

Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Multisystematrophie

■ G. K. Wenning, Z. Puschban, K. Seppi, C. Scherfler

Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck (A)

Summary

Wenning GK, Puschban Z, Seppi K, Scherfler C. *Diagnosis and therapy of multiple system atrophy: an update. Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2000; 151:150–8.

First described in 1969 by Graham and Oppenheimer, multiple system atrophy (MSA) is increasingly recognised as distinctive neurodegenerative disease. Clinically, it is characterised by autonomic failure, parkinsonism, cerebellar ataxia and pyramidal signs in any combination. The motor disorder is dominated by parkinsonism in 80% of patients (MSA-P) or by cerebellar ataxia in the remaining 20% (MSA-C). Although the clinical syndrome is often highly characteristic in advanced stages clinicopathological and epidemiological data indicate that multiple system atrophy is underdiagnosed in movement disorders clinics as well as in the general population. It remains to be determined whether the recent consensus diagnostic criteria for multiple system atrophy (Gilman et al. 1998) will improve patient recognition.

Physical manoeuvres and/or drug therapy may considerably improve orthostatic dysfunction and urogenital complaints, unfortunately these measures are not always implemented. The motor disorder of multiple system atrophy cannot be treated effectively in most patients although transient relief may be obtained by L-Dopa. The latter should therefore be administered to all MSA patients with parkinsonian features. Alternative therapeutic strategies such as neuroprotection and neurotransplantation are currently being explored in experimental multiple system atrophy models.

Keywords: *multiple system atrophy; diagnostics; therapy; transplantation*

Korrespondenz:
Prof. Dr. Gregor K. Wenning
Universitätsklinik für Neurologie
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck
e-mail: gregor.wenning@uibk.ac.at

Zusammenfassung

Im Jahr 1969 schlugen Graham und Oppenheimer erstmals den Begriff der Multisystematrophie (MSA) vor, um eine neurodegenerative Erkrankung zu bezeichnen, die klinisch durch unterschiedliche Kombinationen von autonomen Funktionsstörungen, Parkinson-Symptomen, zerebellärer Ataxie und Pyramidenbahnzeichen gekennzeichnet ist. Werden die motorischen Störungen durch ein Parkinson-Syndrom dominiert (80% der Patienten), spricht man von MSA-P, ein Überwiegen der zerebellären Symptomatik wird durch die Bezeichnung MSA-C zum Ausdruck gebracht. Obwohl die Multisystematrophie im fortgeschrittenen Krankheitsstadium differentialdiagnostisch kaum Probleme bereitet, belegen zahlreiche Studien eine mangelnde diagnostische Treffsicherheit vor allem im Frühstadium der Erkrankung. In vielen Fällen kann ein sinnvoller Einsatz neurophysiologischer und bildgebender Untersuchungsmethoden die klinische Verdachtsdiagnose absichern. Ob die kürzlich vorgeschlagenen Diagnosekriterien einer internationalen MSA-Konsensus-Konferenz (Gilman et al. 1998) zu einer Verbesserung der klinischen Frühdiagnose neu erkrankter MSA-Patienten führen, muss in prospektiven Untersuchungen geklärt werden. Die Therapie der orthostatischen sowie urogenitalen Störungen erfolgt nur selten konsequent, obgleich häufig eine deutliche Beschwerdelinderung erzielt werden kann. Die motorischen Störungen lassen sich derzeit kaum über längere Zeit medikamentös beeinflussen. Ein L-Dopa-Behandlungsversuch sollte jedoch bei Vorliegen eines Parkinson-Syndroms immer durchgeführt werden. Die Entwicklung alternativer Therapiestrategien wie Neuroprotektion und Neurotransplantation wird derzeit anhand experimenteller MSA-Modelle in verschiedenen Laboratorien vorangetrieben.

Schlüsselwörter: *Multisystematrophie; Diagnostik; Therapie; Transplantation*

Einleitung

Der Begriff «Multisystematrophie» (MSA) bezeichnet eine sporadisch auftretende, progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung des Erwachsenenalters unklarer Genese, die klinisch mit einem Parkinson-Syndrom, autonomem Versagen, zerebellärer Ataxie und/oder Pyramidenbahnzeichen einhergehen kann [1, 2]. Neuere epidemiologische Studien haben eine Prävalenz von 4,4/100 000 sowie eine Inzidenzrate von 3/100 000 ergeben [3, 4]. Klinisch-neurologisch können zwei Verlaufsformen differenziert werden. Patienten mit vorherrschender Parkinson-Symptomatik (80% der Fälle) werden als MSA-P-Subtyp bezeichnet, Patienten mit Überwiegen der zerebellären Ataxie (20% der Fälle) dagegen als MSA-C-Subtyp klassifiziert [5].

Die Erkrankung betrifft sowohl Männer als auch Frauen, beginnt in der Regel in der 6. Lebensdekade und führt nach etwa 9 Jahren zum Tod [6]. In Tabelle 1 sind die Häufigkeiten verschiedener Krankheitssymptome bei 203 pathologisch verifizierten MSA-Fällen aufgelistet. Bradykinesie und Rigor, Halte- bzw. Ruhetremor sowie Stand- oder Gangunsicherheit und Dysarthrie kennzeichnen das MSA-Parkinson-Syndrom und erweisen sich in bis zu 90% der Fälle als L-Dopa therapierefraktär [6]. Die zerebellären Störungen bestehen aus Gangataxie, gliedkinetischer Ataxie, skandierender Dysarthrie und zerebellären Oklumotorikstörungen [7, 8]. Autonomes Versagen manifestiert sich in Form einer orthostatischen Hypotonie, häufig mit fehlender reflektorischer Tachykardie. Erektile Funktionsstörungen sind das häufigste Frühsymptom männlicher MSA-Patienten [6]. Darüber hinaus können Obstipationsneigung und Hypohidrose hinzutreten [9]. Urologische Symptome sind ebenfalls häufig und manifestieren sich als vermehrter Harndrang, Pollakisurie, Nykturie, und Dranginkontinenz [10]. Die Diagnose der Multisystematrophie erfolgt in erster Linie aufgrund der klinisch-neurologischen Untersuchung. Zusatzuntersuchungen ergeben zwar keine pathognomonischen Befunde, können jedoch in vielen Fällen durch Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen zu einer Absicherung der klinischen Verdachtsdiagnose beitragen.

Neuropathologisch ist die Multisystematrophie durch eine selektive neuronale Multisystemdegeneration mit Ablagerung glialer zytoplasmatischer Einschlüsse (GCI, glial cytoplasmatic inclusions) gekennzeichnet. Degenerative Veränderungen finden sich dabei in der Substantia nigra und im Putamen («striatonigrale Degeneration», SND), in den unteren Oliven, Brückenfusskernen

Tabelle 1

Häufigkeit klinischer Symptome bei 203 Fällen mit autopsisch gesicherter Multisystematrophie¹.

<i>autonome Symptome</i>	<i>Häufigkeit</i>	<i>KI (95%)</i>
Harninkontinenz	55%	(48–62)
Prä-/Synkope	51%	(44–58)
rezidivierende Synkopen (>2)	18%	(12–23)
Impotenz	47%	(37–56)
Harnretention	18%	(13–24)
Stuhlinkontinenz	12%	(8–17)
<i>Parkinson-Syndrom</i>		
Akinesie	83%	(77–88)
Tremor ¹	67%	(60–73)
in Ruhe	39%	(32–46)
Pillendreher	8%	(5–12)
unregelmässig	3%	(1–6)
unklar	25%	(18–32)
Rigor	63%	(56–70)
<i>Ansprechen auf L-Dopa beim letzten Follow-up</i>		
negativ	95%	(75–92)
positiv	5%	(1–12)
Dyskinesien	27%	(17–38)
orofazial	15%	(8–25)
Extremitäten	10%	(4–19)
Fluktuationen	24%	(15–35)
<i>zerebelläre Symptome</i>		
Gang-Ataxie	49%	(42–56)
Gliedmassen-Ataxie	47%	(40–54)
Intentions-Tremor ²	24%	(18–30)
Nystagmus	23%	(18–30)
<i>Pyramidenbahn-Zeichen</i>		
Hyperreflexie	46%	(39–53)
Babinski-Zeichen	41%	(34–48)
<i>andere Symptome</i>		
Stridor	13%	(9–18)
Dystonie	12%	(8–17)
Anisokorie	8%	(5–12)
Kontrakturen	7%	(4–11)

¹ modifiziert aus Wenning et al. [8]

² bei einigen Patienten wurden zwei oder mehr Tremor-Manifestationen beschrieben

und zerebellärem Kortex («olivopontozerebelläre Atrophie», OPCA), in den präganglionären sympathischen Neuronen der Zona intermediolateralis des Rückenmarks sowie im Onufsen Kern des Sakralmarks [11]. Die glialen zytoplasmatischen Einschlüsse stellen ubiquitin-, tau- und alpha-Synuklein-positive oligodendrogliale Einschlüsse dar [12]. Aufgrund dieser immunzytochemischen

Tabelle 2 Konsensus-MSA-Diagnosekriterien (1998) [5].

I. mögliche Multisystematrophie	ein Kriterium (I-B, II-B oder III-B) plus zwei weitere separate Symptome
II. wahrscheinliche Multisystematrophie	Kriterium I-B (obligat) plus L-Dopa refraktäres* Parkinson-Syndrom oder zerebelläre Ataxie
III. gesicherte Multisystematrophie	neuropathologisch hohe GCl-Dichte sowie Degeneration der nigrostriatalen/olivopontozerebellären Projektion

* Das Ansprechen auf L-Dopa soll nach den Empfehlungen der Konsensus-Konferenz über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten bei einer Tagesdosis von bis zu 1000 mg (sofern erforderlich bzw. verträglich) beurteilt werden. Positives Ansprechen wird als mindestens 30prozentige Besserung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Teil III: motor examination) definiert.

Befunde wird die Multisystematrophie neben dem Morbus Parkinson und der Demenz mit Lewy-Körperchen zu den alpha-Synukleinopathien gezählt [13].

Multisystematrophie-Konsensus-Diagnosekriterien

Vor allem im Anfangsstadium der Multisystematrophie ergeben sich diagnostische Schwierigkeiten. Eine 1997 publizierte Studie ergab, dass nur 25% der MSA-Patienten im Rahmen der neurologischen Erstuntersuchung und 50% bei der letzten Kontrolluntersuchung von niedergelassenen Neurologen richtig diagnostiziert wurden [14]. Durchschnittlich vergingen 4 Jahre nach Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung.

Quinn schlug erstmals 1989 MSA-Diagnosekriterien vor, die 1994 modifiziert wurden [2, 15]. Die Quinn-Kriterien unterscheiden zwei motorische Verlaufsformen (MSA-SND und MSA-OPCA) sowie drei Wahrscheinlichkeitsgrade (möglich, wahrscheinlich und gesichert). Sensitivität und Spezifität der Quinn-Kriterien sind bislang nicht prospektiv ermittelt worden. Eine Validierung anhand post mortem gesicherter MSA-Fälle ergab eine suboptimale diagnostische Treffsicherheit [16]. Im April 1998 wurde eine internationale Konsensus-Konferenz einberufen, um optimierte Kriterien für die klinische Diagnose der Multisystematrophie zu entwickeln [5]. Diese internationalen Diagnosekriterien sind nachfolgend in enger Anlehnung an den englischen Originaltext wiedergegeben.

Die MSA-Konsensus-Konferenz empfiehlt drei diagnostische Kategorien zunehmender Wahrscheinlichkeit: möglich, wahrscheinlich und gesichert (Tab. 2). Eine gesicherte Diagnose ist nur anhand des typischen neuropathologischen Befunds einer neuronalen Multisystemdegeneration (SND und/oder OPCA) und der Ablagerung von glialen zytoplasmatischen Einschlüssen möglich. Die Diagnose einer möglichen und wahrschein-

lichen Multisystematrophie erfolgt je nach Vorliegen der in Tabelle 3 aufgeführten Symptome bzw. Syndrome. Darüber hinaus sind Ausschlusskriterien zu beachten. Ob die neuen Diagnosekriterien zu einer Verminderung neurologischer Fehldiagnosen vor allem in der Frühphase der Erkrankung beitragen, muss in den nächsten Jahren anhand prospektiver Studien mit neuropathologischer Diagnosesicherung überprüft werden.

Klinische Differentialdiagnose

Die MSA-P muss klinisch einerseits vom Morbus Parkinson, andererseits von den übrigen atypischen Parkinson-Syndromen abgegrenzt werden. In Tabelle 4 sind die Häufigkeiten klinischer Kardinalsymptome bei Multisystematrophie, Morbus Parkinson, progressiver supranukleärer Paralyse, Demenz mit Lewy-Körperchen und kortikobasaler Degeneration aufgeführt. Die Beachtung der jeweils typischen Krankheitsmanifestationen sollte in den meisten Fällen nach ausreichender Beobachtungszeit eine sichere klinisch-neurologische Diagnose ermöglichen.

Der Morbus Parkinson unterscheidet sich von den atypischen Parkinson-Syndromen inklusive MSA-P in erster Linie durch das günstige Ansprechen auf L-Dopa sowie das Fehlen systemüberschreitender Krankheitssymptome. Die MSA-P ist vor allem durch die häufig bereits frühzeitig auftretenden Symptome zentralen autonomen Versagens bzw. urogenitale Störungen gekennzeichnet [17]. Bei der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) stehen frühzeitige, oft unerklärte Stürze kombiniert mit einer vertikalen Blickparese im Vordergrund [18]. Patienten mit kortikobasaler Degeneration (CBD) entwickeln neben einer asymmetrisch ausgeprägten extrapyramidalen Symptomatik (Bradykinesie, Rigor, dystone Fehlhaltung sowie superponierter Myoklonus) umschriebene kortikale Funktionsstörungen, in erster Linie eine ideomotorische Apraxie [17, 19]. Progredienter dementieller Abbau mit zum Teil

Tabelle 3 Konsensus-MSA-Diagnosekriterien (1998) [5].
klinische Syndrome und diagnostische Kriterien

I. autonome Dysfunktion/Blasenentleerungsstörungen	
A)	autonome und urologische Symptome
	1. orthostatische Hypotonie (≥ 20 mm Hg systolisch oder ≥ 10 mm Hg diastolisch)
	2. Harninkontinenz oder Retentionsneigung
B)	<i>diagnostisches Kriterium: orthostatischer Blutdruckabfall (≥ 30 mm Hg systolisch oder 15 mm Hg diastolisch) oder Harninkontinenz (persistierend, unwillkürliche partielle oder komplette Blasenentleerung, vergesellschaftet mit erektiler Dysfunktion bei Männern) oder beides</i>
II. Parkinson-Syndrom	
A)	Parkinson-Symptome
	1. Bradykinesie (Verlangsamung willkürlicher Bewegungen mit progredienter Verminderung der Geschwindigkeit und Amplitude bei repetitiven Bewegungen)
	2. Rigidity
	3. Standunsicherheit (nicht durch primär visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen verursacht)
	4. Tremor (Halte- oder Ruhetremor oder beides)
B)	<i>diagnostisches Kriterium: Bradykinesie plus ≥ 1 weiteres Symptom (2–4)</i>
III. zerebelläre Ataxie	
A)	zerebelläre Symptome
	1. Gangataxie (breitbasig, irreguläre Schrittlänge, Richtungsabweichung)
	2. skandierende Dysarthrie
	3. Gliedmassen-Ataxie
	4. unerschöpflicher Blickrichtungsnystagmus
B)	<i>diagnostisches Kriterium: Gangataxie plus ≥ 1 weiteres Symptom (2–4)</i>
IV. kortikospinale Dysfunktion	
A)	Pyramidenbahn-Zeichen
	1. Babinski-Zeichen plus Hyperreflexie
B)	<i>es wird kein diagnostisches Kriterium definiert</i>
obligate Ausschlusskriterien	
I.	<i>anamnestisch</i> : Beginn vor dem 30. Lebensjahr, positive Familienanamnese, sekundäre Ursachen, spontane Halluzinose
II.	<i>neurologische Untersuchung</i> : DSM-Kriterien für Demenz, Verlangsamung der vertikalen Sakaden oder vertikale supranukleäre Blickparese, fokale kortikale Störungen wie Aphasie, Alien Limb und parietale Dysfunktion
III.	<i>Labor</i> : metabolische, molekulargenetische und bildgebende Hinweise für eine sekundäre Ursache der Krankheitssymptome

erheblichen Schwankungen der Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie visuellen Halluzinationen charakterisiert die Demenz vom Lewy-Körperchen-Typ (DLB). Ein Grossteil der Patienten entwickelt zusätzlich Parkinson-Symptome, die sich, abgesehen von einer verstärkten Neigung zu Dopa-induzierten Psychosen, nicht wesentlich von denen des Morbus Parkinson unterscheiden [20].

Die MSA-C ist klinisch von anderen zerebellären Ataxien des Erwachsenenalters abzugrenzen [21]. Prinzipiell sollten mittels molekulargenetischer Testung jene spinozerebellären Ataxien,

welche mit OPCA ähnlicher Pathologie einhergehen können, ausgeschlossen werden (z.B. SCA 1 und 2) [22]. Diagnostisch wegweisend für die Annahme einer MSA-C ist das frühe Auftreten autonomer und/oder urogenitaler Funktionsstörungen [8].

Zusatzdiagnostik

Nicht-invasive kardiovaskuläre Funktionstests wie der Schellong-Test, das Valsalva-Manöver oder die

Tabelle 4 Klinische Differentialdiagnose der MSA-P.

Symptom	MSA-P [43] (n = 35)	M. Parkinson [44] (n = 100)	DLB ¹ (n = 212)	PSP [18] (n = 24)	CBD [45] (n = 14)
Demenz			+		
Akinesie	+++	+		++	++
Rigor	+++	++		+	++
Tremor	+				
Gangstörung	+		+	+++	+++
Stürze				+++	
Dysarthrie	+			+++	
Dysphagie				+	
Blickparese				+	
autonomes Versagen	++				

+++ = 100%; ++ = 91–99%; + = 80–90%

¹ Wenning et al. 2000 (unpublished data)**Tabelle 5** SPECT- und PET-Befunde bei Multisystematrophie.

	Ligand	Messgrösse	Befund
SPECT	¹²³ I-Beta-CIT	DAT	↓ striatale DAT-Funktion [36]
	¹²³ I-IBZM	D ₂ -Rezeptor	↓ striatale Bindung [7, 33, 34, 46]
	¹²³ I-Epidepride		
PET	¹⁸ F-DG	Glukose	↓ striato-frontaler Hypometabolismus (Putamen und Caudatum) [47–49]
		Metabolismus	↓ Hirnstamm/Kleinhirn [50]
	¹⁸ F-DOPA	DDC-Aktivität	↓ Putamen ↓ Nucleus caudatus [47, 49, 51–53]
	¹¹ C-DTBZ	VMT-2	↓ striatale VMT-2-Funktion [54]
	¹¹ C-SCH23390	D ₁ -Rezeptor	↓ striatale Bindung [55]
	¹¹ C-Raclopride	D ₂ -Rezeptor	↓ striatale Bindung [56, 57]
	¹¹ C-NMSP		
	¹¹ C-Diprenorphine	Opioidrezeptor (non-selektiv)	↓ Putamen ↓ Nucleus caudatus [57–59]

Beta CIT = 3-beta-(4-iodophenyl)tropane-2-beta-carboxylic acid; DAT = Dopamintransporter; DDC = Dopa-Decarboxylase; DTBZ = dihydrotetrabenazine; F-DG = 2-¹⁸F fluoro-2-deoxy-D-Glukose; IBZM = 2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl] benzamide; NMSP = N-methylpiperone; PET = positron emission tomography; SPECT = single photon emission computer tomography; VMT = vesikulärer Monoamintransporter.

Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität sollten zur Dokumentation der autonomen Dysfunktion herangezogen werden, sind jedoch zur Differentialdiagnose gegenüber Morbus Parkinson nur wenig geeignet [23]. Unspezifische Veränderungen im EEG bei einer Untergruppe von MSA-Patienten sind ebenso kaum diagnostisch verwertbar, um die Multisystematrophie vom Morbus Parkinson abgrenzen zu können [24]. Treten urologische Symptome auf, kann ein anales oder urethrales Sphinkter-EMG mit Verlängerung der Potentialdauer und Polyphasie auf eine De- und Reinnervation der willkürlichen Sphinktermuskulatur hinweisen [8, 25, 26].

Die kraniale Computertomographie (CCT) kann bei Patienten mit vorwiegend zerebellärer Symptomatik Aufschluss über das Ausmass der infratentoriellen Beteiligung geben [27].

In mehr als 90% der MSA-Patienten zeigt die Magnetresonanztomographie (MRT) typische Veränderungen im Striatum, Kleinhirn und Hirnstamm [28]. Im Putamen findet sich in T₂-gewichteten Aufnahmen neben einer dem Putamen aufgelagerten kapsel- oder kommaförmigen Hyperintensität eine putaminale Atrophie. Die hyperintensiven Signalveränderungen sind in einer kürzlichen Studie als diagnostisch hilfreiche MSA-Marker mit einer Sensitivität von 93% sowie

Tabelle 6 Symptomatische Therapie der Multisystematrophie.

Therapie der Multisystematrophie	
Parkinson-Symptome	
1. Wahl:	Dopamimetika (L-Dopa, Dopamin-Agonisten)
2. Wahl:	Anticholinergika/Amantadine
orthostatische Hypotonie	
	salzreiche Ernährung
	nächtliches Hochstellen des Bettkopfes
	elastische Stützstrümpfe
	Flucortison
	Ephedrin
Detrusor Hyperreflexie (Dranginkontinenz)	
	Oxybutinin
	intermittierende Selbstkatheterisierung
Myoklonus	
	Clonazepam
Dystonie (inkl. Antecollis)	
	Botulinum Toxin
Depression	
	Amitriptylin
	Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
Dysphagie, Dysarthrie	
	Logopädie
Sialorrhoe	
	Anticholinergica
Gangstörungen	
	Physiotherapie
	Gehstützen
	Rollator

Spezifität von 88% (gegenüber Morbus Parkinson) belegt worden und korrelieren neuropathologisch mit einer ausgeprägten Mikrogliaaktivierung [28, 29]. Als charakteristisch gelten auch hyperintense T₂-Signalalterationen im Bereich der Brücke, die kreuzförmig imponieren können [28]. Dagegen ist der häufige Befund eines hypointensen Putamen in der T₁-gewichteten MRT differentialdiagnostisch kaum verwertbar. Prinzipiell kann eine Atrophie-bedingte Verminderung des Hirngewebes bei neurodegenerativen Erkrankungen mittels der MR-Volumetrie (MRV) quantifiziert werden. Schulz und Mitarbeiter konnten in einer kürzlich durchgeführten Studie (1999) zeigen, dass sich Patienten mit Morbus Parkinson in allen Fällen von Patienten mit Parkinson-Plus-Syndromen (MSA und PSP) volumetrisch abgrenzen liessen [30]. Es traten jedoch auch bei gesunden Kon-

trollen erhebliche Schwankungen der Messwerte auf, so dass die Aussagekraft dieser methodisch aufwendigen Untersuchungstechnik nicht abschliessend beurteilt werden kann.

Unter Zuhilfenahme der MR-Spektroskopie (MRS) kann in ausgewählten Zentralnervensystem-Arealen der neuronale Marker N-Acetyl-Aspartat als Indikator für neuronalen Zellverlust bestimmt werden. Bei MSA-Patienten zeigt sich im Gegensatz zum Morbus Parkinson eine deutliche Reduktion dieses Zellmarkers im Bereich des Nucleus lentiformis [31, 32]. Weitere Studien sind erforderlich, bevor die diagnostische Wertigkeit dieser Befunde endgültig beurteilt werden kann.

Die funktionelle Bildgebung mittels SPECT und PET ergibt bei Patienten mit fraglicher Multisystematrophie häufig differentialdiagnostisch relevante Befunde (s. Tab. 5). Die SPECT-Untersuchung mittels ¹²³I Iodobenzamid (IBZM) zeigt bei MSA-Patienten eine reduzierte striatale Dopamin-D₂-Rezeptordichte [7, 33, 34]. Schwarz und Mitarbeiter konnten zeigen, dass eine Verminderung der IBZM-Bindung an striatale D₂-Rezeptoren bei allen Patienten mit einem De-novo-Parkinson-Syndrom mit unzureichendem oder fehlendem Ansprechen auf L-Dopa korreliert [35]. SPECT-Untersuchungen der dopaminergen Projektionsbahnen mittels Liganden des Dopamin-Transporters (DAT) tragen nicht zur differentialdiagnostischen Abklärung einer Multisystematrophie bei [36].

Die Positronenemissionstomographie (PET) kann prinzipiell zur frühzeitigen Diagnose der Multisystematrophie beitragen, ist jedoch nur in spezialisierten Zentren verfügbar. Typische Befunde sind zur Übersicht in Tabelle 5 zusammengefasst.

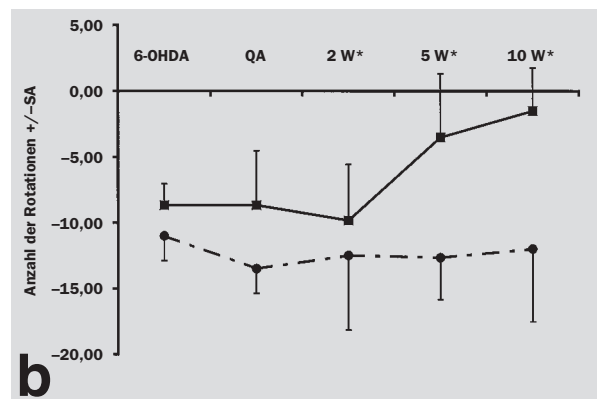
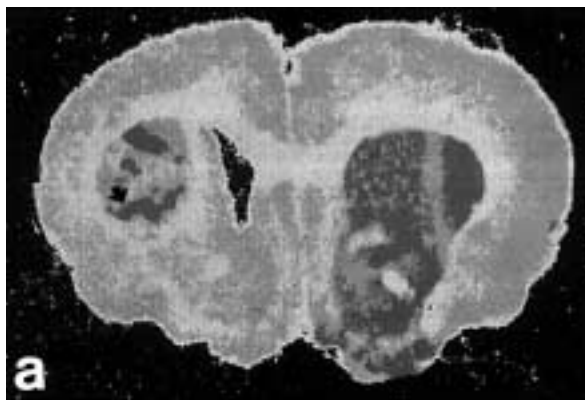
Therapie der Multisystematrophie

Die Therapie der Parkinson-Symptome sowie weiterer MSA-Symptome ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Ogleich sich die Parkinson-Symptomatik vieler MSA-Patienten bereits initial als L-Dopa-refraktär erweist, findet man bei bis zu 30% eine zumindest anfängliche, nicht selten eindrucksvolle Besserung [6, 37]. Dyskinesien entwickeln sich bei der Hälfte der behandelten Patienten und sind häufig dyston und orofazial betont [6]. Nach 5–6-jähriger Behandlung zeigen noch etwa 5% ein klinisch relevantes Ansprechen auf L-Dopa. Das Ansprechen auf Dopamin-Agonisten, wie Lisurid, Bromocriptin und Pergolid, ist noch enttäuschen-

Abbildung 1

Überlebendes Dopamin-reiches mesenzephales-striatales Co-Graft (Pfeil) im Striatum einer MSA-Ratte mit einseitiger nigraler und striataler Doppelläsion (Mazindol-Autoradiographie) (a). Als Ausdruck der Graft-induzierten Dopamin-Freisetzung (—) kommt es im Vergleich zur Kontrollgruppe (Sham; - - -) zu einem Rückgang der Amphetamin-induzierten Rotationsasymmetrie (b); 2, 5 und 10 Wochen nach Transplantation.



der. Dopamin-Agonisten kommen jedoch oft erst nach erfolglosen oder komplikationsreichen L-Dopa-Therapieversuchen zur Anwendung [38]. In einer kürzlich publizierten kontrollierten Therapiestudie erwies sich die orale Gabe von Amantadin in einer kleinen Patientengruppe mit verschiedenen atypischen Parkinson-Syndromen (APS) inklusive Multisystematrophie als wirkungslos [39]. Stereotaktische Eingriffe wie Pallidotomie oder Subthalamicus-Stimulation führen zu keiner wesentlichen Besserung und sind unseres Erachtens kontraindiziert. Alternative Therapiestrategien, die auf Neuroprotektion und Neurotransplantation bei MSA-P-Patienten abzielen, sind derzeit Schwerpunkt experimenteller Arbeiten [40]. Es konnte bislang gezeigt werden, dass sich funktionelle Störungen bei einem Rattenmodell der MSA-P zumindest teilweise durch mesenzephales-striatales Co-Grafts korrigieren lassen (Abb. 1) [41, 42]. Vor einer klinischen Anwendung muss die Effizienz der Neurotransplantation vor allem im Hinblick auf komplex-motorische Störungen weiter verbessert werden.

Literatur

- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:28–34.
- Quinn N. Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;Suppl:78–89.
- Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. 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 NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354:1771–5.
- Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998;74:189–92.
- 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.
- Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Müller Schauenburg W, Spieker S, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with ¹²³I-BZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1047–56.
- Wenning GK, Tison F, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12:133–47.
- Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol* 1999;246:893–8.
- Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994;151:1336–41.
- Daniel SE. The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. In: Bannister R, Mathias C, editors. *A textbook of clinical disorders of autonomic nervous system*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 564–85.
- Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1099–111.
- Dickson DW, Liu W, Hardy J, Farrer M, Mehta N, Uitti R, et al. Widespread alterations of alpha-synuclein in multiple system atrophy. *Am J Pathol* 1999;155:1241–51.
- Litvan I, Goetz CG, Jankovic J, Wenning GK, Booth V, Bartko JJ, et al. What is the accuracy of the clinical diagnosis of multiple system atrophy? A clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1997;54:937–44.
- Quinn N. Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders 3*. London: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 262–81.
- Litvan I, Booth V, Wenning GK, Bartko JJ, Goetz CG, McKee A, et al. Retrospective application of a set of clinical diagnostic criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neural Transm* 1998;105:217–27.

- 17 Wenning GK, Scherfler C, Granata R, Bosch S, Verny M, Chaudhuri KR, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:620–3.
- 18 Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 1997;120:65–74.
- 19 Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998;55:957–61.
- 20 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–24.
- 21 Klockgether T, Burk K, Auburger G, Dichgans J. Classification and diagnosis of degenerative ataxias. *Nervenarzt* 1995;66:571–81.
- 22 Koeppen AH. The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:531–43.
- 23 Mathias CJ, Polinsky RJ. Separating the primary autonomic failure syndromes, multiple system atrophy, and pure autonomic failure from Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:353–61.
- 24 Wenning GK, Litvan I, Verny M, Ray CK, Granata R, Poewe W, et al. Is EEG useful in the differential diagnosis of parkinsonism? *Parkinsonism Rel Disord*. In press 2000.
- 25 Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve* 1997;20:1396–403.
- 26 Schwarz J, Kornhuber M, Bischoff C, Straube A. Electromyography of the external anal sphincter in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy: frequency of abnormal spontaneous activity and polyphasic motor unit potentials. *Muscle Nerve* 1997;20:1167–72.
- 27 Wenning GK, Jager R, Kendall B, Kingsley D, Daniel SE, Quinn NP. Is cranial computerized tomography useful in the diagnosis of multiple system atrophy? *Mov Disord* 1994;9:333–6.
- 28 Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:65–71.
- 29 Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, et al. Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:98–101.
- 30 Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, Luft AR, Abele M, Voigt K, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999;45:65–74.
- 31 Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, Tofts PS, Kendall BE, Quinn N, et al. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995;37:204–10.
- 32 Federico F, Simone IL, Lucivero V, Iliceto G, De Mari M, Giannini P, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. *Mov Disord* 1997;12:903–9.
- 33 Herrlinger K, Waldner R, Cebalios-Baumann A, Weindl A. ¹²³I-iodobenzamide-SPECT dopamine D₂ receptor imaging in normals, patients with Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes. *Mov Disord* 1992;7:146.
- 34 van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AG. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D₂ dopamine receptor activity demonstrated by ¹²³I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993;50:513–6.
- 35 Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, Kunig G, et al. ¹²³I-IBZM binding compared with long-term clinical follow-up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord* 1998;13:16–9.
- 36 Brucke T, Asenbaum S, Pirker W, Djanshidian S, Wenger S, Wober C, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [¹²³I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1997;50:9–24.
- 37 Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:1009–13.
- 38 Lees AJ. Treatment of multiple system atrophy. In: Bannister R, Mathias C, editors. *A Textbook of Clinical Disorders of Autonomic Nervous System*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 646–55.
- 39 Colosimo C, Merello M, Pontieri FE. Amantadine in parkinsonian patients unresponsive to levodopa: a pilot study. *J Neurol* 1996;243:422–5.
- 40 Wenning GK, Tison F, Scherfler C, Puschban Z, Waldner R, Granata R, et al. Towards neurotransplantation in multiple system atrophy: clinical rational, pathophysiological basis and preliminary experimental evidence. *Cell Transplant*. In press 2000.
- 41 Wenning GK, Granata R, Laboyrie PM, Quinn NP, Jenner P, Marsden CD. Reversal of behavioural abnormalities by fetal allografts in a novel rat model of striatonigral degeneration. *Mov Disord* 1996;11:522–32.
- 42 Puschban Z, Scherfler C, Granata R, Laboyrie P, Quinn NP, Jenner P, et al. Autoradiographic study of striatal dopamine reuptake sites and dopamine D₁ and D₂ receptors in a 6-hydroxydopamine and quinolinic acid double-lesion rat model of striatonigral degeneration (multiple system atrophy) and effects of embryonic ventral mesencephalic, striatal or co-grafts. *Neuroscience* 2000;95:377–88.
- 43 Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP. Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:160–6.
- 44 Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees AJ, Quinn N. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. In press 2000.
- 45 Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184–9.

- 46 Pirker W, Asenbaum S, Wenger S, Kornhuber J, Angelberger P, Deecke L, et al. Iodine-123-epidepride-SPECT: studies in Parkinson's disease, multiple system atrophy and Huntington's disease. *J Nucl Med* 1997;38:1711-7.
- 47 De Volder AG, Francart J, Laterre C, Doods G, Bol A, Michel C, et al. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989;26:239-47.
- 48 Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, Dhawan V, Redington K, Chaly T, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;33:518-27.
- 49 Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, et al. Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with ¹⁸F-dopa and ¹⁸F-FDG. *Ann Nucl Med* 1997;11:251-7.
- 50 Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Lohman M, St. Laurent RT. Benzodiazepine receptor binding in the cerebellum in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy studied with positron emission tomography. *Adv Neurol* 1996;69:459-66.
- 51 Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire RP, Missimer J, Psylla M, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997;120:2187-95.
- 52 Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Differing patterns of striatal ¹⁸F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990;28:547-55.
- 53 Eidelberg D. Positron emission tomography studies in parkinsonism. *Neurol Clin* 1992;10:421-33.
- 54 Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Little R, Kluin KJ, Heumann M, et al. Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1999;45:769-77.
- 55 Shinotoh H, Inoue O, Hirayama K, Aotsuka A, Asahina M, Suhara T, et al. Dopamine D₁ receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:467-72.
- 56 Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, et al. Striatal D₂ receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with ¹¹C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992;31:184-92.
- 57 Momose T, Sasaki Y. Striatal dopamine D₂ receptor in Parkinson's disease and its related disorders assessed by C-11 NMSP and PET. *Nippon Rinsho* 1997;55:227-32.
- 58 Burn DJ, Rinne JO, Quinn NP, Lees AJ, Marsden CD, Brooks DJ. Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome, A [¹¹C]diprenorphine PET study. *Brain* 1995;118:951-8.
- 59 Schrag A, Rinne JO, Burn DJ, Mathias CJ, Marsden CD, Brooks DJ, et al. Olivopontocerebellar atrophy and multiple system atrophy: clinical follow-up of 10 patients studied with PET. *Ann Neurol* 1998;44:151-2.