

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Multisystematrophie: Klinik und
Therapie // Multiple system atrophy
– clinical presentation and
treatment**

Eschlböck S, Wenning GK

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2018; 19 (2), 47-52

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria/THP/Alto/Wiki | Stock Adobe

Multisystematrophie: Klinik und Therapie

S. Eschlböck, G. K. Wenning

Kurzfassung: Die Multisystematrophie (MSA) ist eine sporadisch auftretende, neurodegenerative Erkrankung des zentralen und autonomen Nervensystems. Die klinische Präsentation, welche durch eine große Variabilität an Symptomen gekennzeichnet ist, umfasst unter anderem ein Parkinson-Syndrom, zerebelläre Ataxie und progressive autonome Funktionsstörungen. Alpha-Synuclein-Einschlüsse in den Oligodendroglia (Papp-Lantos-Körperchen) stellen die zugrunde liegende Neuropathologie dar und führen sekundär zur Neurodegeneration. Die MSA, für welche bis heute keine krankheitsmodifizierenden Substanzen existieren, stellt sowohl hinsichtlich Diagnose als auch Therapie eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Obwohl eine symptoma-

tische Behandlung zur Verfügung steht, zeigt diese leider nur ein limitiertes Ansprechen. Nichtsdestotrotz bilden rezente Fortschritte in der Wissenschaft eine solide Basis für die Entwicklung zukünftiger Therapiestrategien.

Schlüsselwörter: atypische Parkinson-Erkrankungen, Multisystematrophie, M. Parkinson, Diagnose, Therapie

Abstract: Multiple system atrophy – clinical presentation and treatment. Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic neurodegenerative disease affecting the central and autonomic nervous system. The clinical presentation is highly variable and comprises parkinsonism, cerebellar ataxia and progressive autonomic

failure. Alpha-synuclein aggregates in oligodendroglia (Papp-Lantos bodies) are considered to represent the underlying pathology leading secondary to neurodegeneration. In clinical routine diagnosis and therapy are challenging. Up to now there exists no therapy, which can stop or slow down disease progression and symptomatic treatment options are currently limited. Nonetheless, recent progress in research provides a solid foundation for the development of future therapeutic strategies. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2018; 19 (2): 47–52.**

Keywords: atypical parkinsonian disorders, multiple system atrophy, Parkinson's disease, diagnosis, therapy

Die Multisystematrophie (MSA), welche früher in die olivoponto-zerebelläre Atrophie (OPCA), striato-nigrale Degeneration (SND) und das Shy-Drager-Syndrom (SDS) unterteilt wurde, zeichnet sich durch eine progressive Neurodegeneration und Gliose, welche unter anderem die Substantia nigra, das Striatum, den Nucleus olivaris inferior, die Pons und das Cerebellum miteinschließt, aus [1]. Die sporadisch auftretende MSA zählt neben der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) und der kortikobasalen Degeneration zu den sogenannten atypischen Parkinson-Syndromen, welche insbesondere im Frühstadium schwierig von der klassischen Parkinsonerkrankung zu unterscheiden sind.

Die MSA ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl an Symptomen, wie zum Beispiel motorische Beschwerden in Form eines Parkinson-Syndroms mit mangelhaftem Ansprechen auf L-Dopa und/oder ein zerebelläres Syndrom sowie eine komplexe autonome Dysfunktion. Rezente Entwicklungen in der Forschung ermöglichten ein besseres Verständnis der MSA, die allerdings trotz erheblicher Fortschritte bis dato nicht heilbar ist.

■ Epidemiologie

Die MSA ist eine sporadisch auftretende Erkrankung, welche aufgrund ihrer Inzidenz von 3/100000 Einwohnern/Jahr in der Altersgruppe von 50–99 Jahren [2] und einer Prävalenzrate von 4,4/100000 Einwohnern [3] als sogenannte „orphan disease“ gilt. Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom, welches mehr Männer als Frauen betrifft [4], sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen. Die MSA, deren Erkrankungsbeginn in der sechsten Lebensdekade liegt, ist durch ein medianes Überleben von 9,8 Jahren nach Symptombeginn charakterisiert [5, 6]. Ein „benigner“ Verlauf mit einer

langsameren Progression und einem Überleben von über 15 Jahren ist in einem kleinen Prozentsatz von Patienten dennoch beschrieben [7].

■ Neuropathologie

Oligodendrogliale zytoplasmatische Einschlusskörper (glial cytoplasmatic inclusions, GCIs), sogenannte Papp-Lantos-Körperchen, aus fehlgefaltetem alpha-Synuclein, stellen das zugrunde liegende neuropathologische Korrelat dar [8]. In geringer Ausprägung sind alpha-Synuclein-Aggregate zudem intranukleär in Oligodendrozyten sowie in neuronalen Axonen, Kernen und im Zytoplasma zu finden [9]. Weitere Merkmale umfassen einen Zellverlust einhergehend mit einer olivoponto-zerebellären Atrophie und striato-nigralen Degeneration. Der Untergang von Neuronen in Hypothalamus, Hirnstamm (noradrenerge und serotonerge Hirnstammkerne, Nucleus dorsalis des Nervus vagus, Nucleus ambiguus) und Rückenmark (Neurone des Nucleus intermediolateralis, Onuf-Kern) ist mit einem komplexen autonomen Versagen sowie Schlafstörungen (REM-Schlafstörung, Restless-Legs-Syndrom, inspiratorischer Stridor und zentrale Schlafapnoe) vergesellschaftet [8, 10–14]. Begleitet wird die Neuropathologie zudem von aktivierter Mikroglia [15] und reaktiver Astroglie [16].

Die Pathogenese, die zur Aggregation von alpha-Synuclein führt, ist weitgehend noch ungeklärt. Es wird die Hypothese angenommen, dass die MSA eine primäre Oligodendroglieopathie ist und die Neurodegeneration sekundär resultiert. Ergebnisse aus präklinischen Modellen deuten daraufhin, dass die Dislokation von p25alpha, einem Myelininstabilisator, in die Zellkörper von Oligodendrozyten die Akkumulation von alpha-Synuclein durch erhöhte Aufnahme und/oder Überexpression von alpha-Synuclein möglicherweise induziert. In weiterer Folge kommt es zur Formierung von GCIs aus alpha-Synuclein und p25alpha. Der Verlust von neurotrophen Faktoren, mitochondriale und proteasomale Dysfunktion sowie die Generierung von oxidativem Stress treiben die Kaskade des oligodendroglialen Zelltodes an. Mikrogliale Aktivierung und Freisetzung von fehlgefaltetem alpha-Synuclein aus Oligodendrozyten, welches

Eingelangt am 04.04.2017, angenommen nach Review am 06.10.2017, Pre-Publishing Online am 09.04.2018

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Sabine Eschlböck, Universitätsklinik Innsbruck, Abteilung für Neurologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Sabine.Eschlboeck@i-med.ac.at

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Multisystematrophie (nach Gilman et al. 2008 [21])**Sporadische Erkrankung mit einem progressiven Verlauf (Symptombeginn > 30)****Wahrscheinlich**

Autonome Störung

- Harninkontinenz (in Kombination mit einer erektilen Dysfunktion bei Männern) oder
- Blutdruckabfall um ≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch nach drei Minuten im Stehversuch

In Kombination mit

- Bewegungsstörung
- Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität) mit mangelhaftem Ansprechen auf L-Dopa oder
- zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)

Möglich

Autonome Störung

- mindestens ein Symptom einer nicht durch andere Ursachen erklärten Blasenfunktionsstörung (Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz oder inkomplette Blasenentleerung sowie erektile Dysfunktion bei Männern) oder
- orthostatische Hypotonie, die nicht den Kriterien einer „wahrscheinlichen MSA“ entspricht

In Kombination mit

- Bewegungsstörung
- Parkinson-Syndrom (Bradykinese mit Rigor, Tremor oder posturale Instabilität) oder
- zerebelläres Syndrom (Gangataxie mit zerebellärer Dysarthrie, Extremitätenataxie oder zerebellärer Okulomotorikstörung)

Plus mindestens ein Zusatzkriterium

Mögliche MSA-P oder MSA-C:

- Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie
- Stridor

Mögliche MSA-P:

- progressives Parkinson-Syndrom
- schlechtes Ansprechen auf L-Dopa
- posturale Instabilität innerhalb von drei Jahren nach motorischem Krankheitsbeginn
- Gangataxie, zerebelläre Dysarthrie, Extremitätenataxie, zerebelläre Okulomotorikstörung
- Dysphagie innerhalb von fünf Jahren nach motorischem Krankheitsbeginn
- Atrophie des Putamens, mittleren Kleinhirnstiels, Pons, Cerebellums im MRT
- Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm, Cerebellum im FDG-PET

Mögliche MSA-C:

- Parkinson-Syndrom (Bradykinese und Rigidität)
- Atrophie des Putamens, mittleren Kleinhirnstiels oder Pons im MRT
- Hypometabolismus in der FDG-PET im Putamen
- präsynaptische nigrostriatale dopaminerge Denervation in der SPECT- oder PET-Untersuchung

von benachbarten Neuronen aufgenommen wird, tragen synergistisch zur Neurodegeneration bei [17, 18]. In letzter Zeit wurde eine Prion-ähnliche Propagation der MSA-Pathologie diskutiert, wenngleich diese Befunde umstritten sind [19, 20].

■ Klinische Präsentation

Die Kardinalsymptome der MSA umfassen ein Parkinson-Syndrom, zerebelläre Zeichen sowie autonome Funktionsstörungen und Pyramidenbahnzeichen. Die klinische Einteilung erfolgt in eine MSA-C (zerebellärer Subtyp) und MSA-P (Parkinsonvariante), deren klinische Präsentation je nach Subtyp unterschiedlich akzentuiert ist [21]. Während die MSA-P der vorherrschende Subtyp (60 %) in der westlichen Hemisphäre ist, zeichnet sich eine umgekehrte Verteilung in der östlichen Erdhalbkugel ab [22–24].

Insbesondere im Frühstadium ist die MSA-P häufig schwierig von der klassischen Parkinsonerkrankung abzugrenzen. Die im Verlauf auftretenden Symptome, einhergehend mit einem Parkinson-Syndrom mit schlechter Ansprechbarkeit auf L-Dopa, ausgeprägter Akinese und Rigidität sowie einer frühen posturalen Instabilität sprechen für einen atypischen Verlauf [25]. Zusätzliche Symptome, welche die Diagnose einer MSA weiter unterstützen, sind ein irregulärer Halte- und Aktionstremor mit stimulussensitiven Myoklonien [22], orofaziale Dystonie [26, 27] sowie eine früh beginnende Dysphagie [28].

Die klinische Präsentation bei Patienten mit einer MSA-C ist vorwiegend ein zerebelläres Syndrom einhergehend mit einer Stand- und Gangataxie, Gliedmaßenataxie, einer skandierenden Dysarthrie sowie einer zerebellären Okulomotorikstörung [22].

Ein komplexes autonomes Versagen, welches eine Reihe von Organsystemen betreffen kann, charakterisiert dieses atypische Parkinson-Syndrom. Im Vordergrund stehen hierbei urologische und kardiovaskuläre Funktionsstörungen. Letztere ist gekennzeichnet durch einen schweren und abrupten Blutdruckabfall von über 30/15 mmHg innerhalb von drei Minuten nach Orthostase [21]. Typische Symptome umfassen dabei Schwindel, Sehstörungen, Konzentrationsstörungen, Nackenschmerzen bis hin zu Synkopen [29]. In horizontaler Körperposition kann es zudem zu hypertensiven Blutdruckentgleisungen als Ausdruck der kardiovaskulären Dysfunktion kommen [30]. Zudem leiden die Patienten an einer ausgeprägten urogenitalen Funktionsstörung mit gesteigertem Harndrang, Dranginkontinenz, Nykturie und unvollständiger Blasenentleerung sowie einer erektilen Dysfunktion bei Männern [31]. In Bezugnahme auf Letzteres scheint die reduzierte genitale Sensibilität bei MSA-Patientinnen das Pendant zur Impotenz darzustellen [32].

Weitere nicht-motorische Symptome umfassen eine progressive Anhidrose, Obstipation, REM-Schlafverhaltensstörung, respiratorische Symptome [33] sowie eine depressive Verstimmung. Eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten, welche insbesondere frontal-exekutive Funktionen betrifft, kann ebenfalls bei der MSA präsent sein [34].

■ Diagnose

Die Diagnose erfolgt klinisch anhand international anerkannter Konsensuskriterien [21] (Tabelle 1), welche obligat die Präsenz einer vegetativen Dysfunktion (urologische Funktionsstörung oder orthostatische Hypotonie) in Kombination mit einem weiteren Teilsymptomenkomplex in Form eines Parkinson-Syndroms mit geringer Ansprechbarkeit auf L-Dopa oder eines zerebellären Syndroms fordern. Zudem unterstützen sogenannte Warnsymptome wie sudomotorische und thermoregulatorische Störungen, Haltungsabnormalitäten (z. B. disproportionaler Antecollis, Kamptokormie) als auch eine emotionale Instabilität die Diagnose einer MSA [28].

Zusatzdiagnostik

Zusätzliche Untersuchungen sind wichtig, um die Diagnose abzusichern und andere Ursachen auszuschließen. Typische Befunde in der 1,5 T-MRT-Bildgebung umfassen Atrophien im Putamen, mittleren Kleinhirnstiel, Pons oder Zerebellum

sowie Signalalterationen in entsprechenden Gehirnarealen (hyperintensiver Randsaum im dorsolateralen Putamen „putaminal rim sign“, putaminale Hypointensität in T2-Sequenzen, „hot-cross-bun sign“) [35]. Neue MRT-Techniken wie das diffusionsgewichtete MRT und MRT-basierte Planimetrie und Volumetrie können die Differentialdiagnose von atypischen Parkinson-Syndromen zudem weiter unterstützen [36].

Nuklearmedizinische Verfahren beinhalten unter anderem das FDG-PET, welches bei MSA-Patienten mit einem Hypometabolismus im Putamen, Hirnstamm und/oder Zerebellum einhergeht [37–39]. Die Darstellung einer präsynaptischen dopaminergen Denervation mittels ¹⁸F-Dopa-PET, ¹²³Iβ-CIT-SPECT oder ¹²³I-FP-SPECT erlaubt des Weiteren eine Abgrenzung zwischen degenerativen und nicht-degenerativen Parkinson-Syndromen. Zur weiteren Differenzierung zwischen MSA-P und dem idiopathischen Parkinson-Syndrom kann die Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren (DR) mit ¹¹C-Racloprid-PET und ¹²³I-IBZM-SPECT genutzt werden, wenngleich ein Drittel der Patienten eine normale DR-Rezeptorbindung zeigen [36].

Unter dem Aspekt einer suboptimalen diagnostischen Treffsicherheit sollte auch die Darstellung der kardialen Innervation mittels ¹⁸F-Fluorodopamin-PET und ¹²³I-MIBG-Szintigraphie gewertet werden [40]. Hierbei werden im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom bei Patienten mit MSA intakte postganglionäre sympathische Efferenzen nachgewiesen [41].

Zur Abklärung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung findet die Urodynamik in der klinischen Praxis Anwendung. Typische Befunde umfassen vor allem in frühen Stadien der Krankheit eine Detrusorhyperreflexivität und/oder Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und im Krankheitsverlauf einen hypokontraktilen Detrusormuskel [42]. Zur Evaluierung der kardiovaskulären Dysfunktion stehen der Schellong-Test und die Kiptischuntersuchung zur Detektion einer orthostatischen Hypotension (OH) und eine 24-h-Blutdruckmessung zur Identifikation einer nächtlichen Hypertension zur Verfügung [40]. Zum Ausschluss einer anderen Ätiologie sollten bei Patienten mit zerebellärer Manifestation unter anderem hereditäre zerebelläre Ataxien und eine Paraneoplasie ausgeschlossen werden [43].

■ Therapie

Derzeit gibt es keine Substanzen, welche die Erkrankung aufhalten können. Symptomatische Therapiekonzepte zielen vor allem auf die Behandlung des Parkinson-Syndroms sowie der autonomen Funktionsstörungen ab (Tabelle 2).

Motorische Störungen

Zur Behandlung der Parkinsonsymptome stellt L-Dopa das Mittel der ersten Wahl dar. Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson-Syndrom berichten allerdings nur etwa 30–50 % der Patienten von einem Benefit mit einem transienten Effekt von etwa 3,5 Jahren [5, 6]. Die Dosis kann bei guter Toleranz auf bis zu 1000 mg/d gesteigert werden. Nebenwirkungen wie unter anderem eine Exazerbation der orthostatischen Hypotension und Übelkeit sind hierbei in Betracht zu ziehen. Als

Tabelle 2: Praktisches Management der Multisystematrophie (nach [40, 84])

I. Parkinson-Syndrom

L-Dopa	bis zu 1000 mg/d
Dopaminagonisten (alternativ)	Dosierung wie bei Parkinson-Patienten
Amantadin (alternativ)	bis zu 3 x 100 mg/d

II. Fokale Dystonie

Botulinumtoxin A

III. Blasenfunktionsstörung

Harninkontinenz: Anticholinergika (Darifenacin, Trosipium, Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin)

Inkomplette Blasenentleerung: Intermittierende Selbst- bzw. Fremdkatheterisierung bei > 100 ml Restharn bzw. suprapubische Katheteranlage

Nächtliche Polyurie: Desmopressin: 5–40 µg/d Nasenspray, 100–400 µg/d p.o.

IV. Erektile Dysfunktion

Sildenafil	50–100 mg
Alprostadil	intrakavernöse Injektion 10–20 µg

V. Orthostatische Hypotension

Nicht-medikamentöse Maßnahmen

Flüssigkeits- und Salzzufuhr

Kompressionsstrümpfe und/ oder abdominelle Bandagen

Schlafen mit Oberkörperhochlagerung (30°)

Mechanische Manöver beim Aufstehen (z. B. Beine kreuzen)

Vermeidung von Triggerfaktoren (große kohlenhydratreiche Portionen, Alkoholkonsum, warme Umgebungstemperaturen, Pressen bei Miktion und Defäkation)

Medikamentöse Therapie

Midodrin	3 x 2,5–10 mg/d
Fludrokortison	0,1–0,2 mg/d
Ephedrin	3 x 25–50 mg/d
Droxidopa	2 x 300 mg/d

Postprandiale Hypotension:

Octreotid	1 µg/ kg sc
Koffein	250 mg
Acarbose	100 mg

VI. Respiratorische Symptome

CPAP- oder BiPAP-Therapie

VII. Hypersalivation

Botulinumtoxin A	Injektion in Glandulae parotideae und Glandulae submandibulares:
Glycopyrrrolat	2 x 1 mg/d

VIII. Obstipation

Macrogol-Wasser-Lösung 1x1 Beutel/d

IX. Depression

SSRIs (Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Fluvoxamin)

X. REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Clonazepam	0,5–1 mg/d
Melatonin	3 mg/d

XI. Supportive Maßnahmen

Ergotherapie

Physiotherapie

Logotherapie

Psychologische Betreuung

Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) (im Spätstadium)

Alternative stehen in ausgewählten Fällen Dopaminagonisten und Amantadin zur Verfügung [40, 44].

Für die Behandlung der zerebellären Funktionsstörung gibt es derzeit keine medikamentösen Therapiemöglichkeiten. Bei Patienten mit ausgeprägter Extremitätendystonie und orofazialer Dystonie kann eine lokale Injektion von Botulinumtoxin A angedacht werden [45]. Die im Rahmen einer vorbestehenden Dysphagie auftretende Hypersalivation kann mit Botulinumtoxin-A-Injektionen in die Glandulae parotideae und Glandu-

lae submandibulares behandelt werden [46]. Als Alternative kann eine Therapie mit Glycopyrrolat in Betracht gezogen werden, wenngleich keine Daten bei Patienten mit MSA vorliegen [40]. Aufgrund der limitierten pharmakologischen Maßnahmen sind eine regelmäßige Physiotherapie, Ergotherapie sowie Logotherapie inklusive Schlucktraining essentiell.

Nicht-motorische Symptome

Obwohl es für die Behandlung einer orthostatischen Hypotension eine große Auswahl an Medikamenten gibt, liegen nur wenig evidenzbasierte Daten vor. Für die klinische Praxis sind nicht-pharmakologische Maßnahmen somit bedeutungsvoll und einer medikamentösen Therapie initial vorzuziehen. Konservative Strategien umfassen dabei eine ausreichende Flüssigkeits- und Salzzufuhr, Kompressionsstrümpfe und/oder abdominelle Bandagen sowie kleine über den Tag verteilte Mahlzeiten. Weitere Maßnahmen wie die Oberkörperhochlagerung (30°) während der Nacht sowie mechanische Manöver (z. B. Beine kreuzen bei Orthostase) tragen zudem dazu bei, den Blutdruck zu stabilisieren. Triggerfaktoren wie große kohlenhydratreiche Portionen, Alkoholkonsum, warme Umgebungstemperaturen sowie Pressen bei Miktion und Defäkation sollten hingegen vermieden werden [29].

Die pharmakologische Therapie zielt dahingehend ab, das intravasale Volumen zu erhöhen sowie durch Vasokonstriktion das venöse Pooling zu reduzieren [47]. Der α 1-Adrenozeptoragonist Midodrin besitzt eine ausreichende Evidenzbasis hinsichtlich Wirksamkeit bei diesem Patientenkollektiv [48–50] und wird in einer Dosierung von $3 \times 2,5$ –10 mg/d empfohlen [40]. In der klinischen Routine findet, im Off-Label-Use, das Mineralokortikoid Fludrokortison Anwendung. Das Dosierungsschema bei Monotherapie entspricht dabei 0,1–0,2 mg/d [51]. Da als Nebenwirkung unter anderem eine Hypokaliämie auftreten kann, ist auf eine regelmäßige Kontrolle der Elektrolyte zu achten [52]. Für Droxidopa (L-Dihydroxyphenylserin L-DOPS), welches eine Vorstufe von Noradrenalin darstellt, liegen positive Ergebnisse aus rezenten Studien vor [53]. Da eine Zulassung für Europa bis dato nicht vorliegt, stellt das Sympathomimetikum nur in ausgewählten Fällen (off-label) eine Therapieoption dar. Ferner liegen eine Bandbreite von weiteren Substanzen (off-label) vor, unter welchen eine Verbesserung der Symptomatik beschrieben wurde [54–58].

Da als häufige Nebenwirkung bei Einnahme von Antihypertensiva das Risiko einer Liegend-Hypertension erhöht ist, sollte unter entsprechender Therapie auf regelmäßige Blutdruckkontrollen (Blutdrucktagebuch, 24h-Blutdruckmessung in ausgewählten Fällen) geachtet und die abendliche Einnahme von blutdrucksteigernden Medikamenten vermieden werden. Weiters sind eine Oberkörperhochlagerung während der Nacht sowie der Verzicht auf eine horizontale Körperposition während des Tages hilfreich, um nächtlichen hypertensiven Blutdruckspitzen entgegenzuwirken [59].

In Einzelfällen bei Patienten mit ausgeprägten Blutdruckfluktuationen im Liegen kann unter individueller Nutzen-Risikoabwägung eine Therapie mit einem kurzwirksamen Antihypertensivum angedacht werden [40]. Pharmakologische Konzepte umfassen unter anderem Nifedipin, Clonidin, transdermales Nitroglycerin oder Losartan [60–62]. Bei unzureichender Evi-

denzbasis für die Wirksamkeit dieser Substanzen bei diesem Patientenkollektiv ist insbesondere die nächtliche Sturzgefahr und das erhöhte Risiko einer Exazerbation der morgendlichen OH in die Therapieentscheidung miteinzubeziehen [51]. Für die Behandlung der post-prandialen Hypotension stehen das Somatostatin-Analogon Octreotid [63–66] und als weitere Alternativen Koffein [67] und Acarbose [68, 69] zur Verfügung.

Insbesondere in frühen Stadien treten basierend auf einer Detrusorhyperreflexivität ein gesteigerter Harndrang oder eine Dranginkontinenz auf. Als Therapie der ersten Wahl werden Anticholinergika (Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin, Darifenacin und Tropicium) empfohlen. Nebenwirkungen wie Harnretention und Verschlechterung der Kognition müssen dabei in Betracht gezogen werden [70]. In ausgewählten Fällen steht alternativ eine vesikale Botulinumtoxin-A-Injektion zur Verfügung [71].

Zur Behandlung der neurogenen Blasenentleerungsstörung wird bei einer Restharnbildung von > 100 ml eine Selbst- oder Fremdkatheterisierung und in fortgeschrittenen Stadien häufig eine suprapubische Katheteranlage empfohlen. Zusätzliche pharmakologische Strategien umfassen die Therapie mit Cholinergika sowie α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten [72]. Anzumerken ist, dass chirurgische Interventionen bei vorbestehender neurogener Blasenentleerungsstörung postoperativ meist mit einer Verschlechterung der Symptome einhergehen [73]. Desmopressin in Kombination mit Oberkörperhochlagerung während der Nacht kann zudem eine bestehende Nykturie verbessern [58].

Bei erektiler Dysfunktion kann der Phosphodiesterase-5-Hemmer Sildenafil empfohlen werden, welcher in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie Erektionsstörungen bei MSA-Patienten verbessern konnte [74]. Eine mögliche Verschlechterung der orthostatischen Hypotension muss dabei allerdings in Betracht gezogen werden. Als Alternative steht bei Ineffektivität der oralen Therapie eine intrakavernöse Injektionstherapie mit Prostaglandin (z. B. Alprostadil) zur Verfügung [75].

Bei chronischer Obstipation kann Macrogol-Wasser-Lösung [76] durch Erhöhung der intraluminalen Flüssigkeit eine Verbesserung der Symptomatik erzielen.

Da eine koexistierende Depression einen erheblichen negativen Faktor auf die Lebensqualität darstellt, sollte eine adäquate antidepressive Therapie initiiert werden [77]. Bei affektiven Störungen können SSRIs (z. B. Paroxetin, Fluoxetin) angedacht werden [75], wenngleich kaum Studien vorliegen, die eine pharmakologische Therapie der Depression bei Patienten mit Multisystematrophie untersuchten. Die Therapie der REM-Schlaf-Verhaltensstörung beinhaltet als Mittel der ersten Wahl Clonazepam und alternativ Melatonin [78]. Die Verwendung einer CPAP- oder BiPAP-Behandlung wird zudem bei nächtlichem Stridor oder Schlafanope empfohlen [79].

■ Ausblick

Trotz des zunehmenden Forschungsinteresses und wesentlicher Meilensteine hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik sowie

Planung und Durchführung von klinischen Studien ist die MSA nicht heilbar. Eine Bandbreite von Substanzen wie mesenchymale Stammzellen [80], Lithium [81], Rifampicin [82] und Rasagilin [83] wurden in klinischen Studien (Phase 2/3) getestet. Vielversprechende Erkenntnisse und hoffnungsvolle Therapieansätze aus präklinischen MSA-Modellen konnten allerdings nicht bestätigt werden.

Die Wirksamkeit von unter anderem mesenchymaler Stammzelltherapie (NCT02315027) und aktiver Immunisierung (AFFITOPE®; NCT02270489) werden derzeit in klinischen Studien getestet. Die Ergebnisse aus zwei rezenten klinischen Studien mit einem mikroglialen Modulator (AZD3241; NCT02388295) und Inhibitor der α -Synucleinoligomerformation (EGCG; NCT02008721) sind bis dato ausständig und werden mit Spannung erwartet.

Insbesondere hinsichtlich der Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Substanzen ist es wichtig, den genauen Krankheitsverlauf zu verstehen und Patienten in einem Frühstadium zu diagnostizieren. Unter dieser Prämisse wird derzeit eine zehnjährige Observationsstudie, die „Natural History Study of Synucleinopathies“ (NCT01799915), an mehreren internationalen Zentren durchgeführt, deren Ergebnisse von hohem wissenschaftlichem Nutzen sind.

■ Zusammenfassung

Die Multisystematrophie stellt nach wie vor sowohl hinsichtlich Diagnose als auch Therapie eine Herausforderung in der klinischen Praxis dar. Trotz verstärkter internationaler Forschungsaktivitäten stehen nur symptomatische Therapieoptionen mit begrenztem Ansprechen zur Verfügung. Dementsprechend sollte eines der wichtigsten Behandlungsziele der Erhalt der Lebensqualität darstellen und supportive Therapiemaß-

nahmen inklusive physikalischer Therapie und psychologische Betreuung essentielle Bestandteile im Management sein.

Aufgrund fehlender evidenzbasierter Daten und Empfehlungen sollten Therapieentscheidungen zudem individuell im Einzelfall getroffen und die Wirksamkeit und Nebenwirkungen im Krankheitsverlauf reevaluiert werden.

Dr. Sabine Eschlböck



Assistenzärztin an der Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck.

E-Mail: sabine.eschlboeck@i-med.ac.at

Prof. Dr. Gregor K. Wenning MSc



Leiter der Abteilung für klinische Neurobiologie und des Autonomen Funktionslabors, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck.

E-Mail: gregor.wenning@i-med.ac.at

■ Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrages von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließen und dass keine potenziellen Interessenkonflikte vorliegen.

Literatur:

- Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 4–24.
- Bower J, Maraganore D, McDonnell S, et al. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49: 1284–8.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–5.
- Ascherio A, Schwarzschild M. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1257–72.
- Low P, Reich S, Jankovic J, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 710–9.
- Wenning G, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 264–74.
- Petrovic I, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012; 27: 1186–90.
- Papp M, Kahn J, Lantos P. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79–100.
- Yoshida M. Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* 2007; 27: 484–93.
- Benarroch E. New findings on the neuropathology of multiple system atrophy. *Aut Neurosci* 2002; 96: 59–62.
- Benarroch E, Schmeichel A, Low P, Parisi J. Involvement of medullary serotonergic groups in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2004; 55: 418–22.
- Benarroch E, Schmeichel A, Sandroni P, Low P, Parisi J. Involvement of vagal autonomic nuclei in multiple system atrophy and Lewy body disease. *Neurology* 2006; 66: 378–83.
- Ozawa T. Morphological substrate of autonomic failure and neurohormonal dysfunction in multiple system atrophy: impact on determining phenotype spectrum. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 201–11.
- Benarroch E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988–1001.
- Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, et al. Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63: 43–52.
- Fellner L, Jellinger K, Wenning G, et al. Glial dysfunction in the pathogenesis of α -synucleinopathies: emerging concepts. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 675–93.
- Song Y, Lundvig D, Huang Y, et al. p25alpha relocates in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol* 2007; 171: 291–303.
- Kuzdas-Wood D, Stefanova N, Jellinger K et al. Towards translational therapies for multiple system atrophy. *Prog Neurobiol* 2014; 118: 19–35.
- Prusiner S, Woerman A, Mordes D, et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: E5308–E5317.
- Watts J, Giles K, Oehler A, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 19555–60.
- Gilman S, Wenning G, Low P, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–6.
- Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba J, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25: 2604–12.
- Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070–83.
- Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan—a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189–97.
- Tison F, Yekhelef F, Chrysostome V, et al. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 701–9.
- Wenning G, Geser F, Poewe W. The „risus sardonius“ of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003; 18: 1211.
- Boesch S, Wenning G, Ransmayr G, et al. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 300–3.
- Köllensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 1093–9.
- Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615–24.
- Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba J, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Aut Res* 2016; 26: 97–105.
- Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 65–9.
- Oertel W, Wächter T, Quinn N, et al. Reduced genital sensitivity in female pa-

- tients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Mov Disord* 2003; 18: 430–2.
33. Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 295–8.
34. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMS) study group. *Mov Disord* 2014; 29: 857–67.
35. Krismer F, Wenning G. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 232–43.
36. Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24: 949–64.
37. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller J, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 518–27.
38. Gilman S, Koeppel R, Junck L, et al. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1994; 36: 166–75.
39. Perani D, Bressi S, Testa D, et al. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F 18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 1995; 52: 179–85.
40. Fanciulli A, Wenning G. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015; 372: 249–63.
41. Goldstein D. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 365–70.
42. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 600–6.
43. Lin D, Hermann K, Schmähmann J. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord* 2014; 29: 294–304.
44. Wenning G. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 225–7.
45. Müller J, Wenning G, Wissel J, et al. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol* 2002; 249: 300–4.
46. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18: 685–8.
47. Wenning GK, Braune S. Multiple system atrophy: pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2001; 15: 839–52.
48. Low P, Gilden J, Freeman R, et al. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. *JAMA* 1997; 277: 1046–51.
49. Wright R, Kaufmann H, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51: 120–4.
50. Jankovic J, Gilden J, Hiner B, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38–48.
51. Schroeder C, Jordan J, Kaufmann H. Management of neurogenic orthostatic hypotension in patients with autonomic failure. *Drugs* 2013; 73: 1267–79.
52. Shiba C, Lipsitz LA, Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 147–53.
53. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma J. Droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 875–91.
54. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, et al. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 1998; 105: 116–24.
55. Fouad-Tarazi F, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995; 99: 604–10.
56. Singer W, Opfer-Gehrking T, McPhee B, et al. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1294–8.
57. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Aut Res* 1995; 5: 211–3.
58. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, et al. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Aut Res* 2003; 13: 106–8.
59. Friedrich C, Reichmann H, Ziemssen T. Treatment of autonomic dysfunction in patients with extrapyramidal disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 445–55.
60. Jordan J, Shannon J, Pohar B, et al. Contrasting effects of vasodilators on blood pressure and sodium balance in the hypertension of autonomic failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 35–42.
61. Shiba C, Gamboa A, Abraham R, et al. Clonidine for the treatment of supine hypertension and pressure natriuresis in autonomic failure. *Hypertension* 2006; 47: 522–6.
62. Arnold A, Okamoto L, Gamboa A, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013; 61: 701–6.
63. Bordet R, Benhadjali J, Destée A, et al. Octreotide effects on orthostatic hypotension in patients with multiple system atrophy: a controlled study of acute administration. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 83–9.
64. Alam M, Smith G, Bleasdale-Barr K, et al. Effects of the peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on nocturnal hypertension in primary autonomic failure. *J Hypertens* 1995; 13: 1664–9.
65. Bordet R, Benhadjali J, Libersa C, et al. Octreotide in the management of orthostatic hypotension in multiple system atrophy: pilot trial of chronic administration. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 380–3.
66. Hoeldtke R, Horvath G, Bryner K, et al. Treatment of orthostatic hypotension with midodrine and octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 339–43.
67. Onrot J, Goldberg M, Biaggioni I, et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure. Therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med* 1985; 313: 549–54.
68. Shiba C, Gamboa A, Diedrich A, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2007; 50: 54–61.
69. Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y, et al. Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2013; 260: 475–83.
70. Winge K, CJ F. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737–45.
71. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a ran-
- domised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 60: 742–50.
72. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 2006; 21: 816–23.
73. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agno E, et al. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurourol Urodyn* 2016; 35: 551–63.
74. Hussain I, Brady C, Swinn M, et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 371–4.
75. Fanciulli A, Wenning GK (eds). *Multiple System Atrophy*. Springer, Vienna; 2014.
76. Eichhorn T, Oertel W. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 1176–7.
77. Gilman S, May S, Shults C, et al. The North American Multiple System Atrophy Study Group. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112: 1687–94.
78. Boeve B, Silber M, Ferman T. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4: 281–4.
79. Iranzo A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2005; 6: 297–300.
80. Lee P, Lee J, Kim H, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012; 72: 32–40.
81. Saccà F, Marsili A, Quarantelli M, et al. A randomized clinical trial of lithium in multiple system atrophy. *J Neurol* 2013; 260: 458–61.
82. Low P, Robertson D, Gilman S, et al. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 268–75.
83. Poewe W, Seppi K, Fitzer-Attas C, et al. Efficacy of rasagiline in patients with the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 145–52.
84. Geser F, Wenning G. Klinik und Therapie der Multisystematrophie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 56–62.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)