

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. H. Oertel
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Reduziertes Durstempfinden bei der Progressiven
Supranukleären Blickparese:
Entwicklung eines neuen Bedside-Tests zur
Differentialdiagnose von Parkinson Syndromen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin (Dr. med.)
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Helena Christ aus Göppingen
Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 04.07.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. W.H. Oertel

1. Korreferent: Prof. PD Dr. Ina Kopp

2. Korreferent: Prof. Dr. Annette Becker

Für meine Mutter.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung	6
1.1. Die Progressive Supranukleäre Blickparese	6
1.1.1. <i>Geschichte</i>	6
1.1.2. <i>Epidemiologie</i>	6
1.1.3. <i>Pathologie</i>	7
1.1.3.1. <i>Tau-Pathologie</i>	8
1.1.4. <i>Ätiologie</i>	9
1.1.4.1. <i>Genetik</i>	9
1.1.4.2. <i>Umweltfaktoren</i>	9
1.1.4.3. <i>Mitochondriale Dysfunktion</i>	10
1.1.5. <i>Die klinische Manifestation</i>	10
1.1.5.1. <i>Das klassische klinische Bild</i>	10
1.1.5.2. <i>Klinische Varianten</i>	12
1.1.6. <i>Therapie</i>	13
1.2 Diagnose der PSP	15
1.2.1 <i>Diagnostische Kriterien der PSP</i>	15
1.2.2 <i>Apparative Zusatzdiagnostik</i>	17
1.3 Differentialdiagnosen der PSP	18
1.3.1 <i>Nosologische Systematik</i>	18
1.3.2 <i>Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS)</i>	18
1.3.2.1 <i>Epidemiologie</i>	19
1.3.2.2 <i>Klinik</i>	19
1.3.2.3 <i>Pathologie</i>	20
1.3.2.4 <i>Diagnose</i>	21
1.3.2.5 <i>Therapie</i>	22
1.3.3 <i>Multisystematrophie</i>	22
1.3.3.1 <i>Epidemiologie</i>	23
1.3.3.2 <i>Klinik</i>	23
1.3.3.3 <i>Pathologie</i>	24
1.3.3.4 <i>Diagnose</i>	24
1.3.3.5 <i>Therapie</i>	25
1.4 Durst	26
1.4.1 <i>Durstgefühl infolge einer Änderung der Osmolalität</i>	27
1.4.1.1 <i>Die Peripheren Osmorezeptoren</i>	27
1.4.1.2 <i>Die zentralen Osmorezeptoren</i>	28
1.4.2 <i>Hormonelle Einflüsse auf das Durstgefühl</i>	29
1.4.3 <i>Integration der Signale</i>	30
2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	32
3 Material und Methoden	34
3.1 Probanden	34
3.1.1 <i>Einschlusskriterien für alle Patienten</i>	34
3.1.2 <i>Ausschlusskriterien für alle Patienten</i>	34
3.2 Die klinische Beurteilung	35
3.3 Medikation	35

3.4	Die osmotische Auslösung des Durstgefühls	35
3.5	Osmolalität	36
3.6	Sicherheitsmaßnahmen	36
3.7	Statistik	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Studienpopulation.....	38
4.2	Sicherheitsmaßnahmen und unerwünschte Ereignisse.....	38
4.3	Osmolalität	39
4.4	Osmotische Provokation von Durst	40
4.5	Differentialdiagnostischer Wert	42
5	Diskussion	44
5.1	Evaluation der Studie	44
5.2	Evaluation von möglichen systematischen Fehlern.....	44
5.3	Gibt es ein spezifisches neuropathologisches Substrat zur Hypodipsie?.....	45
5.4	Hypodipsie in der PSP.....	47
5.5	Limitation der Studie	48
6	Zusammenfassung.....	49
7	Summary	51
8	Appendix	52
9	Lebenslauf	66
10	Publikationsverzeichnis	67
11	Verzeichniss der akademischen Lehrer	68
12	Danksagung.....	69
13	Ehrenwörtliche Erklärung	70

1. Einführung

1.1. Die Progressive Supranukleäre Blickparese

1.1.1. Geschichte

Die vermutlich erste Beschreibung einer an PSP erkrankten Person findet sich in Charles Dickens' Roman „The Lazy Tour of Two Idle Apprentices“ (Larner, 2002).

“A chilled, slow, earthy, fixed old man. A cadaverous man of measured speech. An old man who seemed as unable to wink, as if his eyelids had been nailed to his forehead. An old man whose eyes - two spots of fire - had no more motion that if they had been connected with the back of his skull by screws driven through it, and riveted and bolted outside, among his grey hair... He had come in and shut the door, and he now sat down. He did not bend himself to sit, as other people do, but seemed to sink bolt upright, as if in water, until the chair stopped him”.

1963 stellte J. Clifford Richardson auf einem Treffen der ‚American Neurological Association‘ acht klinische Fälle vor, die sich alle durch das Auftreten von supranukleärer Ophthalmoplegie, pseudobulbärer Lähmung, nuchaler Dystonie und Demenz auszeichneten. Dr. Jerezy Olszewski berichtete im selben Jahr der ‚American Association of Neuropathologists‘ von sechs dieser Patienten, bei denen ausgeprägte subkortikale neurofibrilläre Degenerationen im Globus pallidus, dem Nucleus subthalamicus, der Substantia nigra und dem Nucleus dentatus vorlagen. 1964 veröffentlichten sie gemeinsam mit Dr. John Steele eine Arbeit mit dem Titel ‚Progressive Supranuclear Palsy‘ (PSP) (Steele et al., 1964). Seit 1965 wird die PSP daher auch als ‚Steele-Richardson-Olszewski Syndrom‘ bezeichnet. Klinische Kriterien zur Diagnosestellung mit Validierung gegen den Goldstandard der neuropathologischen Untersuchung wurden erst 1996 von Litvan et al. vorgestellt (Litvan et al., 1996a).

1.1.2. Epidemiologie

Das **durchschnittliche Erkrankungsalter** bei PSP-Patienten liegt zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr, die mittlere Überlebenszeit beträgt circa 9 Jahren (Rajput und Rajput, 2001; Burn und Lees, 2002; Litvan, 2003).

Die Prävalenz der PSP wurde in drei Studien direkt untersucht (Golbe et al., 1988; Schrag et al., 1999; Nath et al., 2001). Des Weiteren sind Schätzungen vorhanden, die im Rahmen von Studien zur Prävalenz des Morbus Parkinson entstanden sind und für die deshalb keine standardisierten diagnostischen Kriterien zur Erhebung der PSP angewandt wurden. Eine Übersicht dieser Studien ist in Tabelle 1 aufgeführt (Wermuth et al., 1997; Chio et al.,

1998). Werden die Daten der beiden aktuellsten Studien auf eine hypothetische europäische Population standardisiert, erhält man eine **altersangepasste Prävalenz von 5.0 pro 100.000** (Burn und Lees, 2002). **Somit ist das Auftreten der PSP mit dem der Motoneuron-Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose vergleichbar** (Distad et al., 2008). Über eine vergleichsweise hohe Prävalenz wurde in den französischen Antillen berichtet. Auf der Insel Guadeloup lag die Prävalenz mindestens bei 14 pro 100.000 Einwohnern (Caparros-Lefebvre et al., 2002).

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankten wurde in verschiedenen Studien untersucht, die alle unterschiedliche Ergebnisse lieferten, so dass letztendlich **keine eindeutige Aussage über die Geschlechterverteilung** getroffen werden kann. Jedoch wird die Erkrankung bei Männern später diagnostiziert (33,4 gegenüber 24,1 Monaten) und sie sterben nach Diagnosestellung früher (37,0 gegenüber 47,6 Monaten; Nath und Burn, 2000).

Studienjahr und Quelle	Primäre Untersuchung von PSP	Untersuchte Region	Population	Rohdaten der Prävalenz (pro 100.000)
1988 (Golbe et al., 1988)	Ja	New Jersey, USA	799.022	1.4
1997 (Wermuth et al., 1997)	Nein	Faroe Inseln	43.709	4.6
1998 (Chio et al., 1998)	Nein	Nordwest Italien	61.830	3.2
1999 (Schrag et al., 1999)	Ja	London und Kent, UK	121.608	4.9
2001 (Nath et al., 2001)	Ja	Newcastle, UK	259.998	6.5

Tabelle 1. Prävalenz der PSP

1.1.3. Pathologie

Die PSP zeichnet sich durch einige charakteristische histopathologische Merkmale aus. Hierzu **gehören Nervenzellverlust und Astrogliose sowie das Auftreten von tau-positiven Aggregaten** in Nervenzellen (Neurofibrilläre Tangles, NFTs), in Nervenfortsätzen (Neuropil Threads), Astrozyten (Tuffs) und Oligodendrozyten (Coiled bodies; Tawana und Ramsden, 2001; Abb.1)

Diese Merkmale findet man bei PSP-Patienten in unterschiedlichen Regionen des Gehirns, wobei sowohl kortikale als auch subkortikale Strukturen betroffen sein können. Besonders der Nucleus subthalamicus, der Globus pallidus, die Colliculi superiores, die Regio praetectalis, die graue Substanz um den Aquädukt, die Substantia nigra, das Kleinhirn, das ganze Tegmentum und die Wirbelsäule zeigen eine Atrophie und die oben genannten histopathologischen Stigmata (Hauw et al., 1994; Daniel et al., 1995; Rajput und Rajput, 2001; Iwasaki et al., 2007).

Verteilung und Art dieser pathologischen Kennzeichen sowie die Abwesenheit von senilen Plaques (Ablagerungen von β -Amyloid, die beispielsweise bei der Alzheimer-Erkrankung vorkommen) sprechen für die Diagnose einer PSP und helfen bei der Differenzierung gegenüber anderen Tauopathien (s.u.; Dickson, 1999; Stamelou et al., 2010).



Abbildung 1: Tau-Pathologie im Gehirn eines PSP-Patienten (AD2 Immunfärbung) [Fotos: Höglinger].

1.1.3.1. Tau-Pathologie

Die PSP gehört zur Familie der Erkrankungen mit Aggregation des Tau-Proteins (Tauopathien). Diese Familie umfasst über 20 verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, unter anderem den Morbus Alzheimer, die Cortikobasale Degeneration (CBD), den Morbus Pick und die Frontotemporale Demenz mit Parkinsonismus gekoppelt an Chromosom 17 (FTDP-17).

Tau ist ein lösliches, Mikrotubuli-assoziiertes Protein, welches reversibel an Mikrotubuli bindet und für deren dynamisches Verhalten und die Stabilisierung des Zytoskeletts sorgt. Es ist auf Chromosom 17q21 enkodiert. Durch alternatives Spleißen von drei Exons (Exon 2, 3 und 10) entstehen sechs verschiedene Protein-Isoformen. Diese Isoformen werden wiederum in zwei Gruppen unterteilt. Je nachdem, ob Exon 10 transkribiert wird oder nicht, entstehen three-repeat oder four-repeat Tau Proteine (3R bzw. 4R-Tau). Jedes Repeat stellt eine Mikrotubuli-Bindungsstelle dar. Physiologischerweise ist im Gehirn eines Erwachsenen das Verhältnis zugunsten der 3R-Form verschoben. Nicht so bei PSP-Patienten, bei denen ein Übergewicht der 4R-Form vorliegt (Spillantini und Goedert, 1998). Des Weiteren zeichnet sich das Tau-Protein bei der PSP durch einen hohen Grad an Phosphorylierung aus. Oxidativer Stress durch freie Radikale wird hier als Ursache vermutet, die genaue Ätiologie dieses pathologischen Tau-Metabolismus ist jedoch unbekannt (Albers und Augood, 2001).

Durch die beiden oben genannten ***Pathomechanismen (verändertes Verhältnis von 3R- zu 4R-Tau bzw. Hyperphosphorylierung)*** verliert das ***Tau-Protein seine Fähigkeit, an Mikrotubuli zu binden und wird resistent gegenüber seinem proteolytischen Abbau.*** Als Folge kommt es zu Tau-Aggregationen und den neuropathologisch typischen Tau-positiven

Ablagerungen und somit zu einer Änderung der neuronalen Morphologie und Funktion (Rampello et al., 2005).

1.1.4. Ätiologie

Bis heute ist die genaue Ätiologie der PSP unbekannt. Vermutet wird ein Zusammenspiel von genetischen und umweltbedingten Faktoren. Seit wenigen Jahren ist außerdem bekannt, dass eine Dysfunktion der Mitochondrien eine wesentliche Rolle in der Entstehung der PSP spielt.

1.1.4.1. Genetik

Es existieren seltene *autosomal dominant vererbte Varianten* der PSP, bei denen Mutationen im Gen des Proteins Tau als ursächlich identifiziert wurden (Stanford et al., 2000; Pastor et al., 2001; Poorkaj et al., 2002; Morris et al., 2003). In einem autosomal dominanten Parkinson-Syndrom mit vielgestaltiger Pathologie, zu der auch eine PSP-artige Manifestation gehörte, konnte bei einigen Patienten eine Mutation im Gen der Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) identifiziert werden (Zimprich et al., 2004). In einer großen Familie mit autosomal dominant vererbter PSP wurde eine Assoziation mit Chromosom 1q31.1 hergestellt, ohne dass das verantwortliche Gen jedoch identifiziert werden konnte (Ros et al., 2005).

Trotz dieser seltenen, rein genetisch bedingten Verlaufsformen, ist die ***PSP in der Mehrheit der Fälle eine sporadische Erkrankung***. Auch bei der sporadischen Form wurde eine genetische Auffälligkeit gefunden: Sie wurde genetisch mit einer polymorphen Dinukleotid-Wiederholung im Intron 9 (A0-Allel) des Tau-Gens assoziiert (Conrad et al., 1997). Weitere Studien zeigten, dass dieser Marker Teil eines Haplotyps (zusammenhängend vererbter Abschnitt eines Chromosoms) ist, der H1 genannt wurde. Der H1-Haplotyp ist bei mindestens 90% der PSP-Patienten vorhanden. Da der H1-Haplotyp auch eine hohe Prävalenz (ca. 40 – 65%) in der nicht erkrankten Kontrollbevölkerung hat, scheint es sich hier um eine genetische Prädisposition zu handeln, die weitere genetische oder umweltbedingte Kofaktoren benötigt, um zur Krankheit zu führen (Baker et al., 1999; Pastor et al., 2002).

1.1.4.2. Umweltfaktoren

Auf der karibischen Insel Guadeloupe wurde eine auffallend hohe Frequenz von atypischen Parkinson-Syndromen beobachtet und ätiologisch mit dem Konsum von Produkten aus Pflanzen der Annonaceae-Familie (Annonen) in Verbindung gebracht (Caparros-Lefebvre und Elbaz, 1999). Diese enthalten eine spezielle Gruppe von Molekülen, so genannte

Acetogenine, als Inhaltsstoffe. Es konnte gezeigt werden, dass Annonacin, das mengenmäßig bedeutsamste Acetogenin in der Pflanze *Annona muricata*, nach chronischer systemischer **Verabreichung in vivo bei Ratten in das Gehirngewebe eindringt und zu neurodegenerativen Veränderungen und reaktiver Gliose in den Basalganglien führt**. Wie beim neurodegenerativen Muster des atypischen Parkinson Syndroms auf Guadeloupe blieb der zerebrale und zerebelläre Kortex weitgehend unverändert (Champy et al., 2004). Eine quantitative Analyse zeigte, dass der Annonacin-Gehalt in typischen *Annona-muricata*-Produkten hoch genug ist, um bei regelmäßigem Konsum über ein Jahr eine für Menschen neurotoxikologisch relevante kumulative Dosis zu erreichen (Champy et al., 2005).

In einer Querschnittsstudie von 2007 untersuchten Lannuzel et al., in welchem Ausmaß der Konsum von *Annona muricata* zur Entstehung von PSP ähnlichen Syndromen auf Guadeloupe beiträgt. Mittels neuropsychologischer Tests und MRT-Aufnahmen wurden Patienten in die vier Gruppen Morbus Parkinson, Guadeloupe-PSP-Syndrom, Guadeloupe-Parkinson-Demenz-Komplex (PDC) und andere Parkinson-ähnliche Syndrome eingeteilt. Der Verzehr von *Annona muricata* war sowohl in der Gruppe der PDC-Patienten als auch bei Patienten mit Guadeloupe-PSP-Syndrom signifikant erhöht (Lannuzel et al., 2007).

1.1.4.3. Mitochondriale Dysfunktion

Die Beobachtung, dass *Annona muricata* zur Genese von Tau-Pathologien beitragen könnte (Caparros-Lefebvre und Elbaz, 1999; Lannuzel et al., 2007) führte dazu, dass der molekulare Mechanismus dieses Geschehens in einer Reihe von Experimenten näher untersucht wurde. Lannuzel et al. konnten zeigen, dass **Annonacin, ein lipophiler Inhibitor von Komplex I, zu Energiedefiziten und neuronalem Zelltod** führt (Lannuzel et al., 2003). Komplex I ist ein Enzym der mitochondrialen Atmungskette, welches Zellenergie erzeugt. Aufgrund dieser Beobachtung wurden verschiedene experimentelle Studien durchgeführt, in denen der Verdacht erhärtet werden konnte, dass die Inhibition von Komplex I wichtige Stigmata der PSP erzeugt, wie z.B. die zytosolische Aggregation von hyperphosphoryliertem Tau (Hoglinger et al., 2003; Hoglinger et al., 2005; Escobar-Khondiker et al., 2007).

1.1.5. Die klinische Manifestation

1.1.5.1. Das klassische klinische Bild

Die PSP manifestiert sich oftmals zuerst mit dem Auftreten einer **posturalen Instabilität**. Patienten fallen durch ihren unsicheren und unsteten Gang auf, der oft mit einer Tendenz rückwärts zu fallen einhergeht. In post mortem Studien wurde das Auftreten der

posturalen Instabilität bei Ausbruch der Krankheit bei 63% und innerhalb des ersten Jahres bei 69% der PSP-Patienten beobachtet. Weitere frühzeitig auftretende Symptome sind **Dysarthrie** und **Dysphagie**. Sie sind Ausdruck einer pseudobulbären Paralyse, d.h. einer Lähmung infolge von Störungen der Pyramidenbahn zu den Kaudalen Hirnnerven. Bei Krankheitsbeginn leiden etwa 33%, innerhalb des ersten Jahres etwa 40 % der Patienten unter Dysarthrie. Die **Bradykinese** steht mit 13 % bei Ausbruch und 22% innerhalb des ersten Jahres an dritter Stelle der Frühsymptome der PSP. Bewegungsabläufe können nur noch langsam initiiert und durchgeführt werden (Litvan et al., 1996b; Brusa et al., 1980). Bedingt durch eine **axiale Rigidität** zeichnet sich die Haltung des PSP-Patienten - im Gegensatz zu der für das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS) charakteristischen flektierten Haltung - durch eine Hyperextension von Hals und Rumpf aus (Burn und Lees, 2002). Innerhalb des ersten Jahres treten auch häufig **Sehstörungen** wie Diplopie, verschwommenes Sehen, brennende Augen und eine Überempfindlichkeit gegenüber Licht auf (Litvan et al., 1996b).

Die für die Erkrankung charakteristische **supranukleäre Blickparese** zeigt sich anfangs durch eine Einschränkung der willkürlich initiierten vertikalen -, später auch der horizontalen Blickbewegungen (Abb. 2). Charakteristischerweise bleibt der **vestibulookuläre Hirnstammreflex aber erhalten**, d.h. bei einer durch den Untersucher ausgelösten Kopfwendung nach unten können die Patienten weiterhin Gegenstände fixieren, was an eine Aufwärtsbewegung der Bulbi geknüpft ist. Dieses Phänomen lässt sich im Rahmen der supranukleären Natur der Blicklähmung erklären: nicht die Hirnnervenkerne, auf denen die Verschaltung von Hirnstammreflexen erfolgt, sind bei der PSP betroffen, sondern Zentren oberhalb dieser.

Störungen bei der Aufwärtsbewegung der Augen treten sowohl bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen als auch im Alter zunehmend auf, so dass vor allem die Defizite bei der Blickwendung nach unten spezifisch für die PSP sind (Lees, 1987; Troost, 1992; Colosimo et al., 1995). Die Manifestation der vertikalen Blickparese, dem Hauptmerkmal der PSP, ist sehr variabel: sie kann zu Beginn der Erkrankung oder in deren Verlauf auftreten, aber auch ganz fehlen (Lees, 1992; Colosimo et al., 1995). Ein der Blickparese vorausgehendes okulomotorisches Symptom der PSP ist das Auftreten von **sakkadierten Blickfolgen** bei dem Versuch, Bewegungen mit den Augen zu verfolgen. Bewusst initiierte Sakkaden können langsamer werden, wobei der Bewegungsumfang anfangs voll erhalten bleibt. Eventuell kann der vestibulookuläre Reflex nicht mehr unterdrückt werden (Troost und Daroff, 1977).

Kognitive- sowie Verhaltensänderungen liegen bei der ersten Konsultation, welche im Schnitt 3.7 Jahre nach Krankheitsbeginn erfolgt, bei 52% der Patienten vor. Bei Ausbruch der Krankheit sind sie jedoch eher selten (8%) (Brusa et al., 1980; Litvan et al., 1996b). In einem 1995 erschienenen Übersichtsartikel befassten sich Grafman, Litvan und Stark detailliert mit den neuropsychologischen Symptomen der PSP. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die **PSP mit einigen charakteristischen neuropsychologischen Defiziten einhergeht**. So ist z.B. die visuelle und akustische Aufmerksamkeit herabgesetzt. In einem Test, bei dem mit dem Finger geklopft werden musste, wenn in einer Serie von Buchstaben ein bestimmter Buchstabe auftauchte, schnitten PSP-Patienten deutlich schlechter ab als die Kontrollgruppe. Kognitive Defizite - bis hin zur manifesten Demenz - können auch als Symptom der PSP auftreten, wobei das Kurzzeitgedächtnis weitgehend normal funktioniert, das Langzeitgedächtnis jedoch in einigen Aspekten beeinträchtigt ist (Grafman et al., 1995). Albert et al. berichteten erstmals über eine verminderte Funktion des Frontallappens bei PSP-Patienten (Albert et al., 1974). Dieser Teil des Gehirns ist unter anderem für die exekutiven Funktionen, die Problemlösungs-Strategien, sowie die Planung von Handlungen zuständig. Dadurch lassen sich Probleme von PSP-Patienten in diesen Bereichen erklären, z.B. bei dem Erstellen von Konzepten oder Interpretieren von Sprichwörtern (Grafman et al., 1995).

Die Symptome von PSP verschlechtern sich progredient. Die meisten Patienten sind im Endstadium infolge von Gangstörung, Haltungsinstabilität und Bradykinesie bettlägrig. Die **häufigste Todesursache ist der Tod durch Pneumonie infolge schwerer Schluckstörungen** (Litvan et al., 1996b).

1.1.5.2. Klinische Varianten

Seit der Erstbenennung der PSP von Steele et al. 1964 wurden einige zusätzliche Symptome in verschiedenen Studien beschrieben, die jedoch in den aktuell allgemein akzeptierten diagnostischen Kriterien von Litvan et al. (siehe unten) nicht berücksichtigt wurden. Diese Symptome führen häufig zu Fehldiagnosen, wie etwa Multisystematopie oder idiopathisches Parkinson Syndrom.

In einer Studie von 2005 unterteilen David R. Williams und Mitarbeiter PSP-Patienten mit diagnostischer Sicherung in der Autopsie retrospektiv in zwei klinische Phänotypen. Die eine Gruppe zeigte typische Zeichen der PSP, wie frühe posturale Instabilität mit Stürzen nach hinten, kognitive Dysfunktionen und Abnormalitäten der Blickbewegungen. Die Erkrankung mit dieser Symptomatik wurde von Williams et al. als ‚**Richardson’s Syndrom**‘ benannt. Die zweite Gruppe manifestierte sich durch Symptome wie Tremor, asymmetrische Symptome bei Krankheitsbeginn, nicht-axiale Dystonie und mäßiges Ansprechen auf

Levodopa. Da bei diesen Patienten häufig zu Lebzeiten fälschlicherweise die Diagnose der Parkinson-Krankheit gestellt wurde, schlugen Williams et al. hier die Bezeichnung ‚*PSP-Parkinsonismus*‘ vor. Patienten, die unter PSP-Parkinsonismus leiden, zeigen einen längeren Krankheitsverlauf (9,1 statt 5,9 Jahre) und sterben im Schnitt etwas später (im Alter von 75,5 statt 72,1 Jahren) als Patienten mit Richardson’s Syndrom (Williams et al., 2005).

In einer aktuelleren retrospektiven Studie berichteten Williams et al. von einem selteneren möglichen dritten Phänotyp. Bei diesem tritt das für die PSP untypische Syndrom der ‚*pure akinesia with gait freezing (PAGF)*‘ auf, welches sich durch Starthemmung und „freezing“ während des Gehens, Schreibens und Sprechens auszeichnet. Diese Form der PSP kann sowohl klinisch als auch neuropathologisch vom Richardson Syndrom und dem PSP-Parkinsonismus unterschieden werden und weist eine weniger starke Akkumulation von Tau auf, als diese beiden „klassischen“ Formen der PSP (Williams et al., 2007).



Abbildung 2: Supranukleäre Blickparese bei einer PSP-Patientin: Es zeigt sich eine klare Einschränkung der willkürlichen Blickwendung nach oben und unten beim Versuch der Bewegung des orangenen Stiftes zu folgen [Fotos: Stamelou].

1.1.6. Therapie

Zurzeit gibt es noch keine effektive pharmakologische Therapie zur Behandlung der PSP (van Balken und Litvan, 2006). Die therapeutische Wirkung von *L-Dopa auf PSP wurde in vielen Studien untersucht, allerdings wurden meist weder Ausmaß noch Dauer der Verbesserung spezifiziert* (Burn und Warren, 2005). Nieforth und Golbe berichteten in einer retrospektiven Studie von 87 PSP-Fällen über eine minimale bis moderate symptomatische Verbesserung bei 38% der Patienten unter L-Dopa (Nieforth und Golbe, 1993). In zwei weiteren Studien konnte ein vorübergehendes Ansprechen auf L-Dopa bei 2 von 10 (Collins

et al., 1995) bzw. 2 von 15 (Litvan et al., 1996b) PSP-Patienten nachgewiesen werden. In einer aktuelleren retrospektiven Studie an 12 autopsiegesicherten PSP-Patienten, die zu Lebzeiten mit Dopaminergika behandelt worden waren, wurde ein Ansprechen von sieben dieser Patienten auf die Behandlung nachgewiesen. Allerdings kam es bei keinem zu einer deutlichen oder anhaltenden Besserung der Beschwerden und über die Hälfte der Patienten litt unter starken Nebenwirkungen, wie orthostatischer Hypotension, Halluzinationen und gastrointestinalen Symptomen (Kompoliti et al., 1998). Der Versuch einer L-Dopa Therapie wird dennoch von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen; hierbei soll eine Aufdosierung auf mindestens 1000 mg pro Tag erfolgen, bevor der Erfolg der Behandlung beurteilt werden kann (s. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Parkinson Syndrome, 2008).

Der therapeutische Erfolg einer **Substitution anderer Neurotransmitter** wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Van Balken und Litvan führten eine kritische Bewertung von 96 Berichten durch, die zwischen 1965 und 2005 in PubMed publiziert wurden. Insgesamt sind dort 842 PSP-Patienten beschrieben, für die die diagnostischen NINDS-SPSP Kriterien (Tab. 2; Litvan et al., 1996a) angewandt wurden. **Die Resultate sind größtenteils unbefriedigend**, therapeutische Effekte ließen sich nur in begrenztem Ausmaß bei einem Teil der Patienten nachweisen und waren nicht von Dauer. Einzelne Patienten können zwar vorübergehend von einer bestimmten Therapie profitieren, im Allgemeinen ist der Erfolg jedoch nur mäßig. Viele der Studien sind zudem nicht standardgemäß mit Randomisierung, Doppelverblindung und Plazebo-kontrolliert durchgeführt worden und können somit in ihrer Aussagekraft nur unter Vorbehalt beurteilt werden (van Balken und Litvan, 2006).

Eine Verbesserung der Symptomatik konnte in einer Studie bei 6 von 14 getesteten PSP-Patienten (42.9%) durch **Amantadin, einem NMDA-Rezeptorantagonisten**, beobachtet werden (Rajrut et al., 1997).

Eine Verbesserung des zerebralen Energiemetabolismus konnte bei PSP-Patienten unter **Behandlung mit Coenzym Q10** nachgewiesen werden. Untersuchungen, ob mit einer Coenzym Q10 Therapie ein neuroprotektiver Effekt bewirkt werden kann, stehen noch aus (Stamelou et al., 2008).

Nachdem Goetz et al. 1989 über eine signifikante Besserung durch die **Transplantation von autologem Nebennierenmark in den Nucleus caudatus** bei IPS-Patienten berichteten (Goetz et al., 1989), wurde die gleiche Operation bei drei PSP-Patienten durchgeführt (Koller et al., 1989; Ward-Smith und Berry, 1990). Ein Patient zeigte eine deutliche Verbesserung der posturalen Instabilität und eine verminderte Anzahl an Stürzen.

Zu einer Besserung der okulomotorischen, der Sprech- oder rigid-bradykinetischen Symptome kam es bei keinem der drei Patienten, dafür aber zu schweren Komplikationen.

Da sowohl medikamentöse als auch chirurgische Therapieansätze nur mäßigen Erfolg bringen, spielen die *symptomatischen Therapien* eine wichtige Rolle in der Versorgung von PSP-Patienten. Hierzu gehören physiokinetische Therapien, Logopädie und Ergotherapie (Rampello et al., 2005). Botulinumtoxin kann gegen Lidkrämpfe (Blepharospasmen) injiziert werden (Montpetit et al., 1985).

Ein wesentliches Ziel für die zukünftigen Forschungsbemühungen ist daher die Entwicklung neuer Therapien, welche die Krankheitssymptome nicht nur symptomatisch verbessern, sondern vor allem den Krankheitsfortschritt verlangsamen oder aufhalten.

1.2 Diagnose der PSP

Bis heute gibt es keine biologischen Marker, anhand derer die Diagnose PSP sicher gestellt werden kann. Als beweisend gilt bislang alleine der Nachweis der charakteristischen neuropathologischen Merkmale (Hauw et al., 1994).

Da selbst *klassische Symptome der PSP nicht immer vorhanden* sind und manche der typischen Symptome zu Überweisungen in nicht-neurologische Fachgebiete, wie etwa die Augenheilkunde oder Psychiatrie, führen, werden *PSP-Patienten häufiger falsch oder gar nicht als solche diagnostiziert*. Die Zeitspanne zwischen Beginn der Symptome und Diagnosestellung beträgt üblicherweise zwischen 3,6 und 4,9 Jahre. Bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von nur 5,9 Jahren macht dies einen Großteil des Krankheitsverlaufes aus (Burn und Lees, 2002).

1.2.1 Diagnostische Kriterien der PSP

1995 wurden in einem vom ‚National Institute of Neurological Disorders und Stroke‘ (NINDS) und der ‚Society for PSP‘ (SPSP) gesponserten Workshop bislang allgemein akzeptierte Kriterien für die Diagnose der PSP aufgestellt (Tab. 2). Dazu wurden ausgiebige Literaturrecherchen betrieben. Die so identifizierten Kriterien wurden schließlich anhand von post-mortem Untersuchungen validiert. *Gemessen am Goldstandard der neuropathologischen Diagnose sind sie für die ‚wahrscheinliche‘ PSP hochspezifisch (100%), aber nicht sehr sensitiv (50%)*. Demgegenüber sind die Kriterien für eine ‚mögliche‘ PSP sensitiver (83%), aber weniger spezifisch (17% falsch positiv; Litvan et al., 1996a). Diese Ergebnisse wurden jedoch retrospektiv gewonnen – prospektive Studien mit pathologischem Nachweis liegen bislang nicht vor. Zu einer Minderung der Sensitivität

könnte es z.B. kommen, wenn zentrale Merkmale der PSP erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten (Burn und Lees, 2002).

In einer retrospektiven Studie von 2004 wurde anhand von neuropathologisch gesicherten PSP-Fällen die Exaktheit, mit der PSP klinisch diagnostiziert wird, sowie die Validität existierender klinisch diagnostischer Kriterien überprüft. **Von 60 klinisch diagnostizierten PSP-Patienten wurde die Diagnose bei 47 (78%) pathologisch bestätigt. Nur 8 dieser Fälle (17%) wurden bei der Erstkonsultation klinisch erkannt.** Die Anwendung der NINDS-SPSP Kriterien für die ‚mögliche‘ PSP führten nur zu einer geringfügig höheren Sensitivität (21%). Bei der letzten Konsultation erwies sich die klinische Diagnosestellung anhand von Sachkenntnis und Erkennung von Symptomkomplexen gegenüber der Anwendung von diagnostischen Kriterien als gleichwertig (Osaki et al., 2004). Bei 13 (22%) Patienten wurde die Diagnose PSP falsch-positiv gestellt. **Morbus Parkinson und MSA waren mit je 4 Fällen die häufigsten Fehldiagnosen,** gefolgt von CBD, Morbus Pick, Amyotrophe Lateralsklerose, zerebrovaskulären Erkrankungen und FTDP-17 mit je einem Fall (Osaki et al., 2004).

Diagnostische Kriterien der möglichen PSP	Chronisch progrediente Erkrankung Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit a) vertikaler supranukleärer Blickparese oder b) posturaler Instabilität mit Stürzen seit dem 1. Erkrankungsjahr + Verlangsamung sakkadierter Augenbewegungen, v.a. der vertikalen Bewegungen
Diagnostische Kriterien der wahrscheinlichen PSP	Chronisch progrediente Erkrankung Beginn nach dem 40. Lebensjahr mit a) vertikaler supranukleärer Blickparese und b) posturaler Instabilität mit Stürzen seit dem 1. Erkrankungsjahr
Diagnostische Kriterien der gesicherten PSP	Diagnostische Kriterien der möglichen und/oder wahrscheinlichen PSP + histopathologische Bestätigung
Unterstützende Symptome	Symmetrische Akinese oder proximale (> distale) Rigidität Retrocollis frühe Dysphagie und Dysarthrie frühe kognitive Defizite mit mindestens einem der folgenden Zeichen: - Frontale Symptome - Apathie - Veränderungen des abstrakten Denkens - Sprachveränderungen - Imitationen
Ausschlusskriterien	Vorausgehende Enzephalitis, Alien Limb Syndrom, kortikaler Sensibilitätsverlust, fokale frontale oder temporoparietale Atrophie, Halluzinationen oder Wahn unabhängig von einer dopaminergen Therapie, kortikale Demenz vom Alzheimer Typ, prominente frühe zerebelläre Symptome, nichterklärbare Dysautonomie

Tabelle 2: NINDS-SPSP Kriterien zur Diagnose der PSP (Litvan et al., 1996a)

1.2.2 Apparative Zusatzdiagnostik

Bis heute kann PSP durch apparative Hilfsmittel nicht zuverlässig diagnostiziert werden. ***Der Einsatz von Magnetresonanztomographie (MRT), Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) kann die Diagnosestellung allerdings unterstützen*** (Burn und Lees, 2002).

Im MRT gilt insbesondere ein reduzierter Durchmesser des Mittelhirns als unterstützend für die Diagnose PSP und scheint ein wichtiges Kriterium zur Unterscheidung gegenüber dem Morbus Parkinson oder der MSA zu sein (Asato et al., 2000; Schrag et al., 2000; Warmuth-Metz et al., 2001). Eine Zunahme der Signalintensität in dieser Hirnregion in T2-Wichtung sowie eine Atrophie und Abnahme der Signalstärke im Nucleus ruber und im Globus pallidus, eine Dilatation des dritten Ventrikels und eine Atrophie des Frontal- oder Temporallappens sind weitere unterstützende Merkmale der PSP (Schrag et al., 2000). ***All diese im MRT sichtbaren Veränderungen treten jedoch in der Regel erst in weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf*** (Gimenez-Roldan et al., 1994; Savoirdo et al., 1994; Aiba et al., 1997; Rampello et al., 2005).

In verschiedenen ***FDG-PET*** (2-fluoro-deoxyglucose-PET) Studien wurde bei PSP-Patienten ein Hypometabolismus im anterioren Cingulum, in den Basalganglien und im Mittelhirn beschrieben (Salmon et al., 1997; Hosaka et al., 2002). In Untersuchungen mit dem ***IBZM-SPECT*** (Iodobenzamide-SPECT) konnten bei PSP-Patienten postsynaptische striatale Degenerationen nachgewiesen werden (Kim et al., 2002). Mittels ***Metaiodobenzylguanidin (MIBG)- SPECT*** kann PSP zwar vom IPS, nicht jedoch von der MSA abgegrenzt werden (Braune, 2001).

In den letzten Jahren hat sich die Methode der ***transkraniellen Sonographie (TCS)*** zur Darstellung des Hirnparenchyms durch den intakten Schädel verbreitet. Eine Hyperechogenität des Nucleus lentiformis in Kombination mit einer normalen Echogenität der Substantia nigra erwies sich in Studien als ***spezifisch für Patienten mit atypischem Parkinson wie MSA und PSP, bei jedoch suboptimaler Sensitivität*** (Behnke et al., 2005; Walter et al., 2007).

Zusammenfassend sind diese Untersuchungen zwar hilfreich bei der Differenzierung von PSP und IPS, ermöglichen jedoch keine Unterscheidung der atypischen Parkinson-Syndrome untereinander. Längsschnittuntersuchungen zur Validierung dieser Befunde im frühen Krankheitsstadium fehlen.

1.3 Differentialdiagnosen der PSP

1.3.1 Nosologische Systematik

Die Progressive Supranukleäre Blickparese zählt zu der Gruppe der Parkinson-Syndrome. Per definitionem ist bei Erkrankungen dieser Art die Bradykinese das Leitsymptom. Zusätzlich muss mindestens eines der drei Symptome Rigor, Tremor oder posturale Instabilität bestehen.

Die Parkinson Syndrome lassen sich in **vier Gruppen** einteilen:

1. **Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS; synonym: Parkinson Krankheit)** ist eine sporadische Erkrankung unklarer Ätiologie und mit ca. 80% das häufigste Parkinson Syndrom (siehe unten)
2. **Die erblichen Parkinson-Syndrome** umfassen seltene genetisch determinierte Phänokopien der oben genannten sporadischen Erkrankung.
3. **Parkinson-Syndrome im Rahmen einer anderen neurodegenerativen Erkrankung.** Hierzu gehört neben der MSA, der CBD und der Diffusen Lewy Körperchen Krankheit (DLB für Dementia with Lewy Bodies) auch die PSP.
4. **Symptomatische oder sekundäre Parkinson Syndrome** sind unter anderem medikamentöser, toxischer, entzündlicher, posttraumatischer, vaskulärer, neoplastischer oder metabolischer Natur.

Bis heute stellt die Diagnose der PSP eine Herausforderung an den Kliniker dar, da insbesondere in den frühen Stadien spezifische Symptome fehlen können (Osaki et al., 2004; Golbe und Ohman-Strickland, 2007; Williams und Lees, 2009). **Besonders gilt es die PSP vom IPS und der MSA abzugrenzen, da sie die häufigsten Fehldiagnosen der PSP ausmachen** (Osaki et al., 2004). Im Folgenden soll näher auf diese beiden Krankheitsbilder eingegangen werden.

1.3.2 Das idiopathische Parkinson Syndrom (IPS)

In seinem 1817 veröffentlichten Aufsatz „An essay on the shaking palsy“ beschrieb James Parkinson als Erster das klinische Syndrom, das später nach ihm benannt werden sollte (Parkinson, 2002). Über 100 Jahre später (1919) wurde der Zellverlust in der Substantia nigra bei Parkinson Patienten entdeckt, 150 Jahre später (1957) das Dopamin-Defizit (Bjorklund und Dunnett, 2007).

1.3.2.1 Epidemiologie

Um einen Überblick über Inzidenz und Prävalenz des IPS zu schaffen, führten von Campenhausen et al. 2005 eine Literaturrecherche durch, bei der sie nach strengen Kriterien ausgesuchte Studien aus mehreren europäischen Ländern zusammentrugen. Die **ermittelte Prävalenz in den verschiedenen Studien schwankte zwischen 108 und 257 pro 100.000, die Inzidenz zwischen 11 und 19 pro 100.000 Einwohner**. Zu diesen breiten Schwankungen könnten Umwelt- oder genetischen Faktoren, aber auch Unterschiede in der Methodik, im Untersuchungsdesign, in den Strategien der Fallfindung und besonders in der Altersverteilung geführt haben (von Campenhausen et al., 2005). Wurden nur ältere Patienten (>60 Jahre) eingeschlossen, führte dies zu einer deutlichen Erhöhung von Prävalenz und Inzidenz auf 1.500/100.000 bzw. 346/100.000 (von Campenhausen et al., 2005).

Bezüglich der geschlechtsspezifischen Verteilung wurden widersprüchliche Daten ermittelt. Während in einigen Studien Männer 1.5 - 2-mal häufiger betroffen waren, war in anderen Studien das geschlechterspezifische Verhältnis annähernd ausgeglichen (von Campenhausen et al., 2005).

1.3.2.2 Klinik

Die vier Kardinalsymptome des IPS sind Rigor, Ruhetremor, Bradykinese und posturale Instabilität. Zusätzlich werden eine gebeugte Haltung und das Freezing-Phänomen zu den klassischen Merkmalen gezählt.

Die **Bradykinese** bezeichnet eine Verlangsamung der Bewegungen und ist das charakteristischste klinische Merkmal des IPS, obwohl es auch bei anderen Erkrankungen vorkommen kann (Jankovic, 2008). Die erste Manifestation ist oft eine Verlangsamung bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten (z.B. Zuknöpfen von Kleidung) sowie eine verlängerte Reaktionszeit (Cooper et al., 1994; Giovannoni et al., 1999).

Rigor ist charakterisiert durch erhöhten muskulären Widerstand bei passiven Bewegungen, der sich proximal (Nacken, Schulter, Hüfte) oder distal (Hand-/Fußgelenke) manifestieren kann (Jankovic, 2008). Häufig wird der Rigor von Schmerzen begleitet. So ist der Schulterschmerz einer der häufigsten Erstsymptome des IPS, der oft aber als Arthritis, Bursitis oder als Verletzung der Rotatorenmanschette fehldiagnostiziert wird (Riley et al., 1989; Stamey et al., 2008).

Mit 69% bei Krankheitsbeginn und 75% im weiteren Verlauf ist der **Ruhetremor** das häufigste Symptom des IPS (Hughes et al., 1993). Im frühen Stadium tritt er in der Regel als kleinamplitudig mit einer Frequenz von 4-6 Hz auf. Hochamplitudiger Tremor findet sich

bevorzugt im späteren Krankheitsverlauf. Oft kommt es neben dem Ruhetremor auch zu einem Haltetremor, was die Abgrenzung zum essenziellen Tremor erschwert (Gerlach et al., 2007; Jankovic, 2008).

Die **posturale Instabilität** tritt im Gegensatz zur PSP bei Patienten mit IPS erst in späteren Stadien der Erkrankung auf (Williams et al., 2006; Wenning et al., 1999).

Eines der am stärksten einschränkenden Symptome des IPS ist das so genannte **Freezing**, eine Form der Akinese (Giladi et al., 2001). Typischerweise manifestiert es sich als plötzlich auftretendes und vorübergehendes (< 10s) Bewegungsunvermögen. Dies kann sowohl als Starthemmung als auch als Sistieren eines Bewegungsablaufes in bestimmten Situationen (z.B. beim Durchqueren von engen Passagen) auftreten (Jankovic, 2008). In einer Studie mit 6.620 Patienten berichteten 47% von Freezing (Macht et al., 2007).

Bei nahezu allen Patienten bestehen **Störungen des Geruchssinnes**, im Sinne von Schwierigkeiten bei der Diskriminierung ähnlicher Gerüche oder des Erkennens bestimmter Geruchsstoffe (Gerlach et al., 2007). Andere nicht-motorische Merkmale sind **autonome Dysfunktionen, kognitive- und Verhaltensänderungen sowie Schlafstörungen** (Jankovic, 2008).

1.3.2.3 Pathologie

Charakteristische pathologische Veränderungen des IPS finden sich in der **Pars compacta der Substantia nigra**. Bereits makroskopisch lässt sich eine Entfärbung dieses Kerns feststellen. Histologisch finden sich hier besonders in den ventrolateralen Anteilen **Zellverluste mit reaktiver Gliose neuromelaninhaltiger dopaminergischer Nervenzellen** (Poewe et al., 1996). Die konsekutiv auftretende Dopaminverarmung führt zu den typischen motorischen Symptomen des IPS. Ein weiteres histopathologisches Merkmal ist das Auftreten von **α -Synuclein-positiven zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, den so genannten Lewy Körperchen**, in den betroffenen Nervenzellen. Lewy Körperchen entstehen aufgrund von fehlerhafter Proteinfaltung und sind Voraussetzung für die neuropathologische Bestätigung der klinischen Diagnose (Braak und Del Tredici, 2008). Die Neuropathologie des Morbus Parkinson ist aber nicht auf die Substantia nigra beschränkt, sondern auf das gesamte nervöse System ausgeweitet - sie betrifft sowohl das zentrale als auch das periphere und vegetative nervöse System (Braak und Del Tredici, 2008).

Über die Ursache des IPS ist noch immer wenig bekannt. Bei etwa 5% aller Patienten mit Parkinson Syndromen besteht eine genetische Ursache. Die restlichen 95% der Fälle treten sporadisch auf. Epidemiologische Studien weisen auf eine Reihe von Risikofaktoren

hin, z.B. Alter, Pestizid- und Schwermetallexposition (Elbaz und Moisan, 2008). Derzeit wird davon ausgegangen, dass das IPS *polyätiologische Ursachen hat und aus einem Zusammenspiel von exogenen (z.B. Umwelteinflüssen) und endogenen (individuell unterschiedliche Vulnerabilität der dopaminergen Substantia-nigra-Neuronen) Faktoren resultiert* (Gerlach et al., 2007).

1.3.2.4 Diagnose

Da es *keinen Test für die definitive Diagnose des IPS* in vivo gibt, wird sie aufgrund klinischer Kriterien gestellt. Hierzu zählen insbesondere das Auftreten mehrerer Kardinalsymptome, zusammen mit der Berücksichtigung von Ausschlusskriterien und dem Ansprechen auf Levodopa (Rao et al., 2003). Obwohl die Diagnosestellung bei der klassischen Verlaufsform selten Probleme bereitet, stellt sie *vor allem in der Frühphase der Erkrankung, wenn sich Symptome mit anderen Erkrankungen überschneiden, eine Herausforderung dar* (Tolosa et al., 2006). 1989 wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, in der IPS-Patienten mittels genereller klinischer Diagnosekriterien aus einer Gruppe von Patienten mit Parkinson Syndromen selektiert wurden und die Diagnose anschließend pathologisch verifiziert wurde. Anhand dieser Studie wurden *klinisch-pathologisch diagnostische Kriterien* für das IPS aufgestellt (Gibb und Lees, 1989).

Das *schnelle Ansprechen auf Levodopa ist ein möglicher Test*, um das IPS zu anderen Parkinson Syndromen zu differenzieren (Parati et al., 1993). In einer Studie sprachen allerdings lediglich 77% von pathologisch bestätigten IPS Patienten initial „gut“ oder „exzellent“ auf Levodopa an (Hughes et al., 1993). Auch die subkutane Injektion von Apomorphin wird zur Unterscheidung von IPS und anderen Parkinson Syndromen angewandt. Dieser Test bietet jedoch gegenüber der Therapie mit Levodopa keine Vorteile (Clarke und Davies, 2000).

Neuroradiologische Methoden können bei der Differentialdiagnose hilfreich sein. Studien hierzu betreffen vor allem das T2-gewichtete MRT, [18F]-Fluorodopa-PET und FP-CIT- bzw IBZM-SPECT (Piccini und Brooks, 2006; Marek et al., 1996). Die transkranielle Sonographie erwies sich in einer Studie als hochspezifisch für die Unterscheidung zwischen IPS und atypischen Parkinson Syndromen (Walter et al., 2003). Obwohl diese neuroradiologischen Techniken viel versprechend erscheinen, ist **eine Verbesserung ihrer Sensitivität nötig, um ihr volles diagnostisches Potential insbesondere in frühen Krankheitsstadien auszuschöpfen** (Jankovic, 2008).

1.3.2.5 Therapie

Anders als bei der PSP gibt es für das IPS effektive Therapiemöglichkeiten, die zwar alle nicht zur Heilung im Sinne einer permanenten Remission der Symptome, wohl aber zur temporären Suppression der motorischen Symptome, zur Lebensverlängerung und zur Steigerung der Lebensqualität beitragen. **Die meisten Patienten werden pharmakologisch therapiert, wobei zahlreiche Medikamente zur Verfügung stehen.** Das Medikament, dessen Wirksamkeit am besten belegt ist und für das zudem eine jahrelange klinische Erfahrung besteht, ist L-Dopa (Goetz et al, 2002; Holloway et al., 2004). Weitere Medikamente, die zur Mono- oder Kombinationstherapie häufig eingesetzt werden, sind Dopaminagonisten, COMT-Hemmer, MAO-Hemmer, NMDA-Antagonisten und Anticholinergika. Daneben kommen **Physio-** und **Logopädie** als Begleitmaßnahmen zum Einsatz.

Bei den operativen Behandlungsmethoden hat besonders die **Tiefenhirnstimulation** die funktionelle neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen revolutioniert. Bei dieser werden Elektroden stereotaktisch in bestimmte intrazerebrale Zielstrukturen implantiert (in der Regel im subthalamischen Kern) und mit einem unter dem Schlüsselbein implantierten Stimulator zur reversiblen und individuell anpassbaren elektrischen Stimulation verbunden. Eine kontrollierte Studie hat gezeigt, dass die Tiefenhirnstimulation bei fortgeschrittenen Patienten mit Fluktuationen die Motorik und die Lebensqualität auch dann noch verbessern kann, wenn die medikamentöse Standardbehandlung dies nicht mehr vermag (Deuschl et al., 2006).

1.3.3 Multisystematrophie

Der Begriff MSA wurde erstmals 1969 von Graham und Oppenheimer eingeführt und umfasst die vormals separat definierten Krankheitsbilder des Shy-Drager-Syndroms, der striatonigralen Degeneration und der sporadischen olivopontocerebellären Atrophie (Graham und Oppenheimer, 1969). Heutzutage wird die MSA **als sporadische progressive neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Erwachsenenalter** angesehen. Sie lässt sich unterteilen in die MSA vom zerebellären Typ (MSA-C) und die vom Parkinson Typ (MSA-P), je nachdem ob eine **zerebelläre Ataxie** oder das **Parkinson Syndrom** prädominant ist. Die **Dysautonomie** gilt als typisches Merkmal beider Subtypen (Gilman et al., 1998; Bhidayasiri und Ling, 2008).

1.3.3.1 Epidemiologie

Die geschätzte **jährliche Inzidenz** der MSA bewegt sich zwischen 0.6 bis 3 pro 100.000 pro Jahr in der Bevölkerung über 50 Jahre (Stefanova et al., 2009). Es besteht allerdings die Vermutung, dass MSA häufig falsch diagnostiziert und somit unterschätzt wird (Bhidayasiri und Ling, 2008). Verschiedene populationsbasierte Studien von 1997 bis 2000 zeigten **Prävalenzen zwischen 1.9 und 4.9 pro 100.000** (Wermuth et al., 1997; Chio et al., 1998; Schrag et al., 1999).

Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen (Vanacore, 2005; Wüllner et al., 2007). In einer multizentrischen Studie des deutschen Parkinson Kompetenz Netzes lag der Erkrankungsbeginn bei 60 ± 9 Jahren und die Dauer der Erkrankung bei 5.6 ± 4 Jahren (Wüllner et al., 2007).

1.3.3.2 Klinik

Patienten mit MSA weisen eine heterogene **Kombination aus Dysautonomie, urogenitaler Dysfunktion, zerebellärer Ataxie, Parkinsonismus und Pyramidenbahnzeichen** auf. 2005 wurde eine Untersuchung des European-MSA-Registry (EMSA-R) über die klinische Präsentation der MSA veröffentlicht, die 437 Patienten aus 10 Ländern einschloss. Die Häufigkeit, mit der Symptome bei MSA Patienten auftraten, war in allen Ländern in etwa vergleichbar. Urogenitale Dysfunktionen (Dranginkontinenz, unvollständiges Entleeren der Blase, erektile Dysfunktion) stehen mit 83% an erster Stelle, vor Symptomen der orthostatischen Dysregulation (75%) und Obstipation (33%). Ein Parkinson Syndrom erwies sich mit 87% gegenüber der zerebellären Ataxie (64%) als häufiger (Geser et al., 2005).

Die **MSA-P ist gekennzeichnet durch eine progressive Akinese und Rigidität sowie durch einen ruckartigen Haltetremor** (seltener ist ein Ruhetremor). Häufig leiden Patienten unter orofazialer oder kraniozervikaler Dystonie (Wenning et al., 2003; Wenning et al., 2004). Früh im Verlauf der Erkrankung kommt es zur posturalen Instabilität, jedoch bleiben hier, wie bei dem IPS und im Gegensatz zur PSP, Stürze nach hinten anfangs aus. **MSA-C Patienten leiden insbesondere unter zerebellärer Ataxie des Ganges und der Gliedmaßen sowie unter zerebellärer Dysarthrie und zerebellären okulomotorischen Störungen**. Dysautonomie tritt bei beiden Typen frühzeitiger und gravierender als beim IPS auf (Wenning et al., 2004). Beide Erscheinungsformen haben eine vergleichbare Überlebenszeit (Ben-Shlomo et al., 1997), jedoch ist der funktionelle Verfall bei Patienten mit MSA-P rascher als bei Patienten mit MSA-C (Watanabe et al., 2002).

1.3.3.3 Pathologie

Wie der Name beinhaltet, sind **bei der MSA mehrere neuronale Systeme betroffen**, dabei unter anderem die Substantia nigra (Pars compacta), der Locus coeruleus, das Putamen, der Nucleus olivaris inferior, die Columna intermediolateralis, die Purkinje Zellen und die Brückenkerne. **Je nach MSA-Prädominanztyp sind jedoch unterschiedliche Regionen vorrangig betroffen**. Bei der MSA-P findet die stärkste Degeneration im striatonigralen System (vor allem im Putamen und in der Substantia nigra) statt, wobei weniger gravierende Degenerationen häufig vorzufinden sind und auch das olivopontozerebelläre System betreffen können (Kume et al., 1993; Wenning et al., 1996). Bei der MSA-C ist hauptsächlich das olivopontozerebelläre System, seltener das Striatum oder die Substantia nigra betroffen.

Histopathologisches Merkmal der MSA ist das weitverbreitete Auftreten von **α -Synuklein-positiven glialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen**, welche heutzutage in Assoziation mit neurodegenerativen Veränderungen von striatonigralen oder olivopontozerebellären Strukturen als biologische Marker für die MSA gelten und deren Nachweis Voraussetzung für die definitive Diagnose ist (Gilman et al., 2008).

1.3.3.4 Diagnose

Die Diagnose der MSA wird ebenso wie die des idiopathischen Parkinson Syndroms und der PSP in der Regel aufgrund der Klinik gestellt. 1998 wurden auf einer Internationalen Konsens Konferenz, die von der American Academy of Neurology in Auftrag gegeben wurde, optimierte Kriterien entwickelt, die heutzutage für die klinische Diagnose weit verbreitet genutzt werden (Gilman et al., 1998). **Nach den Konsens Kriterien bestehen drei Kategorien von steigender Sicherheit: mögliche, wahrscheinliche und sichere MSA**. Die sichere MSA kann nur aufgrund typischer neuropathologischer Veränderungen und dem Vorhandensein von α -Synuclein-positiven glialen zytoplasmatischen Einschlusskörperchen gestellt werden. 2008 wurden diese Kriterien überarbeitet und dem aktuellen Wissensstand angeglichen (Gilman et al., 2008).

Da die Diagnose der MSA vor allem auf Anamnese und neurologischer Untersuchung beruht, kommt der **apparativen Diagnostik lediglich eine Zusatzfunktion** zu. Sie wird oft vor allem zum Ausschluss von Differentialdiagnosen oder zur Bekräftigung der Diagnose MSA bei nicht eindeutiger Klinik durchgeführt. **Keine der zurzeit angewandten Methoden kann die MSA sicher diagnostizieren und besonders im Frühstadium der Erkrankung ist die Interpretation der Ergebnisse oft schwierig** (Bhidayasiri und Ling, 2008; Stefanova et al.,

2009; Brooks und Seppi, 2009). Es gibt jedoch eine Reihe von Untersuchungen, die bei der Absicherung der Diagnose MSA hilfreich sind. Diese lassen sich in zwei Hauptkategorien einteilen: neuroradiologische Untersuchungen und autonome Funktionstests.

Der Einsatz von **Routine MRT** (Kraft et al., 1999; Burk et al., 2005; Nicoletti et al., 2006; von Lewinski et al., 2007), **diffusionsgewichteter MRT** (Seppi et al., 2006; Nicoletti et al., 2006; Paviour et al., 2007) und **transkranieller Sonographie** (Behnke et al., 2005; Okawa et al., 2007; Walter et al., 2007) zur Differenzierung von MSA, IPS und anderen atypischen Parkinsonsyndromen wurde in mehreren Studien untersucht. Des Weiteren wurde der Einsatz von **prä- und postsynaptischer funktioneller Bildgebung mittels PET und SPECT** zur Frühdiagnose der MSA erforscht. Alle diese aufgeführten Methoden erwiesen sich jedoch in ihrer Messgenauigkeit als suboptimal und wurden an Patienten untersucht, deren klinische Diagnose bereits feststand. Prospektive Studien zum Einsatz der neuroradiologischen Untersuchungen, besonders im diagnostisch unsicheren Frühstadium der MSA, stehen somit noch aus (Brooks und Seppi, 2009).

Nach den Konsensus-Kriterien ist das Auftreten von orthostatischer Hypotension und urogenitaler Dysfunktion für das Kriterium der autonomen Dysfunktion bei der klinischen Diagnose der MSA nötig. Obwohl diese Merkmale die Diagnose MSA bekräftigen, ist ihre genaue Spezifität bislang nicht bekannt. **Das Vorhandensein von autonomen Fehlregulationen allein konnte nicht zur Differenzierung von MSA und IPS beitragen** (Magalhaes et al., 1995) und die Kombination von Parkinsonismus und Dysautonomie kann sowohl bei IPS als auch bei der MSA auftreten (Riley und Chelimsky, 2003). Somit sollte das Auftreten von Dysautonomien nur bei Auftreten im frühen Krankheitsverlauf und im Zusammenhang mit anderen klinischen Symptomen jedes individuellen Patienten zur Diagnosestellung MSA verwertet werden (Bhidayasiri und Ling, 2008). Zu den autonomen Funktionstests zählen unter anderem der Schellong-Test zur Beurteilung der orthostatischen Blutdruckregulation, Blasenfunktionstests und das Sphinkter-Elektromyogramm.

1.3.3.5 Therapie

Bis zum heutigen Tage ist **keine kurative Therapie für die MSA** bekannt. Leider gibt es auch keine effektiven symptomatischen Heilverfahren für die zerebellären Symptome, so dass sich die **aktuelle Therapie hauptsächlich auf den Parkinsonismus und die autonomen Dysfunktionen beschränkt**.

In verschiedenen klinischen Studien wurde bei 33.3% bis zu 69% der MSA Patienten ein **vorübergehendes Ansprechen auf Levodopa** beschrieben. Allerdings lässt die Wirkung

auch bei anfänglich positiven Resultaten innerhalb von wenigen Jahren nach und 50% der Patienten leiden unter L-DOPA induzierten Dyskinesien. Mittel der zweiten Wahl sind die Dopamin-Agonisten, die nicht wirkungsvoller sind und meistens von Patienten schlechter vertragen werden (Bhidayasiri und Ling, 2008).

Die orthosatische Hypotension sollte erst therapiert werden, wenn sie die Lebensqualität des Patienten entscheidend beeinträchtigt. Anfangs sind nicht-pharmakologische Maßnahmen, wie z.B. das Tragen von Stützstrümpfen, erhöhter Salzkonsum und nächtliches Oberkörperhochlagern zu bevorzugen. Reicht dies nicht aus, können Volumen-Expander, wie z.B. Fludrocortison und Desmopressin eingesetzt werden. Gegen Blasenfunktionsstörungen werden peripher wirksame Anticholinergika und Desmopressin eingesetzt.

Weitere Bedeutung kommt der Physio- und Logopädie zur Steigerung der Lebensqualität zu (Wenning et al., 2004; Bhidayasiri und Ling, 2008).

1.4 Durst

Durst ist ein subjektives Gefühl, das bei allen höher entwickelten Lebewesen den Drang verursacht Wasser aufzunehmen und damit die überlebenswichtige Homöostase des Wasserhaushaltes im Körper aufrechterhält.

Es gibt verschiedene Ursachen für die Entstehung von Durst. Neben individuellen Gewohnheiten, kulturellen Einflüssen und psychogenem Antrieb spielt vor allem die regulierende Antwort übergeordneter Zentren auf die Reduktion von Flüssigkeit im intra- und/oder extrazellulären Kompartiment des Körpers, auf eine Hypertonizität in der extrazellulären Flüssigkeit, oder auf den Anstieg dipsogener (Durst-hervorrufender) Hormone im Kreislaufsystem eine Rolle.

Bei einem Wasserverlust des intra- oder extrazellulären Kompartiments kommt es zu einer Reihe kompensatorischer Reaktionen im Körper, wie z.B. der Sekretion von Vasopressin, der Stimulierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems, einer Aktivierung des Sympathikus' und einer verminderten renalen Ausscheidung von Wasser und Salzen. Obwohl diese Mechanismen dazu führen, dass ungünstige Veränderungen im Wasserhaushalt des Körpers minimiert werden, können sie dennoch den Idealzustand des Wasserhaushaltes nicht auf Dauer aufrechterhalten. Dafür bedarf es der Aufnahme von Wasser, welche durch das Gefühl von Durst angeregt wird. Deshalb *ist das Durstgefühl eine wichtige Komponente der physiologischen Reaktionen, die zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im Wasserhaushalt beitragen* (McKinley und Johnson, 2004).

1.4.1 Durstgefühl infolge einer Änderung der Osmolalität

Ändert sich die Osmolalität (Anzahl aller osmotisch wirksamen Teilchen pro Kilogramm Lösungsmittel) der Extrazellulärflüssigkeit, so entsteht ein Gradient zwischen den Kompartimenten und Wasser fließt zum Ausgleich der Plasmaosmolalität über die Zellmembranen von intra- nach extrazellulär bzw. umgekehrt (Strange, 2004). Durch eine Veränderung des daraus resultierenden Zellvolumens können Zellen und Gewebe gefährdet werden, wobei besonders das menschliche Gehirn betroffen ist. Anschwellen und Zusammenschrumpfen dieses im starren Schädel eingeschlossenen Organs kann physische Schäden zur Folge haben. Die veränderten Elektrolytkonzentrationen können über eine Änderung der neuronalen Erregung zu schweren neurologischen Symptomen führen (Steenbergen et al., 1985; Bourque, 2008). Aus diesem Grund ist die Aufrechterhaltung der physiologischen Osmolalität (Normwert des Menschen: 280-300 mosmol/kg) lebensnotwendig.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine **Hyperosmolalität der Extrazellulärflüssigkeit neben einer Ausschüttung von Vasopressin zur Steigerung der Wasserabsorption in den Nieren, auch zu einem erhöhten Durstgefühl und daraus folgend zur Steigerung der Wasserzufuhr führt** (Zerbe und Robertson, 1983; Baylis, 1987; Egan et al., 2003). Bereits eine Änderung des effektiven osmotischen Drucks von 1-2% genügt, um bei Säugetieren das Durstgefühl zu stimulieren (McKinley und Johnson, 2004). Veränderungen in der Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit werden vom Körper durch sogenannte Osmorezeptoren erkannt. Dies sind Neurone, die sowohl zentral als auch peripher vorhanden sind und osmotische Abweichungen registrieren.

1.4.1.1 Die Peripheren Osmorezeptoren

Periphere Osmorezeptoren sind dafür zuständig, die osmotische Wirksamkeit von aufgenommener Nahrung zu erkennen und mittels Afferenzen zum ZNS gegenregulierende Maßnahmen zu initiieren, bevor es zu osmotisch bedingten Störungen kommt (Haberich, 1968). **Lokalisiert sind sie im oberen Teil des Verdauungstraktes und in Blutgefäßen, die absorbierte Nährstoffe führen.** Speziell sind diese in Mund-/Rachenhöhle, oberem Gastrointestinaltrakt, Mesenterium, Portalvene und Leber lokalisiert (Bourque, 2008).

Die Informationen aus den peripheren Osmorezeptoren erreichen das ZNS über Fasern des Nervus vagus, die im Nucleus tractus solitarii (NTS) verschaltet werden (Bourque, 2008). Über eine spinale Nervenbahn, die afferente Signale des Nervus splanchnicus überträgt,

werden dem ZNS auch Reaktionen auf eine hyperosmolare Stimulation aus dem Mesenterium und dem portalen Gebiet übermittelt (Vallet und Baertschi, 1982). Osmosensorische Afferenzen erreichen das ZNS folglich über dieselbe anatomische Route wie andere viszerale sensorische Signale (Bourque, 2008).

Durch periphere Osmorezeptoren wird ermöglicht, dass **bei der Aufnahme von salziger Nahrung das Durstgefühl zentral stimuliert werden kann, bevor die Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit durch die Absorption des Salzes ansteigt. Auf der anderen Seite führt die Aufnahme von Wasser zur Befriedigung des Durstgefühls, bevor die Hyperosmolalität der Extrazellulärflüssigkeit korrigiert ist** (Stricker und Hoffmann, 2007; Egan et al., 2003).

1.4.1.2 Die zentralen Osmorezeptoren

Bereits 1978 konnten McKinley et al. nachweisen, dass zentrale Osmorezeptoren in Teilen des Gehirns lokalisiert sind, die keine Blut-Hirn-Schranke besitzen (McKinley et al., 1978). Versuche an Ratten und Ziegen (Andersson et al., 1975; Johnson und Buggy, 1978) zeigten, dass besonders die Vorderwand des dritten Ventrikels (sog. AV3V) - bestehend aus dem Organum vasculosum der Lamina terminalis (OVLT), dem Subfornikalorgan (SFO) und dem Nucleus preopticus medianus (MnPO) - hierbei von Bedeutung ist. **So führte die Ablatio von großen Teilen der AV3V bei beiden Tierarten entweder zeitweise oder permanent zu Adipsie** (Abwesenheit von Durst). In den folgenden Jahren konnte in verschiedenen Studien belegt werden, dass Neurone des OVLT und des SFO sensitive Osmorezeptoren enthalten (McKinley et al., 2003). Sowohl das SFO als auch das OVLT sind zirkumventrikuläre Organe, die keine Blut-Hirnschranke besitzen und in der AV3V Region lokalisiert sind (Johnson et al., 1996).

Der Nucleus preopticus medianus (MnPO) erhält einerseits Afferenzen aus dem SFO und dem OVLT und wird andererseits direkt durch osmotische Stimuli aktiviert (McKinley und Johnson, 2004). 1999 führten McKinley et al. Versuche an Schafen durch, denen entweder das OVLT oder das SFO oder aber beide Organe entfernt wurden. Später bekamen die Tiere hypertone Kochsalzinfusionen und ihr Trinkverhalten wurde beobachtet. **Es zeigte sich, dass eine Ablatio von einem der beiden Organe keine signifikante Reduktion der Wasseraufnahme erzeugte, wohl aber die Entfernung beider oder auch des MnPO alleine. Jedoch einzig die Ablatio aller drei Teile führte zu einer kompletten Adipsie** (McKinley et al., 1999). Dies zeigt einerseits, dass der MnPO entweder selbst osmorezeptiv ist, oder aber osmotisch relevante Informationen aus anderen Teilen des Gehirns (z.B. Area Postrema) oder

des Körpers (z.B. des Portalsystems) erhält. Andererseits wird ersichtlich, dass die Funktion von SFO, OVLT und MnPO zumindest teilweise von den anderen Organen ersetzt werden kann (McKinley und Johnson, 2004).

Mittels funktionellem MRT konnte die wichtige Rolle der Lamina terminalis bei der Entstehung des Durstgefühls auch beim Menschen nachgewiesen werden. So bestand bei jungen gesunden Probanden, die über einen Zeitraum von 30 – 40 Minuten eine Infusion mit hypertoner Kochsalzlösung erhielten, ***eine signifikante Korrelation zwischen gesteigertem Durstgefühl einerseits und der Aktivität der Lamina terminalis andererseits*** (Egan et al., 2003).

1.4.2 Hormonelle Einflüsse auf das Durstgefühl

Verschiedene Hormone sind an der Regulation des Durstgefühls beteiligt. Exzitatorisch wirken vor allem Renin und Angiotensin II, wohingegen das Atrial-Natriuretische Peptid zu den Inhibitoren des Durstgefühls zählt.

Die dipsogene Wirkung von ***Renin und Angiotensin II*** (ANG II) wurde erstmals in Studien von Fitzsimons et al. bei Ratten nachgewiesen (Fitzsimons, 1979). Verschiedene jüngere Studien zeigten, dass besonders ***im SFO für ANG II sensitive Neurone*** liegen (Oldfield und McKinley, 1994; Rowland et al., 1994; McKinley et al., 1992; Giles et al., 1999) und von dort angiotensinerge Fasern zum MnPO führen (Lind et al., 1984; Lind et al., 1985). Die Erregbarkeit der MnPO Neurone wird durch eine elektrische oder chemische (durch ANG II) Stimulation des SFO erleichtert. Diese exzitatorische Antwort auf eine SFO-Stimulation konnte bei Ratten durch die systemische Applikation von ANG II-Antagonisten unterbunden werden (Tanaka und Nomura, 1993). Deshalb wird davon ausgegangen, dass angiotensinerge neuronale Bahnen zwischen SFO und MnPO dazu dienen, Durstgefühl als Antwort auf zirkulierendes ANG II hervorzurufen. In mehreren Tierversuchen zeigte sich, dass ANG II ein noch stärkeres Durstgefühl hervorrief, wenn es direkt intrazerebroventrikulär injiziert wurde (McKinley und Johnson, 2004). ANG II hat außerdem eine stark dipsogene Wirkung bei Ratten, wenn diesen das SFO entfernt wird, woraus sich schließen lässt, dass auch andere Regionen des Gehirns für diesen Effekt eine Rolle spielen (Lind et al., 1984). Da des Weiteren die direkte Mikroinjektion von ANG II in den MnPO bei Ratten Trinkaktivität hervorruft, ist es wahrscheinlich, dass ***der MnPO die Hauptstelle der dipsogenen Wirkung von intrazerebroventrikulärem ANG II ist*** (O'Neill und Brody, 1987; McKinley et al., 2004).

Das Atrial-Natriuretische Peptid (ANP), das bei einer extrazellulären Volumenzunahme von Herzmuskelzellen freigesetzt wird, **hat einen starken inhibitorischen Einfluss auf die Wasseraufnahme bei Ratten** (Antunes-Rodrigues et al., 1985) **und auf den Durstmechanismus beim Menschen**. Obwohl es hauptsächlich gegen ANG-stimulierten Durst wirkt, inhibiert es auch osmotisch stimulierten Durst. Wurde ANP bei Ratten direkt in das SFO injiziert, inhibierte es ANG-induziertes Trinken (Burrell et al., 1992).

1.4.3 *Integration der Signale*

Bis heute ist über die Mechanismen der Integration von osmotischen und nicht-osmotischen Signalen wenig bekannt. Verschiedene Studien zeigten, dass **mindestens sechs Regionen des ZNS an diesem Prozess beteiligt** sind: der Nucleus Tractus Solitarii (NTS), der MnPO, der Nucleus parabrachialis lateralis, der Thalamus, der Nucleus paraventricularis des Hypothalamus (PVN) und Teile der ventrolateralen Medulla oblongata. Informationen, die in diesen Hirnregionen gesammelt und verarbeitet werden, werden vermutlich zu so genannten Effektor-Regionen übermittelt, die individuelle osmoregulatorische Antworten, unter anderem das Durstgefühl, erzeugen. Über diese Efferenzen ist derzeit noch wenig bekannt (McKinley und Johnson, 2004; Bourque, 2008).

Durststimulanzen, wie z.B. eine erhöhte Plasmaosmolalität (vermittelt über zentrale und periphere Osmorezeptoren) oder Hormone (ANG II), entfalten ihre dipsogene Wirkung in der Lamina terminalis. Elektrophysiologischen Studien zeigten, dass Neurone des **MnPO** sowohl auf eine Aktivierung der zerebralen (Travis und Johnson, 1993; McAllen et al., 1990), als auch der peripheren Osmorezeptoren reagieren können (King und Baertschi, 1991). Von der Lamina terminalis wiederum führen Nervenbahnen zu Regionen des Nucleus supraopticus des Hypothalamus, um dort die ADH-Sekretion zu regulieren (Oldfield et al., 1994), ebenso wie zu dem lateralen Hypothalamus, dem periaquäduktalen Grau, dem PVN und dem Nucleus mediodorsalis des Thalamus (Marchand und Hagino, 1983; Ray et al., 1992).

Von dem Thalamus ziehen direkte Bahnen zur Insula und dem Cingulum, zwei kortikale Regionen, die bei den emotionalen Aspekten des Durstgefühls eine Rolle spielen und deren Aktivität durch hyperosmolare Stimulation oder Dehydration verändert wird (Gonzalez-Lima et al., 1993; Denton et al., 1999a). Studien mit dem funktionellen MRT und dem Positronen Emissions Tomograph (PET) bei Freiwilligen zeigten, dass bei durstigen Teilnehmern **das vordere und hintere Cingulum und die Insula** aktiviert und bei Durstsättigung wieder deaktiviert werden (Denton et al., 1999a; Denton et al., 1999b; Egan et al., 2003; Farrell et al., 2006; Farrell et al., 2008). Derzeit wird angenommen, dass Teile der

Insula bei der Erzeugung homöostatischer Empfindungen (wie Schmerz, Hunger und Durst) beteiligt sind, wohingegen eine Aktivierung des anterioren Cingulum zu dem daraus folgenden entsprechenden Verhalten führt (Essen, Trinken) (Bourque, 2008).

Neben Strukturen des Vorderhirns, die an der Erzeugung des Durstgefühls beteiligt sind, gibt es sowohl *stimulierende als auch inhibierende Signale aus dem Rhombenzephalon* (McKinley und Johnson, 2004). Arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren senden Informationen über den Füllungsstatus der peripheren Gefäße mittels des Nervus glossopharyngeus und Nervus vagus an den *Nucleus tractus solitarii*. Gregory et al. fanden in Experimenten an Hunden heraus, dass eine Denervation beider Barorezeptorgruppen zu einer kompletten Adipsie führte (Gregory et al., 1988). Die *Area postrema (AP) im kaudalen Teil der Medulla oblongata* ist ein weiterer Teil des Rhombenzephalons, der bei der Dursterzeugung von Bedeutung ist. Sie gehört – wie das SFO und OVLT - zu den zirkumventrikulären Organen, die keine Blut-Hirn-Schranke besitzen und weist eine hohe Dichte an Angiotensin II-Rezeptoren auf. Edwards et al. beschrieben 1982, dass Ratten mit Läsionen in der AP auf dipsogene Stimulanzien (z.B. Angiotensin II) stärker reagierten, als Tiere der Kontrollgruppe (Edwards und Ritter, 1982). In der Region der AP / des NTS befinden sich Neurone, die in den *Nucleus parabrachialis lateralis* (LPBN) projizieren. Läsionen des LPBN führen, ähnlich wie Läsionen der AP/des NTS zu Polydipsie (Johnson und Thunhorst, 1997).

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, dass *im Rhombencephalon ein inhibitorischer Regelkreis aus AP, NTS und LPBN* besteht, der neuronale und humorale Signale von kardiopulmonalen und arteriellen Barorezeptoren erhält und seinerseits über Afferenzen in viele Strukturen des Vorderhirns projiziert, wie z.B. in die Lamina terminalis, die Amygdala und in Kerne des Hypothalamus. Auf der anderen Seite führen Verbindungen von Strukturen des Vorderhirns zu dem LPBN und dem NTS. Dieses Netzwerk, in dem Signale von inhibitorischen und exzitatorischen humoralen und viszeralen afferenten Nerven verarbeitet werden, ist vermutlich der Ort, an dem das Durstgefühl ausgelöst wird (McKinley und Johnson, 2004).

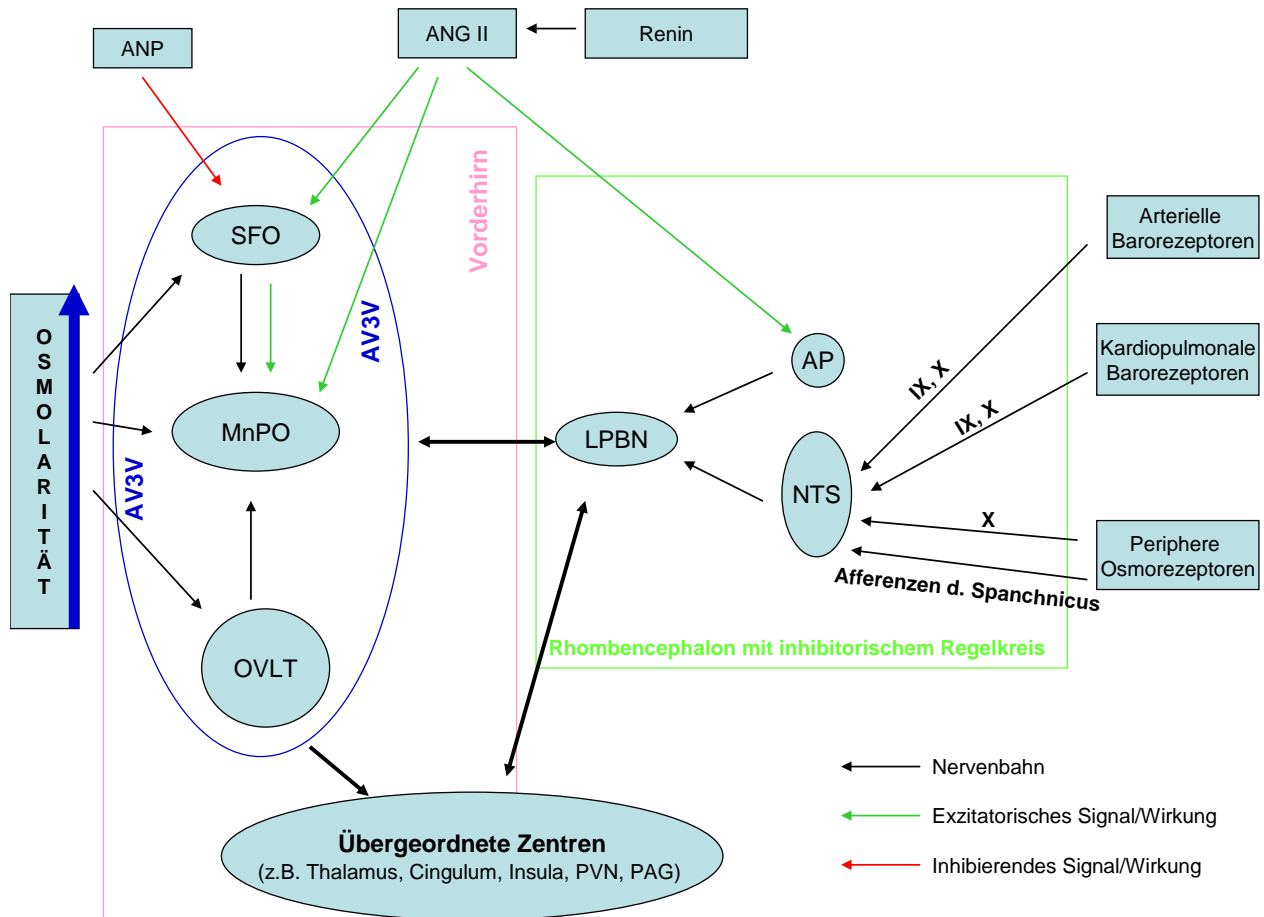


Abbildung 3: Schemazeichnung über die Integration inhibitorischer und exzitatorischer neuronaler und hormoneller Signale sowie über die zentrale Verschaltung verschiedener an der Erzeugung von Durstgefühl beteiligter Strukturen. Arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren und periphere Osmorezeptoren senden inhibitorische sowie exzitatorische Signale über den Nervus glossopharyngeus (IX) bzw. Nervus vagus (X) an den Nucleus tractus solitarii (NTS). Die Hormone Angiotensin II (ANGII) und Atrial-Natriuretisches Peptid (ANP) wirken exzitatorisch, bzw. inhibitorisch auf das Subfornikalorgan (SFO). Das SFO, Organum vasculosum der Lamina terminalis (OVLT) und der Nucleus preopticus medianus (MnPO) registrieren die Plasmaosmolarität. Die Area Postrema (AP), der NTS und Nucleus parabrachialis lateralis (LPBN) bilden im Rhombencephalon einen inhibitorischen Regelkreis, der mit Strukturen des Vorderhirn in Verbindung steht.

2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Derzeit gibt es keine publizierten Daten über das Durstempfinden von Patienten mit Parkinson Syndromen. *Unserer Arbeitsgruppe hat die bisher unpublizierte klinische Beobachtung gemacht, dass PSP-Patienten häufig spontan über ein vermindertes Durstgefühl berichten.* Daher wurde ein Fragebogen entwickelt, mit dem dieses Symptom näher untersucht und spezifiziert werden sollte. Befragt wurden je 15 Patienten in frühen Stadien mit klinisch wahrscheinlicher PSP, IPS, MSA-P sowie 15 gesunde Kontrollen (K).

Die Patienten und Kontrollen waren in Alter und Geschlecht angeglichen. Neben Depression und Demenz wurden andere bekannte Ursachen für eine Reduktion des Durstgefühls (unter anderem Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, bestimmte Medikamente) berücksichtigt. Diese unpublizierte Untersuchung zeigte, dass 73% der PSP-Patienten über ein reduziertes Durstgefühl berichteten (K: 0%, IPS: 7%, MSA-P: 7%). Lediglich 20% der PSP-Patienten gaben an, bei heißem Wetter mehr Durst zu empfinden (K: 100%, IPS 80%, MSA-P: 87%). 87% der PSP-Patienten gaben an, aus Vernunftsgründen und nicht wegen Durst zu trinken (K:13%, IPS: 20%, MSA-P: 27%). Die Ergebnisse legen nahe, dass in der Tat bei PSP-Patienten, nicht aber bei gesunden Kontrollen oder bei wichtigen Differentialdiagnosen der PSP (IPS und MSA) eine klare Störung des Durstempfindens vorliegt.

Basierend auf diesen unpublizierten Voruntersuchungen ***strebten wir im Rahmen der hier beschriebenen Arbeit die Entwicklung eines Testverfahrens zur objektiven Erfassung des Durstgefühls an.*** Dieses Verfahren soll als kostengünstiger und leicht durchführbarer Bedside-Test zur frühzeitigen Differenzierung zwischen PSP, idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) und Multisystematrophie (MSA) beitragen. Konkret lösten wir in standardisierter Weise Durst mittels eines NaCl-Provokationstest aus und evaluierten diesen mittels einer semiquantitativen Selbstbeurteilungs-Skala.

3 Material und Methoden

Im Rahmen dieser monozentrischen unverblindeten Studie führten wir an insgesamt 30 in Alter und Geschlecht gematchten Patienten mit PSP, MSA-P und IPS (je zehn pro Gruppe), einen Kochsalz (NaCl) - Provokationstest durch. Die Studie wurde von der Ethik Kommission der Philipps-Universität Marburg genehmigt.

3.1 Probanden

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie klinisch wahrscheinliche PSP (Litvan et al., 1996a), klinisch wahrscheinliches IPS (Gibb und Lees, 1989) oder klinisch wahrscheinliche MSA-P (Gilman et al., 2008) hatten. Alle Patienten wurden bei einer ambulanten oder stationären Vorstellung in der Klinik für Neurologie der Philipps Universität Marburg eingeschlossen.

3.1.1 Einschlusskriterien für alle Patienten

Die Probanden mussten in der Lage und nach ausführlicher Aufklärung willens sein, an der Untersuchung teilzunehmen und dies durch eine schriftliche Einverständniserklärung zu dokumentieren.

3.1.2 Ausschlusskriterien für alle Patienten

Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen, wenn bei ihnen eine oder mehrere der folgenden Kriterien vorlagen: Alter > 85 Jahre; andere als in den Einschlusskriterien genannte progressive neurologische Erkrankung (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose, Multiple Sklerose, maligne Hirntumore); Demenz (MMSE < 24); aktuell bestehende psychiatrische Erkrankung (z.B. Depression oder Psychose); geistige Behinderung oder Sprachbehinderung; Epilepsie; strukturelle Hirnläsion; Zustand nach Hirnoperation; Zustand nach Schlaganfall; erhöhtes Blutungsrisiko bzw. eine intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte; Konsum illegaler Drogen; chronischer Alkoholabusus; arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten > 139/89 mmHg; Herzinsuffizienz (ab NYHA II); Niereninsuffizienz; Vorliegen einer anderen schweren Erkrankung; Einnahme von Medikamenten, die den Wasserhaushalt beeinflussen; Diabetes mellitus; Diabetes insipidus.

3.2 Die klinische Beurteilung

Alle Patienten wurden anhand folgender Skalen beurteilt: ‚Unified Parkinson’s Disease Rating Scale’ (UPDRS) Teil II und III im Off-Status; Höhn und Yahr (H&Y) Stadium im Off-Status; Minimental State Examination (MMSE); Frontal Assessment Battery (FAB); Montgomery-Åsberg Depression Scale (MADRS). PSP-Patienten wurden zusätzlich mit dem PSP staging system und der PSP rating scale beurteilt (Golbe und Ohman-Strickland, 2007). Patienten mit MSA-P wurden zusätzlich mit der ‚Unified Multiple System Atrophy Rating Scale’ (UMSARS) beurteilt (Wenning et al., 2004).

3.3 Medikation

Wir dokumentierten alle Medikamente, die die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen, um eine mögliche Beeinflussung auf das Durstgefühl auszuschließen. Um die tägliche Menge der dopaminergen Medikation zu quantifizieren, wurde die Dosis der Dopaminagonisten in Levodopa-Äquivalente umgerechnet. 100 mg Levodopa wurden, wie von den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfohlen, einer Dosis von 0.7 mg Pramipexol, 2 mg Cabergolin, 4 mg Rotigotin, 5 mg Ropinirol oder 80 mg Piribedil gleichgesetzt (Diener und Putzki, 2008.).

3.4 Die osmotische Auslösung des Durstgefühls

Das Auslösen von Durst mittels hypertoner NaCl-Infusion bei Tieren und Menschen ist eine etablierte Methode. Ein Anstieg der Plasmaosmolalität von 1-2% löst beim Menschen Durst aus (Denton et al., 1999a; Egan et al., 2003; Farrell et al., 2008). Die konstante intravenöse Infusion von einer 3%igen NaCl-Lösung (0.51 mmol/l) mit einer Rate von 0.2 ml/kg Körpergewicht pro Minute (min) über einen Zeitraum von 50 min ist ein etabliertes experimentelles Verfahren, um die Plasmaosmolalität um circa 3% zu erhöhen und dadurch mäßigen bis starken Durst auszulösen. Das Maximum an Durstgefühl tritt in der Regel 45 min nach Ende der Infusion auf (Denton et al., 1999a; Farrell et al., 2006). Wir führten diese Intervention an einer Kohorte von Patienten mit PSP, MSA-P und IPS durch.

Der Versuch wurde in aufrechter Lage, in einem ruhigen Untersuchungsraum bei 20° C und um 8.00 Uhr morgens durchgeführt. Alle Patienten wurden angewiesen 24 Stunden vor der Untersuchung keinen Alkohol, Kaffee oder Tee zu konsumieren. Am Morgen der Untersuchung nahmen sie kein Frühstück zu sich und tranken maximal 150 ml Flüssigkeit mit der Morgenmedikation. Direkt vor dem Versuch entleerten die Patienten ihre Blase, danach erhielten sie über einen peripheren Zugang mittels eines Perfusors eine Infusion mit

0.51 molarer NaCl-Lösung über eine Dauer von 50 min. Die Rate wurde auf 11.4 ml/kg Körpergewicht pro Stunde eingestellt, was in etwa 0.2 (0.19) ml/kg Körpergewicht pro min. entspricht. Die Teilnehmer wurden in den ersten 50 min alle 5 min und nach Beendigung der Infusion insgesamt dreimal alle 15 nach ihrem Durstgefühl befragt und sollten dieses auf einer visuellen analogen Skala von 0 (keinen Durst) bis 10 (maximales Durstgefühl) einordnen. Dabei war ihnen nicht bekannt, wann Durst erwartet wurde. Nach Ablauf der Infusions- und Nachzeit (50 min + 45 min) konnten die Patienten Wasser bis zur Sättigung trinken. Das Volumen der konsumierten Flüssigkeit wurde gemessen.

3.5 Osmolalität

Zum Zeitpunkt des ersten Durstempfindens sowie bei Erreichen von 10 auf der Skala und bei Abhängen der Infusion (nach 50 min) erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Serumosmolalität.

3.6 Sicherheitsmaßnahmen

Vor Beginn der Infusion wurden alle Patienten detailliert über ihre Vorerkrankungen befragt und körperlich untersucht. Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Vitalparameter: Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, O₂-Sättigung
- 12-Kanal EKG
- Blutuntersuchungen: Elektrolyte, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Harnstoff, Kreatinin, Blutzucker, Osmolalität

Während des Versuchsablaufes wurden Blutdruck, Herzfrequenz und Respiration alle 10 min überprüft. Der Versuch wurde abgebrochen, wenn eines der folgenden Kriterien auftrat:

- Anstieg des arteriellen Blutdrucks über 170/95 mmHg
- Auftreten von Symptomen im Sinne einer Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Tachykardie, Zyanose, Stauung der Halsvenen)
- Symptome des zerebralen Flüssigkeitsentzugs (Kopfschmerz)
- Wenn der Patient den Wunsch nach Abbruch äußerte

3.7 Statistik

Intervallskaliertes Datenmaterial ist als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt und wurde mittels ANOVA (Analysis of Variance) gefolgt von Post Hoc Fisher LSD (least significant difference) Test verglichen. Variable auf ordinalem Skalenniveau wurden mittels des Kruskal-Wallis Tests verglichen. Receiver Operator Characteristics (ROC) wurden

berechnet, um die diagnostische Genauigkeit zu verschiedenen Zeitpunkten zu beurteilen, mit der der NaCl-Infusionstest PSP von IPS und MSA-P unterscheiden kann. $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Für die statistische Analyse wurde SAS statistical software (Version 9.1 und 9.2; SAS Institute, Cary, NC) benutzt.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Je N=10 Patienten mit PSP, IPS und MSA-P, die alle die vorgegebenen Kriterien zur Teilnahme erfüllten, wurden in die Studie eingeschlossen. Zusätzlich wurde der NaCl-Infusionstest bei N=4 PSP, N=4 IPS und N=1 MSA-P Patienten durchgeführt, die aber aus demographischen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Die demographischen und klinischen Kenndaten der drei Gruppen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Alter, Geschlechterverteilung, H&Y Stadium und UPDRS II und III im Off-Stadium. Auch die tägliche Levodopa-Äquivalentdosis von dopaminergem Medikation und die tägliche Amantadin-Dosis unterschieden sich in den Gruppen nicht signifikant. In Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien waren alle Patienten weder depressiv noch dement. PSP-Patienten schnitten in Übereinstimmung mit den Charakteristika ihrer Erkrankung im MMSE und FAB Test schlechter ab als MSA-P und IPS Patienten, wobei die Werte aller Studienteilnehmer im Normbereich lagen.

N=7 PSP-Patienten (70%) berichteten in der Anamnese von reduziertem Durstgefühl. Dieses war bei 85.7% vor (N=5) oder zusammen mit (N=1) den Motorsymptomen aufgetreten, N=1 Patient konnte sich an den Beginn nicht mehr erinnern.

4.2 Sicherheitsmaßnahmen und unerwünschte Ereignisse

Vor der Durchführung des NaCl-Provokationstests gab es zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Parametern, die aus Sicherheitsgründen bestimmt worden waren (z.B. systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Serumosmolalität, Kreatinin und Hämatokrit). Während und nach der Infusion wurden keine unerwünschten oder gesundheitsgefährdenden Ereignisse beobachtet. Es kam auch zu keiner statistisch signifikanten Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz.

	PSP	MSA-P	IPS
N	10	10	10
Alter (Jahre)	66.7±1.3	61.7±1.7	63.1±1.8
Geschlecht (w/m)	5/5	5/5	4/6
Krankheitsdauer (Jahre)	3.1±0.7	5.1±1.1	8.6±1.2*
H&Y [Median, Wertebereich]	3 (2-4)	3 (1-4)	3 (1.5-3)
UPDRS II	18.8±2.4	20.1±1.7	14.0±1.7
UPDRS III	24.9±2.4	26.4±2.2	21.6±1.3
PSP Stadium	II: n=4; III: n=4; IV: n=2	-	-
PSP-RS	35.3±2.6	-	-
UMSARS	-	23.9±2.6	-
DA-Med (mg LD-Äq)	570±133	674±123	849±190
- LD (mg)	555±134	620±104	585±143
- DA-Ag (mg LD-Äq)	15±15	54±36	264±76*
Amantadin (mg)	75.0±51.0	70.0±33.5	0.0±0.0
MADRS	5.6±1.1	5.5±1.7	7.6±1.1
MMSE	27.2±0.5 [§]	28.6±0.5	28.9±0.5
FAB	12.5±0.9 [#]	15.4±0.9	15.9±0.6

Table 3: Klinische Kenndaten der Studienteilnehmer

H&Y = Hoehn und Yahr Stadium; UPDRS = unified Parkinson's disease rating scale, Teil II (Alltagsaktivität), Teil III (motorische Wertung); PSP-RS = PSP rating scale; UMSARS = unified multiple system atrophy rating scale; DA-Med (mg LD-Äq) = tägliche Levodopa-Äquivalentdosis (mg) aller dopaminergen Medikamente, z.B. Levodopa und Dopaminagonisten; LD = tägliche Levodopa-Dosis (mg); DA-Ag (mg LD-Eq) = tägliche Levodopa-Äquivalentdosis (mg) aller Dopamin-Agonisten; Amantadin = tägliche Amantadin-Dosis (mg); MADRS = Montgomery-Åsberg depression rating scale; MMSE = mini mental state examination; FAB = frontal assessment battery. Die Daten sind Durchschnittswerte ± Standardabweichung, falls nicht anders gekennzeichnet. Fisher's protected LSD: * p<0.05, IPS vs. PSP und MSA-P; § p<0.05, PSP vs. IPS; # p<0.05, PSP vs. IPS und MSA-P.

4.3 Osmolalität

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Serumosmolalität zwischen den drei Gruppen zu Beginn der Infusion und 50 min nach Beginn (Tab. 4).

Der relative Anstieg der Osmolalität von dem Ausgangswert bei 0 min bis zum Ende der Infusion (50 min) war in allen Gruppen statistisch signifikant ($p < 0.0001$, t-Test für

verbundene Stichproben (paired samples t-Test)) ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA; Tab. 4).

Der relative Anstieg der Osmolalität von der ersten Blutentnahme bis zu dem Zeitpunkt, an welchem die Patienten das erste Durstgefühl verspürten, war allerdings bei den PSP-Patienten signifikant höher als bei MSA-P und IPS-Patienten (PSP: $4.3 \pm 0.7\%$; MSA-P: $2.6 \pm 0.5\%$; IPS: $2.3 \pm 0.3\%$; $p < 0.05$; Tab. 4).

	PSP	MSA-P	IPS
Osmolalität Ausgangswert (mosm/kg)	287.7±1.3	291.1±1.9	287.4±1.4
Osmolalität nach 50 min (mosm/kg)	300.6±0.9	302.2±2.1	300.7±2.5
Osmolitätsanstieg (%) Vom Ausgangswert bis zum Zeitpunkt des ersten Durstgefühls	4.3±0.7*	2.6±0.5	2.3±0.3
Latenzzeit bis zum ersten Durst (min)	38.5±9.0**	19.5±3.2	12.5±2.7
Zeit bis zum maximalen Durst (min)	72.0±5.4 ^t	62.5±6.0	65.0±6.3
Maximaler Durstwert	5.3±0.9*	9.0±0.7	8.7±0.4
Trinkvolumen nach NaCl-Infusion (ml)	41±8**	183±30	205±35

Table 4: Osmotische Durstparameter bei den Studienteilnehmern

Plasmaosmolalität vor Start der Infusion (Ausgangswert); Plasmaosmolalität nach Ende der Infusion (50 min); Anstieg der Plasmaosmolalität zum Zeitpunkt, an dem die Patienten zum ersten Mal über Durst berichteten, relativ zum Ausgangswert; Dauer der Infusion bis zum ersten Auftreten von Durst; Dauer der Infusion bis zum ersten Auftreten von maximalem Durstgefühl; maximales Durstgefühl, das von jedem einzelnen Teilnehmer auf der visuellen analog Skala angegeben wurde. Die Daten sind Durchschnittswerte ± Standardabweichung.

^t $p = 0.051$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, Fisher's protected LSD: PSP vs. PD and MSA-P.

4.4 Osmotische Provokation von Durst

Bei jedem einzelnen Patient der PSP, MSA-P und IPS Gruppe trat während oder im Anschluss an die NaCl-Infusion Durst auf (Abbildung 3 A-C). Auf Gruppenebene unterschieden sich die drei Gruppen nicht zu den Zeitpunkten 0 und 5 min nach Beginn der Infusion (Abbildung 3 D). Nach 10 und 15 min hatten Patienten mit IPS signifikant mehr Durst als PSP ($p < 0.01$) und MSA-P Patienten ($p < 0.05$, Fisher's protected LSD). Zu allen Zeitpunkten danach (von 20 bis 95 min) berichteten sowohl MSA-P- als auch IPS-Patienten von signifikant mehr Durst als PSP-Patienten ($p < 0.05$ bis $p < 0.01$, Fisher's protected LSD).

Für dieses Phänomen schlagen wir den Begriff ‚Hypodipsie‘ vor (Griechisch: ‚hypo, υπο‘: weniger; ‚dipsia, διψα‘: Durst).

Die Dauer bis zum Auftreten des ersten Durstgefühls war bei Patienten mit PSP signifikant länger als bei Patienten mit MSA-P und IPS (PSP: 38.5 ± 9.0 min; MSA-P: 19.5 ± 3.2 min; IPS: 12.5 ± 2.7 min; $p < 0.01$) (Tab. 4). Der Wert für das durchschnittliche maximale Durstgefühl war bei IPS- und MSA-P-Patienten signifikant höher als bei PSP-Patienten (PSP: 5.3 ± 0.9 ; MSA-P: 9.0 ± 0.7 ; IPS 8.7 ± 0.4 ; $p < 0.05$) und die Dauer bis zum Erreichen von maximalem Durst war in der PSP-Gruppe im Vergleich zu der IPS- und MSA-P-Gruppe tendenziell länger. Nach Beendigung des Versuchs tranken PSP-Patienten signifikant weniger bis zur Stillung des Durstgefühls als Patienten mit MSA-P oder IPS (PSP: 41 ± 8 ml; MSA-P: 183 ± 30 ml; IPS: 205 ± 33 ml; $p < 0.01$; Tab. 4).

Wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, bestand keine signifikante Korrelation zwischen FAB-Wert und der ‚Zeit des ersten Durstes‘ (N=30, Pearsons-Korrelationskoeffizient(ρ)=0.24, $p=0.2$) bzw. des ‚Maximalen Durst-Wertes‘ (N=30, $\rho=0.31$, $p=0.09$). Dies führt zu der Annahme, dass die Hypodipsie eher durch die Diagnose PSP als durch den Grad der frontalen Dysfunktion bestimmt wird.

Innerhalb der PSP-Gruppe gab es keine signifikante Korrelation zwischen der Intensität der Hypodipsie (Parameter: ‚maximales Durstgefühl‘ und ‚Zeit des ersten Durstes‘) und demographischen Parametern (Alter und Geschlecht), Krankheitsdauer, Parametern der motorischen Funktionsstörungen (UPDRS III, H&Y Stadium im Off-Status, PSP Stadium, PSP-RS) oder Parametern der kognitiven Funktion (MMSE, FAB). Dies führt zu der Annahme, dass Hypodipsie ein Symptom ist, das unabhängig von anderen klinischen Parametern der PSP auftritt.

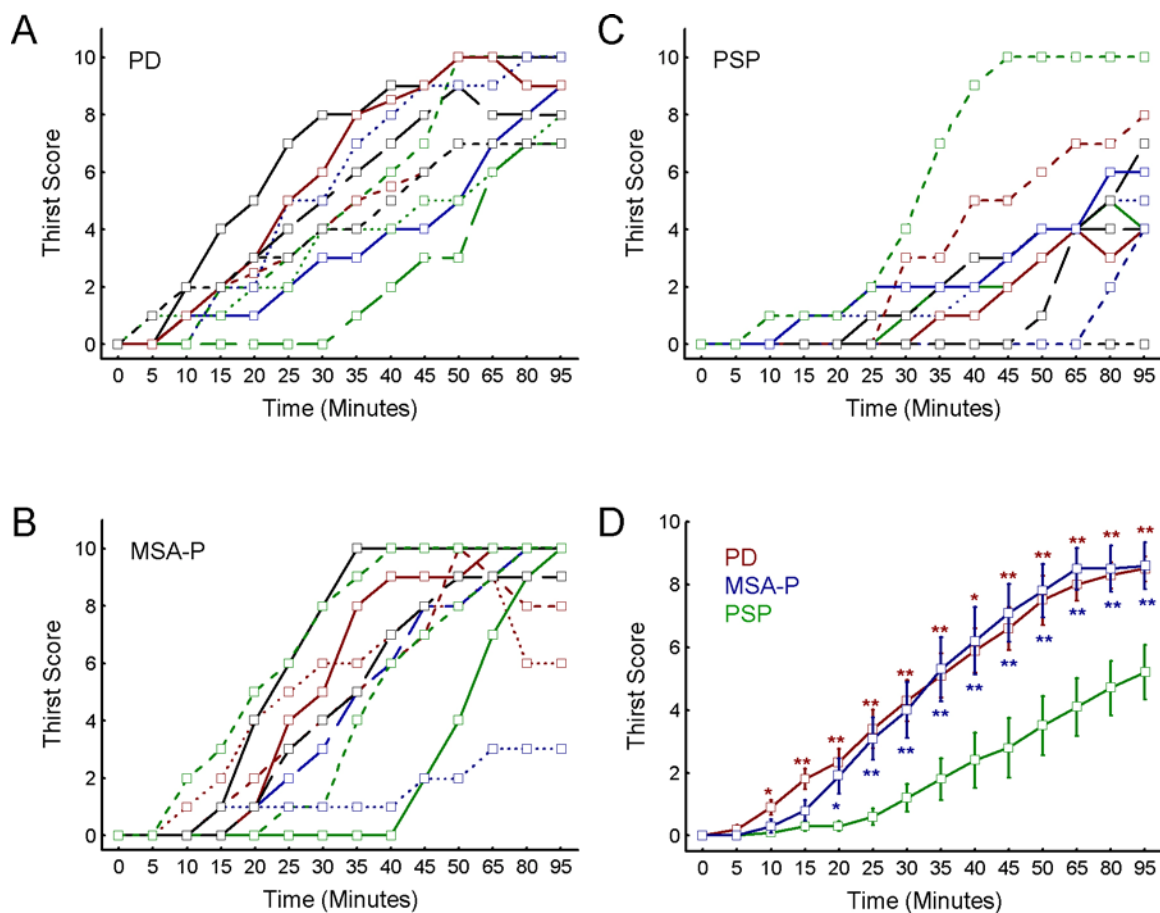


Abbildung 3: Osmotische Provokation von Durst

Patienten wurden mit 3% NaCl von der Startzeit = 0 min über eine Periode von 50 min infundiert. Alle 5 min wurde das Durstgefühl auf einer visuellen Analogskala von 0 (= kein Durst) bis 10 (= maximaler Durst der einzelnen Patienten mit IPS (A), MSA-P (B) und PSP (C) erfragt und protokolliert. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung der Gruppen dargestellt (D); rot * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ IPS vs. PSP; blau * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ MSA-P vs. PSP (ANOVA gefolgt von Fisher's protected LSD Test).

4.5 Differentialdiagnostischer Wert

Die Receiver Operating Characteristics (ROC) Analyse, eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien, zum Vergleich von PSP- und IPS-Patienten zeigte für den Parameter ‚Durst nach 25 min‘ eine Fläche unter der Kurve (Area under the curve – AUC) von 0.91, für ‚Durst nach 80 min‘ eine AUC von 0.90 und eine AUC von 0.92 für die modellbasierte Klassifikation unter Verwendung von logistischer Regression mit den Parametern ‚Durst nach 25 min‘ plus ‚maximaler Durst‘ (Abbildung 4 A-C).

Die ROC Analyse derselben Parameter zum Vergleich von MSA-P und PSP führte zu ähnlichen Ergebnissen mit einer AUC von 0.86, 0.85 und 0.91 (Abbildung 4 D-F).

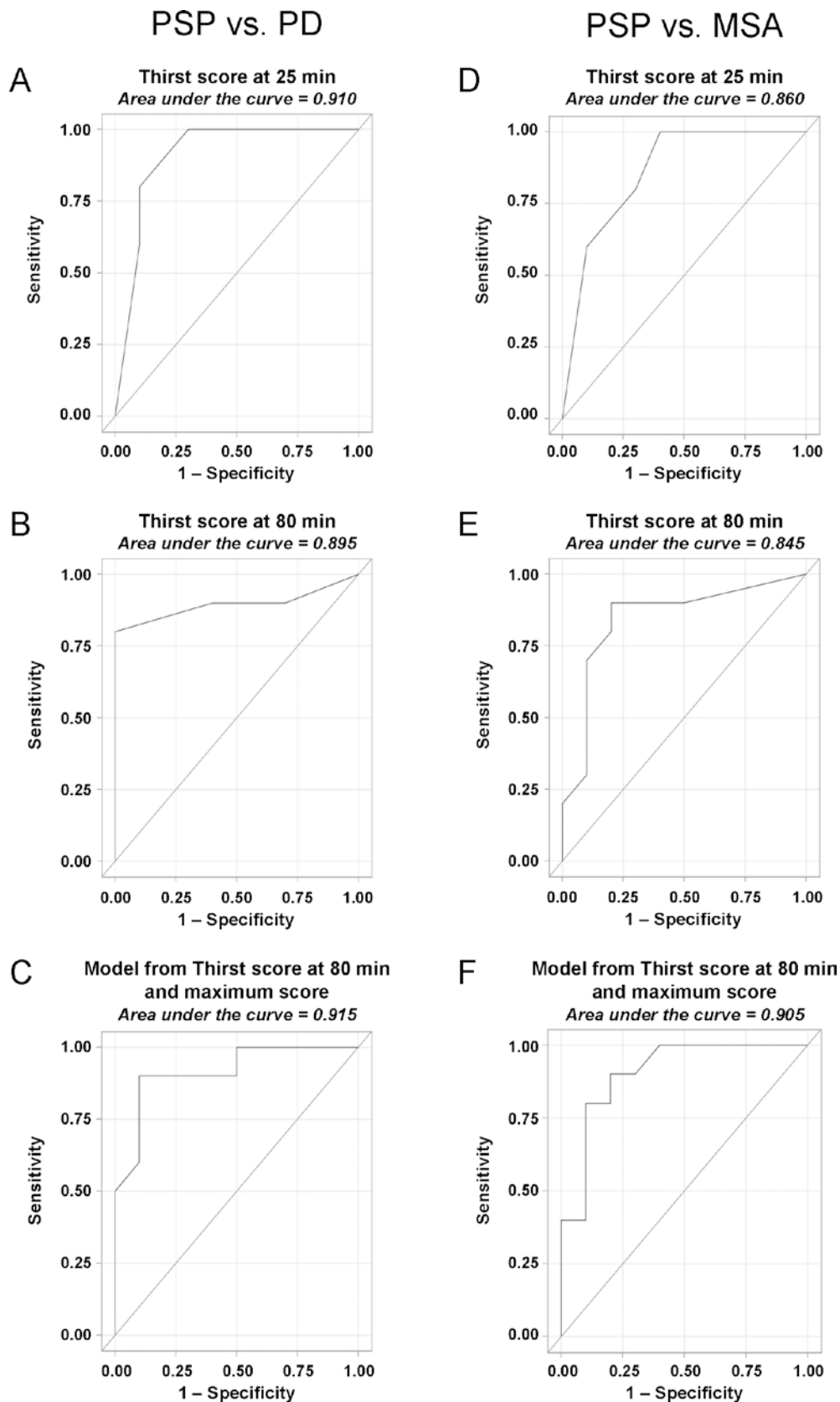


Abbildung 4: Receiver operator characteristics (ROC) Analyse

Die ROC Analyse zum Vergleich von PSP mit IPS für die Parameter ‘Durst nach 25 min’ (A), ‘Durst nach 80 min’ (B) und für die model-basierte Klassifikation, mit Verwendung von ‘Durst nach 25 min’ plus ‘maximaler Durst’ (C). Der Vergleich von PSP und MSA-P bezüglich derselben Parameter ist in (D-F) dargestellt.

5 Diskussion

Diese unverblindete Pilotstudie liefert erste objektive Hinweise dafür, dass PSP-Patienten signifikant weniger Durst nach signifikant längerer Latenz entwickeln und trotz signifikantem Anstieg der Plasmaosmolalität weniger bis zur Sättigung trinken als IPS- oder MSA-Patienten. Die ROC Analyse zeigt, dass dieser Bedside-Test hilfreich bei der Unterscheidung von PSP zur MSA-P und dem IPS sein kann.

5.1 Evaluation der Studie

Die Differentialdiagnose der PSP, insbesondere zur MSA-P und dem IPS, stellt nach wie vor eine Herausforderung dar. Es gibt nur eine kleine Anzahl von Bedside-Tests, wie z.B. das kürzlich beschriebene Applaus-Zeichen (Dubois et al., 2005), das bei der Unterscheidung von PSP zu anderen akinetisch-rigiden Syndromen hilfreich ist.

In der bislang unveröffentlichten vorausgegangenen Studie an unserem Institut berichteten PSP-Patienten von stark vermindertem oder nicht mehr vorhandenem Durstgefühl, das früh im Verlauf der Erkrankung aufzutreten scheint, bei Fortschreiten der Erkrankung stabil bleibt und das in seiner Intensität nicht mit der Dauer der Erkrankung oder dem Grad der motorischen und kognitiven Dysfunktion korreliert (ähnlich der Hyposmie bei IPS-Patienten; Ponsen et al., 2004). Der von uns angewandte NaCl-Infusionstest löste in anderen Studien bei gesunden Probanden Durst aus (Denton et al., 1999a; Farrell et al., 2006) und schien uns somit geeignet zur Objektivierung von mangelndem Durstgefühl bei PSP-Patienten. Die Ergebnisse bestätigten unsere Vermutung, dass mangelndes Durstgefühl PSP von IPS und MSA-P zu unterscheiden vermag.

Eine Studie von 1994 wies bei einer Untergruppe von MSA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine Hypodipsie nach (Bevilacqua et al., 1994), die sich möglicherweise auch in dieser Studie in einem leicht verzögerten Auftreten von Durst bei MSA- im Vergleich zu IPS-Patienten zeigt. Allerdings waren PSP-Patienten in unserer Studie deutlich stärker betroffen.

5.2 Evaluation von möglichen systematischen Fehlern

Verschiedene mögliche Störfaktoren wurden in dieser Studie berücksichtigt:

1. Eine Schwäche der Studie ist, dass sie nicht doppel-blind und Placebo-kontrolliert (z.B. mit isotoner NaCl-Lösung) durchgeführt wurde. Allerdings wurden der PSP-Gruppe zwei adäquat gematchte Kontrollgruppen gegenübergestellt, um die Spezifität

der Beobachtungen für PSP zu zeigen. Dennoch empfiehlt es sich, eine Placebo-kontrollierte Folgestudie anzuschließen.

2. Möglicherweise könnte die Dysphagie bei PSP-Patienten zu dem verminderten Durstgefühl beitragen. Zumal die Dysphagie bei Aufnahme von Flüssigkeiten üblicherweise der Dysphagie von fester Nahrung vorausgeht. Allerdings gaben in der vorausgegangenen Fragebogenstudie 11 von 15 PSP-Patienten und 10 von 15 MSA-Patienten Dysphagie an, aber nur die PSP-Patienten berichteten von fehlendem Durstgefühl. Außerdem kann durch Dysphagie nicht erklärt werden, weshalb PSP-Patienten nach der NaCl-Infusion signifikant weniger Durst verspürten, da dieses nicht von einem intakten Schluckvermögen abhängt. Es ist folglich also eher unwahrscheinlich, dass die beobachtete Hypodipsie lediglich eine Folge von Schluckstörungen darstellt.

3. Hypodipsie könnte im Rahmen von medikamentösen Nebenwirkungen auftreten. Allerdings stehen die Medikamente, die zur Therapie der PSP angewandt werden, nicht im Verdacht eine Verminderung des Durstgefühls zu bewirken. Keiner der PSP-Patienten in der Fragebogenstudie gab an, dass die Minderung des Durstgefühls mit der Initiierung einer neuen Therapie auftrat. Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede der durchschnittlichen täglichen Dosis von der Levodopa-äquivalenten Dosis aller dopaminergen Medikamente zwischen den Gruppen (Tab. 3), ein vermindertes Durstgefühl wurde jedoch nur bei PSP-Patienten beobachtet (Tab. 4). Die tägliche Dosis Amantadin unterschied sich zwar signifikant zwischen der PSP- und IPS-Gruppe, nicht aber zwischen der PSP- und MSA-Gruppe, so dass sich diese beiden Gruppen bei Einflussnahme des Medikaments auf das Durstgefühl ähnlich verhalten müssten. Anticholinergika wurden nur von einem PSP- und einem MSA-Patienten eingenommen. Der MSA-Patient erreichte auf der Durstskala einen Maximalwert von 8/10 und trank 150 ml bis zur Sättigung, der PSP-Patient hingegen gab als Maximum lediglich 4/10 an und trank 20 ml bis zur Sättigung.

5.3 Gibt es ein spezifisches neuropathologisches Substrat zur Hypodipsie?

In der aktuell publizierten Literatur findet sich lediglich ein Fall von Hypodipsie ohne abnormale ADH-Sekretion (Franco-Saenz et al., 1989). Dieses Phänomen wurde bei einem

22-jährigen Mann mit kongenitalem Hydrozephalus des dritten Ventrikels beobachtet. Der Patient fragte weder aktiv nach Getränken, noch lehnte er sie ab, wenn sie ihm angeboten wurden. Er wurde nur in Situationen hypernatriämisch, wenn aufgrund der herabgesetzten spontanen Flüssigkeitsaufnahme der Wasserverlust durch Schwitzen oder Erbrechen nicht mehr ersetzt werden konnte. Adäquate Hydratation konnte den Natrium-Wert wieder normalisieren. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass Druck auf die zirkumventrikulären zerebralen Strukturen die Ursache für die Hypodipsie ohne persistente Hypernatriämie und Störungen der ADH-Sekretion sein könnte. Dieser Fall könnte pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit der Hypodipsie bei PSP-Patienten haben.

Es stellt sich folglich die Frage, welches das krankheitsspezifische pathologische Substrat dieses Symptoms bei der PSP ist. Die meisten Regionen, die bei der Entstehung von Durst eine Rolle spielen, sind bei der PSP durch eine Neurodegeneration betroffen, nicht jedoch oder zumindest weniger gravierend, bei der MSA-P oder dem IPS:

1. Der dritte Ventrikel mitsamt der vorderen Wand wird in bildgebenden Studien bei der PSP dilatiert gefunden, wodurch die PSP von anderen akinetisch-rigiden Syndromen unterschieden werden konnte (Behnke et al., 2005; Walter et al., 2007). Es ist jedoch nicht geklärt, ob die zirkumventrikulären Organe von dieser periventrikulären Atrophie betroffen sind.
2. Hypothalamische Schäden konnten bei der PSP sowohl neuropathologisch (Williams und Lees, 2009) als auch funktionell durch reduzierte Orexin-Spiegel im Liquor (Yasui et al., 2006) nachgewiesen werden. Allerdings wurden hypothalamische Schäden auch in IPS (Langston und Forno, 1978; Braak und Braak, 2000) und MSA (Benarroch, 2002; Benarroch et al., 2006) nachgewiesen, ebenso wie erniedrigte Orexin-Liquorspiegel bei IPS-Patienten gemessen wurden (Fronczek et al., 2008). Somit sind hypothalamische Schäden in verschiedenen akinetisch-rigiden Syndromen vorhanden und können deshalb wahrscheinlich nicht als pathologisches Substrat für die Hypodipsie bei PSP-Patienten verantwortlich gemacht werden.
3. Die Tatsache, dass die Parameter der Serum- und Elektrolythomöostase bei unseren PSP-Patienten im Normbereich lagen, spricht dafür, dass nicht autonome und endokrine Zentren, sondern höhere Zentren des Durstempfindens für die Hypodipsie bei der PSP verantwortlich sind. Von diesen zeigten der Thalamus, das periaquäduktale

Grau und das Cingulum Zeichen von Schäden bei PSP-Patienten (Nicoletti et al., 2006; Paviour et al., 2007; Rizzo et al., 2008). Vor allem das anteriore Cingulum zeigte sich bei PSP-Patienten regelmäßig atrophisch. Ausmaß des Schadens und der Atrophie konnte die PSP von anderen akinetisch-rigiden Syndromen in neuropathologischen und bildgebenden Studien unterscheiden (Salmon et al., 1997; Klein et al., 2005; Boxer et al., 2006; Varrone et al., 2007). Diese Beteiligung könnte somit für die Hypodipsie der PSP relevant sein.

Allerdings wurde die vorliegende Studie nicht dazu entworfen, eine Erklärung für die pathophysiologische Basis der Hypodipsie bei PSP zu liefern, sondern um dieses Symptom als charakteristischen Marker zu identifizieren.

5.4 Hypodipsie in der PSP

Der Begriff ‚Hypodipsie‘ wird in der Regel für die Beschreibung eines neuroendokrinen Phänomens verwendet, das durch ein reduziertes Durstempfinden in Kombination mit Hypernatriämie, reduzierter ADH-Freisetzung und folglich Dehydratation gekennzeichnet ist. Letztere Merkmale treten aber bei PSP-Patienten nicht auf. Außerdem scheint das reduzierte Durstgefühl bei PSP nicht von einer Dysfunktion endokriner oder autonomer Zentren, die den Salz- und Wasserhaushalt regulieren, sondern von übergeordneten Zentren der bewussten Durstempfindung herzurühren, vermutlich dem Cingulum. Deshalb scheint die Hypodipsie bei der PSP sich wesentlich von den endokrinologisch verursachten Formen der Hypodipsie zu unterscheiden

Die Hypodipsie bei PSP könnte in ihrer Natur der häufig beobachteten Inkontinenz vom ‚frontal-Typ‘ bei PSP ähnlich sein, welche bei bis zu 48% der Patienten beobachtet wird (Schmidt et al., 2008), obwohl die sakralen, lumbalen und pontinen Miktionszentren intakt sind, vermutlich als Folge einer Atrophie des rechten vorderen Cingulum (Perneckzy et al., 2008). Diese Atrophie beeinträchtigt die bewusste Wahrnehmung des Füllungszustandes der Blase, trotz intakter sensorischer, autonomer und willkürlicher Blasenkontrollzentren.

Dies wirft die Frage auf, ob Hypodipsie zur Morbidität der PSP beiträgt. In dem eher frühen Krankheitsstadium, das hier untersucht wurde, scheint dies nicht der Fall zu sein, da die Patienten keine Veränderungen in Plasmaosmolalität, Herzfrequenz oder Blutdruck zeigten und die meisten Patienten angaben, sich der Notwendigkeit zur Wasseraufnahme bewusst zu sein. In späteren Stadien könnte die Hypodipsie allerdings zur Morbidität beitragen, z.B. wenn die verminderte Flüssigkeitsaufnahme in Situationen mit erhöhtem

Flüssigkeitsbedarf (z.B. akute Infektionen) nicht ausreicht und durch gleichzeitige Demenz und Dysphagie noch verstärkt wird. Die Daten unserer Studie zeigten, dass PSP-Patienten als Antwort auf einen Anstieg der Plasmaosmolalität weniger rehydrieren als IPS- oder MSA-P-Patienten. Obwohl dies derzeit reine Spekulation ist, könnte vermutet werden, dass eine solche reduzierte Flüssigkeitsaufnahme über eine längere Zeit zu dem eigentlichen neurodegenerativen Krankheitsprozess beiträgt, z.B. durch reduzierte Elimination von Xenobiotika oder anderen Neurotoxinen.

5.5 Limitation der Studie

Schlussendlich scheint Hypodipsie ein deutliches Symptom der PSP zu sein, das die Differentialdiagnose dieser Erkrankung erleichtern kann. Die einfache Frage nach einer Beeinträchtigung des Durstempfindes bei der Erstanamnese eines Patienten mit Parkinson-Syndrom könnte Hypodipsie als ‚red flag‘ identifizieren und als erster Anhalt für das Vorliegen von PSP sein, ähnlich wie die Hyposmie bei IPS oder die Inkontinenz bei MSA. Der NaCl-Infusionstest könnte als relativ einfacher Bedside-Test zur Vorhersage der klinischen Diagnose von PSP hilfreich sein. Allerdings wurde diese Studie an einem kleinen Patientenkollektiv unverblindet und nicht Placebo-kontrolliert durchgeführt. Auch stand die Diagnose zum Zeitpunkt der Studie bei allen Patienten klinisch fest. Es bedarf folglich einer prospektiven Studie zur Verifizierung der Spezifität und des prädiktiven Wertes dieses Tests an einer unabhängigen Kohorte von de novo Patienten.

6 Zusammenfassung

Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) ist eine rasch fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die zur Familie der Tauopathien gehört und meist erst nach dem 40. Lebensjahr auftritt. Das Krankheitsbild manifestiert sich häufig als akinetisch-rigides Syndrom und Patienten leiden oft schon zu Beginn an posturaler Instabilität, was zu häufigen Stürzen vor allem nach hinten führt. Das namensgebende Symptom der vertikalen Blickparese kann mitunter erst später oder nie auftreten. Andere Symptome wie Bradykinese, Rigor und frontale Defizite sind wenig spezifisch und können auch im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Bis heute gibt es keine Biomarker, anhand derer die PSP eindeutig diagnostiziert werden kann. Auch der Einsatz von bildgebenden Verfahren ermöglicht bislang keine sichere Diagnosestellung in den frühen Krankheitsstadien. Somit wird die PSP häufig sehr spät, falsch oder nie erkannt.

In unserem Institut wurde eine bislang unveröffentlichte Fragebogenstudie mit nicht-dementen, nicht-depressiven Patienten mit klinisch wahrscheinlicher PSP und Alters- und Stadien-gematchten Patienten mit Multisystematrophie mit Parkinsonismus (MSA-P) und Idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS) sowie gesunden Kontrollen (K) durchgeführt (N=15 pro Gruppe). In dieser Umfrage berichteten 73% der PSP-Patienten von reduziertem Durstgefühl (K=0; MSA-P=7%, IPS=7%, $p<0.0001$).

Diese Voruntersuchung veranlasste uns dazu, Durst als differentialdiagnostischen Parameter der PSP genauer zu untersuchen. Um Durst auf standardisierte Weise auszulösen, infundierten wir 0.51 mmol/l Kochsalz (NaCl)-Lösung intravenös über einen Zeitraum von 50 min bei Alters-, Geschlechts- und Stadien-gematchten PSP-, MSA-P- und IPS-Patienten (je N=10). In festgelegten Intervallen wurden die Patienten insgesamt 95 min lang nach ihrem Durst befragt, den sie auf einer visuellen Analogskala dokumentieren sollten (0-10). Ihre Plasmaosmolalität wurde zu Beginn und Ende der Infusion sowie beim ersten Auftreten von Durst und bei Erreichen von maximalem Durst bestimmt. Der relative Anstieg der Osmolalität vom Ausgangswert bis zum ersten Durstgefühl war bei PSP-Patienten signifikant höher als bei den MSA-P- und IPS-Patienten. Die Dauer bis zum Auftreten des ersten Durstes war in dieser Gruppe signifikant länger. PSP-Patienten berichteten zu allen Zeitpunkten von 20 bis 95 min von signifikant weniger Durst als MSA-P- und IPS-Patienten. Der maximale Durstwert der PSP-Gruppe war signifikant niedriger als bei der MSA-P- und IPS-Gruppe. Der Durstwert bei 25 min unterschied PSP-Patienten gut von MSA-P- und IPS-Patienten. Nach

Testende tranken PSP-Patienten signifikant weniger bis zur Sättigung, als die Patienten der Vergleichsgruppen.

Zusammenfassend können wir berichten, dass Hypodipsie häufig und frühzeitig bei PSP auftritt, nicht aber bei IPS oder MSA-P. Ein Dursttest könnte somit bei der Differentialdiagnose der PSP hilfreich sein.

7 Summary

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a rapidly progressing neurodegenerative disorder belonging to the family of tauopathies and mostly occurring after the 40th decade. The clinical picture is characterized by an akinetic-rigid syndrome and patients often suffer of early postural instability with frequent falls, particularly backward. The namegiving symptom of supranuclear palsy of vertical gaze often occurs late or never at all. Other symptoms like bradykinesia, rigor or frontal signs are less specific and can also occur in other neurodegenerative disorders. Until today there are no biomarkers or diagnostic investigations that can be used to diagnose PSP definitely antemortem, particularly not at early stages of the disease. Therefore PSP patients are often diagnosed very late in their disease course, or even remain undiagnosed or misdiagnosed throughout their lifetime.

Our department performed a questionnaire-study with non-demented, non-depressed patients with clinically probable PSP and age- and stage-matched patients with multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) and Parkinson's disease (IPS) as well as healthy controls (K) (N=15 per group). In this survey 73% of the PSP patients reported a decreased sensation of thirst (K=0; MSA-P=7%; IPS=7%; $p<0.0001$).

Those preliminary studies led us to investigate thirst as a parameter of possible differential diagnostic value for PSP. To provoke thirst in a standardized manner, we infused 0.51 M NaCl i.v. for a 50 min. period in age-, gender- and stage-matched PSP, MSA-P and IPS patients (N=10 each) of an independent cohort. They noted in defined intervals for 95 min. their sensation of thirst on a visual analogue scale (0-10). Plasma osmolality was determined at the beginning and end of the infusion and when they reported the first sensation of thirst. The relative increase in osmolality from baseline to the first sensation of thirst was significantly higher in PSP patients compared to MSA-P and IPS. The latency to the first sensation of thirst was significantly longer. PSP patients reported significantly lower thirst than MSA-P and IPS patients for all time points from 20 to 95 min. The maximal thirst score in PSP was significantly lower than in MSA-P and IPS. The thirst score at 25 min. discriminated PSP patients well from MSA-P and IPS. After the test PSP patients drank significantly less to satiation than MSA-P and IPS patients.

In summary, we report that hypodipsia occurs frequently and early in PSP, but rarely in IPS and MSA-P. Thirst testing could be helpful in the differential diagnosis of PSP.

8 Appendix

Literaturverzeichnis

Aiba, I., Hashizume, Y., Yoshida, M., Okuda, S., Murakami, N. & Ujihira, N. Relationship between brainstem MRI and pathological findings in progressive supranuclear palsy--study in autopsy cases, *J Neurol Sci*, 1997, 152.210-7.

Albers, D.S. & Augood, S.J. New insights into progressive supranuclear palsy, *Trends Neurosci*, 2001, 24.347-53.

Albert, M.L., Feldman, R.G. & Willis, A.L. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1974, 37.121-30.

Andersson, B., Leksell, L.G. & Lishajko, F. Perturbations in fluid balance induced by medially placed forebrain lesions, *Brain Res*, 1975, 99.261-75.

Antunes-Rodrigues, J., McCann, S.M., Rogers, L.C. & Samson, W.K. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rat, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82.8720-3.

Asato, R., Akiguchi, I., Masunaga, S. & Hashimoto, N. Magnetic resonance imaging distinguishes progressive supranuclear palsy from multiple system atrophy, *J Neural Transm*, 2000, 107.1427-36.

Baker, M., Litvan, I., Houlden, H., Adamson, J., Dickson, D., Perez-Tur, J., Hardy, J., Lynch, T., Bigio, E. & Hutton, M. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy, *Hum Mol Genet*, 1999, 8.711-5.

Baylis, P.H. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans, *Am J Physiol*, 1987, 253.R671-8.

Behnke, S., Berg, D., Naumann, M. & Becker, G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76.423-5.

Benarroch, E.E. New findings on the neuropathology of multiple system atrophy, *Auton Neurosci*, 2002, 96.59-62.

Benarroch, E.E., Schmeichel, A.M., Sandroni, P., Low, P.A. & Parisi, J.E. Differential involvement of hypothalamic vasopressin neurons in multiple system atrophy, *Brain*, 2006, 129.2688-96.

Ben-Shlomo, Y., Wenning, G.K., Tison, F. & Quinn, N.P. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis, *Neurology*, 1997, 48.384-93.

Bevilacqua, M., Norbiato, G., Righini, V., Vago, T., Castelli, L., Carella, F. & Caraceni, T. Loss of osmotic thirst in multiple system atrophy: association with sinoaortic baroreceptor deafferentation, *Am J Physiol*, 1994, 266.R1752-8.

Bhidayasiri, R. & Ling, H. Multiple system atrophy, *Neurologist*, 2008, 14.224-37.

- Bjorklund, A. & Dunnett, S.B. Dopamine neuron systems in the brain: an update, *Trends Neurosci*, 2007, 30.194-202.
- Bourque, C.W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation, *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9.519-31.
- Boxer, A.L., Geschwind, M.D., Belfor, N., Gorno-Tempini, M.L., Schauer, G.F., Miller, B.L., Weiner, M.W. & Rosen, H.J. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy, *Arch Neurol*, 2006, 63.81-6.
- Braak, H. & Del Tredici, K. Invited Article: Nervous system pathology in sporadic Parkinson disease, *Neurology*, 2008, 70.1916-25.
- Braak, H. & Braak, E. Pathoanatomy of Parkinson's disease, *J Neurol*, 2000, 247 Suppl 2.II3-10.
- Braune, S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes, *Clin Auton Res*, 2001, 11.351-5.
- Brooks, D.J. & Seppi, K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy, *Mov Disord*, 2009, 24.949-64.
- Brusa, A., Mancardi, G.L. & Bugiani, O. Progressive supranuclear palsy 1979: an overview, *Ital J Neurol Sci*, 1980, 1.205-22.
- Burk, K., Buhring, U., Schulz, J.B., Zuhlke, C., Hellenbroich, Y. & Dichgans, J. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia, *Arch Neurol*, 2005, 62.981-5.
- Burn, D.J. & Lees, A.J. Progressive supranuclear palsy: where are we now? *Lancet Neurol*, 2002, 1.359-69.
- Burn, D.J. & Warren, N.M. Toward future therapies in progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2005, 20 Suppl 12.S92-8.
- Burrell, L.M., Palmer, J.M. & Baylis, P.H. Atrial natriuretic peptide inhibits fluid intake in hyperosmolar subjects, *Clin Sci (Lond)*, 1992, 83.35-9.
- Caparros-Lefebvre, D. & Elbaz, A. Possible relation of atypical parkinsonism in the French West Indies with consumption of tropical plants: a case-control study. Caribbean Parkinsonism Study Group, *Lancet*, 1999, 354.281-6.
- Caparros-Lefebvre, D., Sergeant, N., Lees, A., Camuzat, A., Daniel, S., Lannuzel, A., Brice, A., Tolosa, E., Delacourte, A. & Duyckaerts, C. Guadeloupean parkinsonism: a cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy, *Brain*, 2002, 125.801-11.
- Champy, P., Hoglinger, G.U., Feger, J., Gleye, C., Hocquemiller, R., Laurens, A., Guerineau, V., Laprevote, O., Medja, F., Lombes, A., Michel, P.P., Lannuzel, A., Hirsch, E.C. & Ruberg, M. Annonacin, a lipophilic inhibitor of mitochondrial complex I, induces nigral and striatal neurodegeneration in rats: possible relevance for atypical parkinsonism in Guadeloupe, *J*

Neurochem, 2004, 88.63-9.

Champy, P., Melot, A., Guerineau Eng, V., Gleye, C., Fall, D., Hoglinger, G.U., Ruberg, M., Lannuzel, A., Laprevote, O., Laurens, A. & Hocquemiller, R. Quantification of acetogenins in *Annona muricata* linked to atypical parkinsonism in guadeloupe, *Mov Disord*, 2005, 20.1629-33.

Chio, A., Magnani, C. & Schiffer, D. Prevalence of Parkinson's disease in Northwestern Italy: comparison of tracer methodology and clinical ascertainment of cases, *Mov Disord*, 1998, 13.400-5.

Clarke, C.E. & Davies, P. Systematic review of acute levodopa and apomorphine challenge tests in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 69.590-4.

Collins, S.J., Ahlskog, J.E., Parisi, J.E. & Maraganore, D.M. Progressive supranuclear palsy: neuropathologically based diagnostic clinical criteria, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58.167-73.

Colosimo, C., Albanese, A., Hughes, A.J., de Bruin, V.M. & Lees, A.J. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease, *Arch Neurol*, 1995, 52(3).294-8. .

Conrad, C., Andreadis, A., Trojanowski, J.Q., Dickson, D.W., Kang, D., Chen, X., Wiederholt, W., Hansen, L., Masliah, E., Thal, L.J., Katzman, R., Xia, Y. & Saitoh, T. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy, *Ann Neurol*, 1997, 41.277-81. .

Cooper, J.A., Sagar, H.J., Tidswell, P. & Jordan, N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease, *Brain*, 1994, 117 (Pt 3).517-29.

Daniel, S.E., de Bruin, V.M. & Lees, A.J. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal, *Brain*, 1995, 118 (Pt 3).759-70.

Denton, D., Shade, R., Zamarippa, F., Egan, G., Blair-West, J., McKinley, M. & Fox, P. Correlation of regional cerebral blood flow and change of plasma sodium concentration during genesis and satiation of thirst, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999b, 96.2532-7.

Denton, D., Shade, R., Zamarippa, F., Egan, G., Blair-West, J., McKinley, M., Lancaster, J. & Fox, P. Neuroimaging of genesis and satiation of thirst and an interoceptor-driven theory of origins of primary consciousness, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999a, 27;96.5304-9.

Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., Daniels, C., Deutschlander, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H.M., Moringlane, J.R., Oertel, W., Pinsker, M.O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G. & Sch, A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease, *N Engl J Med*, 2006, 355.896-908.

Dickson, D.W. Neuropathologic differentiation of progressive supranuclear palsy and

corticobasal degeneration, *J Neurol*, 1999, 246 Suppl 2:II6-15.

Distad, B.J., Meekins, G.D., Liou, L.L., Weiss, M.D., Carter, G.T. & Miller, R.G. Drug therapy in amyotrophic lateral sclerosis, *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2008, 19.633-51, xi-xii.

Dubois, B., Slachevsky, A., Pillon, B., Beato, R., Villalpona, J.M. & Litvan, I. 'Applause sign' helps to discriminate PSP from FTD and PD, *Neurology*, 2005, 64.2132-3.

Edwards, G.L. & Ritter, R.C. Area postrema lesions increase drinking to angiotensin and extracellular dehydration, *Physiol Behav*, 1982, 29.943-7.

Egan, G., Silk, T., Zamarripa, F., Williams, J., Federico, P., Cunnington, R., Carabott, L., Blair-West, J., Shade, R., McKinley, M., Farrell, M., Lancaster, J., Jackson, G., Fox, P. & Denton, D. Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100.15241-6.

Diener, H.C. & Putzki, N. (Hrsg.). Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Parkinson Syndrome, *Thieme Verlag*, 2008, 4. überarb. Aufl.

Elbaz, A. & Moisan, F. Update in the epidemiology of Parkinson's disease, *Curr Opin Neurol*, 2008, 21.454-60.

Escobar-Khondiker, M., Hollerhage, M., Muriel, M., Champy, P., Bach, A., Depienne, C., Respondek, G., Yamada, E.S., Lannuzel, A., Yagi, T., Hirsch, E.C., Oertel, W.H., Jacob, R., Michel, P.P., Ruberg, M. & Hoglinger, G.U. Annonacin, a natural mitochondrial complex I inhibitor, causes tau pathology in cultured neurons, *J Neurosci*, 2007, 27.7827-37.

Farrell, M.J., Egan, G.F., Zamarripa, F., Shade, R., Blair-West, J., Fox, P. & Denton, D.A. Unique, common, and interacting cortical correlates of thirst and pain, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103.2416-21.

Farrell, M.J., Zamarripa, F., Shade, R., Phillips, P.A., McKinley, M., Fox, P.T., Blair-West, J., Denton, D.A. & Egan, G.F. Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105.382-7.

Fitzsimons, J.T. The physiology of thirst and sodium appetite, *Monogr Physiol Soc*, 1979, 1-572.

Franco-Saenz, R., Wolffing, B.K. & Rivers, R.J. Hypodipsia and hypernatremia in congenital hydrocephalus, *Am J Med Sci*, 1989, 297.385-6.

Fronczek, R., Overeem, S., Lee, S.Y.Y., Hegeman, I.M., van Pelt, J., van Duinen, S.G., Lammers, G.J. & Swaab, D.F. Hypocretin (orexin) loss and sleep disturbances in Parkinson's Disease, *Brain*, 2008, 131.e88.

Gerlach, M., Reichmann, H. & Riederer, P. Die Parkinson-Krankheit: Grundlagen, Klinik, Therapie, Wien [u.a.]: *Springer Verlag*, 2007.

Geser, F., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Kollensperger, M., Diem, A., Ndayisaba, J.P., Ostergaard, K., Dupont, E., Cardozo, A., Tolosa, E., Abele, M., Dodel, R., Klockgether, T., Ghorayeb, I., Yekhlef, F., Tison, F., Daniels, C., Kopper, F., Deuschl, G., Coelho, M., Ferreira, J., Rosa, M.M., Sampaio, C., Bozi, M., Schrag, A., Hooker, J., Kim, H., Scaravilli, T., Mathias, C.J., Fowler, C., Wood, N., Quinn, N., Widner, H., Nilsson, C.F., Lindvall, O., Schimke, N., Eggert, K.M. & Oertel, W. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG), *J Neural Transm*, 2005, 112.1677-86.

Gibb, W.R. & Lees, A.J. The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease, *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1989, 15.27-44.

Giladi, N., McDermott, M.P., Fahn, S., Przedborski, S., Jankovic, J., Stern, M. & Tanner, C. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort, *Neurology*, 2001, 56.1712-21.

Giles, M.E., Fernley, R.T., Nakamura, Y., Moeller, I., Aldred, G.P., Ferraro, T., Penschow, J.D., McKinley, M.J. & Oldfield, B.J. Characterization of a specific antibody to the rat angiotensin II AT1 receptor, *J Histochem Cytochem*, 1999, 47.507-16.

Gilman, S., Low, P.A., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A.E., Lantos, P.L., Litvan, I., Mathias, C.J., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I. & Wenning, G.K. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *J Auton Nerv Syst*, 1998, 74.189-92.

Gilman, S., Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Durr, A., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K. & Vidailhet, M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *Neurology*, 2008, 71.670-6.

Gimenez-Roldan, S., Mateo, D., Benito, C., Grandas, F. & Perez-Gilabert, Y. Progressive supranuclear palsy and corticobasal ganglionic degeneration: differentiation by clinical features and neuroimaging techniques, *J Neural Transm Suppl*, 1994, 42.79-90.

Giovannoni, G., van Schalkwyk, J., Fritz, V.U. & Lees, A.J. Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67.624-9.

Goetz CG, Koller WC, Poewe KW, Rascol O, Sampaio C, et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17: S 1-S 166.

Goetz, C.G., Olanow, C.W., Koller, W.C., Penn, R.D., Cahill, D., Morantz, R., Stebbins, G., Tanner, C.M., Klawans, H.L. & Shannon, K.M. Multicenter study of autologous adrenal medullary transplantation to the corpus striatum in patients with advanced Parkinson's disease, *N Engl J Med*, 1989, 320.337-41.

Golbe, L.I., Davis, P.H., Schoenberg, B.S. & Duvoisin, R.C. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy, *Neurology*, 1988, 38.1031-4.

Golbe, L.I. & Ohman-Strickland, P.A. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy, *Brain*, 2007, 130.1552-65.

Gonzalez-Lima, F., Helmstetter, F.J. & Agudo, J. Functional mapping of the rat brain during

56

- drinking behavior: a fluorodeoxyglucose study, *Physiol Behav*, 1993, 54(3):605-12.
- Grafman, J., Litvan, I. & Stark, M. Neuropsychological features of progressive supranuclear palsy, *Brain Cogn*, 1995, 28.311-20.
- Graham, J.G. & Oppenheimer, D.R. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32.28-34.
- Gregory, L.C., Quillen, E.W.J., Keil, L.C. & Reid, I.A. Effect of baroreceptor denervation on the inhibition of renin release by vasopressin, *Endocrinology*, 1988, 123.319-27.
- Haberich, F.J. Osmoreception in the portal circulation, *Fed Proc*, 1968, 27.1137-41.
- Hauw, J.J., Daniel, S.E., Dickson, D., Horoupian, D.S., Jellinger, K., Lantos, P.L., McKee, A., Tabaton, M. & Litvan, I. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy), *Neurology*, 1994, 44.2015-9.
- Hoglinger, G.U., Feger, J., Prigent, A., Michel, P.P., Parain, K., Champy, P., Ruberg, M., Oertel, W.H. & Hirsch, E.C. Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats, *J Neurochem*, 2003, 84.491-502.
- Hoglinger, G.U., Michel, P.P., Champy, P., Feger, J., Hirsch, E.C., Ruberg, M. & Lannuzel, A. Experimental evidence for a toxic etiology of tropical parkinsonism, *Mov Disord*, 2005, 20.118-9.
- Holloway, R.G., Shoulson, I., Fahn, S., Kieburtz, K., Lang, A., Marek, K., McDermott, M., Seibyl, J., Weiner, W., Musch, B., Kamp, C., Welsh, M., Shinaman, A., Pahwa, R., Barclay, L., Hubble, J., LeWitt, P., Miyasaki, J., Suchowersky, O., Stacy, M., Russell, D.S., Ford, B., Hammerstad, J., Riley, D., Standaert, D., Wooten, F., Factor, S., Jankovic, J., Atassi, F., Kurlan, R. & Panisset, M. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial, *Arch Neurol*, 2004, 61.1044-53.
- Hosaka, K., Ishii, K., Sakamoto, S., Mori, T., Sasaki, M., Hirono, N. & Mori, E. 2002, Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration, *J Neurol Sci*, 2002, 15, 199(1-2).67-71.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Blankson, S. & Lees, A.J. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease, *Arch Neurol*, 1993, 50.140-8.
- Iwasaki, Y., Yoshida, M., Hashizume, Y., Hattori, M., Aiba, I. & Sobue, G. Widespread spinal cord involvement in progressive supranuclear palsy, *Neuropathology*, 2007, 27.331-40.
- Jankovic, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79.368-76.
- Johnson, A.K. & Buggy, J. Periventricular preoptic-hypothalamus is vital for thirst and normal water economy, *Am J Physiol*, 1978, 234.R122-9.
- Johnson, A.K., Cunningham, J.T. & Thunhorst, R.L. Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis, *Clin Exp Pharmacol Physiol*,

1996, 23.183-91.

Johnson, A.K. & Thunhorst, R.L. The neuroendocrinology of thirst and salt appetite: visceral sensory signals and mechanisms of central integration, *Front Neuroendocrinol*, 1997, 18.292-353.

King, M.S. & Baertschi, A.J. Central neural pathway mediating splanchnic osmosensation, *Brain Res*, 1991, 550.268-78.

Kim, Y.J., Ichise, M., Ballinger, J.R., Vines, D., Erami, S.S., Tatschida, T. & Lang, A.E. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP, *Mov Disord*, 2002, 17.303-12.

Klein, R.C., de Jong, B.M., de Vries, J.J. & Leenders, K.L. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2005, 20.1021-30.

Koller, W.C., Morantz, R., Vetere-Overfield, B. & Waxman, M. Autologous adrenal medullary transplant in progressive supranuclear palsy, *Neurology*, 1989, 39.1066-8.

Kompoliti, K., Goetz, C.G., Litvan, I., Jellinger, K. & Verny, M. Pharmacological therapy in progressive supranuclear palsy, *Arch Neurol*, 1998, 55.1099-102.

Kraft, E., Schwarz, J., Trenkwalder, C., Vogl, T., Pfluger, T. & Oertel, W.H. 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.

Kume, A., Takahashi, A. & Hashizume, Y. Neuronal cell loss of the striatonigral system in multiple system atrophy, *J Neurol Sci*, 1993, 117.33-40.

Langston, J.W. & Forno, L.S. The hypothalamus in Parkinson disease, *Ann Neurol*, 1978, 3.129-33.

Lannuzel, A., Hoglinger, G.U., Verhaeghe, S., Gire, L., Belson, S., Escobar-Khondiker, M., Poullain, P., Oertel, W.H., Hirsch, E.C., Dubois, B. & Ruberg, M. Atypical parkinsonism in Guadeloupe: a common risk factor for two closely related phenotypes? *Brain*, 2007, 130.816-27.

Lannuzel, A., Michel, P.P., Hoglinger, G.U., Champy, P., Jousset, A., Medja, F., Lombes, A., Darios, F., Gleye, C., Laurens, A., Hocquemiller, R., Hirsch, E.C. & Ruberg, M. The mitochondrial complex I inhibitor annonacin is toxic to mesencephalic dopaminergic neurons by impairment of energy metabolism, *Neuroscience*, 2003, 121.287-96.

Larner, A.J. Did Charles Dickens describe progressive supranuclear palsy in 1857? *Mov Disord*, 2002, 17.832-3.

Lees AJ. The Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). In: Marsden CD, Fahn S, (Hrsg). *Movement disorders 2*. London: Butterworths, 1987:272-287.

Lees AJ. Foreword. In: Litvan I, Agid Y, (Hrsg). *Progressive supranuclear palsy: clinical and research approaches*. New York: Oxford University Press, 1992:vi-x.

- Lind, R.W., Swanson, L.W. & Ganten, D. Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. An immunohistochemical study, *Neuroendocrinology*, 1985, 40.2-24.
- Lind, R.W., Thunhorst, R.L. & Johnson, A.K. The subfornical organ and the integration of multiple factors in thirst, *Physiol Behav*, 1984, 32.69-74.
- Litvan, I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2003, 18 Suppl 6.S43-50.
- Litvan, I., Agid, Y., Calne, D., Campbell, G., Dubois, B., Duvoisin, R.C., Goetz, C.G., Golbe, L.I., Grafman, J., Growdon, J.H., Hallett, M., Jankovic, J., Quinn, N.P., Tolosa, E. & Zee, D.S. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop, *Neurology*, 1996a, 47.1-9.
- Litvan, I., Mangone, C.A., McKee, A., Verny, M., Parsa, A., Jellinger, K., D'Olhaberriague, L., Chaudhuri, K.R. & Pearce, R.K. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: a clinicopathological study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996b, 60.615-20.
- Macht, M., Kaussner, Y., Moller, J.C., Stiasny-Kolster, K., Eggert, K.M., Kruger, H. & Ellgring, H. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients, *Mov Disord*, 2007, 22.953-6.
- Magalhaes, M., Wenning, G.K., Daniel, S.E. & Quinn, N.P. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease--a retrospective comparison, *Acta Neurol Scand*, 1995, 91.98-102.
- Marchand, J.E. & Hagino, N. Afferents to the periaqueductal gray in the rat. A horseradish peroxidase study, *Neuroscience*, 1983, 9.95-106.
- Marek, K.L., Seibyl, J.P., Zoghbi, S.S., Zea-Ponce, Y., Baldwin, R.M., Fussell, B., Charney, D.S., van Dyck, C., Hoffer, P.B. & Innis, R.P. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease, *Neurology*, 1996, 46.231-7.
- McAllen, R.M., Pennington, G.L. & McKinley, M.J. Osmoresponsive units in sheep median preoptic nucleus, *Am J Physiol*, 1990, 259.R593-600.
- McKinley, M.J. & Johnson, A.K. The physiological regulation of thirst and fluid intake, *News Physiol Sci*, 2004, 19.1-6.
- McKinley, M.J., Badoer, E. & Oldfield, B.J. Intravenous angiotensin II induces Fos-immunoreactivity in circumventricular organs of the lamina terminalis, *Brain Res*, 1992, 594.295-300.
- McKinley, M.J., Cairns, M.J., Denton, D.A., Egan, G., Mathai, M.L., Uschakov, A., Wade, J.D., Weisinger, R.S. & Oldfield, B.J. Physiological and pathophysiological influences on thirst, *Physiol Behav*, 2004, 81.795-803.

- McKinley, M.J., Denton, D.A. & Weisinger, R.S. Sensors for antidiuresis and thirst--osmoreceptors or CSF sodium detectors? *Brain Res*, 1978, 141.89-103.
- McKinley, M.J., Mathai, M.L., Pennington, G., Rundgren, M. & Vivas, L. Effect of individual or combined ablation of the nuclear groups of the lamina terminalis on water drinking in sheep, *Am J Physiol*, 1999, 276.R673-83.
- McKinley, M.J., McAllen, R.M., Davern, P., Giles, M.E., Penschow, J., Sunn, N., Uschakov, A. & Oldfield, B.J. The sensory circumventricular organs of the mammalian brain, *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2003, 172.III-XII, 1-122, back cover.
- Montpetit, V., Clapin, D.F. & Guberman, A. Substructure of 20 nm filaments of progressive supranuclear palsy, *Acta Neuropathol*, 1985, 68.311-8.
- Morris, H.R., Osaki, Y., Holton, J., Lees, A.J., Wood, N.W., Revesz, T. & Quinn, N. Tau exon 10 +16 mutation FTDP-17 presenting clinically as sporadic young onset PSP, *Neurology*, 2003, 61.102-4.
- Nath, U. & Burn, D.J. The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome), *Parkinsonism Relat Disord*, 2000, 6.145-153.
- Nath, U., Ben-Shlomo, Y., Thomson, R.G., Morris, H.R., Wood, N.W., Lees, A.J. & Burn, D.J. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK, *Brain*, 2001, 124.1438-49.
- Nicoletti, G., Fera, F., Condino, F., Auteri, W., Gallo, O., Pugliese, P., Arabia, G., Morgante, L., Barone, P., Zappia, M. & Quattrone, A. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, *Radiology*, 2006, 239.825-30.
- Nieforth, K.A. & Golbe, L.I. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy, *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16.338-46.
- Okawa, M., Miwa, H., Kajimoto, Y., Hama, K., Morita, S., Nakanishi, I. & Kondo, T. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: clinical potential and limitations, *Intern Med*, 2007, 46.1527-31.
- Oldfield, B.J., Badoer, E., Hards, D.K. & McKinley, M.J. Fos production in retrogradely labelled neurons of the lamina terminalis following intravenous infusion of either hypertonic saline or angiotensin II, *Neuroscience*, 1994, 60.255-62.
- Oldfield, B.J. & McKinley, M.J. Distribution of Fos in rat brain resulting from endogenously-generated angiotensin II, *Kidney Int*, 1994, 46.1567-9.
- O'Neill, T.P. & Brody, M.J. Role for the median preoptic nucleus in centrally evoked pressor responses, *Am J Physiol*, 1987, 252.R1165-72.
- Osaki, Y., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J., Daniel, S.E., Colosimo, C., Wenning, G. & Quinn, N. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2004, 19.181-9.

- Parati, E.A., Fetoni, V., Geminiani, G.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.
- Parkinson, J. An essay on the shaking palsy. 1817, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14.223-36; discussion 222.
- Pastor, P., Ezquerra, M., Tolosa, E., Munoz, E., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Molinuevo, J.L., Calopa, M. & Oliva, R. Further extension of the H1 haplotype associated with progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2002, 17.550-6.
- Pastor, P., Pastor, E., Carnero, C., Vela, R., Garcia, T., Amer, G., Tolosa, E. & Oliva, R. Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for the delN296 mutation in the tau gene, *Ann Neurol*, 2001, 49.263-7.
- Paviour, D.C., Thornton, J.S., Lees, A.J. & Jager, H.R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2007, 22.68-74.
- Pernecky, R., Diehl-Schmid, J., Forstl, H., Drzezga, A., May, F. & Kurz, A. Urinary incontinence and its functional anatomy in frontotemporal lobar degenerations, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35.605-10.
- Piccini, P. & Brooks, D.J. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders, *Mov Disord*, 2006, 21.2035-41.
- Poewe W, Ceballos-Baumann AO, Conrad B (1996) Parkinson-Krankheit. In: Conrad B, Ceballos-Baum AO. (Hrsg.) *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Georg Thieme Verlag. 30-67
- Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B.L.F., Wolters, E.C. & Berendse, H.W. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease, *Ann Neurol*, 2004, 56.173-81.
- Poorkaj, P., Muma, N.A., Zhukareva, V., Cochran, E.J., Shannon, K.M., Hurtig, H., Koller, W.C., Bird, T.D., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M. & Schellenberg, G.D. An R5L tau mutation in a subject with a progressive supranuclear palsy phenotype, *Ann Neurol*, 2002, 52.511-6.
- Rajput, A. & Rajput, A.H. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management, *Drugs Aging*, 2001, 18.913-25.
- Rajrut, A.H., Uitti, R.J., Fenton, M.E. & George, D. Amantadine effectiveness in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy, *Parkinsonism Relat Disord*, 1997, 3.211-4.
- Rampello, L., Butta, V., Raffaele, R., Vecchio, I., Battaglia, G., Cormaci, G. & Alvano, A. Progressive supranuclear palsy: a systematic review, *Neurobiol Dis*, 2005, 20.179-86.
- Rao, G., Fisch, L., Srinivasan, S., D'Amico, F., Okada, T., Eaton, C. & Robbins, C. Does this patient have Parkinson disease? *JAMA*, 2003, 289.347-53.

- Ray, J.P., Russchen, F.T., Fuller, T.A. & Price, J.L. Sources of presumptive glutamatergic/aspartatergic afferents to the mediodorsal nucleus of the thalamus in the rat, *J Comp Neurol*, 1992, 320.435-56.
- Riley, D., Lang, A.E., Blair, R.D., Birnbaum, A. & Reid, B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52.63-6.
- Riley, D.E. & Chelimsky, T.C. Autonomic nervous system testing may not distinguish multiple system atrophy from Parkinson's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74.56-60.
- Rizzo, G., Martinelli, P., Manners, D., Scaglione, C., Tonon, C., Cortelli, P., Malucelli, E., Capellari, S., Testa, C., Parchi, P., Montagna, P., Barbiroli, B. & Lodi, R. Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease, *Brain*, 2008, 131.2690-700.
- Ros, R., Gomez Garre, P., Hirano, M., Tai, Y.F., Ampuero, I., Vidal, L., Rojo, A., Fontan, A., Vazquez, A., Fanjul, S., Hernandez, J., Cantarero, S., Hoenicka, J., Jones, A., Ahsan, R.L., Pavese, N., Piccini, P., Brooks, D.J., Perez-Tur, J., Nygaard, T. & de Yebenes, J.G. Genetic linkage of autosomal dominant progressive supranuclear palsy to 1q31.1, *Ann Neurol*, 2005, 57.634-41.
- Rowland, N.E., Li, B.H., Rozelle, A.K., Fregly, M.J., Garcia, M. & Smith, G.C. Localization of changes in immediate early genes in brain in relation to hydromineral balance: intravenous angiotensin II, *Brain Res Bull*, 1994, 33.427-36.
- Salmon, E., Van der Linden, M.V. & Franck, G. Anterior cingulate and motor network metabolic impairment in progressive supranuclear palsy, *Neuroimage*, 1997, 5.173-8.
- Savoiano, M., Girotti, F., Strada, L. & Ciceri, E. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders, *J Neural Transm Suppl*, 1994, 42.93-110.
- Schmidt, C., Herting, B., Prieur, S., Junghanns, S., Schweitzer, K., Reichmann, H., Berg, D. & Ziemssen, T. Autonomic dysfunction in patients with progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2008, 23.2083-9.
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y. & Quinn, N.P. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study, *Lancet*, 1999, 354.1771-5.
- Schrag, A., Good, C.D., Miskiel, K., Morris, H.R., Mathias, C.J., Lees, A.J. & Quinn, N.P. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI, *Neurology*, 2000, 54.697-702.
- Seppi, K., Schocke, M.F.H., Prennschuetz-Schuetzenau, K., Mair, K.J., Esterhammer, R., Kremser, C., Muigg, A., Scherfler, C., Jaschke, W., Wenning, G.K. & Poewe, W. Topography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study, *Mov Disord*, 2006, 21.847-52.
- Spillantini, M.G. & Goedert, M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases, *Trends*

Neurosci, 1998, 21.428-33.

Stamey, W., Davidson, A. & Jankovic, J. Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease, *J Clin Rheumatol*, 2008, 14.253-4.

Stamelou, M., de Silva, R., Arias-Carrion, O., Boura, E., Hollerhage, M., Oertel, W.H., Muller, U. & Hoglinger, G.U. Rational therapeutic approaches to progressive supranuclear palsy, *Brain*, 2010, 133.1578-90.

Stamelou, M., Reuss, A., Pilatus, U., Magerkurth, J., Niklowitz, P., Eggert, K.M., Krisp, A., Menke, T., Schade-Brittinger, C., Oertel, W.H. & Hoglinger, G.U. Short-term effects of coenzyme Q10 in progressive supranuclear palsy: a randomized, placebo-controlled trial, *Mov Disord*, 2008, 23.942-9.

Stanford, P.M., Halliday, G.M., Brooks, W.S., Kwok, J.B., Storey, C.E., Creasey, H., Morris, J.G., Fulham, M.J. & Schofield, P.R. Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene: expansion of the disease phenotype caused by tau gene mutations, *Brain*, 2000, 123 (Pt 5).880-93.

Stefanova, N., Bucke, P., Duerr, S. & Wenning, G.K. Multiple system atrophy: an update, *Lancet Neurol*, 2009, 8.1172-8.

Steele, J.C., Richardson, J.C. & Olszewski, J. Progressive Supranuclear Palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 1964, 10.333-59.

Steenbergen, C., Hill, M.L. & Jennings, R.B. Volume regulation and plasma membrane injury in aerobic, anaerobic, and ischemic myocardium in vitro. Effects of osmotic cell swelling on plasma membrane integrity, *Circ Res*, 1985, 57.864-75.

Strange, K. Cellular volume homeostasis, *Adv Physiol Educ*, 2004, 28.155-9.

Stricker, E.M. & Hoffmann, M.L. Presystemic signals in the control of thirst, salt appetite, and vasopressin secretion, *Physiol Behav*, 2007, 91.404-12.

Tanaka, J. & Nomura, M. Involvement of neurons sensitive to angiotensin II in the median preoptic nucleus in the drinking response induced by angiotensin II activation of the subfornical organ in rats, *Exp Neurol*, 1993, 119.235-9.

Tawana, K. & Ramsden, D.B. Progressive supranuclear palsy, *Mol Pathol*, 2001, 54.427-34.

Troost, B.T. & Daroff, R.B. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy, *Ann Neurol*, 1977, 2.397-403.

Tolosa, E., Wenning, G. & Poewe, W. The diagnosis of Parkinson's disease, *Lancet Neurol*, 2006, 5.75-86.

Travis, K.A. & Johnson, A.K. In vitro sensitivity of median preoptic neurons to angiotensin II, osmotic pressure, and temperature, *Am J Physiol*, 1993, 264.R1200-5.

Troost B. Neuro-ophthalmological aspects. In: Litvan I, Agid Y, eds. Progressive supranuclear palsy: clinical und research approaches. New York: Oxford University Press, 1992:44-88.

Vallet, P.G. & Baertschi, A.J. Spinal afferents for peripheral osmoreceptors in the rat, *Brain Res*, 1982, 239.271-4.

Vanacore, N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy, *J Neural Transm*, 2005, 112.1605-12.

van Balken, I. & Litvan, I. Current and future treatments in progressive supranuclear palsy, *Curr Treat Options Neurol*, 2006, 8.211-23.

Varrone, A., Pagani, M., Salvatore, E., Salmaso, D., Sansone, V., Amboni, M., Nobili, F., De Michele, G., Filla, A., Barone, P., Pappata, S. & Salvatore, M. Identification by [99mTc]ECD SPECT of anterior cingulate hypoperfusion in progressive supranuclear palsy, in comparison with Parkinson's disease, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34.1071-81.

von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Botzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K. & Dodel, R. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe, *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15.473-90.

von Lewinski, F., Werner, C., Jorn, T., Mohr, A., Sixel-Doring, F. & Trenkwalder, C. T2*-weighted MRI in diagnosis of multiple system atrophy. A practical approach for clinicians, *J Neurol*, 2007, 254.1184-8.

Walter, U., Dressler, D., Probst, T., Wolters, A., Abu-Mugheisib, M., Wittstock, M. & Benecke, R. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease, *Arch Neurol*, 2007, 64.1635-40.

Walter, U., Niehaus, L., Probst, T., Benecke, R., Meyer, B.U. & Dressler, D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes, *Neurology*, 2003, 60.74-7.

Ward-Smith, P.A. & Berry, P. Autologous transplantation as a treatment for progressive supranuclear palsy, *J Neurosci Nurs*, 1990, 22.100-3.

Warmuth-Metz, M., Naumann, M., Csoti, I. & Solymosi, L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy, *Arch Neurol*, 2001, 58.1076-9.

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.

Wenning, G.K., Colosimo, C., Geser, F. & Poewe, W. Multiple system atrophy, *Lancet Neurol*, 2004, 3.93-103.

Wenning, G.K., Ebersbach, G., Verny, M., Chaudhuri, K.R., Jellinger, K., McKee, A., Poewe, W. & Litvan, I. Progression of falls in postmortem-confirmed parkinsonian disorders, *Mov*

Disord, 1999, 14.947-50.

Wenning, G.K., Geser, F. & Poewe, W. The 'risus sardonius' of multiple system atrophy, *Mov Disord*, 2003, 18.1211.

Wenning, G.K., Tison, F., Elliott, L., Quinn, N.P. & Daniel, S.E. Olivopontocerebellar pathology in multiple system atrophy, *Mov Disord*, 1996, 11.157-62.

Wermuth, L., Joensen, P., Bungler, N. & Jeune, B. High prevalence of Parkinson's disease in the Faroe Islands, *Neurology*, 1997, 49.426-32.

Williams, D.R. & Lees, A.J. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges, *Lancet Neurol*, 2009, 8.270-9.

Williams, D.R., Holton, J.L., Strand, K., Revesz, T. & Lees, A.J. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy, *Mov Disord*, 2007, 22.2235-41.

Williams, D.R., Watt, H.C. & Lees, A.J. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77.468-73.

Williams, D.R., de Silva, R., Paviour, D.C., Pittman, A., Watt, H.C., Kilford, L., Holton, J.L., Revesz, T. & Lees, A.J. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism, *Brain*, 2005, 128.1247-58.

Wullner, U., Schmitz-Hubsch, T., Abele, M., Antony, G., Bauer, P. & Eggert, K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease, *J Neural Transm*, 2007, 114.1161-5.

Yasui, K., Inoue, Y., Kanbayashi, T., Nomura, T., Kusumi, M. & Nakashima, K. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, *J Neurol Sci*, 2006, 250.120-3.

Zerbe, R.L. & Robertson, G.L. Osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in human subjects: effect of various solutes, *Am J Physiol*, 1983, 244.E607-14.

Zimprich, A., Biskup, S., Leitner, P., Lichtner, P., Farrer, M., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Uitti, R.J., Calne, D.B., Stoessl, A.J., Pfeiffer, R.F., Patenge, N., Carbajal, I.C., Vieregge, P., Asmus, F., Muller-Myhsok, B., Dickson, D.W., Meitinger, T., Strom, T.M., Wszolek, Z.K. & Gasser, T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology, *Neuron*, 2004, 44.601-7.

9 Lebenslauf

14.07.1982	Geburt als 2. Kind von Monika Christ (geborene Gebert) und Peter Christ in Göppingen
09/89 – 08/93	Umland-Grundschule, Göppingen
09/93 – 06/02	Freihof-Gymnasium, Göppingen
08/99 – 07/00	Austauschjahr in den USA <ul style="list-style-type: none"> - Attleboro High School, Massachusetts - Mascenic Regional High School, New Ipswich, New Hampshire
10/02 – 02/03	Studium der Anglistik und Italianistik an der Universität Stuttgart
03/03 – 09/03	Work and Travel in Neuseeland/Australien
10/03 – 08/05	Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg, vorklinischer Teil
08/05	Physikum
10/05 – 04/06	Auslandsaufenthalt Indien/Nepal mit vierwöchigem Kurs über die Grundlagen der ayurvedischer Medizin an der ‚International Academy of Ayurved‘, Pune, Indien
04/06 – 06/10	Studium der Medizin an der Philipps-Universität Marburg, klinischer Teil
01/07 – 01/09	Klinischer Teil der Doktorarbeit an der Philipps-Universität Marburg
02/09 – 01/10	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none"> - Klinik Hudiksvall (Lehrkrankenhaus der Universität Uppsala, Schweden), Klinik für Chirurgie - Spital Männedorf (Lehrkrankenhaus der Universität Zürich, Schweiz), Medizinische Klinik - Philipps-Universität Marburg, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
06/10	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15.11.2010	Beginn als Assistenzärztin der Inneren Medizin im Evangelischen Krankenhaus Köln-Kalk

10 Publikationsverzeichnis

Originalpublikation

Stamelou M, Christ H, Reuss A, Oertel WH, Höglinger GU. Hypodipsia discriminates progressive supranuclear palsy from other parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*. In Druck

Buchbeitrag

Christ H, Stamelou M, Höglinger GU. Die Medizinischen Grundlagen der Progressiven Supranukleären Blickparese. In: Wagner S, Kotz S (Hrg.). *Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) – Sprechen, Sprache, Kommunikation*. ISBN 978-3-941394-08-7, Leipzig, 2009.

Abstracts

Stamelou M, Christ H, Decker S, Steinmeyer L, Knake S, Reuss A, Oertel W, Höglinger G. Hypodipsia discriminates progressive supranuclear palsy from other parkinsonian syndromes. 7. Deutscher Parkinson-Kongress, Kiel, 2010

Stamelou M, Christ H, Reuss A, Oertel W, Höglinger G. Hypodipsia discriminates Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson's disease and Multiple System Atrophy. 13th International Congress of the Movement Disorders Society, Paris, 2009.

11 Verzeichniss der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Aumüller, Basler, Cetin, Daut, del Rey, Eilers, Feuser, Gemsa, Geus, Grundmann, Hasilik, Kern, Koolman, Lang, Lemansky, Lill, Liss, Löffler, Mandrek, Mueller, Neumüller, Rausch, Röhm, Röper, Seifert, Seitz, Suske, Steininger, Sundermeyer, Weihe, Westermann

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Alter, Arnold, Bals, Barth, Baum, Bauer, Baumann, Berger, Bien, Boekhoff, Büch, Burchert, Christiansen, Czubayko, Dominguez, Donner-Banzhoff, Engenhardt-Cabillic, Fuchs-Winkelmann, Funck, Geks, Görg, Gress, Grimm, Gudermann, Happle, Hellwig, Hertl, Herzum, Höffken, Hofman, Hörle, Hoyer, Junclas, Kann, Kill, Klenk, Klose, Köhler, Köhler, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Loff, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Mittag, Mederos, Moll, Moosdorf, Müller, Neubauer, Nockher, Oeffner, Oertel, Pagenstecher, Plant, Printz, Renz, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schäfer, Schmitt, Schofer, Sesterhenn, Sommer, Stief, Strauch, Vogelmeier, Wagner, Werner, Wulf, Yu, Zemlin

12 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Oertel für die vertrauensvolle Annahme als Doktorand und für die Möglichkeit, die Arbeit unter sehr motivierenden Bedingungen und in großer Freiheit durchführen zu können.

Frau Dr. Maria Stamelou danke ich für ihre Hilfe und Betreuung bei der Durchführung des klinischen Teils meiner Dissertation.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn PD Dr. G. Höglinger für die Konzeption der Studie.

Frau Caroline Schneider danke ich für Durchsicht und Korrektur des Manuskripts.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Reduziertes Durstempfinden bei der Progressiven Supranukleären Blickparese:
Entwicklung eines neuen Bedside-Tests zur Differentialdiagnose von Parkinson Syndromen“

in der Abteilung für Neurologie im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. W. H. Oertel mit Unterstützung durch PD Dr. G. Höglinger und Dr. M. Stamelou ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 18.12.2010