

Subtypen der Parkinson-Erkrankung

Modernen Ansätzen zur Subtypisierung des Parkinson-Syndroms liegt unter anderem die Hoffnung zugrunde, durch intensivere klinische Phänotypisierung, durch Biomarker oder Omics-Befunde, Gruppen von Patienten zu identifizieren, die spezifischen Therapien zugänglich sind. Das Ziel dieser Ansätze ist eine optimierte und individualisierte Therapie. Der folgende Beitrag präsentiert den Stand der bisherigen Bemühungen um eine Subgruppenbildung bei der Parkinson-Erkrankung.



Olaf Eberhardt

von **Olaf Eberhardt**

Unabhängig von der Ursachenvielfalt sporadischer und hereditärer hypokinetisch-rigider Syndrome (Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasales Syndrom, Lewy-Körperchen-Demenz, andere neurodegenerative Erkrankungen, genetische Parkinson-Syndrome u.a.) stellt die Parkinson-Erkrankung an sich ein phänotypisch heterogenes Spektrum dar, auch in autoptisch validierten Kohorten. Dabei gelingt eine korrekte diagnostische Zuordnung zu einem der Parkinson-Syndrome zu Lebzeiten nur mit etwa 80 Prozent Genauigkeit.

Phänotypisierung nach welchen Grundlagen?

Während einige Studien einen sexuellen Dimorphismus der Parkinson-Erkrankung behaupten (1) und Frauen in manchen Studien zum Beispiel mehr Ruhetremor, Dyskinesien, Depression oder Schmerzen aufwiesen, wurden doch wenige dieser Befunde ausreichend stabil reproduziert, um als verlässliche Grundlage einer Gendermedizin bei Parkinson dienen zu können.

Ähnliches gilt für die Symptomprägung durch die Händigkeit der Patienten. Zwar korrespondiert die Händigkeit häufiger mit einer motorischen Symptombetonung ipsilateral (z.B. 60% Rechtsdominanz bei Rechtshändern) (2) und wurden in einigen Studien mehr kognitive Störungen bei linksbetonten Parkinson-Symptomen nachgewiesen, aber die motorische Seitbetonung war in der Mehrzahl der Studien nicht konsistent mit anderen Symptomen assoziiert.

Die klassischen Motorsubtypen

In der klassischen Einteilung der Motorsubtypen wird einem Tremorsubtyp entweder ein Nichttremorsubtyp, ein akinetisch-rigider Subtyp oder ein Subtyp mit posturaler Instabilität und Gangstörung (PIGD) – jeweils mit oder ohne einen intermediären Mischtyp (Äquivalenztyp) – gegenübergestellt, ohne dass die Definitionen

der Nichttremorsubtypen deckungsgleich wären. Dabei stellt der Ruhetremor als Folge einer Funktionsänderung striato-thalamo-kortikaler und cerebello-thalamo-kortikaler Schleifen und zusätzlich serotonerger Einflüsse nicht einfach ein additives Symptom dar. Vielmehr präsentiert sich der jeweilige Nichttremorsubtyp, insbesondere in Form der PIGD, vielfach als derjenige mit stärkerer Symptomenausprägung und grösserer Symptomenvielfalt (belegt für UPDRS-III-Wert [Unified Parkinson Disease Rating Scale], Dyskinesien, Stürze, Anosmie, Demenz, Depression und autonome Symptome) und in einigen, aber nicht allen Studien auch mit stärkerer Symptomprogression*. Diese Charakterisierung der Nichttremorsubtypen als Formen einer ausgedehnteren Pathologie widerspiegelt sich auch in einem deutlicheren dopaminergen Zellverlust in der S. nigra und dem Locus coeruleus, einer stärkeren Dopamintransporter-Reduktion, einer stärkeren Minderung des striatalen Metabolismus, einer höheren Zahl kortikaler Lewy-Körperchen, einer stärkeren kortikalen Atrophie, mehr polytopen Diffusivitätsänderungen und deutlicheren Veränderungen von Tau und Amyloid-beta (1–42) im Liquor*.

Es lassen sich ferner Argumente für die Abgrenzung eines rein tremorgeprägten Parkinson-Syndroms (Benign Tremulous Parkinsonism) mit allerdings variabler Histopathologie beziehungsweise eines charakteristischen Subtyps nach tiefer Hirnstimulation mit Betonung axialer und nicht dopaminergere Symptome anführen.

Problematisch ist die mangelnde Standardisierung der Kriterien, die der Zuordnung zu den klassischen Motorsubtypen zugrunde gelegt wurden. In einer neuen Studie ergaben sich bei Anwendung von drei verschiedenen Typisierungsalgorithmen dramatisch unterschiedliche Anteile der verschiedenen Subtypen, nämlich für den Tremorsubtyp zwischen 7 und 57 Prozent und für den PIGD-Subtyp zwischen 33 und 70 Prozent (3). Dies spricht zwar nicht gegen das Konzept der

* Einzelnachweise beim Verfasser

klassischen Motorsubtypen, aber sicher gegen die Vergleichbarkeit von Studien mit unterschiedlicher Methodik. Bemerkenswert ist ausserdem die Volatilität der Motorphänotypen. Insbesondere der Tremorphänotyp erweist sich in longitudinalen Studien als Schwundform. Während im kurzfristigen Verlauf über ein Jahr durchaus auch Wechsel aus der PIGD-Gruppe in die Tremorgruppe beobachtet wurden (4), schrumpfte in einer Studie mit bis zu 8-jähriger Beobachtungszeit der Anteil mit Tremorsubtyp zugunsten des PIGD-Subtyps um 57 Prozent und blieb der Motorsubtyp insgesamt nur bei 25 bis 40 Prozent der Patienten im Beobachtungszeitraum konstant (5). Studien mit etwas geringeren Konversionsraten lag zum Teil nur die Beurteilung von Symptomen der oberen Extremitäten zugrunde. Der PIGD-Phänotyp erscheint folglich vorrangig als ein von Alter und Komorbidität bestimmter Progressionsmarker, weniger als ein eigenständiger Subtyp (6).

Neue Phänotypen in clusterbasierten Analysen

Eine eingehendere Charakterisierung von rund 20 Parkinson-Kohorten* mittels hypothesenfreier Faktorenanalyse beziehungsweise clusterbasierter Analyse ergab zwischen 1990 und 2017 weitere Phänotypendefinitionen, die sich jedoch in der Zahl der analysierten Patienten (n = 44–1510), der inkludierten Parkinson-Stadien, dem Studientyp (nur z.T. longitudinal, selten prospektiv oder autoptisch konfirmiert), der Zahl untersuchter Symptome, der statistischen Analyse und der Zahl der resultierenden Subtypen (2–5) erheblich unterscheiden. Sucht man nach verbindenden Kriterien dieser neuen Subtypendefinitionen, lassen sich Alter (zu Beginn bzw. zum Analysezeitpunkt), nicht motorische Symptome und die Erkrankungsschwere beziehungsweise Erkrankungsprogression als drei entscheidende phänotypische Achsen herausarbeiten. Diese drei Items sind dabei nicht notwendigerweise voneinander unabhängig.

Das Alter als Einflussfaktor

Das Alter zu Beginn, wie auch Alterseffekte im Verlauf, prägen den Phänotyp deutlich mit. Patienten mit niedrigerem Erkrankungsalter zeigen eine besser erhaltene dopaminerge Innervation im Caudatum, mehr Motorfluktuationen, Dyskinesien und fokale Dystonien, aber eine zumindest in der ersten Dekade langsamere Progression und erst spät im Verlauf Demenz und Stürze. Umgekehrt sind ältere Patienten auf der UPDRS-III-Skala oft motorisch stärker betroffen und weisen mehr axiale, dyskognitive und autonome Symptome auf.

Die pathologisch konfirmierten Studien von Kempster et al. 2007/2010 (7, 8) belegten eine recht einheitliche Manifestation von Meilensteinen der Parkinson-Erkrankung wie Halluzinationen, häufigen Stürzen, Demenz und Heimeinweisung oberhalb eines Alters von 70 Jahren. Diese Meilensteine prägten daher unabhängig von der Dauer des Krankheitsvorlaufs beziehungsweise dem Alter zu Erkrankungsbeginn ein relativ stereotypes Endstadium der Erkrankung in den letzten 5 bis 6 Lebensjahren. Ähnliche Alterseffekte wurden in anderen Kohorten auch nach tiefer Hirnstimulation oder nur mit Blick auf die Demenz berichtet. Das Alter beschleunigt offensichtlich den Krankheitsprozess, bezogen auf motorische und nicht motorische (nicht dopaminerge)

Symptome. Es wurde daher eine Interaktion des topografischen Gradienten des Neuronenverlustes bei der Parkinson-Erkrankung und eines altersbezogenen Gradienten des Zellverlustes angenommen, die sich überadditiv überlagern (9).

Nicht motorische Symptome

Zusätzlich wurden weitere Subtypen auch innerhalb der nicht motorischen, insbesondere der dyskognitiven und autonomen Symptomenkomplexe vorgeschlagen. Nicht motorische Symptome können bekanntlich den motorischen Manifestationen um Jahre vorausgehen. Dabei können gemäss Sauerbier et al. 2016 (10) je nach Störungstopik unter anderem Schlafprobleme oder autonome Symptome (Hirnstammphänotyp: Transmitterstörung Noradrenalin, Serotonin, Orexin?), Depression, Fatigue oder Schmerzen (limbischer Phänotyp: Transmitterstörung Serotonin, Opioide?) oder kognitive Symptome beziehungsweise Apathie (kortikaler Phänotyp: Transmitterstörung Dopamin, Acetylcholin?) im Vordergrund stehen. Allerdings sind Überlappungen dieser Phänotypen häufig, und Typenwechsel kommen im Verlauf vor. Es ist daher noch offen, ob diese Phänotypen eine stabilere Subgruppierung von Parkinson-Patienten als die Motorsubtypen erlauben, wie manchmal behauptet wird.

Eine differenzielle Beteiligung der verschiedenen Basalganglienschleifen (motorisch, assoziativ, limbisch) im Krankheitsprozess dürfte die Ausprägung der kognitiv-affektiven Symptome mitbeeinflussen. Eine geläufige Hypothese stellt ausserdem, vereinfacht dargestellt, den anterioren kognitiven Störungen von zum Beispiel Aufmerksamkeit, Exekutive und Arbeitsgedächtnis (Transmitterstörung Dopamin/Noradrenalin u.a.) mit geringer Progredienz und partieller Besserung unter dopaminergem Therapie einen Cluster progredienter, nicht dopaminerg responsiver Symptome im Bereich von Lernen/Gedächtnis, räumlichen Fähigkeiten und semantischer Flüssigkeit (Transmitterstörung Acetylcholin u.a.) gegenüber. Insbesondere für die Demenz bei der Parkinson-Erkrankung wurde der synergistische Beitrag anderer Pathologien, belegt durch Marker wie Amyloid-beta (1–42) und ApoE, auf Symptomausprägung und Progression belegt. Immerhin 30 bis 50 Prozent der Parkinson-Demenzen erfüllen auch pathohistologische Alzheimer-Kriterien, und die Patienten mit Alzheimer-Pathologie sind im Allgemeinen älter und zeigen schlechtere kognitive Leistungen, eine raschere Progredienz und mehr (frontale) Atrophie (11).

Phänotyp: vaskuläre Pathologie und genetische Faktoren

In einigen Studien wurde nahegelegt, dass bildgebende Marklagerläsionen (Leukoaraiose) mit der Schwere der Parkinson-Erkrankung korrelieren. Ausserdem wurden beim PIGD-Subtyp in der Mehrzahl der Studien mehr Marklagerläsionen und bei kognitiven Störungen im Rahmen des Parkinson-Syndroms zumindest in einzelnen Studien mehr Marklagerläsionen beobachtet. Die Abgrenzung eines vaskulären Parkinson-Syndroms kann klinisch wie bildgebend anspruchsvoll sein. Trotzdem dürften vaskuläre Veränderungen nur bei einer Minderheit von Patienten (<10%) eine phänotypprägende Rolle spielen.

Interessanterweise wurde eine deutliche Variabilität der Phänotypen (insbesondere für den Faktor Kognition) auch bei Parkin-, PINK- oder SNCA-Mutationen beobachtet, sodass in diesen Fällen ebenfalls eine variable Ausbreitung der Pathologie und/oder Kofaktoren wirksam sein dürften.

Eine Reihe genetischer Einflussfaktoren kann auch bei sporadisch erscheinenden Parkinson-Syndromen eine Rolle spielen*.

LRRK2-Mutationen werden sporadisch bei 1 bis 2 Prozent der Parkinson-Patienten beobachtet und zeigen eine reduzierte Penetranz von 30 bis 75 Prozent. Patienten mit LRRK2-Mutation zeigen im Mittel mehr PIGD-beziehungswise Beinsymptome und mutationsabhängig mehr Wirkfluktuationen oder auch einen niedrigeren UPDRS-III-Wert im Vergleich zu Kontrollen. Die Tremorausprägung scheint variabel zu sein.

Varianten im Glucocerebrosidase-Gen mit einer Penetranz von nur 30 Prozent wurden in Deutschland bei 3 bis 7 Prozent der Patienten nachgewiesen und weisen einen im Mittel früheren Erkrankungsbeginn und in der Mehrzahl der Studien einen schwereren Verlauf mit mehr Halluzinationen und Demenz auf.

Eine intermediäre Repeat-Zahl von 20 bis über 30 Repeats im C9orf72-Gen wurde bei 1,5 Prozent der Parkinson-Patienten als Risikofaktor beschrieben, mit fehlendem Ruhetremor, oft symmetrischer Ausprägung und fakultativer Läsion des ersten oder zweiten Motoneurons.

Weitere seltene Genvarianten können wahrscheinlich zusätzlich den Phänotyp beeinflussen, müssen aber in ihrer Relevanz noch bestätigt werden. So wurde ein α -Synuclein-naher SNP mit einem Tremorphänotyp und langsamer Progression in Verbindung gebracht. Tau-SNP scheinen das Alter zu Beginn und die Krankheitsprogression zu beeinflussen. Der H1-Haplotyp des Tau-Gens scheint mit einem Nichttremorphänotyp, Halluzinationen und Demenz assoziiert zu sein. Eine Variante des Dopaminrezeptors DRD3 scheint das Erkrankungsalter beim Parkinson-Syndrom zu senken.

Von therapeutischer Seite erscheint bemerkenswert, dass ein D2-Rezeptor-Polymorphismus das Ansprechen auf Rasagilin beziehungsweise ein α -Synuclein-Poly-

morphismus die Wirksamkeit einer tiefen Hirnstimulation mitbestimmen könnte (12).

Zusammenfassung

Als Fazit können wir festhalten, dass den klassischen Motorsubtypen bisher allgemein akzeptierte Diagnosekriterien und Biomarker fehlen. Der Tremorsubtyp ist klinisch und biologisch als «eingegrenzter» Phänotyp erkennbar, bleibt aber in seinem prognostischen Wert umstritten. Die Motorsubtypen sind im Zeitverlauf oft instabil, mit einer Prävalenzabnahme insbesondere des Tremorsubtyps. Uns erscheint der PIGD-Subtyp vorrangig als Progressionsmarker wichtig, der den Eintritt in eine therapeutisch schlechter beeinflussbare Krankheitsphase anzeigt. Das Patientenalter, nicht motorische Symptome und die Erkrankungsschwere beziehungsweise -progression bieten drei wichtige zusätzliche Achsen zur Stratifizierung von Patienten. Insbesondere die Demenzausprägung wird durch additive Pathologien, zum Beispiel durch die Alzheimer-Pathologie und in geringerem Masse durch vaskuläre Pathologien mitbestimmt. Insgesamt dürften vaskuläre und genetische Faktoren (\approx 10%) nach bisherigem Stand zwar nur bei einer Minderheit eine subtypprägende Rolle spielen, doch lassen neue genetische und Omics-Befunde eine weiterreichende Charakterisierung von Patientengruppen erhoffen, denen auf diesem Wege möglicherweise eine stärker individualisierte und «massgeschneiderte» Therapie als bis anhin angeboten werden kann. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. Olaf Eberhardt

Klinik für Neurologie

(Chefarzt Prof. Dr. Helge Topka)

Klinikum Bogenhausen

Städtisches Klinikum München GmbH

Englschalkinger Strasse 77

D-81925 München

E-Mail: olaf.eberhardt@klinikum-muenchen.de

Literaturverzeichnis:

1. Farhadi F, Vosoughi K et al: Sexual dimorphism in Parkinson's disease: differences in clinical manifestations, quality of life and psychosocial functioning between males and females. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 329–338.
2. van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, de Jong BM: Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012; 27: 206–210.
3. von Coelln R, Shulman LM: Clinical subtypes and genetic heterogeneity: of lumping and splitting in Parkinson disease. *Curr Opin Neurol* 2016; 29: 727–734.
4. Simuni T, Caspell-Garcia C et al: How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 28: 62–67.
5. Alves G, Larsen JP et al: Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 1123–1130.
6. Kotagal V: Is PIGD a legitimate motor subtype in Parkinson disease? *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 473–477.
7. Kempster PA, Williams DR et al: Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007; 130: 2123–2118.
8. Kempster PA, O'Sullivan SS et al: Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010; 133: 1755–1762.
9. Levy G: The relationship of Parkinson disease with aging. *Arch Neurol* 2007; 64: 1242–1246.
10. Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR: Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 22 Suppl 1: S41–46.
11. Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α -synuclein, tau and amyloid- β pathologies. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 626–636.
12. Krüger R, Klucken J, et al: Classification of advanced stages of Parkinson's disease: translation into stratified treatments. *J Neural Transm (Vienna)* 2017, Mar 24. doi: 10.1007/s00702-017-1707-x.

Merkpunkte:

- Den klassischen Motorsubtypen fehlen bisher allgemein akzeptierte Diagnosekriterien und Biomarker.
- Der Tremorsubtyp ist klinisch und biologisch als «eingegrenzter» Phänotyp erkennbar, bleibt aber in seinem prognostischen Wert umstritten.
- Der PIGD-Subtyp scheint vorrangig als Progressionsmarker wichtig. Denn er zeigt den Eintritt in eine therapeutisch schlechter beeinflussbare Krankheitsphase an.
- Das Patientenalter, nicht motorische Symptome und die Erkrankungsschwere beziehungsweise -progression bieten drei wichtige zusätzliche Achsen zur Stratifizierung von Patienten.
- Insbesondere die Demenzausprägung wird durch additive Pathologien mitbestimmt.
- Neue genetische und Omics-Befunde lassen eine weiterreichende Charakterisierung und «massgeschneiderte» Therapie von Patientengruppen erhoffen.