

## Arbeitsbericht 2018 der Arbeitsgruppe Atypische Parkinson Syndrome der die DPG

Im Jahr 2018 hat die Arbeitsgruppe Atypische Parkinson Syndrome der die DPG folgende Projekte realisiert:

1. Ein **in personam Treffen** wurden anlässlich des des Kongresses der Dt. Gesellschaft für Neurologie (10.2018) in Berlin zum gegenseitigen Informationsaustausch und zur Planung gemeinsamer Aktivitäten durchgeführt.
2. Mit Unterstützung der DPG wurde ein Protokoll, Ethikantrag und Datensicherheitskonzept zu einer **nationalen Kohortenstudie für PSP Patienten (ProPSP)** erarbeitet. Eine Datenbank mit Webbasiertem Data-capture System wurde implementiert und mit der Unterstützung der Dt. PSP Gesellschaft finanziert. Nach mehreren Runden von Probeläufen ist die Datenbank mittlerweile einsatzfähig und wird aktiv genutzt. Die multizentrische Genehmigung des Ethikantrags an den kooperierenden Zentren wurde erfolgreich abgeschlossen. Der Kooperationsvertrag zur Regelung der Rechte an den erhobenen Daten wurde durch die Rechtsabteilungen der beteiligten N=24 Institutionen gebilligt und signiert. Die Rekrutierung hat an den Zentren im eCRF begonnen und die Digitalisierung vormals erhobener Papier-CRFs wurde mithilfe einer studentischen Hilfskraft durchgeführt. Aktuell wurden ca. 80 Datensätze eingegeben. Die Arbeit der ProPSP Kohorte wurde 2018 auf dem first international workshop on PSP and CBD in London, UK vorgestellt:  
<https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/can-clinical-trials-and-longitudinal-studies-crack-rare-tauopathies>
3. Mehrere Subprojekte der ProPSP Beobachtungsstudie wurden definiert:
  - a. Ocular Coherence Tomography (OCT) als objektiver Differentialdiagnose- und Progressions-Marker (Koordination: Pinkhardt)
  - b. Apparative und klinische Okulomotorik-Messung als objektiver Progressionsmarker (Koordination: Zwergal, Kassubek)
  - c. MRT: longitudinale prospektive Verlaufsuntersuchungen (Koordination Kassubek / Höglinger)
  - d. PSP-FTD Overlap: klinische Schnittstelle prospektiv charakterisieren (Koordination: Schneider, Höglinger)
  - e. Dysphagie: Screening Tool für klinisch relevante Dysphagie entwickeln und validieren (Koordination: Warnecke)
  - f. Tau-PET: Thilo van Eimeren / Höglinger monitorieren das intl. Feld und kommunizieren sobald verlässlicher molekularer Tau-Tracer verfügbar scheint
  - g. IPS-Zellen: von sporadischen, v.a. aber MAPT-mutierten PSP Patienten für funktionelle Analysen (Koordination: Hermann / Sigrid Schwarz)
  - h. Remote patient monitoring: e.g. remote MoCA vs. F2F MoCA (Rejko Krüger)
  - i. Brain Banking: muss implementiert werden (core protocol)
4. Mehrere **didaktische Arbeiten zur Weiterbildung** der allgemeinen Ärzteschaft über die atypischen Parkinson Syndrome wurden erstellt:
  - a. Thilo van Eimeren, Angelo Antonini, Daniela Berg, Nico Bohnen, Roberto Ceravolo, Alexander Drzezga, Günter U Höglinger, Makoto Higuchi, Stephane Lehericy, Simon Lewis, Oury Monchi, Peter Nestor, Matej Ondrus, Nicola Pavese, María Cecilia Peralta, Paola Piccini, José Ángel Pineda-Pardo, Irena Rektorová, María Rodríguez-Oroz, Axel Rominger, Klaus Seppi, A Jon Stoessl, Alessandro Tessitore, Stephane Thobois, Valtteri Kaasinen, Gregor Wenning, Hartwig R Siebner, Antonio P Strafella, James B Rowe<sup>28</sup> for the MDS Neuroimaging Study Group and the JPND Working Group ASAP-SynTau. Neuroimaging Biomarkers for Clinical Trials in Atypical

- Parkinsonian Disorders. Proposal for a Neuroimaging Biomarker Utility System. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. In Druck
- b. Dodel R, Koschel J, Lorenzl S, Levin J, van Eimeren T, Höglinger G. Dementia with Lewy bodies. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 Sep;86(S 01):S43-S47.
  - c. Höglinger GU, Respondek G, Kovacs GG. New classification of tauopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Nov;174(9):664-668.
  - d. Kovacs GG, Respondek G, van Eimeren T, Höller E, Levin J, Müller U, Schwarz S, Rösler TW, Schweyer K, Höglinger GU. Tauopathies: From molecule to therapy. *Nervenarzt*. 2018 Oct;89(10):1083-1094.
  - e. Schweyer K, Levin J, Höglinger GU. Current therapy studies in atypical Parkinson syndromes. *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*. 2018 Jul 11. doi: 10.1055/a-0586-3440. [IF 0,8]
  - f. Respondek G, Levin J, Höglinger GU. Progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: clinicopathological concepts and therapeutic challenges. *Curr Opin Neurol*. 2018 Aug;31(4):448-454.
  - g. Höglinger GU. Is it useful to classify Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration as different disorders. *NO. Movement Disorders Clinical Practice*, 2018 Mar 6;5(2):141-144.
  - h. Walsh RR, Krismer F, Galpern WR, Wenning GK, Low PA, Halliday G, Koroshetz WJ, Holton J, Quinn NP, Rascol O, Shaw LM, Eidelberg D, Bower P, Cummings JL, Ablner V, Biedenharn J, Bitan G, Brooks DJ, Brundin P, Fernandez H, Fortier P, Freeman R, Gasser T, Hewitt A, Höglinger GU, Huentelman MJ, Jensen PH, Jeromin A, Kang UJ, Kaufmann H, Kellerman L, Khurana V, Klockgether T, Kim WS, Langer C, LeWitt P, Masliah E, Meissner W, Melki R, Ostrowitzki S, Piantadosi S, Poewe W, Robertson D, Roemer C, Schenk D, Schlossmacher M, Schmahmann JD, Seppi K, Shih L, Siderowf A, Stebbins GT, Stefanova N, Tsuji S, Sutton S, Zhang J. Recommendations of the Global Multiple System Atrophy Research Roadmap Meeting. *Neurology*. 2018 Jan 9;90(2):74-82. [IF: 8.3].
5. Die **phänotypische Beschreibung der PSP** wurde detailliert weiter bearbeitet:
    - a. Schweyer K, Busche MA, Hammes J, Zwergal A, Buhmann C, van Eimeren T, Höglinger GU. Eyes up: Ocular motor apraxia as essential differential diagnosis to supranuclear gaze palsy. *Neurology*. 2018 Mar 6;90:482-485. [IF: 8.3]
    - b. Brittain C, McCarthy A, Irizarry MC, McDermott D, Biglan K, Höglinger GU, Lorenzl S, Del Ser T, Boxer AL; AL-108-231 Study Group; PROSPERA investigators; 4RNTI-1 authors; Tau Restoration on PSP (TAUROS) Investigators. Severity dependent distribution of impairments in PSP and CBS: Interactive visualizations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Sep 4. pii: S1353-8020(18)30384-5.
  6. Im März 2016 ist in München ein internationales Konsensus-Meeting **zur Revision der Diagnostischen Kriterien der PSP** durchgeführt worden. Die Mitglieder der DPG AG Atypische Parkinson Syndrome waren zahlreich vertreten (Höglinger GU, Gesine Respondek, Brit Mollenhauer, Ulrich Müller, Thomas Arzberger, Armin Giese, Jan Kassubek, Peter Nestor, Wolfgang H Oertel, Thilo van Eimeren). Eine Validierung der neuen Kriterien wurde 2018 publiziert:
    - a. Gazzina S Respondek G, Compta Y, Allinson KSJ, Spillantini MG, Molina-Porcel L, Guasp-Verdaguer M, Moftakhar S, Reich SG, Hall D, Litvan I, Höglinger GU, Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group, Rowe

JB. Neuropathological validation of the MDS-PSP criteria with PSP and other frontotemporal lobar degeneration.

<https://www.biorxiv.org/content/early/2019/01/15/520510> .

7. Die Gruppe hat eine **Investigator-initiierte Studie** unter dem Namen **PRMOESA** aufgelegt. Die Studie dient der Untersuchung der Effizienz von EGCG den Krankheitsverlauf bei MSA zu verzögern. Mittlerweile wurde das Rekrutierungsziel innerhalb der geplanten Zeitvorgaben übererfüllt. Die Follow-up Periode der Patienten wurde erfolgreich abgeschlossen. Die Studie wurde ausgewertet und ist zur Publikation eingereicht:
  - a. Johannes Levin, Sylvia Maaß, Madeleine Schuberth, Armin Giese, Wolfgang H. Oertel, Werner Poewe, Claudia Trenkwalder, Gregor K. Wenning, Ulrich Mansmann, Martin Südmeyer, Karla Eggert, Brit Mollenhauer, Axel Lipp, Matthias Löhle, Joseph Classen, Alexander Münchau, Jan Kassubek, Florin Gandor, Daniela Berg, Silvia Egert-Schwender, Cornelia Eberhardt; Scott Berry, Friedemann Paul, PROMESA Study Group; Kai Bötzel, Birgit Ertl-Wagner, Hans-Jürgen Huppertz, Ingrid Ricard, Günter U. Höglinger. Efficacy and safety of epigallocatechin gallate for multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Eingereicht.
8. Mitglieder der Studiengruppe haben sich erfolgreich an nationalen und internationalen **genetischen Kooperationsprojekten** beteiligt. Auf dieser Basis beteiligen wir uns aktuell auch an einer transatlantischen Studie zur Genom-Sequenzierung von definitiven PSP Patienten. Folgende Publikationen gingen in 2018 hervor:
  - a. Jabbari E, Woodside J, Tan M, Shoai M, Pittman A, Ferrari R, Mok KY, Zhang D, Reynolds RH, de Silva R, Grimm MJ, Respondek G, Müller U, Al-Sarraj S, Gentleman SM, Lees AJ, Warner TT, Hardy J, Revesz T, Höglinger GU, Holton JL, Ryten M, Morris HR. Variation at the TRIM11 locus modifies Progressive Supranuclear Palsy phenotype. *Ann Neurol*. 2018 Jul 31. doi: 10.1002/ana.25308
  - b. Weber A, Schwarz SC, Tost J, Trümbach D, Winter P, Busato F, Tacik P, Windhorst AC, Fagny M, Arzberger T, McLean C, van Swieten JC, Schwarz J, Vogt Weisenhorn D, Wurst W, Adhikary T, Dickson DW, Höglinger GU\*, Müller U\*. Epigenome-wide DNA methylation profiling in Progressive Supranuclear Palsy reveals major changes at DLX1. *Nature Communications*. 2018;9:2929. (\* equal contribution).
  - c. Karch CM, Wen N, Fan CC, Yokoyama JS, Kouri N, Ross NA, Höglinger G, Müller U, Ferrari R, Hardy J, Schellenberg GS, International FTD-Genomics Consortium (IFGC)<sup>o</sup>, International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC)<sup>o</sup>, International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP)<sup>o</sup>, Miller BL, Sharma M, Deerlin VV, Smeland OB, Andreassen OA, Dale AM, Veldink JH, Desikan RS. Selective genetic overlap between amyotrophic lateral sclerosis and diseases of the frontotemporal dementia spectrum. *JAMA Neurology*. 2018;75:860-875. [IF: 10.0]
  - d. Bonham L, Karch C, Fan CC, Tan CH, Geier E, Wang Y, Wen N, Broce I, Li Y, Barkovich M, Ferrari R, Hardy J, Momeni P, Höglinger G, Müller U, Hess C, Segre L, Dillon W, Schellenberg G, Miller B, Andreassen O, Dale A, Barkovich AJ, Yokoyama J, Desikan R. CXCR4 involvement in neurodegenerative diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8:73. [IF: 4.7]
  - e. Broce I, Karch CM, Wen N, Fan CC, Wang Y, Tan CH, Kouri N, Ross OA, Höglinger GU, Müller U, Hardy J; International FTD-Genomics Consortium, Momeni P, Hess CP, Dillon WP, Miller ZA, Bonham LW, Rabinovici GD,

Rosen HJ, Schellenberg GD, Franke A, Karlsen TH, Veldink JH, Ferrari R, Yokoyama JS, Miller BL, Andreassen OA, Dale AM, Desikan RS, Sugrue LP. Correction: Immune-related genetic enrichment in frontotemporal dementia: An analysis of genome-wide association studies. PLoS Med. 2018 Jan 29;15(1):e1002504. [IF: 11.9]

9. Es wurden wichtige **methodische Arbeiten zur Planung zukünftiger Therapiestudien** durchgeführt:
  - a. Brittain C, McCarthy A, Irizarry MC, McDermott D, Biglan K, Höglinger GU, Lorenzl S, Del Ser T, Boxer AL; AL-108-231 Study Group; PROSPERA investigators; 4RNTI-1 authors; Tau Restoration on PSP (TAUROS) Investigators. Severity dependent distribution of impairments in PSP and CBS: Interactive visualizations. Parkinsonism Relat Disord. 2018 Sep 4. pii: S1353-8020(18)30384-5.
10. Fünf deutsche Zentren haben gemeinsam die **bislang größte MRT Studie** einer großen Kohorte von Patienten mit PD, PSP, und MSA zusammengelegt und analysiert, mit dem Ziel die besten morphometrischen Differentialdiagnose-Marker zu identifizieren. Folgendes Manuskripte ist 2018 aus dieser Arbeit hervorgegangen:
  - a. Leonie Lampe, Sebastian Niehaus, Hans-Juergen Huppertz, Janis Reinelt, Karsten Mueller, Sarah Anderl-Straub, Klaus Fassbender, Klaus Fliessbach, Holger Jahn, Johannes Kornhuber, Martin Lauer, Johannes Prudlo, Anja Schneider, Matthis Synofzik, Adrian Danek, Janine Diehl-Schmid, Markus Otto, FTLD Consortium Germany, Karl Egger, Elke Hattingen, Rüdiger Hilker-Roggendorf, Alfons Schnitzler, Martin Südmeyer, Wolfgang Oertel, German Atypical Parkinson Consortium Study Group, Jan Kassubek, Günter Höglinger, Matthias L. Schroeter. Comparative Analysis of Machine Learning Algorithms in Multi-Syndromes Classification of Neurodegenerative Syndromes. Submitted
11. Zwei **neuartige Tau PET Tracer** wurden an zwei beteiligten Zentren etabliert:
  - a. Brendel M., Schönecker, G.U. Höglinger, S. Lindner, J. Havla, J. Blautzik, J. Sauerbeck, G. Rohrer, C. Zach, F. Vettermann, A.E. Lang, G Nübling, P. Bartenstein, K. Furukawa, A. Ishiki, K. Bötzel, A. Danek, N. Okamura, J. Levin, A. Rominger. [18F]-THK5351 tau-PET Correlates with Topology and Symptom Severity in Progressive Supranuclear Palsy. Frontiers in Aging Neuroscience. 2018 17;9:440. [IF: 4.5]
  - b. Schweyer K, Busche MA, Hammes J, Zwergal A, Buhmann C, van Eimeren T, Höglinger GU. Eyes up: Ocular motor apraxia as essential differential diagnosis to supranuclear gaze palsy. Neurology. 2018 Mar 6;90:482-485. [IF: 8.3].
12. Zwei **randomisierte, Placebo-kontrollierte, multi-zentrische Tau Antikörper Studien bei PSP** konnten für die Studiengruppe implementiert werden (Biogen, AbbVie). In 2018 wurde die Rekrutierung gestartet und erfolgreich absolviert.

Wir danken der DPG für die großzügige Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

*Prof. Dr. med. Günter Höglinger*  
*Translationale Neurodegeneration & Klinik für Neurologie*  
*DZNE München & Technische Universität München*