankung mit Nachweis einer plausiblen kausalen Beziehung zwischen Parkinson-Syndrom und bildgebend nachgewiesenen fokalen oder diffusen vaskulären Veränderungen.

Differenzialdiagnose

IPS, sekundäre Parkinson-Syndrome anderer Ätiologie.

Therapie

Versuch mit L-Dopa, Physiotherapie bei prominenter Gangstörung; bei venöser Drainagestörung Therapie des Grundleidens.

3.4 Toxische Parkinson-Syndrome

Eine Reihe von toxischen Insulten des Nervensystems führen regelmäßig zu Läsionen der Basalganglien und ihrer Relaisstationen. Darum können symptomatische Parkinson-Syndrome – isoliert oder in Kombination mit anderen Bewegungsstörungen (vor allem Dystonie) – das klinische Bild im chronischen Stadium dieser Intoxikationen prägen.

3.4.1 Manganismus und ephedron-induziertes Parkinson-Syndrom

Manganintoxikationen erfolgen in der Regel durch eine perorale Aufnahme oder Einatmen. Mangan wird in der Eisen-, Stahl- und Sonderwerkstoffherstellung zur Desoxidation und Entschwefelung eingesetzt. Früher wurden Manganintoxikationen häufiger bei Arbeitern in Manganminen bzw. manganerzverarbeitenden Betrieben beobachtet.

Merke**M!**

Die komplette parenterale Ernährung vor allem bei Kindern und Jugendlichen ist eine wichtige Quelle von Manganintoxikationen.

Weitere Risikofaktoren sind Eisenmangel, hochgradige Einschränkung der Leberfunktion (Acquired hepatocerebral Degeneration), Niereninsuffizienz sowie eine schwere ischämische Kardiomyopathie [929].

Eine besondere Form der Manganintoxikation liegt der sog. Ephedronenzephalopathie zugrunde, die vor allem bei Drogenabhängigen in Osteuropa und Kanada beschrieben wurde [957]. Die dabei zumeist nasal aufgenommene Substanz Ephedron (Methcatinon, Sudafed; Szenenamen: Catt, Jeff, Mul'ka) führt zu einer Erhöhung der Katecholaminfreisetzung im Gehirn. So verursacht sie eine amphetaminähnliche Wirkung mit Verringerung des Schlafbedürfnisses, Reduktion von Durst und Hunger sowie Steigerung der Leistungsfähigkeit und des sexuellen Verlangens. Ephedron wird von den Betroffenen zumeist aus dem frei verkäuflichen Schnupfenmittel Pseudoephedrin synthetisiert. Pseudoephedrin ist in Nasensprays und Antigrippemitteln enthalten. Für die dabei ablaufende Oxidationsreaktion wird Kaliumpermanganat und Essigsäure benötigt. Als Reaktionsprodukt entsteht u. a. freies Mn^{2+} . Aufgrund der kurzen Wirkdauer des intravenös zu injizierenden Ephedrons verabreichen sich die Abhängigen in der Regel zahlreiche Injektionen pro Tag mit kumulativen Manganexpositionen im Grammbereich (physiologischer Tagesbedarf: maximal 2 mg).

Epidemiologie

Die chronische Manganintoxikation gilt als die häufigste mit Parkinson-Syndrom einhergehende Schwermetallintoxikation. Mangels systematischer epidemiologischer Studien in Risikopopulationen, z. B. bei Schweißern, fehlen aber genaue Daten zur Prävalenz. Die Prävalenz von ephedronassoziierten Enzephalopathien ist ebenfalls unbekannt. Die zunehmende Verbreitung unter Drogenabhängigen sollte jedoch bei Vorliegen einer Bewegungsstörung innerhalb dieses Patientenkontexts an eine ephedronassoziierte Ursache denken lassen.

Ätiopathogenese

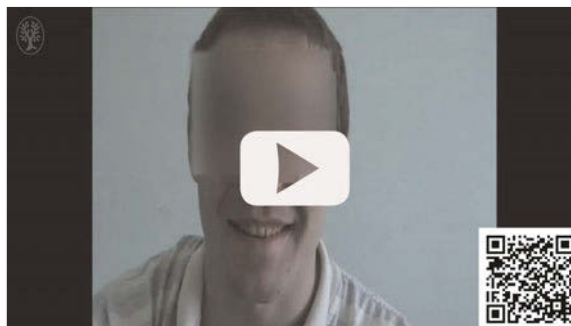
Mangan lagert sich im Gehirn vor allem im Bereich der Substantia nigra pars reticulata sowie im Globus pallidus ab. Das Striatum, die Glandula pinealis, der Bulbus olfactorius sowie die Substantia nigra pars compacta sind in geringem Ausmaß betroffen. Neuropathologische Untersuchungen zeigen einen Neuronenverlust und Gliose in den betroffenen Hirnregionen. Im Striatum ist eine Reduktion der Dichte dopaminerger Terminalen beschrieben worden.

Der Mechanismus der manganvermittelten Neurotoxizität und der relativ selektiven Vulnerabilität von Globus pallidus-Neuronen ist derzeit nicht vollständig geklärt. Mangan führt zu einer Störung der mitochondrialen Atmungskette und zu einer Verminderung der antioxidativen Kapazität sowie zu sekundärem neuronalem oxidativem Stress [952].

Klinik

Die ersten Symptome einer chronischen Manganintoxikation sind unspezifische Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe und Erschöpfung. Im weiteren Verlauf kommt es zu Verhaltensauffälligkeiten und kognitiven Störungen in Form von Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und emotionaler Labilität. In einigen Fällen sind auch psychotische Zustände und Halluzinationen beschrieben worden (Manganese Madness). Parkinson-Symptome wie Hypomimie, Sprechstörung mit hypophoner ausdrucksloser Stimme, Rigor, Gleichgewichts- und Gangstörungen treten mit zeitlicher Verzögerung auf und sind typischerweise symmetrisch ausgeprägt. Ein Extremitätentremor kann ebenfalls vorkommen, ist aber im Gegensatz zur Parkinson-Krankheit häufiger ein Aktionstremor. Bei schweren Intoxikationen treten dystone Symptome der Extremitäten sowie des Rumpfes in den Vordergrund. Eine charakteristische Manifestation der Dystonie bei chronischem Manganismus ist der Hahnengang (Cock Gait) mit Spitzfußstellung und Zehenspitzenengang (► Video 3.3) [889].

Bei der Ephedronenzephalopathie treten initiale Symptome durchschnittlich 7 Monate nach der ersten Drogeneinnahme auf. Im Vordergrund steht ein Parkinson-Syndrom in Form einer schweren Einschränkung der postu-



Video 3.3 Ephedroninduziertes Parkinson-Dystonie-Syndrom (Manganintoxikation). Ausgeprägte Hypomimie und Hypophonie, Bradykinese, dystone Fehlhaltung der Hände links mehr als rechts sowie ausgeprägte Gangstörung mit Spitzfußstellung (Cock Gait). Siehe auch ► Abb. 3.3. (Quelle: Prof. Dr. Pille Taba, Universität Tartu, Estland)

ralen Reflexe, einer hypophonen Dysarthrie und Hypokinesie. Tremor ist bei den Patienten eher die Ausnahme und tritt, wenn vorhanden, als Aktionstremor in Erscheinung. Dystone Symptome mit kranialer Dystonie, Rumpfdystonie und fokaler Dystonie der distalen Extremitäten einschließlich des Zehenspitzenengangs (Cock Gait) sind ebenfalls typisch. Bei einigen Patienten sind generalisierte Myoklonien beschrieben worden. Ein Patient litt unter einer schweren Pseudobulbärparalyse und Pyramidenbahnzeichen [957] [967].

Diagnostik

Die Bestimmung des Manganspiegels im Heparinblut zeigt trotz nachweisbarer Intoxikation häufig Werte im Normbereich. Deshalb können bei entsprechendem Verdacht Bestimmungen der Manganbelastung anhand von Haarproben zum unmittelbaren kausalen Nachweis erforderlich sein. Bei manganinduzierten Parkinson-Syndromen finden sich charakteristische Veränderungen in der zerebralen MRT mit Hyperintensitäten im Globus pallidus und, je nach Stadium und Schwere, auch im Striatum und in der Substantia nigra im T1w Bild (► Abb. 3.3). Diese Veränderungen können sich innerhalb von 2–6 Monaten nach Beendigung der Manganintoxikation zumindest partiell zurückbilden, auch wenn die neurologischen Symptome weiter persistieren [900].

Therapie

Therapieversuche mit Chelatbildnern wie EDTA (Ethylen-diamintetraessigsäure) und Vitamin C sind in Einzelfällen als effektiv beschrieben worden. In anderen Studien zeigten sich allerdings keine positiven Effekte der Verabreichung dieser Substanzen.