

Aus der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck (Vorstand: Prof. Dr. F. Gerstenbrand)

Klinische Subtypen der Parkinson-Krankheit

W. Poewe und F. Gerstenbrand

Schlüsselwörter: Parkinsonsche Erkrankung – klinische Subtypen – psychische Symptome – Verlauf – L-Dopa-Dyskinesien.

Key-words: Parkinson's disease – clinical subtypes – mental changes – rate of progression – L-dopa induced dyskinesias.

Zusammenfassung: Es wird eine Übersicht über die klinische Analyse eines Kollektivs von 196 Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung gegeben, wobei nach klinischen Kriterien eine Unterteilung in einen Äquivalenztyp (ART-Typ), Akinese-Rigor-Typ (AR-Typ) und Tremordominanz-Typ (T-Typ) möglich war. Befunde, die auf Unterschiede in der klinischen Verlaufcharakteristik und Ausprägung fakultativer Begleitsymptome wie Depression und Demenz, aber auch in der Neigung zur Entwicklung von L-Dopa-induzierten Dyskinesien hinweisen, werden ebenfalls vorgestellt. Das Problem der Beziehung zwischen Tremordominanzform der Parkinsonschen Erkrankung und essentiellen Tremor wird diskutiert.

Clinical Subtypes in Parkinson's Disease

Summary: Clinical findings in 196 patients with Parkinson's disease are reviewed and a subdivision of cases into an „equivalent“ type (ART-type), akineto-rigid type (AR-type) and tremordominant type (T-type) of Parkinson's disease is introduced. Differences in the rate of progression and association with mental changes as well as in the predisposition for developing L-dopa induced dyskinesias have been observed between these subtypes of Parkinson's disease. The possible relation between tremordominant Parkinson's disease and essential tremor is also discussed.

Einleitung

Das Krankheitsbild der Paralysis agitans, wie es 1817 von James Parkinson abgegrenzt und 1877 mit dem Namen „Parkinsonsche Krankheit“ belegt wurde, ist in seiner nosologischen Einheit nie unumstritten gewesen. Immer wieder ist schon in der frühen Literatur auf die Variabilität in der Ausprägung der Kardinalsymptome Tremor, Rigidität und Akinese verwiesen worden, und Bezeichnungen wie

Tab. 1. Subtypen des idiopathischen Parkinson-Syndroms.

1. Äquivalenztyp (ART-Typ)
2. Akinese-Rigor-Typ (AR-Typ)
3. Tremordominanz-Typ (T-Typ)

„Paralysis agitans sine agitatione“ oder „Paralysis agitans sine rigiditate“ wurden eingeführt (3, 4, 10). Bezüglich des Krankheitsverlaufes sind rasch progrediente von „stationären Formen“ abgegrenzt worden (16, 22), und in

Korrespondenzanschrift: Dr. W. Poewe, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck.

der L-Dopa-Ära ist auf eine „maligne Verlaufsform“ des Parkinson-Syndroms mit mangelhaftem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie hingewiesen worden (1). Die eigene Arbeitsgruppe hat auf Grund der unterschiedlichen Ausprägung der Kardinalsymptome eine Unterteilung der Parkinson-Krankheit in Subtypen vorgeschlagen, die in Tabelle 1 wiedergegeben ist (6, 7, 8, 18).

Klinische Charakteristik der Subtypen der Parkinson-Krankheit

Basierend auf der Auswertung von 196 Fällen von idiopathischem Parkinson-Syndrom, die in regelmäßiger Kontrolle an der Parkinson-Ambulanz der Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck stehen, wurde die Häufigkeit des Vorkommens der in Tabelle 1 aufgelisteten Subtypen sowie ihre Assoziation mit fakultativen Symptomen, Krankheitsverlauf und Ansprechen auf L-Dopa untersucht. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, ist der Äquivalenztyp mit gleichmäßiger Ausprägung der Hauptsymptome die häufigste Variante, gefolgt von Akinese-, Rigor- und Tremordominanz-Typ. Aus Tabelle 2 ist ebenfalls ersichtlich, daß Patienten des Tremordominanz-Typs in dieser Untersuchung einen deutlich geringeren globalen Behinderungsgrad aufwiesen als Fälle der anderen beiden klinischen Typen, was als eine Manifestation des prognostisch günstigeren Krankheitsverlaufes der tremordominanten Fälle aufzufassen ist (siehe unten).

Verlaufscharakteristik der Subtypen des Parkinson-Syndroms

20 Fälle unseres untersuchten Kollektivs (10,2%) hatten nach weniger als 10jähriger Krankheitsdauer die Stadien IV und V der Skala von Hoehn und Yahr erreicht und waren damit als maligne verlaufende Fälle einzustufen. Aus Tabelle 3 geht hervor, daß davon 11 Fälle einem Akinese-

Tab. 2. Klinische Subtypen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (n = 196).

	ART-Typ	AR-Typ	T-Typ
Häufigkeit	42 % (84 F.)	33 % (64 F.)	24 % (48 F.)
Mittl. Alter	66 a	68 a	69 a
Mittl. „Disability“ (0-4)	1,6 ± 1,1	1,7 ± 1,0	1,0 ± 0,8

Tab. 3. Maligner Verlauf beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (n = 196).

Häufigkeit	10,2 % (20 F.)
Mittl. Alter	63 (± 1,3) a
Mittl. KRKH-Dauer	5,4 (± 1,2) a
Klin. Manifestationstyp	
- AR-Typ	55 % (11 F.)
- ART-Typ	45 % (9 F.)
Demenz	25 % (5 F.)

Rigor-Typ entsprachen, während 9 Patienten einem Äquivalenztyp zugehörten und tremordominante Patienten in dieser Gruppe nicht zu finden waren. Auffallend war weiter, daß in einem Viertel der Parkinson-Patienten mit malignem Verlauf zusätzlich ein ausgeprägter dementieller Abbau vorhanden war, während dies nur in 8% der Fälle des Gesamtkollektivs (siehe unten) der Fall war. Das Durchschnittsalter der Patienten mit malignem Verlauf bzw. das Alter bei Krankheitsbeginn war nicht signifikant von den entsprechenden Daten im Gesamtkollektiv verschieden. Unsere Ergebnisse unterstreichen damit neuerlich die relativ günstigere Prognose tremordominanter Parkinson-Fälle auf die vor allem im Vergleich mit akinetisch-rigiden Patienten wiederholt hingewiesen wurde (9 13, 20).

Unterschiede in den Effekten der chronischen L-Dopa-Substitution

In einer retrospektiven Untersuchung von 112 eigenen Parkinson-Patienten, die chronisch mit L-Dopa behandelt worden waren, bestanden in 34 Fällen L-Dopa-induzierte Dyskinesien (30%). In der Gruppe der Patienten, die während der Langzeit-L-Dopa-Therapie keine Dyskinesien entwickelt hatten, war die mittlere Therapiedauer deutlich kürzer ($3,7 \pm 1,97$ Jahre) als in der Gruppe der 34 Patienten mit Dyskinesien ($5,32 \pm 2,7$ Jahre). Außerdem fand sich eine Häufigkeitsverteilung des Äquivalenztyps bzw. Tremordominanz-Typs eines Parkinson-Syndroms, die derjenigen im oben geschilderten Kollektiv von 196 Patienten weitgehend ähnlich war (Tab. 4).

Wurden nur jene 23 Patienten ohne Dopa-Dyskinesien, die eine gleich lange Behandlungsdauer wie Patienten mit Dopa-Dyskinesien aufwiesen, gesondert analysiert, so ergab sich ein ähnliches Bild, jedoch war der Akinese-Rigor-Typ eines Parkinson-Syndroms weniger häufig zu finden als im Referenzkollektiv (Tab. 2). Demgegenüber fand sich aber bei den Patienten mit L-Dopa-Dyskinesien, insbesondere bei jenen Patienten mit stark ausgeprägten Unruhebewegungen deutlich häufiger ein akinetisch-rigider Manifestationstyp als in der Gruppe ohne Dopa-Dyskinesien. Der Tremordominanz-Typ war dagegen in der Gruppe mit L-Dopa-induzierten unwillkürlichen Bewegungsabläufen auffallend selten anzutreffen (Tab. 4).

Diese Befunde weisen auf eine besondere Prädisposition von akinetisch-rigiden Parkinson-Patienten zur Entwick-

lung von L-Dopa-induzierten Bewegungsstörungen hin, während umgekehrt ein Tremor-Dominanz-Typ eine gegenteilige Tendenz aufweist. Im Ansprechen auf die chronische L-Dopa-Behandlung und der Häufigkeit der Entwicklung von L-Dopa-induzierten Unruhebewegungen könnte somit der Ausdruck für eine Verschiedenheit in Art und Ausmaß der pathologisch-biochemischen Substratschädigung bei den Subtypen des Parkinson-Syndroms gesehen werden. Eine klinisch-pathologische bzw. klinisch-neurobiochemische Korrelationsstudie, die diesen Aspekt in Betracht zieht, wäre dringend zu wünschen.

Klinische Subtypen der Parkinson-Krankheit und psychodiagnostischer Befund

In einer in den letzten Jahren ständig wachsenden Anzahl von Publikationen über psychische Veränderungen beim Parkinson-Syndrom (Übersicht bei *Mayeux* [15]) findet sich übereinstimmend die Auffassung, daß sowohl depressive Verstimmung wie dementieller Abbau Teil der Erkrankung sind. Allerdings zeigen die Angaben über die Häufigkeit dieser psychischen Veränderungen bei der Parkinson-Krankheit eine beträchtliche Schwankungsbreite. Ein dementieller Abbau etwa findet sich in verschiedenen Untersuchungsserien von Parkinson-Patienten in einer Häufigkeit, die zwischen 10 und 81% der Fälle variiert (2). Einer der möglichen Gründe für diese Divergenzen der Literaturangaben zur Inzidenz von Depression und Demenz beim Parkinson-Syndrom liegt in der mangelnden Differenzierung zwischen den verschiedenen Manifestationstypen der Erkrankung. So zeigte sich bei einer Untersuchung von 155 Patienten aus dem oben genannten Gesamtkollektiv unserer Klinik, daß 50 Fälle (32%) Zeichen eines dementiellen Abbaus aufwiesen, jedoch nur 13 davon in ausge-

Tab. 5. Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (n = 155).

	Keine Demenz	Schwere Demenz
Häufigkeit	68 % (105 F.)	8 % (13 F.)
Mittl. Alter	61,0 a	74,0 a
Mittl. KRKH.-Dauer	6,0 a	4,4 a
Klin. Manifestationstyp		
- AR1-Typ	54 % (57 F.)	54 % (7 F.)
- AR-Typ	19 % (20 F.)	46 % (6 F.)
- T-Typ	27 % (20 F.)	-

Tab. 4. Klinischer Manifestationstyp von L-Dopa behandelten Parkinson-Patienten mit und ohne Dopa-Dyskinesien.

	OHNE DYSK. GESAMT (N=78)	OHNE DYSK. VERGL. DOPA - DAUER (N=23)	MIT DYSK. GESAMT (N=34)	MIT DYSK. SCHWER (N=20)
R A T (Äquivalenztyp)	36 F. - 46,2%	11 F. - 47,8%	19 F. - 55,9%	6 F. - 30%
R A (Rigor-Akinese-Typ)	21 F. - 26,9%	4 F. - 17,4%	14 F. - 41,2%	14 F. - 70%
T (Tremordominanztyp)	21 F. - 26,9%	8 F. - 34,7%	1 F. - 2,9%	

prägter Form (8%). Unter diesen ausgeprägt dementiell abgebauten Patienten fand sich eine, verglichen mit dem Gesamtkollektiv (Tab. 2) deutliche Überrepräsentation des akinetisch-rigiden Parkinson-Typs, während tremordominante Patienten nicht zu finden waren. Umgekehrt fanden sich in der Gruppe der nichtdementiellen Patienten deutlich weniger häufig Kranke des Akinese-Rigor-Typs als im Gesamtkollektiv (Tab. 5). In einer detaillierten klinischen und psychometrischen Untersuchung von 44 Patienten zeigte sich zudem, daß der Grad der Akinese positiv mit visuo-motorischen Störungen im psychometrischen Test verbunden war (21).

Ähnliche Beziehungen von kognitiven Störungen zum Ausmaß von Akinese oder auch Rigidität sind schon früher beobachtet worden (12, 15, 17), ebenso wie eine Korrelation zwischen akinetisch-rigidem Parkinson-Syndrom und dementiellem Abbau (11).

Eine Korrelation zwischen depressiven Symptomen bei der Parkinsonschen Erkrankung und Akinese und Rigor war ebenfalls bei der Untersuchung des oben zitierten Kollektivs von 196 Parkinson-Patienten aufgefallen, wobei unter den 124 diesbezüglich untersuchten Fällen rund ein Drittel depressive Symptome aufgewiesen hatten, die in insgesamt 6% der Kranken an Hand der Zung-Skala als schwer ausgeprägt einzustufen gewesen waren (8). In der erwähnten detaillierten psychometrischen Untersuchung von 44 Fällen (21) war insbesondere eine Korrelation zwischen Rigiditätscore und Depressionsgrad in der Zung-Skala auffällig. Umgekehrt fanden sich in den eigenen Untersuchungen unter schwer depressiven Parkinson-Kranken keine tremordominanten Fälle (8).

Die Beziehung zwischen Parkinsonscher Erkrankung und essentiellen Tremor

Die Abgrenzung eines tremordominanten Parkinson-Syndroms als klinisch distinkte Form der Parkinsonschen Erkrankung hat auch der Frage nach einer pathophysiologischen oder genetischen Beziehung zwischen dem Parkinson-Syndrom und dem essentiellen Tremor neue Aktualität verliehen. Insbesondere *Barbeau* und *Pourcher* wiesen 1982 auf eine vermehrte Inzidenz von Fällen eines essentiellen Tremors unter Familienangehörigen von tremordominanten Parkinson-Patienten hin und interpretierten dies als einen Hinweis auf eine gemeinsame genetische Prädisposition zu essentiellen Tremor und Parkinsonscher Erkrankung. Andere Untersucher jedoch fanden keine größere Häufigkeit von Parkinson-Syndrom in Familien mit essentiellen Tremor und postulierten, daß beide Krankheiten voneinander unabhängig seien und lediglich mit Zufallswahrscheinlichkeit zusammen auftreten (14). In der jüngsten Untersuchung zu diesem Thema dagegen fanden *Geraghty* et al. (5), daß die Prävalenz der Parkinsonschen Erkrankung in einer Gruppe von 130 Patienten mit essentiellen Tremor 24mal größer war als erwartet. Bei den Patienten dieser Untersuchung, die sowohl einen essentiellen Tremor wie ein Parkinson-Syndrom aufwiesen, war ersterer im Mittel 13 Jahre vor Beginn der Parkinson-Symptome manifest geworden, und die dann sich entwickelnde Parkinsonsche Erkrankung war mit geringeren Graden von Akinese und Gangstörungen verbunden als bei einem Vergleichskollektiv mit „klassischem“ idiopathischem Parkinson-Syndrom. Elektrophysiologische Tremoruntersuchungen von Parkinson-Patienten haben außerdem wiederholt gezeigt, daß neben dem klassischen Ruhetremor

nicht selten auch ein Haltungstremor vom Typ des essentiellen Tremors nachweisbar ist.

Eine weitere Aufklärung der möglichen Beziehung zwischen diesen beiden extrapyramidalen Erkrankungsformen ist jedenfalls erforderlich, und die Abgrenzung eines tremordominanten Typs der Parkinsonschen Erkrankung erscheint auch in diesem Zusammenhang sinnvoll.

Schlußfolgerungen

Einer Unterteilung der Parkinsonschen Erkrankung in die Subtypen Äquivalenztyp (ART-Typ), Akinese-Rigor-Typ (AR-Typ) sowie Tremordominanz-Typ (T-Typ) nach klinischen Kriterien besitzt nicht nur einen rein deskriptiven Wert. Die verschiedenen klinischen Untergruppen haben eine unterschiedliche Häufigkeit in der Assoziation mit fakultativen Symptomen wie kognitiven Störungen und Demenz, Depression, aber auch vegetativen Symptomen wie orthostatischer Kreislaufdysregulation (19). Sie zeigen außerdem Unterschiede in der Krankheitsprogredienz, was besonders zwischen dem Akinese-Rigor-Typ und dem Tremor-Dominanz-Typ der Fall ist, wobei letzterem nach übereinstimmenden Untersuchungen in der Literatur eine günstigere Prognose zukommt. Ebenso bestehen Unterschiede im Ansprechen auf die L-Dopa-Therapie nicht nur darin, daß gewisse tremordominante Fälle nur mangelhaft reagieren, sondern auch darin, daß L-Dopa-induzierte Dyskinesien während der Langzeitbehandlung bevorzugt akinetisch-rigide Fälle betreffen. Die Frage, ob den erwähnten Subtypen der idiopathischen Parkinsonschen Erkrankung Unterschiede im pathomorphologischen bzw. neurobiochemischen Substrat zugrunde liegen, ist vorerst ungeklärt. Sie kann nur durch klinisch-pathologische Korrelationsstudien gelöst werden. Um solche Studien zu ermöglichen, bleibt es vom klinischen Standpunkt aus wünschenswert, die beschriebenen Subtypen der Parkinsonschen Erkrankung zu unterscheiden.

Literatur

- (1) Birkmayer, W., Neumayer, E., Ambrosi, L., Riederer, P.: Longevity in Parkinson's Disease treated with L-dopa. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1, 15 (1974).
- (2) Brown, R. D., Marsden, C. D.: How Common is Dementia in Parkinson's Disease? *Lancet* 2, 1262 (1984).
- (3) Charcot, J. M.: On Paralysis Agitans. In: *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. P. 129. The New Sydenham Society, London 1877.
- (4) Forster, E.: Paralysis Agitans, II. Klinischer Teil. In: *Handbuch der Neurologie*, III. Bd. Hrsg. Lewandowsky, p. 933. Springer, Berlin 1912.
- (5) Geraghty, J. J., Jankovic, J., Zetuskay, J.: Association between Essential Tremor and Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 17, 329 (1985).
- (6) Gerstenbrand, F., Poewe, W., Ransmayr, R.: The clinical spectrum of Parkinson's disease. In: *Cerebral Pathology in Old Age*. Eds. A. Cecchini, G. Nappi, A. Arrigo, p. 31. EMIRAS edizioni, Pavia 1982.
- (7) Gerstenbrand, F., Poewe, W., Klingler, D.: Therapeutic efficacy of Beta-adrenergic blocking agents in Parkinsonian Tremor. In: *Current Concepts of Parkinson Disease and Related Disorders. A Symposium by the Extrapyramidal Research Group of the World Federation of Neurology*, September 23, 1981, Japan. Ed. M. D. Yahr, p. 112. Excerpta Medica, Princeton 1983.
- (8) Gerstenbrand, F., Poewe, W.: Classification of Parkinson's disease. In: *Parkinson's disease*. Ed. G. Stern. Chapman and Hall, London 1986 (in press).
- (9) Hoehn, M. M., Yahr, M. D.: Parkinsonism: Onset, Progression and Mortality. *Neurology* 17, 427 (1967).
- (10) Lewy, F. H.: *Zur Lehre vom Tonus und der Bewegung*. Springer, Berlin 1923.
- (11) Liebermann, A., Dztatolowski, M., Kupersmith, M., Serby, M., Goodgold, A., Korein, J., Goldstein, M.: Dementia in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 6, 355 (1979).
- (12) Marttila, R. J., Rinne, U. K.: Dementia in Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scand.* 54, 431 (1976).
- (13) Marttila, R. J., Rinne, U. K.: Disability and Progression in Parkinson's Disease. *Acta Neurol. Scand.* 56, 169 (1977).
- (14) Marttila, R. J., Rautakorpi, I., Rinne, U. K.: The relation of essential tremor to Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 47, 734 (1984).
- (15) Mayeux, R.: Depression and Dementia in Parkinson's disease. In: *Movement disorders*. Eds. C. D. Marsden, S. Fahn, p. 75. Butterworth Scientific, London 1982.
- (16) Mjones, H.: Paralysis Agitans. A Clinical and Genetic Study. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 54 (Suppl. 1), 1 (1949).

Wiener Medizinische Wochenschrift



Österreichische Zeitschrift für ärztliche Fortbildung

Redaktion: Prof. Dr. G. Hitzenberger und Prof. Dr. H. Sterz

Verlag Brüder Hollinek · Wien

Themenheft

Parkinson- Krankheit

Inhalt

Wird erfaßt in „Current Contents“, „MEDLARS (Index Medicus)“, „EMBASE (Excerpta Medica)“, „Biosis Previews“ und „Referatenzeitschrift der Akademie der Wissenschaften der UdSSR“

<i>W. Birkmayer</i> : Das klinische Bild der Parkinson-Krankheit	381
<i>W. Poewe</i> und <i>F. Gerstenbrand</i> : Klinische Subtypen der Parkinson-Krankheit	384
<i>H. Lechner</i> und <i>G. Bertha</i> : Parkinsonismus mit hohem vaskulärem Risiko – Lechner-Ott-Syndrom	387
<i>G. Schnaberth</i> : Depression und Parkinson-Syndrom	391
<i>G. Ransmayr</i> : Neuropsychologische Veränderungen beim Parkinson-Syndrom	393
<i>W. Danielczyk</i> : Psychische Veränderungen bei Morbus Parkinson	396
<i>D. Klingler</i> und <i>Hannelore Trägner</i> : Soziale Probleme und Rehabilitation des Parkinson-Kranken	399
<i>T. Brücke</i> und <i>P. Riederer</i> : Neurobiologische und pharmakologische Untersuchungen zur Pathogenese der Parkinson-Krankheit	401
<i>W. Birkmayer</i> : Therapeutische Strategie und Taktik	408

Editorial

<i>E.-H. Graul</i> : Wie gefährlich ist die NMR-Tomographie	411
---	-----

Medequip : Neuigkeiten von der Analytika, München, 3. bis 6. Juni 1986	413
---	-----

Notizen	416
---------------	-----

Supplement Nr. 98

<i>J. Knoll</i> : Medikamentöse Strategie zur Verbesserung der Lebensqualität in der Seneszenz (als Mittelhefter)	
---	--

Der medizinische Notfall: Ausrüstung für die Notfallmedizin (als Beilage)

Contents

<i>W. Birkmayer</i> : The Clinical Pattern of Parkinson's Disease	381
<i>W. Poewe</i> and <i>F. Gerstenbrand</i> : Clinical Subtypes in Parkinson's Disease	384
<i>H. Lechner</i> and <i>G. Bertha</i> : Parkinsonism with High Vascular Risk – Lechner-Ott-Syndrom	387
<i>G. Schnaberth</i> : Depression and Parkinson's Syndrome	391
<i>G. Ransmayr</i> : Neuropsychologic Changes in Parkinson's Disease	393
<i>W. Danielczyk</i> : Psychic Changes in Morbus Parkinson	396
<i>D. Klingler</i> and <i>Hannelore Trägner</i> : Social Problems and Rehabilitation of Parkinson Patients	399
<i>T. Brücke</i> and <i>P. Riederer</i> : Neurobiological and Pharmacological Examinations on the Pathogenesis of Parkinson's Disease	401
<i>W. Birkmayer</i> : Therapeutical Strategy and Tactic	408
Editorial	411

Supplement No. 98

J. Knoll: A Strategy to Improve the Quality of Life in the Aged Elderly

1986

Heft 15/16 / Jahrgang 136