

Frühdiagnose von Parkinson-Syndromen

Nicht ganz trivial, aber prognostisch und therapeutisch relevant

Thomas Gasser

Die Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS = Parkinson-Krankheit) erfolgt heute nach wie vor klinisch durch den Nachweis der typischen Kardinalsymptome Akinese, Rigor, (Ruhe-)Tremor und posturale Instabilität sowie den Ausschluss anderer Erkrankungen als Ursache eines möglichen symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndroms. Diagnostisch schwierig kann allerdings die frühe Abgrenzung des idiopathischen von sogenannten «atypischen» Parkinson-Syndromen sein, die im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen auftreten. Hier können sowohl klinische und pharmakologische als auch moderne bildgebende Verfahren hilfreich für die frühe und sichere Einordnung sein.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom, die Parkinson-Krankheit im engeren Sinn, ist mit einer Prävalenz von 100 bis 200 pro 100 000 Einwohner in Deutschland die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz. Generell unterscheidet man zwischen dem Parkinson-Syndrom (PS) als syndromatischem Oberbegriff und den verschiedenen Ätiologien, wobei die sogenannten «atypischen» und die «symptomatischen» von den «idiopathischen» Parkinson-Syndromen abzugrenzen sind.

Klinische Zeichen und Klassifikation

Unabhängig von ihrer Ätiologie sind alle Parkinson-Syndrome durch das Vorliegen einer Akinese plus mindestens eines der folgenden, in unterschiedlicher Gewichtung auftretenden Kardinalsymptome definiert:

- ◆ Rigor
- ◆ Ruhetremor oder
- ◆ posturale Instabilität.

Zunächst wird die Diagnose eines Parkinson-Syndroms aufgrund der Anamnese und der neurologischen Befunderhebung durch den Nachweis von mindestens 2 der 4 Kardinalsymptome mit chronisch-progredientem Verlauf gestellt. Bestehen typische – al-

lerdings unspezifische – nicht motorische Beschwerden oder Symptome wie Obstipation, Depression, Schmerzen, Verlust des Riechvermögens oder Schlafstörungen, unterstützt dies die Verdachtsdiagnose. All diese Symptome können den motorischen Manifestationen der Erkrankung oft um Jahre vorausgehen.

Therapierelevante Differenzialdiagnosen frühestmöglich ausschliessen

Entscheidend ist dann der Ausschluss eines sekundären Parkinson-Syndroms (Tabelle 1). Hierfür reichen in der Regel eine sorgfältige (Medikamenten-)Anamnese sowie eine einmalige strukturelle Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie), mit deren Hilfe sich eine vaskuläre Enzephalopathie oder ein Normaldruckhydrozephalus ausschließen lässt, aus.

Weitere wichtige und therapierelevante Differenzialdiagnosen im Frühstadium der Erkrankung sind der essenzielle Tremor – die häufigste Bewegungsstörung überhaupt – und die Depression. Im Unterschied zum idiopathischen Parkinson-Syndrom ist der essenzielle Tremor meist symmetrisch und tritt bei Halte- (und teilweise auch bei Ziel-)Innervation auf, gemeint ist das typische «Alterszittern» beim Halten eines Glases. Bei etwa 50 Prozent der Patienten kann Alkohol den Tremor bessern. Schwerer von einem Parkinson-Syndrom im Frühstadium zu unterscheiden ist ein depressives Syndrom mit psychomotorischer Hemmung, insbesondere deshalb, weil eine Depression häufig auch ein frühes Zeichen einer Parkinson-Krankheit selbst sein kann.

Tabelle 1:

Klassifikation der Parkinson-Syndrome

- 1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (zirka 75% aller Parkinson-Syndrome)**
- 2. Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome)**
 - a. Multisystematrophie (MSA), Parkinson-Typ (MSA-P) oder zerebellärer Typ (MSA-C)
 - b. progressive supranukleäre Blickparese (PSP)
 - c. kortikobasale Degeneration (CBD)
 - d. spinocerebelläre Atrophien (einige Subtypen)
- 3. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome**
 - a. vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie)
 - b. Normaldruckhydrozephalus
 - c. medikamenteninduziert (klassische Neuroleptika, Antiemetika, Reserpin, Lithium, Kalziumantagonisten [Cinnarizin, Flunarizin], Valproinsäure)
 - d. seltene Ursachen: Tumor, posttraumatisch, toxininduziert (z.B. Kohlenmonoxid, Mangan), entzündlich (AIDS-Enzephalopathie oder seltene Enzephalitiden), metabolisch (z.B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus)

Tabelle 2:

Klinische Hinweise (red flags) für die häufigsten symptomatischen (sekundären) Parkinson-Syndrome

Ursache	Klinische und anamnestische Hinweise
vaskuläre Enzephalopathie	«Lower-body-Parkinson», stufenweise Verschlechterung, Demenz
Normaldruckhydrozephalus	Gangapraxie, Harninkontinenz, Demenz
medikamentös	anamnestisch Neuroleptika, auch «atypische» ausser Clozapin und Quetiapin, Metoclopramid

Idiopathische versus atypische Parkinson-Syndrome

In einem nächsten Schritt gilt es zu entscheiden, ob ein idiopathisches oder ein atypisches Parkinson-Syndrom besteht. Allerdings kann die Einschätzung, ob das vorliegende Syndrom Teil einer anderen neurodegenerativen Erkrankung ist, im Frühstadium eines Parkinson-Syndroms sehr schwierig sein, wenn sie nicht sogar unmöglich ist. Klinische Hinweise, die bei dieser Zuordnung hilfreich sein können, sind in *Tabelle 3* aufgelistet.

Frühe Diagnose ist von prognostischer Bedeutung

Eine frühe Zuordnung ist sowohl in prognostischer Hinsicht als auch für die Wahl der Therapiestrategie wichtig, obwohl für die atypischen Parkinson-Syndrome nach wie vor keine spezifischen Therapien zur Verfügung stehen. IPS-Patienten sollten nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in der Regel initial mit einem Dopaminagonisten behandelt werden, um Spätkomplikationen wie Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien möglichst zu vermeiden. Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen profitieren dagegen von einem solchen Behandlungsansatz häufig nur wenig oder gar nicht. Sie sollten daher von Beginn an L-Dopa erhalten.

Frühe nicht motorische IPS-Symptome

Wahrscheinlich beginnt der degenerative Prozess des idiopathischen Parkinson-Syndroms nicht in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra, sondern eher im kaudalen Hirnstamm – insbesondere im dorsalen Kern des Nervus vagus und im Bulbus olfaktorius (1). Obwohl diese sogenannte braaksche Hypothese nicht ganz unumstritten ist, liefert sie doch eine plausible Erklärung für die Beobachtung, dass viele Parkinson-Patienten schon lange vor dem Beginn ihrer motorischen Symptome eine Verschlechterung ihres Riechvermögens und eine nächtliche Unruhe in der Form eines «motorischen Ausagierens» von Träumen aufweisen (sog. REM-Schlaf-Verhaltensstörung; REM steht hier für «rapid eye movement»). Oft wird dies den Betroffenen jedoch erst retrospektiv bewusst, wenn sie gezielt auf solche Symptome angesprochen werden.

Warnsignale: nachlassendes Riechvermögen und nächtliche Unruhe

Wie viele Patienten mit einer idiopathischen REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine neurodegenerative Erkrankung entwickeln, untersuchten Postuma et al. (2). An ihrer Studie nahmen 93 Patienten mit einem mittleren Alter von 65,4 Jahren teil. 14 dieser Patienten entwickelten im Verlauf des Beobachtungszeitraums eine Parkinson-Krankheit, 7 eine Demenz vom Lewy-Körper-Typ und

4 eine Alzheimer-Demenz. Demnach liegt das geschätzte Fünf-Jahres-Risiko, eine dieser neurodegenerativen Erkrankungen zu entwickeln, bei 17,7 Prozent. Das Zehn-Jahres-Risiko beträgt 40,6 Prozent.

Mit einem ähnlichen Ansatz testeten Stiasny-Kolster et al. die Riechfähigkeit von 30 Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung und verglichen die Ergebnisse mit 30 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen (3). Bei den meisten Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung fanden sie eine eingeschränkte Riechfunktion, 5 der Patienten wiesen in der neurologischen Untersuchung sogar bereits motorische Zeichen eines Parkinson-Syndroms auf, ohne dass diese Diagnose im Vorfeld gestellt worden war.

Wie hoch das Risiko der Betroffenen ist, ist noch unbekannt

Sowohl eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung als auch eine nachlassende Riechfunktion können demnach wichtige Prädiktoren für die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit sein. Zwar lässt sich die Konversionsrate zum klinisch manifesten Parkinson-Syndrom derzeit noch nicht mit ausreichender Genauigkeit angeben, dennoch ist es sinnvoll, gezielt nach diesen nicht motorischen Störungen zu fragen, um eine frühe Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms stützen zu können.

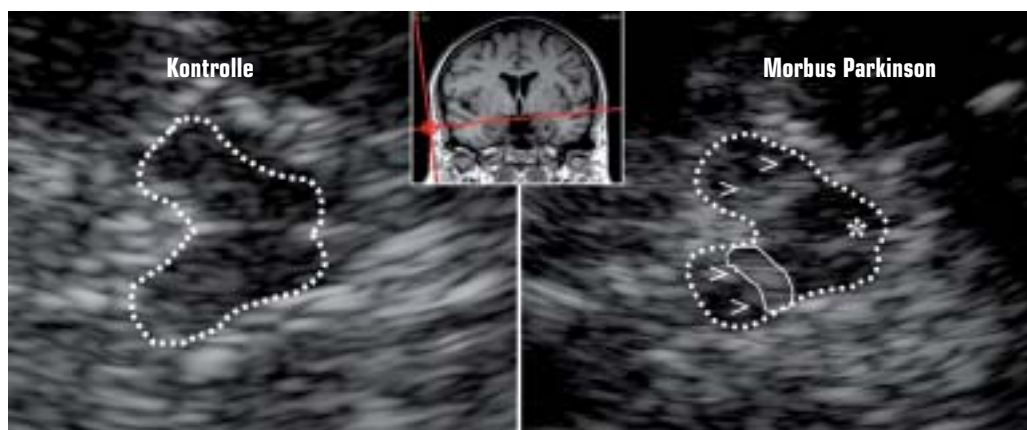


Abbildung: Ultraschalldarstellung des Hirnstamms. Links: Normalbefund. Rechts: Hyperechogenität im Bereich der Substantia nigra (>) bei Morbus Parkinson. Kleines Bild: Ebene der Echodarstellung.

(Bild mit freundlicher Genehmigung von Prof. Daniela Berg, Tübingen)

Tabelle 3:

Klinische Hinweise zur Einordnung von Parkinson-Syndromen

Idiopathisches Parkinson-Syndrom

- ◆ einseitiger Beginn und bleibende Asymmetrie der Symptomausprägung
- ◆ typischer «Pill-rolling»-Ruhetremor
- ◆ eindeutiges Ansprechen auf dopaminerge Medikamente
- ◆ anamnestischer Hinweis auf eine Geruchsempfindungsstörung und eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Multisystematrophie

- ◆ frühzeitig auftretende schwere Störungen des autonomen Nervensystems (orthostatische Hypotension, Synkopen, Impotenz oder verringerte genitale Empfindlichkeit, Urininkontinenz oder -retention, Anhidrose)
- ◆ Antecollis
- ◆ deutliche Dysarthrie oder Dysphagie
- ◆ inspiratorischer Stridor
- ◆ irregulärer Haltetremor

Progressive supranukleäre Blickparese

- ◆ supranukleäre vertikale Blickparese
 - ◆ frühe posturale Instabilität und Stürze
 - ◆ Zeichen der frontalen Disinhibition (Applauszeichen)
 - ◆ kortikobasale Degeneration
 - ◆ ausgeprägte Asymmetrie
 - ◆ kortikale sensorische Störungen
 - ◆ «Alien-hand»-Syndrom
- REM = rapid eye movement

Früh- und Differenzialdiagnose mit pharmakologischen Methoden

Charakteristisch für das idiopathische Parkinson-Syndrom ist die relativ selektive Schädigung nigrostriataler dopaminergener Neurone. Daher lassen sich die motorischen Symptome der Erkrankung in aller Regel zumindest im Frühstadium gut und anhaltend mit dopaminergen Medikamenten wie Levodopa oder Dopaminagonisten behandeln. Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen dagegen sprechen häufig nicht oder zumindest wesentlich schlechter auf eine dopaminerge Medikation an. Denn sind die Parkinson-Syndrome mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert, sind in der Regel die postsynaptischen Zielstrukturen der dopaminergen Neurone ebenfalls degeneriert – die Substanzen verlieren also ihre Wirkung. Aufgrund dieses pathophysiologischen Unterschieds kann man mithilfe pharmakologischer Tests Parkinson-Syndrome differenzialdiagnostisch einordnen. In gebräuchlichen Skalen wie beispielsweise der Unified Parkinson's Disease Rating Scale gilt derzeit eine Besserung der Symptomausprägung von mindestens 30 Prozent nach einer Sti-

mulation mit 150 bis 200 mg Levodopa oder 3 bis 6 mg des subkutan applizierbaren und rasch wirksamen Dopaminagonisten Apomorphin als Grenzwert. Potenzielle erhebliche Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall) und die Notwendigkeit ausreichender Erfahrung bei der Anwendung der klinischen Skalen machen diese Tests aber nur in den Händen von Spezialisten sinnvoll.

Früh- und Differenzialdiagnose mit bildgebenden Methoden

Computer- und Kernspintomografie als Ausschlussverfahren

Die kraniale Computer- oder Kernspintomografie zeigt beim idiopathischen Parkinson-Syndrom einen unauffälligen strukturellen Befund. Dementsprechend dienen diese Verfahren im Wesentlichen dem differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Ursachen. Neuere MR-Sequenzen wie die Diffusionswichtung oder die «Tractografie» können zumindest in Querschnittsuntersuchungen Patienten mit idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen voneinander diskriminieren (4).

Funktionelle Bildgebung mit PET und SPECT zeigt charakteristische Muster

Der funktionelle Zustand der präsynaptischen (die Terminalen der nigrostriatalen dopaminergen Neurone) und der postsynaptischen (Dopaminrezeptoren im Striatum) Ligandenbindungsstellen lässt sich mittels der Positronenemissionstomografie (PET) oder der Single Photon Computed Emission Tomography (SPECT) quantitativ darstellen. Bei beiden Verfahren reichert sich ein spezifischer radioaktiv markierter Ligand in den entsprechenden Strukturen an. Ein charakteristisches Muster einer präsynaptischen Minderspeicherung bei erhaltenen postsynaptischen Dopaminrezeptoren zeigt sich beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Für die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die Multisystematrophie (MSA) sind dagegen eine Schädigung sowohl der prä- als auch der postsynaptischen Ligandenbindungsstellen typisch. Während jedoch die präsynaptischen Veränderungen bereits sehr früh, ja sogar schon mehrere Jahre vor dem klinischen Auftreten motorischer Symptome nachweisbar sind, wird die differenzialdiagnostisch wichtige postsynaptische Störung oft erst im Verlauf der Erkrankungen deutlich und bietet daher im Frühstadium nicht immer eine entscheidende diagnostische Hilfestellung.

Transkranielle Sonografie – ein zuverlässiges Verfahren für den Spezialisten

Mithilfe der transkraniellen B-Mode-Sonografie lassen sich bei ausreichendem temporalem Schallfenster die intrakraniellen Strukturen des Hirnparenchyms und der Liquorkammern darstellen. Seit den Neunzigerjahren ist bekannt, dass mehr als 90 Prozent der IPS-Patienten im Bereich der Substantia nigra ein vergrößertes Areal hyperechogener Signalgebung aufweisen (5). Allerdings findet sich dieses Ultraschallmerkmal zum einen auch bei 8 bis 10 Prozent der gesunden Bevölkerung, zum anderen scheint es sich im Lauf der Krankheitsentwicklung nicht zu verändern. Daher ist ein solcher Befund eher ein Vulnerabilitätsmarker (trait marker) als ein konkretes Zeichen des neurodegenerativen Prozesses (state marker) (6). Um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der transkraniellen Sonografie zur Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen im Frühstadium zu überprüfen, wurden in einer doppelblinden Studie 60 bislang unbehandelte Parkinson-Patienten untersucht. Alle Patienten hatten ein leichtes Parkinson-Syndrom vom akinetisch-rigiden Typ. Anschließend wurden die Patienten nach

12 und 24 Monaten nachuntersucht, um eine sichere klinische Diagnose zu stellen. Nach diesem Zeitraum wurde bei den Patienten, bei denen die klinische Diagnose noch nicht sicher feststand, eine funktionelle Bildgebung (Dopamintransporter-[DAT]-SPECT oder ein 11C-Racloprid-PET) veranlasst.

Ein Jahr nach Studienbeginn war es möglich, bei 53 Patienten (88%) eine Diagnose zu stellen: Bei 39 Patienten hatte sich ein idiopathisches, bei 10 Patienten ein atypisches Parkinson-Syndrom herauskristallisiert. Bei 4 Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt ein Parkinson-Syndrom ausgeschlossen werden – alle 4 Patienten hatten eine Depression und einen zusätzlichen essenziellen Tremor. Bei allen Patienten wurde bei der Baseline-Untersuchung mithilfe der transkraniellen Sonografie (TCS) der Hirnstamm mit Substantia nigra dargestellt.

In dieser Studie hatte die Hyperechogenität der Substantia nigra bezüglich der Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms damit eine Sensitivität von 90,7 und eine Spezifität von 82,4 Prozent, während der positive prädiktive Wert bei 92,9 und der negative prädiktive Wert bei 77,8 Prozent lagen (7). In erfahrenen Händen ist die Echogenität der Substantia nigra daher eine hilfreiche Zusatzuntersuchung zur frühen Differenzialdiagnose der Parkinson-Syndrome.

Genetische Diagnostik bei Parkinson-Syndromen

In Mitteleuropa sind wahrscheinlich weniger als 5 Prozent der Parkinson-Fälle allein durch die Mutation in einem von mehreren

Genen bedingt (monogen erbliche Formen des Parkinson-Syndroms; *Tabelle 4*; [8]).

Wann ist eine genetische Diagnostik relevant?

Eine genetische Diagnostik ist möglich und relevant – zum Beispiel in Fällen mit sehr frühem Krankheitsbeginn, da ein erheblicher Teil (bis zu 50%) der Patienten, die vor dem 35. Lebensjahr erkranken, Mutationen entweder im Gen für Parkin (PARK2) oder für PINK1 (PARK6) aufweisen. Allerdings liegt die Häufigkeit von mutationspositiven Fällen bei einem Erkrankungsalter um das 40. Lebensjahr nur noch bei etwa 5 Prozent. Bei einem Erkrankungsbeginn jenseits des 50. Lebensjahrs und dominanter Familienanamnese (mehr als 2 Betroffene in mehreren Generationen) kann eine molekular-genetische Diagnostik für LRRK2 (PARK8) angestrebt werden, da es sich dabei um die mit Abstand häufigste Form des autosomal-dominanten Parkinson-Syndroms handelt. Die häufigste Einzelmutation, G2019S, ist für etwa 5 bis 10 Prozent der familiären, aufgrund ihrer reduzierten Penetranz aber auch für 1 bis 2 Prozent der sporadischen Fälle eines idiopathischen Parkinson-Syndroms verantwortlich. Patienten mit einer LRRK2-Mutation sind weder anhand des klinischen Erscheinungsbilds noch durch das Erkrankungsalter oder durch andere Zusatzdiagnostische Massnahmen von Patienten mit sporadischem idiopathischen Parkinson-Syndrom zu unterscheiden.

Noch keine therapeutischen Konsequenzen

Zwar hat die genetische Diagnose nach derzeitigem Wissensstand noch keine therapeutischen Konsequenzen. Hilfreich kann eine solche Genanalyse aber bei einer genetischen Beratung und bei der Einschätzung der Prognose sein.

Hat eine frühe Diagnose therapeutische Konsequenzen?

Bis vor einigen Jahren galt eine frühe Diagnose eines Parkinson-Syndroms für viele Spezialisten als nicht unbedingt relevant. Denn zu diesem Zeitpunkt wurde eine medikamentöse Therapie ohnehin erst dann begonnen, wenn die bestehenden Symptome den Patienten signifikant beeinträchtigten. Auch dann wurde zunächst eine Therapie mit möglichst geringer dopaminergem Dosis und ein möglichst später Beginn einer Therapie mit Levodopa favorisiert.

Einige neuere Studien haben diese «Low-and-slow»-Strategie in den letzten Jahren allerdings infrage gestellt. Beispielsweise wurden Patienten mit neu diagnostiziertem Parkinson-Syndrom in einer doppelblinden Studie 48 Wochen lang entweder mit Placebo oder mit unterschiedlichen Dosen von Levodopa (200, 400 und 600 mg) behandelt (9). Dann wurden alle Medikamente für 14 Tage abgesetzt und die Patienten erneut eingehend untersucht.

Überraschenderweise zeigten die Patienten des Verumarms nicht nur während der Therapie, sondern auch nach dem Absetzen aller Medikamente signifikant bessere motorische Leistungen als die Patienten der

Tabelle 4:

Die wichtigsten bekannten Parkinson-Gene

Lokus	Erbgang	Gen	Kommentar
PARK1	autosomal-dominant	α-Synuklein	erstes entdecktes Parkinson-Gen; kodiertes Protein ist Hauptbestandteil der Lewy-Körper
PARK2	autosomal-rezessiv	Parkin	häufigste Form des früh beginnenden rezessiven Parkinson-Syndroms
PARK3	autosomal-dominant	SPR?	Gen noch nicht sicher bekannt
PARK4	autosomal-dominant	α-Synuclein	Duplikationen und Triplikationen des α-Synukleingens (PARK1)
PARK5	autosomal-dominant	UCH L1	Bedeutung unbekannt
PARK6	autosomal-rezessiv	PINK1	zweithäufigste Form des früh beginnenden rezessiven Parkinson-Syndroms, klinisch von PARK2 nicht zu unterscheiden
PARK7	autosomal-rezessiv	DJ-1	selten
PARK8	autosomal-dominant	LRRK2	häufigste Form des erblichen Parkinson-Syndroms, klinisch vom sporadischen IPS nicht zu unterscheiden
	autosomal-dominant	GBA	heterozygote Mutationen im Gen für Glukozerebrosidase (GBA), dem Gen für die gauchersche Erkrankung, sind ein überraschend häufiger Risikofaktor für ein IPS

Kontrollgruppe. Demnach, so die Interpretation, kann eine frühe effektive symptomatische Therapie den Erkrankungsverlauf positiv beeinflussen. Eine frühe und präzise Diagnosestellung erspart damit dem Patienten nicht nur eine oft beschwerliche und leidvolle Phase der Unsicherheit, sondern legt auch die Grundlage für eine effiziente Langzeittherapie. ◆



Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. med. Thomas Gasser
 Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt
 neurodegenerative Erkrankungen
 Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung
 Hoppe-Seyler-Straße 3
 D-72076 Tübingen
 thomas.gasser@uni-tuebingen.de

Zweitabdruck aus *Notfall&Hausarztmedizin* 2009. Übernahme mit freundlicher Genehmigung von Autor und Verlag.

Literatur:

1. Braak H, Del Tredici K, Rub U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
2. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 2009; 72: 1296-1300.
3. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC et al. Combination of idiopathic REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128: 126-137.
4. Seppi K, Schocke MF, Wenning GK, Poewe W. How to diagnose MSA early: the role of magnetic resonance imaging. *J Neural Transm* 2005; 112: 1625-1634.
5. Becker G, Seufert J, Bogdahn U et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial co-

lor-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45: 182-184.

6. Berg D, Becker G, Zeiler B et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53: 1026-1031
7. Gaenslen A, Unmuth B, Godau J et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 417-424.
8. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: S343-S350.
9. Fahn S, Oakes D, Shoulson I et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-2508.