

Differenzialdiagnose der Synukleinopathien

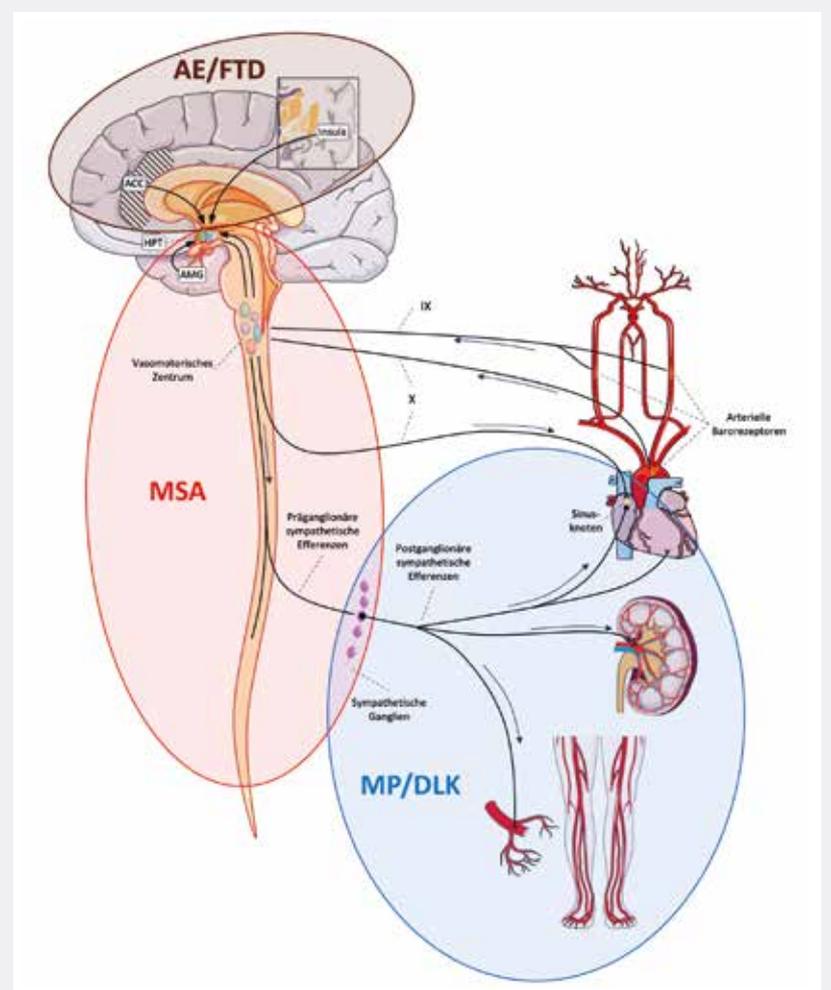
Stellenwert des kardiovaskulären autonomen Versagens

Der Formenkreis der α -Synukleinopathien umfasst eine Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen des Erwachsenenalters, die sich neuropathologisch durch die Ablagerung des fehlgefalteten Proteins α -Synuklein kennzeichnen. Zu dieser Gruppe gehören der Morbus Parkinson (MP), die Multisystematrophie (MSA), die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) sowie – als einzige nichtmotorische Entität ohne offensichtliche Affektion des zentralen Nervensystems – das reine autonome Versagen (in Englisch *Pure Autonomic Failure*; PAF). Während für die MSA oligodendrogliale α -Synuklein-Einschlüsse charakteristisch sind (*Oligodendroglia- α -Synukleinopathie*), lassen sich beim MP und der DLK α -Synuklein-Aggregate in den Neuronen, sogenannte Lewy-Körperchen bzw. -Neurite, nachweisen (*Lewy-Körperchen-Erkrankungen*). α -Synuklein-Ablagerungen in Form von Lewy-Körperchen stellen auch das neuropathologische Substrat des PAF dar und können in den sympathetischen Ganglien und den peripheren autonomen Nervenfasern gefunden werden.

Differenzialdiagnose der α -Synukleinopathien

Das kardiovaskuläre autonome Versagen ist ein häufiges nichtmotorisches Zeichen beim MP, ein Hauptmerkmal der MSA, ein unterstützendes Kriterium für die Diagnose der DLK und krankheitsdefinierend beim PAF. Die *neurogene orthostatische Hypotonie* (nOH), ein durch eine Schädigung des autonomen Nervensystems (ANS) bedingter Blutdruckabfall von $\geq 20/10$ mmHg innerhalb drei Minuten der Orthostase, stellt das Kardinalzeichen des kardiovaskulären autonomen Versagens dar. Beim MP, der DLK und dem PAF beschränkt sich die respektive ANS-Schädigung maßgeblich auf die peripheren bzw. postganglionären Anteile, wohingegen bei der MSA die zentralen bzw. präganglionären

Abb.: Das kardiovaskuläre autonome Nervensystem mit krankheitsspezifischen Läsionen



Afferente, zentrale und efferente Bestandteile des kardiovaskulären autonomen Netzwerks mit möglichen Läsionsstellen, welche ein kardiovaskuläres autonomes Versagen verursachen können. Die Ablagerung von hyperphosphoryliertem τ -Protein und β -Amyloid-Plaques in den zentralen autonomen Relais, wie dem ACC, der AMYG und Insula bedingt vermutlich kardiovaskuläre autonome Störungen bei der AE und FTD; eine vorwiegend zentrale/präganglionäre Ablagerung von oligodendroglialen zyttoplasmatischen α -Synuklein-Einschlüssen wird bei der MSA beobachtet, während bei den Lewy-Körperchen-Erkrankungen (MP & DLK) hauptsächlich periphere/postganglionäre Ablagerungen von neuronalen α -Synuklein-Einschlüssen zu finden sind. Zentrale Strukturen, insbesondere der dorsale motorische Kern des Nervus vagus, sind auch bei den Lewy-Körperchen-Erkrankungen betroffen, während sich bei der MSA der neurodegenerative Prozess im Laufe der Erkrankung prionartig vom zentralen auf den peripheren Schenkel ausbreiten kann.

ACC = anteriorer cingulärer Cortex; AE = Alzheimer-Erkrankung; AMYG = Amygdala; DLK = Demenz mit Lewy-Körperchen; FTD = frontotemporale Demenz; HPT = Hypothalamus; IX = Nervus glossopharyngeus; MP = Morbus Parkinson; MSA = Multisystematrophie; X = Nervus vagus.

Grafik erstellt mittels Microsoft Office PowerPoint 2016, unter Verwendung von angepassten Servier-Medical-Art Bildern (<https://smart.servier.com/>). Reproduziert mit Erlaubnis (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) von³ – die Begriffe wurden ins Deutsche übersetzt.

Zusammengestellt für den Beirat „Autonome Störungen“:



Dr. Fabian Leys



DDr. Alessandra Fanciulli, PhD



Prof. DDr. Gregor K. Wenning, MD, PhD, MSc

Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Anteile betroffen sind (**Abb.**). In der klinischen Praxis kann das überlappende Auftreten von autonomen Störungen die Differenzialdiagnose zwischen den α -Synukleinopathien erschweren, erlaubt jedoch auch deren Unterscheidung von anderen neurodegenerativen Erkrankungen:

Natural History Studies haben gezeigt, dass auch nach fünf Jahren Erkrankungsdauer etwa ein Drittel der **PAF-Patient*innen** eine MSA oder Lewy-Körperchen-Erkrankung entwickeln kann. Anhand des Verteilungsmusters der ANS-Schädigung – zentral als Hinweis für die MSA versus peripher für die Lewy-Körperchen-Erkrankungen – kann in Zusammenschau mit dem Schweregrad und dem Zeitpunkt des Auftretens von autonomen Störungen sowie Biomarkern und klinischen Zeichen, die eine zentrale Beteiligung aufzeigen, vorhergesagt werden, welche Patient*innen eine MSA oder eine Lewy-Körperchen-Erkrankung entwickeln oder einen stabilen PAF-Verlauf haben werden. Ob das PAF wirklich eine eigene Entität oder lediglich eine Vorstufe der MSA bzw. der Lewy-Körperchen-Erkrankungen darstellt, bleibt aktuell unklar. In Anbetracht dieser Erkenntnisse muss jedoch diskutiert werden, ob die Bezeichnung „isoliertes“ anstelle von „reines“ autonomes Versagen nicht zutreffender wäre, da sie die Möglichkeit einer zukünftigen Phänoconversion aufzeigt.

Bei **Parkinson-Syndromen** erlaubt das Vorliegen eines kardiovaskulären autonomen Versagens in Form einer nOH den Ausschluss einer *progressiven supranukleären Blickparese* sowie des *kortikobasalen Syndroms* mit hoher Spezifität, wohingegen es unter den α -Synukleinopathien einen nur limitierten diagnostischen Nutzen hat. Hierbei unterstützt wiederum das Verteilungsmuster der ANS-Schädigung – zentral als Hinweis für die MSA – sowie das frühere Auftreten von neurologischen Störungen und eine raschere Motor-Progression die Abgrenzung der MSA von den Lewy-Körperchen-Erkrankungen.

Im Vergleich zu den Parkinson-Syndromen ist

die respektive Datenlage **bei Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigung** limitiert.

Die bei den Tauopathien *Morbus Alzheimer* und der *frontotemporalen Demenz* beobachteten Störungen des kardiovaskulären ANS sind mutmaßlich einer Affektion telenzephaler Strukturen, i. e. zentraler Genese, zuzuschreiben (**Abb.**). In Anbetracht dessen geht man davon aus, dass das Vorliegen einer nOH mit Hinweis auf eine periphere ANS-Schädigung erlaubt, eine tauopathiebezogene kognitive Beeinträchtigung auszuschließen, was somit auf eine α -Synukleinopathie – am ehesten DLK – hindeutet. Kognitive Defizite können auch bei der MSA vorkommen, wobei hier wiederum das Verteilungsmuster der ANS-Schädigung deren Abgrenzung von den Lewy-Körperchen-Erkrankungen unterstützt. Die Demenz bei MP wird von der DLK weiterhin durch die etablierte *Einjahresregel* unterschieden.

Bei **Patient*innen mit idiopathischer spät beginnender zerebellärer Ataxie** grenzt das Vorliegen einer nOH die MSA von der *sporadischen Ataxie unklarer Ätiologie des Erwachsenenalters* ab. Im Gegensatz dazu trägt das kardiovaskuläre autonome Versagen – mit Ausnahme der *Friedreich- und spinocerebellären Ataxie (SCA) 2* – nur begrenzt zur Differenzialdiagnose der MSA versus den hereditären zerebellären Ataxien bei, insbesondere bei SCA 3 und 17. Milde Formen eines kardiovaskulären autonomen Versagens wurden bei dem *Zerebellären Ataxie, Neuropathie und vestibulären Areflexie-Syndrom* und beim *Fragilen-X-assoziierten Tremor-Ataxie-Syndrom* beobachtet. Aufgrund anderer krankheitsspezifischer Merkmale und einer langsameren Progression stellen diese beiden jedoch unwahrscheinliche MSA-Fehldiagnosen dar, weshalb es normalerweise keiner genetischen Testung bedarf. Eine atypische Präsentation der MSA mit nur mildem, nichtvoranschreitendem autonomem Versagen und bildgebend isolierter zerebellärer Atrophie sollte jedoch den Verdacht auf eine genetische Mimikry wecken. In solchen Fällen ist selbst bei

Patient*innen mit negativer Familienanamnese eine genetische Testung anzuraten.

Schlussfolgerung

Bei neurodegenerativen Erkrankungen, die vermeintlich nur innerhalb eines frühen Zeitfensters durch neuroprotektiven Therapieansätze beeinflusst werden können, ist eine zeitnahe und akkurate Diagnose von höchster Bedeutung, um in weiterer Folge eine adäquate Beratung und optimale Gesundheitsversorgung gewährleisten zu können. Das Vorhandensein eines kardiovaskulären autonomen Versagens hat, insbesondere in Form der nOH, eine bedeutende Rolle in der diagnostischen Abklärung der α -Synukleinopathien. Die MSA repräsentiert in Anbetracht ihres raschen, fatalen Verlaufs hierbei die wichtigste Differenzialdiagnose. Abgesehen von den differenzialdiagnostischen Implikationen bedarf es bei Vorliegen eines kardiovaskulären autonomen Versagens einer Implementation eines adäquaten Therapieschemas, um die Symptomlast zu verringern sowie Kurz- und Langzeitkomplikationen einer unbehandelten Blutdruckdysregulation zu vermeiden. Bei Verdacht auf ein kardiovaskuläres autonomes Versagen dient der Schellong-Test als unkomplizierte, aber dennoch akkurate Screening-Maßnahme.¹ Die schlussendliche Bestätigung erfolgt durch eine nach aktuellen Konsensus-Empfehlungen² durchgeführte kardiovaskuläre autonome Funktionsüberprüfung im Kipptischlabor. ■

Deutsche Zusammenfassung aus dem Original:
*The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α -synucleinopathies*³

¹ Fanciulli A, Kerer K, Leys F, Seppi K, Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, et al. Validation of the Neurogenic Orthostatic Hypotension Ratio with Active Standing. *Ann Neurol*. 2020; 88(3): 643-5.

² Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C, Fanciulli A, Freeman R, Guaraldi P, et al. Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Auton Neurosci*. 2021; 233: 102792.

³ Leys F, Wenning GK, Fanciulli A. The role of cardiovascular autonomic failure in the differential diagnosis of α -synucleinopathies. *Neurological Sciences*. 2021.