

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Klinik und Therapie der Multisystematrophie

Geser F, Wenning GK

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2004; 5 (2), 56-62

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

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,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Klinik und Therapie der Multisystematrophie

F. Geser, G. K. Wenning

In den letzten Jahren ist zunehmend die Bedeutung des atypischen Parkinson-Syndroms Multisystematrophie (MSA) in deren Abgrenzung zum M. Parkinson gewürdigt worden. Die klinische Differenzierung ist v. a. in frühen Stadien auch unter Zuhilfenahme von Diagnosekriterien schwierig. Deshalb wird zunehmend strukturelles und funktionelles Neuroimaging eingesetzt. Hervorzuheben ist das bei Multisystematrophie fast ubiquitäre Vorhandensein einer pathologischen Diffusionserhöhung im Putamen. Die klinische Differenzierung der MSA vom M. Parkinson hat aber auch therapeutische und prognostische Konsequenzen. In den nächsten Jahren ist zunehmend mit Phase-II/III-Studien zu rechnen. Diesbezüglich haben sich in Europa bereits zwei Forschungsnetzwerke (Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes, NNIPPS sowie European MSA-Study Group, EMSA-SG) etabliert, deren Hauptziele in der Erfassung und Charakterisierung von möglichen Biomarkern der MSA sowie in der Initiierung von neuroprotektiven Interventionsstudien bestehen.

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

Clinical Presentation and Therapy of Multiple System Atrophy. During the last years the importance of the atypical parkinsonian disorder multiple system atrophy (MSA) and its differentiation to Parkinson's disease (PD) have been increasingly appreciated. The clinical diagnosis is difficult especially in early disease stages even if using clinical diagnostic criteria. Therefore, there is increasing interest in structural and functional neuroimaging. Diffusion weighted imaging shows an almost ubiquitous presence of abnormal putaminal diffusion coefficients in MSA. The clinical differentiation of MSA from PD has also therapeutic and prognostic consequences. In the next years further phase II/III studies will be conducted and these require optimal clinical and surrogate markers. Two European research initiatives – European MSA-Study Group (EMSA-SG) and Neuroprotection and Natural History in Parkinson Plus Syndromes (NNIPPS) – have already been established with the aim to identify and evaluate surrogate markers of diagnosis and progression in MSA as well as to initiate neuroprotective intervention trials. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (2): 56–62.

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

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine degenerative Erkrankung des zentralen und autonomen Nervensystems. Sie ist durch eine α -Synuklein-Aggregation in der Oligodendroglia und Neuronen charakterisiert. Die klinischen Hauptsymptome sind: autonomes Versagen, Parkinson-Syndrom, zerebelläre Ataxie und Pyramidenbahnzeichen. Diese können in verschiedener Kombination auftreten. Klinisch kann man zwei motorische Erscheinungsformen unterscheiden: Bei 80 % der Patienten ist die Parkinson-Symptomatik vorherrschend (MSA-P-Subtyp), während bei 20 % der Patienten eine zerebelläre Ataxie dominiert (MSA-C-Subtyp) [1].

Neuropathologisch ist die Parkinson-Symptomatik von MSA-P-Patienten mit striatonigraler Degeneration (SND) assoziiert. Der bei den MSA-C-Patienten vorherrschenden Ataxie liegt dagegen eine olivopontozerebelläre Atrophie (OPCA) zugrunde. Das Parkinson-Syndrom bei MSA-Patienten ist durch progrediente Akinese und Rigidität gekennzeichnet. Irregulärer, z. T. ruckartiger posturaler Tremor und – weniger häufig – Ruhetremor können noch dazu kommen. Die Patienten zeigen oft eine orofaziale Dystonie, die bei symmetrischer Ausprägung an den Risus sardonius bei zephalem Tetanus erinnert (Abb. 1). Diese ist häufig mit einer prominenten Dysarthrie assoziiert, die sowohl extrapyramidale, zerebelläre und dystone Komponenten aufweisen kann. Ein disproportionierter Antekollis mit einer schweren chronischen Nackenbeugung und – im Gegensatz dazu – nur geringfügigen anderweitigen Beugung ist ein weiteres Warnzeichen der MSA (Abb. 2). Die posturale Stabilität ist von Anfang an beeinträchtigt, jedoch sind wiederholte Stürze bei Krankheitsausbruch im Gegensatz zur progressiven supranukleären Blickparese (PSP) eher ungewöhnlich.

Aufgrund einer Reihe von überlappenden Symptomen wie Tremor, asymmetrischer Akinese und Rigidität kann die Differentialdiagnose von MSA-P und Parkinson-Krankheit in den frühen Stadien besonders schwierig sein. Darüber hinaus kann eine L-Dopa-induzierte Besserung des Parkinson-Syndroms bei 30 % der MSA-P-Patienten

beobachtet werden. In den meisten Fällen ist jedoch die Besserung nur vorübergehend, d. h., auf lange Sicht sprechen 90 % der MSA-P-Patienten auf L-Dopa nicht an.

L-Dopa-induzierte Dyskinesien der orofazialen Muskulatur und der Halsmuskulatur kommen in 50 % der MSA-P-Patienten – manchmal ohne Besserung der Motorik – vor [2]. In den meisten Fällen entsteht innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn das Vollbild der MSA-P, sodaß die klinische Diagnose im Rahmen von Verlaufskontrollen möglich wird [3].



Abbildung 1: Eine MSA-P-Patientin mit Hypomimie, asymmetrischer orofazialer Dystonie (v. a. links) und zervikaler Dystonie des Platysmas

Aus der Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Gregor Wenning, Universitätsklinik für Neurologie, 6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: gregor.wenning@uibk.ac.at

Bei der MSA-C treten sowohl Gangataxie, Gliedmaßenataxie und Dysarthrie als auch zerebelläre Okulomotorik-Störungen auf. Patienten mit MSA-C entwickeln zusätzliche nichtzerebelläre Symptome. Bevor es jedoch dazu kommt, sind sie von Patienten mit idiopathischer, spät beginnender zerebellärer Ataxie nicht zu unterscheiden. Letztere Erkrankung ist bei vielen Patienten klinisch auf eine zerebelläre Symptomatik und pathologisch auf die Degeneration von Zerebellum und Oliven beschränkt.

Die urogenitale Dysfunktion stellt eine wesentliche Manifestation der Dysautonomie bei MSA-Patienten dar. Bei Männern besteht nahezu ausnahmslos frühe Impotenz (erektiler Dysfunktion). Harninkontinenz (71 %) oder Harnretention (30 %) bestehen oft schon im frühen Verlauf der Erkrankung [1]. Störungen der Miktio sind die Folge von Veränderungen in der komplexen peripheren und zentralen Innervation der Blase [4]. Sie treten bei MSA-Patienten häufiger, früher und stärker ausgeprägt als bei der Parkinson-Krankheit auf. Harnretention kann aber auch durch eine benigne Prostatahypertrophie bzw. bei Frauen durch perineale Schallheit infolge einer komplizierten Geburt



Abbildung 2: Disproportionierter Antecollis bei einer MSA-Patientin

Tabelle 1: Diagnostische Kategorien von MSA nach Gilman et al. [5]*

I. Mögliche MSA

Ein Kriterium (I-B, II-B oder III-B) und zwei weitere Symptome aus separaten Domänen

II. Wahrscheinliche MSA

Kriterium I-B und ein L-Dopa-refraktäres** Parkinson-Syndrom oder eine zerebelläre Ataxie

III. Gesicherte MSA

Histopathologisch hohe GCI-Dichte*** sowie Degeneration der nigrostriatalen und olivopontozerebellären Projektionen

* Die Symptome und Kriterien jeder klinischen Domäne finden sich in Tabelle 2; ** Das Ansprechen auf L-Dopa soll nach den Empfehlungen über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten bei einer Tagesdosis von bis zu 1000 mg (sofern erforderlich bzw. verträglich) beurteilt werden; positives Ansprechen wird als mindestens 30%ige Verbesserung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Teil III: motor examination) definiert; *** GCI = gliale cytoplasmatische Einschlüsse

oder Gebärmuttersenkung verursacht oder verstärkt werden. Im Gegensatz dazu kommt Obstipation bei der Parkinson-Krankheit und bei MSA gleichermaßen vor. Eine symptomatische orthostatische Hypotonie ist in 68 % der Fälle vorhanden. Sie verursacht jedoch nur bei 15 % der MSA-Patienten wiederholte Synkopen [1]. L-Dopa oder Dopaminagonisten können die orthostatische Hypotonie provozieren oder verschlechtern.

Heute werden weitgehend Konsensuskriterien für die klinische Diagnose der MSA verwendet [5, 6]. Diese

Tabelle 2: Klinische Domänen (I–IV), Symptome (A) und Kriterien (B) für die Diagnose von MSA nach Gilman et al.[5]*

I. Autonome Dysfunktion und Blasenentleerungsstörungen

A. Autonome und urologische Symptome

1. Orthostatische Hypotonie (≥ 20 mmHg systolisch oder ≥ 10 mmHg diastolisch)
2. Harninkontinenz oder Harnretention

B. Diagnostisches Kriterium

Orthostatischer Blutdruckabfall (≥ 30 mmHg systolisch oder ≥ 15 mmHg diastolisch) oder Harninkontinenz (persistierende, unwillkürliche, partielle oder komplette Blasenentleerung, vergesellschaftet mit erektiler Dysfunktion bei Männern) oder beides

II. Parkinson-Syndrom

A. Parkinson-Symptome

1. Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit progredienter Verminderung der Geschwindigkeit und Amplitude repetitiver Bewegungen)
2. Rigor
3. Standsunsicherheit (nicht durch primäre visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen verursacht)
4. Tremor (Haltetremor, Ruhetremor oder beides)

B. Diagnostisches Kriterium

Bradykinese und mindestens ein weiteres Parkinson-Symptom (2–4)

III. Zerebelläre Ataxie

A. Zerebelläre Symptome

1. Gangataxie (breitbasig, irreguläre Schrittlänge und Richtungsabweichung)
2. Ataktische Dysarthrie
3. Ataxie der Gliedmaßen
4. Anhaltender Blickrichtungsnystagmus

B. Diagnostisches Kriterium

Gangataxie und mindestens ein weiteres zerebelläres Symptom (2–4)

IV. Pyramidenbahnläsion

A. Pyramidenbahnzeichen

Babinski-Zeichen mit Hyperreflexie

B. Diagnostisches Kriterium

Es wird kein diagnostisches Kriterium definiert. Pyramidenbahnzeichen werden nicht zur Sicherung der Diagnose einer wahrscheinlichen MSA herangezogen.

* Symptome (A) sind charakteristische Krankheitsmanifestationen; Kriterien (B) sind ein oder mehrere Symptome, die für die Diagnose einer MSA erforderlich sind.

Tabelle 3: Ausschlusskriterien für die Diagnose von MSA nach Gilman et al. [5]

I. Anamnestisch

Beginn vor dem 30. Lebensjahr, positive Familienanamnese, sekundäre Ursachen, spontane Halluzinose.

II. Neurologische Untersuchung

DSM IV-Kriterien für Demenz, Verlangsamung der vertikalen Sakkaden oder vertikale supranukleäre Blickparese, fokale kortikale Störungen wie Aphasie, „Alien-Limb“-Phänomen und parietale Dysfunktion.

III. Labor

Metabolische, molekulargenetische und bildgebende Hinweise für eine andere Ursache der Krankheitssymptome, die in Tabelle 2 angeführt sind.

MSA-Kriterien spezifizieren drei diagnostische Kategorien mit steigender Sicherheit: möglich, wahrscheinlich oder sicher (Tab. 1). Die Diagnosen der möglichen und wahrscheinlichen MSA beruhen auf dem Vorhandensein klinischer Symptome, die in Tabelle 2 aufgelistet sind. Zusätzlich müssen noch die Ausschlusskriterien berücksichtigt werden (Tab. 3). Eine sichere Diagnose kann nur neuropathologisch gestellt werden. Sie erfordert den Nachweis typischer Läsionsmuster und oligodendroglialer α -Synuklein-haltiger zytoplasmatischer Einschlusskörper.

Die klinische Diagnose MSA basiert hauptsächlich auf der Anamnese und der sorgfältigen neurologischen Untersuchung. Apparative Zusatzdiagnostische Maßnahmen, wie beispielsweise autonome Funktionstests, Sphinkter-

EMG oder bildgebende Verfahren, können laut der Konsensuskonferenz über die Diagnose der MSA dazu verwendet werden, die Diagnose zu unterstützen oder andere Erkrankungen auszuschließen [5]. Mit Hilfe dieser Verfahren wurden Abnormitäten jedoch bei Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung beobachtet. In frühen Krankheitsstadien können diese Untersuchungen mehrdeutige Ergebnisse liefern. Deshalb betrachtete es die Konsensuskonferenz als verfrüht, die Ergebnisse von apparativen diagnostischen Maßnahmen in die diagnostischen Richtlinien zu integrieren.

Bei eindeutigen klinischen Symptomen eines Morbus Parkinson und Ansprechen auf Dopamimetika wird keine Bildgebung empfohlen. Bestehen Zweifel an der Diagnose eines Morbus Parkinson, sollte ein 1,5-Tesla-Schädel-MRT mit Beurteilung durch einen in der Basalgangliendiagnostik erfahrenen Neuroradiologen angestrebt werden. Bei der MSA findet sich gehäuft auf T2-gewichteten Aufnahmen eine Hypointensität des Putamens, vergesellschaftet mit einem hyperintensiven Randsaum lateral des Putamens (Abb. 3) [7, 8]. Weiters sind bei MSA-Patienten mit zerebellärer Symptomatik häufig neben einer infratentoriellen Atrophie pontozerebelläre Hyperintensitäten (sog. Kreuzzeichen) zu beobachten [9, 10]. Diffusion weighted imaging (DWI) kann als ein nützliches diagnostisches Instrument betrachtet werden, das zusätzlichen Anhalt für eine Diagnose von MSA-P bietet. Es ist in der Lage, MSA-P-Patienten vom Morbus Parkinson und von gesunden Kontrollpersonen aufgrund von putaminalen rADC-(regional apparent diffusion coefficients-)Werten zu unterscheiden [11] (Abb. 4). Die erhöhten putaminalen rADC-Werte bei MSA-P-Patienten reflektieren wahrscheinlich eine andauernde striatale Degeneration, während die meisten neuropathologischen Studien ein intaktes Striatum bei der Parkinson-Erkrankung zeigen.

Schulz et al. [12] demonstrierten eine signifikante Reduktion im durchschnittlichen striatalen und Hirnstammvolumen bei Patienten mit MSA-P, MSA-C und PSP, während Patienten mit MSA-C und MSA-P auch eine Reduktion des zerebellären Volumens aufwiesen. Unlängst bestätigte voxelbasierte Morphometrie frühere Region of Interest-(ROI-)basierte Volumetrie-Studien [12], indem Basalganglien- und infratentorialer Volumenverlust bei MSA-P-Patienten gezeigt werden konnte [13]. Diese Daten demonstrieren auch einen ausgeprägten kortikalen Volumenverlust bei MSA-P-Patienten, der hauptsächlich die kortikalen Ziele von striatalen Projektionsbahnen, wie den primären sensorimotorischen, lateral prämotorischen und den prä-



Abbildung 3: Putaminale Atrophie, hyperintensiver Randsaum (Pfeil) und putaminale Hypointensität im Vergleich zum Globus Pallidus in einer T2-gewichteten Aufnahme (1,5 T) bei einem MSA-Patienten

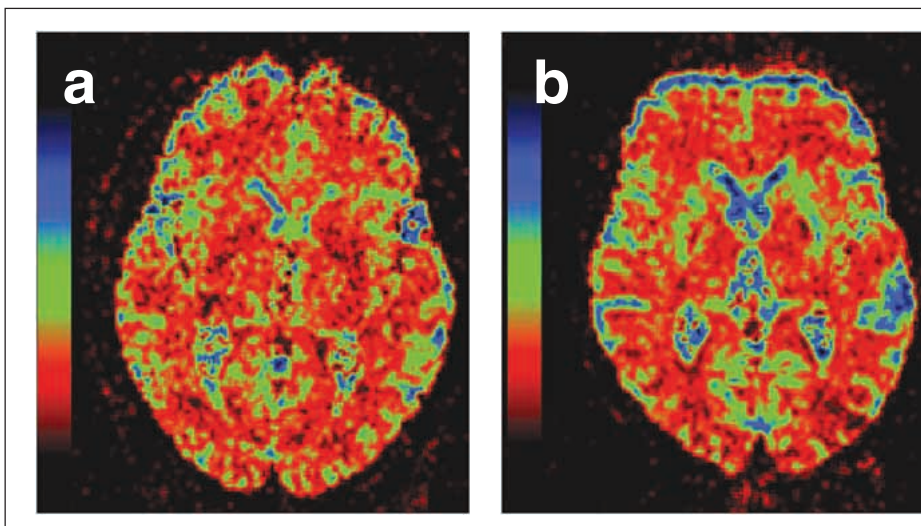


Abbildung 4: DWI (Diffusion weighted imaging) bei a) der Parkinson-Erkrankung und b) der MSA-P. Blau, grün, rot und schwarz repräsentieren abnehmende regionale ADC-(apparent diffusion coefficient-)Werte; es zeigt sich ein deutlich ausgeprägter Unterschied in den putaminalen ADC-Werten zwischen MSA-P (b) und PD (a).

frontalen Kortex, umfaßt (Abb. 5). MR-basierte-Volumetrie ist ein hilfreiches Instrument, um die Progression von kortikalen und subkortikalen Atrophiemustern bei der MSA im Vergleich mit anderen Erkrankungen zu untersuchen. Es kann jedoch nicht für die routinemäßige diagnostische Abklärung von einzelnen Patienten herangezogen werden. Auch MR-Spektroskopie kommt in erster Linie im Rahmen wissenschaftlicher Protokolle zum Einsatz.

Präsynaptische Radioliganden zur Darstellung der dopaminergen Projektion sind zur Differenzierung degenerativer Parkinson-Syndrome nicht geeignet, werden aber in der Routinediagnostik zur Abgrenzung sekundärer Parkinson-Syndrome (Neuroleptika-Parkinsonoid, Lower-Body-Parkinson-Syndrom) sowie zur Differentialdiagnose unklarer Tremores empfohlen. Postsynaptische Radioliganden zur Darstellung der Dopamin-D2-Rezeptoren wie Iodobenzamid (IBZM, SPECT) oder Racloprid (PET) tragen dagegen zur Differenzierung des Morbus Parkinson (erhaltener Rezeptorstatus) von atypischen Parkinson-Syndromen (verminderter Rezeptorstatus) bei und sollten entsprechend der Expertise des lokalen Zentrums bei Vorhandensein kameraspezifischer Normaldaten für den jeweiligen Liganden in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Eine Differenzierung der verschiedenen atypischen Parkinson-Syndrome ist jedoch nicht möglich.

Die szintigraphische Darstellung der postganglionären kardialen Noradrenalin Aufnahme mittels des Radioliganden Metaiodobenzylguanidin (MIBG) wird in den nächsten Jahren in der Differentialdiagnose des M. Parkinson (reduzierter kardialer Uptake) von der MSA bzw. PSP (normaler kardialer Uptake) an Bedeutung gewinnen.

Natürlicher Krankheitsverlauf

In jüngster Zeit durchgeführte epidemiologische Untersuchungen ermittelten eine Prävalenzrate von 4,4/100.000 [14] und eine Inzidenz von 3/100.000/Jahr [15]. Die Krankheit betrifft sowohl Männer als auch Frauen, beginnt gewöhnlich im 6. Lebensjahrzehnt und schreitet unaufhaltsam bis zum Tod nach durchschnittlich 9 Jahren fort [1]. Es gibt in manchen Fällen eine beträchtliche Variation in der Krankheitsprogression mit Überlebenszeiten von mehr als 15 Jahren. Wichtig ist, daß beide motorischen Erscheinungsformen von MSA mit ähnlichen Überlebenszeiten assoziiert sind [16], obgleich die Krankheitsprogression bei MSA-P rascher verläuft als bei MSA-C [17]. Die meisten MSA-Patienten sterben letztlich an Bronchopneumonie.

Therapieprinzipien

Autonomes Versagen

Leider steht keine kausale Therapie der autonomen Dysfunktion zur Verfügung. Deswegen orientiert sich das therapeutische Vorgehen an den klinischen Symptomen und ihrem Einfluß auf die Lebensqualität. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs ist es unbedingt notwendig, in regelmäßigen Abständen die Behandlung neu zu evaluieren und die Maßnahmen den klinischen Erfordernissen anzupassen.

Das Konzept der symptomatischen Therapie der orthostatischen Hypotonie beruht auf der Erhöhung des intravasalen Volumens und der Reduktion des venösen Poolings unter Orthostase. Selektion und Kombination der folgenden Optionen der Therapie hängen vom Grad der Symptome und der Anwendbarkeit dieser therapeutischen Möglichkeiten bei den einzelnen Patienten – und nicht vom Ausmaß des Blutdruckabfalls während der Kipptischuntersuchung – ab.

Nichtpharmakologische Optionen beinhalten genügend Flüssigkeitsaufnahme, salzreiche Diät, häufige, aber kleine Mahlzeiten tagsüber (um die postprandiale Hypotonie durch Verteilung der gesamten Kohlenhydrataufnahme zu vermindern) und Stützmieder. Das nächtliche Hochstellen des Bettkopfes reduziert nicht nur den zerebralen Perfusionsdruck, sondern erhöht auch das intravasale Volumen innerhalb einer Woche bis zu einem Liter. Dies ist besonders hilfreich, um die Hypotonie am frühen Morgen zu verbessern. Diese Behandlung ist besonders erfolgreich in Kombination mit Fludrocortison, das die Natriumretention fördert.

Die nächsten Arzneimittel, die verwendet werden können, sind Sympathomimetika. Ephedrin, mit direkten und indirekten Effekten, ist oft bei zentralen autonomen Störungen – wie die MSA – wertvoll. Bei höheren Dosen können Nebenwirkungen auftreten (wie Tremor, Appetitverlust und Harnretention bei Männern). Unter der großen Zahl von vasoaktiven Substanzen, die bei MSA evaluiert wurden, entspricht nur eine den Kriterien der evidenzbasierten Medizin, *scil.* der direkt wirkende α -Agonist Midodrin [18–20]. Die Nebenwirkungen sind gewöhnlich mild und führen nur selten zum Abbruch der Behandlung aufgrund von Harnretention oder Pruritus, der hauptsächlich an der Kopfhaut auftritt. Ein anderes vielversprechendes Arzneimittel scheint der Norepinephrin-Vorläufer L-Threo-Dihydroxy-Phenylserin (L-Threo-DOPS) zu sein, der in dieser Indikation in Japan schon seit Jahren verwendet wird und dessen Wirksamkeit in einer offenen Dosisfindungsstudie gezeigt wurde [21].

Falls die oben genannten Arzneimittel den gewünschten Effekt nicht erreichen, ist ein gezieltes problemorientiertes Vorgehen erforderlich. Das Somatostatin-Analogon Octreotid hilft oft gegen die postprandiale Hypotonie [22]. Es wird vermutet, daß es die Freisetzung der vasodilatatorischen gastrointestinalen Peptide hemmt [23]. Die nächtliche Hypertonie wird dabei nicht gesteigert [22]. Das Vasopressin-Analogon Desmopressin, welches auf die renalen tubulären Vasopressin-2-Rezeptoren wirkt, reduziert die nächtliche Polyurie und verbessert die posturale Hypotonie am Morgen [24]. Das Peptid Erythropoietin kann mit seiner Fähigkeit, die Bildung von Erythrozyten anzuregen, bei manchen Patienten eine Besserung der zerebralen Sauerstoffversorgung bewirken [25, 26]. Eine breite Palette von Arzneimitteln ist in der Behandlung der posturalen Hypotonie [27] angewendet worden. Der Nutzen und die Nebenwirkungen vieler dieser Arzneimittel wurden bei MSA-Patienten nicht ausreichend mit den entsprechenden Endpunkten bestimmt. Probleme, denen man in der Therapie begegnet, sind die starken Nebenwirkungen. Nur exemplarisch seien hier Herzversagen (Pindolol)

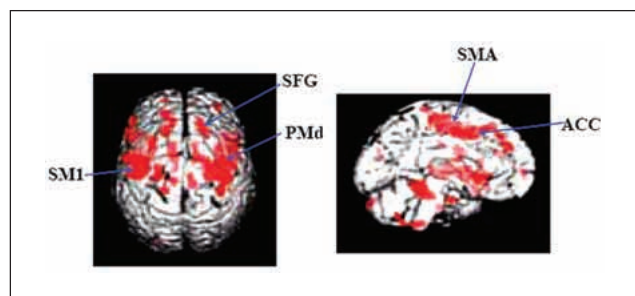


Abbildung 5: Voxelbasierte Morphometrie der grauen Substanz (VBM). Die Abbildungen zeigen einen signifikanten Volumenverlust in motorischen Arealen bei MSA-P-Patienten, *scil.* primärer sensorimotorischer Kortex (SMI), dorsaler prämotorischer Kortex (PMd), supplementär motorisches Areal (SMA), anteriores Cingulum (ACC) und superiorer frontaler Gyrus (SFG).

und exzessive Hypertonie im Liegen (bei Kombination von Monoamin-Oxidase-Hemmer mit Tyramin) genannt.

Bei neurogener Blasenentleerungsstörung mit Restharn ist die intermittierende Selbst- oder Fremdkatheterisierung zwei- bis dreimal pro Tag eine weit verbreitete und wirksame Methode, um sekundäre Komplikationen zu vermeiden. Falls mechanische Obstruktionen in der Urethra oder motorische Symptome eine unkomplizierte Katheterisierung verhindern, kann es notwendig werden, den Patienten mit einem permanenten suprapubischen Katheter zu versorgen.

Pharmakologische Optionen mit anticholinergen, pro-cholinergen oder α -adrenergen Substanzen sind im allgemeinen in einer adäquaten Reduzierung des Post-Miktions-Residualvolumens bei MSA-Patienten nicht erfolgreich. Anticholinerge Substanzen, wie Oxybutynin, können jedoch im frühen Verlauf der Krankheit die Symptome von Detrusor-Hyperreflexie oder Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie verbessern [4]. Zudem wurde gezeigt, daß α -adrenerge Rezeptorantagonisten (Prazosin und Moxisylyt) die Blasenentleerung bei MSA-Patienten mit einer Reduktion des Residualvolumens verbessern [28]. Chirurgische Eingriffe sollten bei diesen Patienten vermieden werden, da es postoperativ fast immer zu einer Verschlechterung der Blasenkontrolle kommt [4].

Die Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung der sexuellen Dysfunktion muß bei jedem MSA-Patienten individuell beurteilt werden. Anhand einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie von Sildenafilzitat bei 12 Patienten mit der Parkinson-Erkrankung und 12 MSA-Patienten konnte gezeigt werden, daß Sildenafil in der Behandlung der erektilen Dysfunktion in beiden Erkrankungen wirksam ist; jedoch kann es bei MSA-Patienten eine orthostatische Hypotonie demaskieren oder verstärken [29]. Erektiles Versagen bei MSA kann auch mit oralem Yohimbin, durch intrakavernosale Injektion von Papaverin oder mit einem Penisimplantat verbessert werden [4]. Obstipation kann durch eine Erhöhung der intraluminalen Flüssigkeit mit Hilfe einer Macrogol-Wasser-Lösung behandelt werden [30]. Inspiratorischer Stridor entwickelt sich bei ungefähr 30 % der Patienten. Kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP) ist bei manchen Patienten nützlich [31]. In nur 4 % wird eine Tracheostomie benötigt.

Motorische Störungen

Parkinson-Syndrom

Das Parkinson-Syndrom ist die vorherrschende motorische Störung bei MSA. L-Dopa-Ersatz gilt als Goldstandard der Anti-Parkinson-Therapie beim M. Parkinson, nicht jedoch bei MSA. Eine doppelblinde, kontrollierte L-Dopa-Therapiestudie wurde zwar nie durchgeführt, offene Studien lassen jedoch darauf schließen, daß im Gegensatz zu Parkinson-Patienten bei den meisten MSA-Patienten – abgesehen von einem transienten Ansprechen bei bis zu 30 % der Patienten [1, 32] – keine Besserung durch die Behandlung mit L-Dopa erzielt wird. Gelegentlich ist ein günstiger Effekt nur evident, wenn scheinbar nicht ansprechende Patienten nach Absetzen von L-Dopa akinetischer werden [33]. L-Dopa-assoziierte Dyskinesien können sogar bei Fehlen einer Antiparkinson-Wirkung vorkommen und sind vor allem orofazial und zervikal mit deutlich dystoner Komponente ausgeprägt [2]. Eine bestehende orthostatische Hypotonie wird oft durch die L-Dopa-Behandlung verschlechtert oder erstmals manifest. Toxische Verwirrheitszustände scheinen ungewöhnlich zu sein [1]. Das im allgemeinen unzureichende oder fehlende Ansprechen auf L-Dopa beruht sowohl auf dem Verlust von striatalen

Dopaminrezeptoren als auch auf einer Pathologie stromabwärts von striatopallidalen Projektionen [34].

Die bislang publizierten Ergebnisse mit Dopaminagonisten bei MSA-Patienten sind enttäuschend [35]. Schwere psychiatrische Nebenwirkungen mit Alpträumen, visuellen Halluzinationen und Verwirrheitszuständen traten in einer doppelblinden Crossover-Studie mit Lisurid bei 6 Patienten auf [36]. Wenning et al. [1] berichteten über ein Ansprechen auf orale Dopaminagonisten nur bei 4 von 41 Patienten. Keiner der 30 Patienten, die Bromocriptin erhielten, verbesserte sich. Jedoch zeigten 3 von 10 Patienten, die mit Pergolid behandelt wurden, eine mäßige Besserung. 22 % der L-Dopa-Responder, die mit Dopaminagonisten zusätzlich behandelt wurden, haben gut oder ausgezeichnet auf zumindest einen der oral aktiven Dopaminagonisten angesprochen. MSA-Patienten berichten häufig über das Auftreten oder die Verschlechterung der posturalen Hypotonie nach Beginn einer Therapie mit Dopaminagonisten, so daß die Dosissteigerung limitiert sein kann. Anti-Parkinson-Effekte wurden bei 4 von 26 MSA-Patienten beobachtet, die offen mit Amantadin behandelt wurden [1], jedoch ergab sich keine signifikante Besserung bei einer doppelblinden Crossover-Studie von 9 Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom, einschließlich 5 Patienten mit MSA [37].

Zerebelläre Ataxie

Es gibt keine effektive Therapie der MSA-assoziierten Ataxie, die bei MSA-C-Patienten klinisch im Vordergrund steht. Gelegentliche Erfolge wurden mit Cholinergika, Amantadin, 5-Hydroxytryptophan, Isoniazid, Baclofen und Propanolol berichtet. Für die Mehrheit der Patienten erwiesen sich diese Arzneimittel jedoch als unwirksam. Eine interessante Beobachtung ist die scheinbar temporäre Exazerbation der Ataxie durch Zigarettenrauchen [38, 39]. Es ist bekannt, daß Nikotin die Freisetzung von Acetylcholin in vielen Bereichen des Gehirns erhöht, und wahrscheinlich führt es auch zur Freisetzung von Noradrenalin, Dopamin, 5-Hydroxytryptophan und anderen Neurotransmitter. Nikotinerge Systeme könnten deshalb bei zerebellären Störungen eine Rolle spielen. Studien mit Nikotin-Antagonisten könnten sich bei zerebellären Degenerationen lohnen.

Praktische Therapie

Aufgrund der geringen Anzahl an randomisierten kontrollierten Studien beruht das praktische Management der MSA-Therapie größtenteils auf empirischer Evidenz oder auf einzelnen randomisierten Studien. Die Therapieempfehlungen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Autonome Störungen

Orthostatische Hypotonie ist ein Hauptmerkmal der MSA, das häufig die aus der progressiven motorischen Störung entstandene Behinderung steigert. Eine Anzahl von nicht-pharmakologischen Strategien, wie elastische Stützstrümpfe bzw. Strumpfhosen, salzreiche Ernährung, häufige, kleine Mahlzeiten, nächtliches Hochstellen des Bettkopfes und langsames Aufstehen aus der Sitzposition, können die orthostatischen Symptome verbessern und sollten unbedingt vor der Entscheidung für eine Arzneimitteltherapie versucht werden.

Wenn diese Maßnahmen erfolglos bleiben, kann nachts das Mineralokortikoid Fludrocortison verabreicht werden (0,1–0,3 mg). Falls die orthostatischen Blutdruckabfälle nicht abbrechen, sollten Sympathomimetika wie Ephedrin (15–45 mg dreimal täglich) oder Midodrin (10 mg dreimal

täglich) zusätzlich zum Fludrocortison verabreicht werden. Alternativ kann L-threo-DOPS (300 mg zweimal täglich), ein Vorläufer von Noradrenalin, die orthostatische Hypotonie verbessern. L-threo-DOPS ist jedoch in vielen Ländern nicht verfügbar.

Bei den meisten MSA-Patienten stellen die Blasen-symptome ein viel größeres Problem dar. Desmopressin (Spray: 10–40 µg/Nacht od. Tablettenform: 100–400 µg/Nacht) reduziert die nächtliche Polyurie. Miktionshäufigkeit und Dranginkontinenz bessern sich oft mit Oxybutylin (2,5–5 mg zwei- bis dreimal täglich). Dieses peripher wirksame anticholinerge Arzneimittel kann jedoch eine Harnretention hervorrufen.

Restharnbildung von > 100 ml ist die Indikation für intermittierende Selbst- oder Fremdkatheterisierung. In fortgeschrittenen Stadien der MSA kann ein transurethraler oder suprapubischer Katheter notwendig werden.

Erektiles Versagen kann durch orales Yohimbin (2,5–5 mg dreimal täglich), Sildenafil (50–100 mg/Tag), durch intrakavernosale Injektion von Papaverin oder durch ein Penisimplantat verbessert werden.

Inspiratorischer Stridor entwickelt sich bei 30 % der Patienten. CPAP kann sich günstig auswirken und sollte für Patienten mit prominentem Stridor versucht werden. Eine Tracheostomie wird selten benötigt.

Motorische Störungen

Zunächst sollte als Anti-Parkinson-Therapie der ersten Wahl L-Dopa bis zu 1000 mg/Tag (sofern toleriert) verabreicht werden. Bei Nichtansprechen auf eine hochdosierte L-Dopa-Behandlung sind die Erfolgsaussichten mit Dopaminagonisten schlecht. Gelegentlich verbessert sich je-

doch mit Dopaminagonisten der Zustand von MSA-Patienten, die auf L-Dopa nicht angesprochen haben. Ein Versuch unter Verwendung von Titrationsschemata, die für Parkinson-Patienten etabliert wurden (einschließlich Domperidon-Schutz mit 10 mg dreimal täglich), ist deshalb wünschenswert. Wenn Dopaminagonisten unwirksam sind, sollte Amantadin (100 mg dreimal täglich) verabreicht werden. Damit können – wenn auch nur in seltenen Fällen – günstige Anti-Parkinson-Wirkungen bei Patienten erzielt werden, die auf eine dopaminerge Therapie nicht ansprechen. Es gibt keine effektive medikamentöse Therapie für die zerebelläre Ataxie bei der MSA. Blepharospasmus und auch Gliedmaßendystonie, nicht jedoch Antecollis, können auf lokale Injektionen von Botulinum-Toxin A gut ansprechen (Tab. 4).

Aufgrund der unzureichenden Wirksamkeit medikamentöser Therapie sollten nichtmedikamentöse Strategien ausgeschöpft werden. Physiotherapie hilft, die Mobilität zu erhalten und Kontrakturen zu verhindern. Logopädie kann Sprache und Schlucken verbessern und Kommunikationshilfen bereitstellen. Bei Dysphagie kann Ernährung durch eine nasogastrische Sonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) notwendig werden. Ergotherapie hilft, die Beeinträchtigung zu limitieren, die durch die Behinderung des Patienten entsteht, und sollte auch Hausbesuche inkludieren. Viele MSA-Patienten werden ca. 4–6 Jahre nach Erkrankungsbeginn aufgrund zunehmender posturaler Instabilität mit Sturzgefahr rollstuhlpflichtig. Eine psychologische Betreuung für Patienten und Partner ist angesichts des unaufhaltsamen Krankheitsverlaufes von großer Bedeutung.

Literatur

1. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835–45.
2. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 300–3.
3. Wenning G, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees AJ, Quinn NP. What clinical feature are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 434–40.
4. Beck R, Betts C, Fowler C. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urology* 1994; 151: 1336–41.
5. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben Shlomo Y, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lang AE, Lantos PL, Litvan I, Mathias CJ, Oliver E, Robertson D, Schatz I, Wenning GK. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74: 189–92.
6. Wenning G, Michlmayr S, Braune S, Brücke T, Fogel W, Gerster P, Schulz J, Volkmann J. Empfehlungen zur Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen. *Aktuelle Neurologie* 2001; 28: 256–60.
7. Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1528–31.
8. Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999; 56: 225–8.
9. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 65–71.
10. Schrag A, Good CD, Miszkil K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54: 697–702.
11. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575–80.
12. Schulz J, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, Dichgans J, Klockgether T. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 65–74.

Tabelle 4: Praktisches Management der MSA

A. Pharmakotherapie

I. Akinesie-Rigidität

- L-Dopa (bis zu 1000 mg/Tag, falls toleriert)
- Dopaminagonisten als Mittel der zweiten Wahl (Dosierung wie für M. Parkinson-Patienten)
- Amantadin als Mittel der dritten Wahl (100 mg bis dreimal täglich)

II. Fokale Dystonie

- Botulinum-Toxin A

III. Orthostatische Hypotonie

- Nächtliches Hochstellen des Bettkopfes
- Elastische Stützstrümpfe
- Salzreiche Ernährung
- Fludrocortison (0,1–0,3 mg/Tag bzw. Nacht)
- Ephedrin (15–45 mg dreimal täglich)
- L-threo-DOPS (300 mg zweimal täglich)
- Midodrin (2,5–10 mg dreimal täglich)

IV. Postprandiale Hypotonie

- Octreotid (25–50 µg subkutan 30 Minuten vor der Mahlzeit)

V. Nächtliche Polyurie

- Desmopressin (Spray: 10–40 µg/Nacht od. Tablettenform: 100–400 µg/Nacht)

VI. Blasenstörung

- Oxybutynin bei Detrusor-Hyperreflexie (2,5–5 mg zwei- bis dreimal täglich)
- Intermittierende Selbstkatheterisierung bei Retention (Restvolumen > 100 ml)

B. Andere Therapien

- Physiotherapie
- Logopädie
- Ergotherapie
- Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) (selten, im späten Stadium benötigt)
- Rollstuhl
- CPAP (selten Tracheostomie) bei inspiratorischem Stridor

13. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, Muller J, Luginger E, Bosch S, Loscher WN, Buchel C, Poewe W, Wenning GK. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003; 18: 1132–8.
14. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–5.
15. Bower J, Maraganore D, McDonnell S, Rocca W. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49: 1284–8.
16. Ben Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 384–93.
17. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070–83.
18. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38–48.
19. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. J Am Med Assoc* 1997; 277: 1046–51.
20. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, Opfer-Gehrking TL, McElligott MA, Sheng KN, Low PA. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51: 120–4.
21. Mathias CJ, Senard JM, Braune S, Watson L, Aragishi A, Keeling JE, Taylor MD. L-threo-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS; droxidopa) in the management of neurogenic orthostatic hypotension: a multinational, multi-center, dose-ranging study in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 2001; 11: 235–42.
22. Alam M, Smith G, Bleasdale-Barr K, Pavitt DV, Mathias CJ. Effects of the peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on nocturnal hypertension in primary autonomic failure. *J Hypertens* 1995; 13: 1664–9.
23. Raimbach SJ, Cortelli P, Kooner JS, Bannister R, Bloom SR, Mathias CJ. Prevention of glucose-induced hypotension by the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) in chronic autonomic failure: haemodynamic and hormonal changes. *Clin Sci (Lond)* 1989; 77: 623–8.
24. Mathias CJ, Fosbraey P, da Costa DF, Thornley A, Bannister R. The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 353–4.
25. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res* 1995; 5: 211–3.
26. Winkler A, Marsden J, Parton M, Watkins P, Chaudhuri K. Erythropoietin deficiency and anaemia in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 233–9.
27. Mathias C, Kimber JR. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management. *Annu Rev Med* 1999; 50: 317–36.
28. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Suenaga T, Takahashi H, Yamanishi T, Egoshi KI, Sekita N. Are alpha-blockers involved in lower urinary tract dysfunction in multiple system atrophy? A comparison of prazosin and moxisylyte. *J Autonomic Nervous System* 2000; 79: 191–5.
29. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. 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.
30. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 1176–7.
31. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E, Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. *Lancet* 2000; 356: 1329–30.
32. Parati E, Fetoni V, Geminiani C, Soliveri P, Giovannini P, Testa D, Genitrini S, Caraceni T, Girotti F. Response to L-Dopa in multiple system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 139–44.
33. Hughes A, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1009–13.
34. Tison F, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. The pathophysiology of parkinsonism in multiple system atrophy. *Eur J Neurol* 1995; 2: 435–44.
35. Lees A. The treatment of the motor disorders of multiple system atrophy. In: Mathias C, Bannister R (eds). *Autonomic failure*. Oxford, Oxford University Press, 1999; 357–63.
36. Lees AJ, Bannister R. The use of lisuride in the treatment of multiple system atrophy with autonomic failure (Shy-Drager syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 347–51.
37. Colosimo C, Merello M, Pontieri F. Amantadine in parkinsonian patients unresponsive to levodopa: a pilot study. *J Neurol* 1996; 243: 422–5.
38. Graham J, Oppenheimer DR. Orthostatic-hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969; 32: 28–34.
39. Johnsen J, Miller VT. Tobacco intolerance in multiple system atrophy. *Neurology* 1986; 36: 986–8.

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](#)