

AG Früherkennung Parkinson der Deutschen Parkinson Gesellschaft (DPG) e.V.

Jahresbericht 2019

Zahlreiche Forschungsaktivitäten wurden unternommen und zahlreiche Fachartikel von Mitgliedern der AG Früherkennung zur Publikation akzeptiert, welche das Forschungsfeld der Parkinson-Früherkennung weiterbringen.

1) Im Jahr 2019 wurde das Update der Forschungskriterien für die prodromale Parkinsonerkrankung *der International Parkinson & Movement Disorder Society (MDS)* publiziert (Heinzel et al., 2019). Diese Forschungskriterien zur Parkinson-Früherkennung wurden federführend u.a. von Mitgliedern AG Früherkennung (D. Berg, S. Heinzel) aktualisiert. Dabei wurden vier neue Risiko- bzw. Prodromalmarker und neue Evidenzen zu Risiko- und Prodromalmarkern aus prospektiven Studien für die Bestimmung der prädiktiven Werte dieser Marker berücksichtigt. Zahlreiche vielversprechende Marker wurden aufgeführt, welche in Zukunft in die Kriterien aufgenommen werden könnten, wenn die Evidenzlage prospektiver Studien hinreichend ist. Basierend auf den neuen Kriterien wurde auf der MDS Homepage eine Seite eingerichtet auf der ein einfach zu handhabendes Berechnungswerkzeug für die prodromale Parkinson zu finden ist. Anhand des Alters und der Markerinformationen einer Person können hier die Forschungskriterien angewendet eine mögliche bzw. wahrscheinliche prodromale Parkinsonerkrankung bestimmt werden kann. Der Link zu dem *Web-based Prodromal PD Calculator* lautet:
<https://www.movementdisorders.org/MDS/Members-Only/Prodromal-PD-Calculator.htm>

2) Auf Basis von Daten der prospektiven TREND-Studie (Beteiligte der AG: D. Berg, K. Brockmann) wurden erstmals quantitative Sensor-basierte Gangparameter als prodromaler Marker der bei inzidenten Parkinson-Patienten gezeigt (Del Din et al., 2019). Eine höhere Schrittzeit-Variabilität und – Asymmetrie hingen mit einer kürzeren Dauer bis zur Parkinson-Diagnose zusammen. Bereits vier Jahre vor der Parkinson-Diagnose zeigten sich diese quantitativ messbaren Änderungen der Gangparameter im Vergleich zu gesund gebliebenen Personen. Gemeinsam mit anderen Prodromalmarkern könnten diese Gangparameter nicht nur die Parkinson-Früherkennung verbessern, sondern könnten auch vielversprechende Progressionsmarker bis hin zur Parkinson-Diagnose darstellen.

3) Die ethischen Fragestellungen und Probleme, die mit der aktiven Rekrutierung von Risikoprobanden für Prodromal-Kohorten einhergehen, wurden bislang allenfalls am Rande thematisiert, sind jedoch besonders unter Berücksichtigung der hohen Diagnoseunsicherheit und der fehlenden Therapiemöglichkeiten von hoher Relevanz. Im Rahmen einer Befragung von Parkinsonpatienten (Schaeffer et al, *Neurology, accepted*) erfolgte eine Evaluation der Sicht betroffener Patienten hinsichtlich Früherkennung und früher Risikoauflärung. Die Studie zeigte, dass in der untersuchten Stichprobe eine frühe Risikoauflärung für MP kritisch gesehen wird. Aus den Antworten der befragten Patienten lassen sich für ein ethisches Rahmenwerk folgende potentielle Lösungsstrategien ableiten: a) Aufklärung, Förderung und Unterstützung hinsichtlich Änderungen des Lebensstils für eine positive Verlaufsmodulation (Training und Ernährung). b) Einschätzung und Abfrage des Patientenwunsches hinsichtlich Früherkennung und früher Risikoauflärung beispielsweise im hausärztlichen Rahmen. c) Etablierung supportiver Strukturen für Risikoprobanden, mit regelmäßigen Verlaufskontrollen, ausführlicher Beratung und Aufklärung.

Publikationen – 2019

Del Din, S., Elshehabi, M., Galna, B., Hobert, M.A., Warmerdam, E., Suenkel, U., Brockmann, K., Metzger, F., Hansen, C., Berg, D., Rochester, L., Maetzler, W., 2019. Gait analysis with wearables predicts conversion to parkinson disease. *Ann. Neurol.* 86, 357–367. <https://doi.org/10.1002/ana.25548>

Heinzel, S., Berg, D., Gasser, T., Chen, H., Yao, C., Postuma, R.B., 2019. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov. Disord.* <https://doi.org/10.1002/mds.27802>

Schaeffer E, Rogge A, Nieding K, Helmker V, Letsch C, Hauptmann B, Berg D. Patients' views on the ethical challenges of early PD detection. *Neurology.* 2020 Apr 14. pii: 10.1212/WNL.0000000000009400. doi: 10.1212/WNL.0000000000009400. [Epub ahead of print]

4. Deutsche RBD Studiengruppe (German RBD Study Group – GRBDSG)

4.1 Antrag an die DFG auf RBD-Register-Förderung - abgelehnt

Die GRBDSG hat im ersten Halbjahr 2019 einen Antrag an die DFG zwecks Förderung einer RBD-Registerstruktur gestellt (Antragsteller Prof. K. Reetz, Aachen; Prof. W. Oertel, Marburg; Prof. B. Mollenhauer, Kassel). Dieser Antrag sollte für die beteiligten Zentren eine Grundfinanzierung einwerben, um die aufwändige Rekrutierung und Charakterisierung von RBD-Patienten (Polysomnografie, mehrere Fragebögen, olfaktorische Testung, kognitive Testung, ggf. aufwendige Bildgebung) durchführen zu können. Der Antrag wurde nach initialer Rücksprache mit der DFG von dem zuständigen Referat der DFG der Sektion „Klinische Studien“ zugeordnet und eine entsprechende Begutachtung angefordert. Dies führte zu einer negativen Beurteilung, da es sich nicht um einen Antrag auf eine klinische Studie handelte, sondern der Antrag hauptsächlich auf eine Registerstruktur mit der Erhebung von Verlaufsdaten gestellt wurde. Wir haben dann im Nachhinein erfahren, dass die DFG offiziell Register nicht fördert.

Nach erneuter Rücksprache mit der DFG hat jetzt Frau Prof. Reetz mit Prof. Oertel zusammen die Aufgabe übernommen, den Antrag umzuschreiben, um ihn dann als Sachbeihilfe auszuweisen und einzureichen.

4.2 REMPET2-Studie – Fluoro-Desoxy-Glucose PET - Verlaufsuntersuchung

Die REMPET2 Studie untersucht mit Hilfe der Fluoro-Desoxy-Glukose-Positronen-Emissions-Tomografie (FDG-PET) das metabolische Muster (Glukose) von Patienten mit REM-Schlaf Verhaltensstörung. Die Studie wird in Kooperation mit Prof. N. Leenders an der Klinik für Nuklearmedizin, Medizinisches Zentrum der Universität Groningen, Niederlande, durchgeführt. Es wird in der Auswertung ein mathematisches Verfahren (Principal Component Analyse-Verfahren) zur Ermittlung des sogenannten Z-Score der FDG-PET Untersuchung eingesetzt. Mit diesem Verfahren kann spezifisch nachgewiesen werden, ob bei einem RBD-Patienten das sogenannte „Parkinson's Disease Related Pattern (PDRP)“ (Arnaldi et al. 2019) vorliegt oder nicht. Das FDG-PET Verfahren erfasst mit diesem Muster prodromale Veränderungen des Glukose-Stoffwechsels im gesamten Gehirn, also auch solche, die auf einer Störung z.B. des „Connectoms“ des Locus coeruleus beruhen (Oertel et al. 2019).

In der Erstuntersuchung im Jahr 2014/2015 konnten wir bei 12 von 17 RBD-Patienten dieses Muster, wenn auch gering ausgeprägt, nachweisen.

Im Rahmen der REMPET2 Studie wurde die 2. Untersuchung im Jahre 2019 abgeschlossen. Das Ergebnis ist: alle RBD-Patienten, die im Jahre 2014/2015 bereits einen pathologischen Z-Score-Wert im Sinne des PDRP für die Glukose-Verwertung im Gehirn aufwiesen, zeigen eine Progression. Das Parkinson-Krankheits-Muster ist mittlerweile eindeutig und hat an Intensität zugenommen. Von den 12 Personen sind 4 zum klinischen Phänotyp Parkinson-Krankheit konvertiert. Diese 4 Personen haben den stärksten Anstieg des Z-Score-Summenwertes für das PDRP.

Wir haben diese Daten jetzt zusammen mit dem Department of Nuclear Medicine an der Universität Groningen mit den olfaktorischen Testdaten und den Daten des DAT-SPECT korreliert. Das Manuskript ist vor kurzem eingereicht worden (Kogan et al. submitted).

Bedauerlicherweise rekrutieren mehrere GRBDSG-Zentren in Deutschland, die grundsätzlich bereit sind, Patienten in die REMPET2-Studie einzuschliessen, aufgrund der klinischen Arbeitsbelastung weniger RBD-Patienten als erhofft. Um die Partnerzentren zu unterstützen, bietet die GRBDSG erstens eine Fallpauschale für jeden für die REMPET2-Studie rekrutierten RBD-Patienten an. Und zweitens können RBD-Patienten von beteiligten Partnerzentren nach Marburg überwiesen werden, wo die Infrastruktur für die multizentrische FDG-PET Untersuchung aufgebaut wurde. Dies erspart insbesondere den Personen aus dem süd-, mittel- und ostdeutschen Raum die lange Anfahrt nach Groningen (Kontaktaufnahme: Frau E. Sittig 06421 586 5215).

4.3 Hautbiopsie bei RBD - Folgeuntersuchung

Die im Jahre 2017 publizierte Arbeit über den Nachweis von phospho-alpha-Synuklein (p-aSYN)-Aggregaten in den Hautnerven von RBD-Patienten wird mittlerweile als Standard in der Szene akzeptiert. In allen derzeit verfügbaren Reviews wird die Hautbiopsie als wahrscheinlich sinnvolle Screening-Methode für die Erkennung von Synukleinopathien im Vorstadium angegeben (Doppler et al. 2017 – derzeit >70 mal zitiert)

In Kooperation mit der Klinik für Neurologie in Bologna, Italien (Donadio et al. 2019), hat die Arbeitsgruppe Doppler/Sommer (Würzburg), Janzen/Oertel (Marburg) eine Folgeuntersuchung durchgeführt. Patienten, bei denen von 2014 bis 2016 eine Hautbiopsie entnommen wurde, erhielten 2018/2019 eine zweite Hautbiopsie. Diese Daten wurden aufgearbeitet und sollen dieses Jahr noch publiziert werden (Doppler et al. submitted). Zusammenfassend sind die Befunde konsistent: RBD-Patienten, die positiv für p-aSYN in der ersten Hautbiopsie waren, bleiben p-aSYN-positiv und fast alle RBD-Patienten, die in der ersten Hautbiopsie negativ für p-aSYN waren, bleiben in der zweiten Hautbiopsie negativ für p-aSYN.

22 % der ursprünglich p-aSYN-positiven Patienten haben mittlerweile eine Parkinson-Krankheit oder eine Lewy-Body-Demenz entwickelt, hingegen ist keiner der in der ersten Biopsie p-aSYN-negativen Patienten in eine manifeste alpha-Synukleinopathie konvertiert.

Weiterhin wird Frau Dr. E. Antelmi aus Bologna die Ergebnisse der Hautbiopsie mit Parametern einer Schlafableitung korrelieren.

4.4 Magnetresonanztomographie bei RBD

In Kooperation von Aachen und Marburg hat die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. K. Reetz die strukturellen 3T-MRT-Daten von 30 RBD und 29 Parkinson-Patienten sowie 56 gesunden Kontrollen aus Aachen, Marburg und aus dem Patienten-Pool der PPMI Studie (Chahine et al 2019) ausgewertet. Diese Studie zeigt eindeutige Veränderungen in der Voxel-Based Morphometry-Auswertetechnik. Die Daten sind in der Zeitschrift Sleep eingereicht worden (Holtbernd et al. submitted).

Des Weiteren werden gerade zu diesem Datensatz noch die funktionellen resting-state Daten hinsichtlich Konnektivitätsveränderungen (Holtbernd) sowie eine monozentrische Aufgaben-spezifische (motor-tapping) fMRI Studie (Brcina) ausgewertet.

4.5 Biomarker im Blut und CSF

Prof. B. Mollenhauer hat in Kooperation mit zahlreichen Zentren in Bioproben (Blut und CSF) die Untersuchungen von Alpha-Synuklein fortgesetzt. Eine entsprechende Publikation ist in der Zeitschrift Neurology erschienen (Mollenhauer et al. 2019).

4.6 Hyposmie-Test bei RBD – Artificial Intelligence

In einer Kooperation der Arbeitsgruppe von Prof. Michele Hu in Oxford und Marburg wurde anhand von machine-learning (artificial intelligence) festgestellt, dass bei dem Geruchstest Sniffin Sticks von 16 Duftnoten nur 3 erforderlich sind, um eindeutig eine für Parkinson-Patienten typische Hyposmie nachzuweisen. Das gleiche Ergebnis fand sich auch bei zwei unabhängigen Kohorten mit RBD-Patienten (Oxford, Marburg). Diese Arbeit ist eingereicht (Lo et al. submitted)

4.7 Okulomotorik – Pupillomotorik bei RBD

In Kooperation mit dem Institute for Neurophysiology an der Queens University, Kingston, Kanada führt die Marburger Klinik eine Untersuchung der Okulomotorik durch. Es wird ein Verfahren eingesetzt, das in Kanada entwickelt worden ist und bisher anderweitig nicht zur Verfügung steht. Es handelt sich um das sogenannte Free Viewing. Dieses Verfahren erlaubt ohne Vorgaben die Augenfolgebewegungen und die Pupillenreaktion bei Betrachten von 10 hintereinander gezeigten kurzen Videofilmen zu untersuchen. Es werden in diesem Projekt Patienten mit Parkinson-Krankheit, MSA, PSP und RBD verglichen. Die Daten werden derzeit ausgewertet.

4.8 Symposium „RBD – prodromale alpha-Synukleinopathie“ – DPG 2021

Die RBD-Studiengruppe hat für den Jahreskongress der Deutschen Parkinson Gesellschaft in Hannover im Jahre 2021 ein Symposium mit insgesamt 12 Sprechern/innen eingereicht, um das Spektrum der derzeit in Deutschland laufenden RBD-Forschungsprojekte zu präsentieren.

4.9 RBD-Register Nutzung - verbesserungswürdig

Mit Datum vom 1. April 2020 sind >250 RBD Patienten im Deutschen RBD-Register eingetragen. Für die überwiegende Mehrheit dieser Patienten liegen aufwendige initiale Datensätze und z.T. mehrjährige Verlaufsdatensätze vor. 5 Zentren (Aachen, Berlin, Dresden-Rostock, Kassel, Marburg-Treysa) dokumentieren standardisiert diese RBD-Patienten im Langzeitverlauf und schliessen darüber hinaus regelmässig neue RBD-Patienten in das Register ein.

Trotz dieser ständig steigenden Zahl von gut dokumentierten RBD-Patienten besteht demnach weiterhin die Situation, dass nicht alle beteiligten Zentren in der RBD-Studiengruppe die Patientendaten in das elektronische Register eintragen. Nur wenn dies gelingt, ist die German RBD Study Group innerhalb der International RBD Study Group (Postuma et al. 2019) als starker nationaler Partner sichtbar. Förderorganisationen und auch die Industrie prüfen genau, ob es in einem Land möglich ist, die Daten strukturiert und standardisiert zu erheben. Das Internet-basierte deutsche RBD-Register ist sehr gut entwickelt. Es gilt als eines der 5 besten und sichersten Datenbanksysteme der Erde. In den letzten 5 Jahren ist es keiner Hacker-Gruppe - trotz täglicher Angriffe - gelungen, den Feuerwall zu überwinden. Darüber wird betont, dass die Daten, die in diesem Register existieren, ausschließlich den eintragenden Zentren gehören und nur dann zusammen ausgewertet werden können, wenn die einzelnen jeweiligen Partner einer gemeinsamen Analyse schriftlich zustimmen.

Marburg, 12. April 2020

Publikationen (RBD) - 2019

Arnaldi D, Meles SK, Giuliani A, Morbelli S, Renken RJ, Janzen A, Mayer G, Jonsson C, Oertel WH, Nobili F, Leenders KL, Pagani M; REMPET Study Group. Brain glucose metabolism heterogeneity in idiopathic REM sleep behavior disorder and in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2019;9(1):229-239. doi: 10.3233/JPD-181468.

Chahine LM, Iranzo A, Fernández-Arcos A, Simuni T, Seedorff N, Caspell-Garcia C, Amara AW, Comella C, Högl B, Hamilton J, Marek K, Mayer G, Mollenhauer B, Postuma R, Tolosa E, Trenkwalder C, Videnovic A, Oertel W; PPMI Sleep Working Group. Basic clinical features do not predict dopamine transporter binding in idiopathic REM behavior disorder. *NPJ Parkinsons Dis* 2019 Jan 29;5:2. doi: 10.1038/s41531-018-0073-1. eCollection 2019.

Donadio V, Doppler K, Incensi A, Kuzkina A, Janzen A, Mayer G, Volkmann J, Rizzo G, Antelmi E, Plazzi G, Sommer C, Liguori R, Oertel W. Abnormal α -synuclein deposits in skin nerves: intra- and inter-laboratory reproducibility. *Eur J Neurol* 2019 Feb 15. doi: 10.1111/ene.13939.

Mollenhauer B, Caspell-Garcia CJ, Coffey CS, Taylor P, Singleton A, Shaw LM, Trojanowski JQ, Frasier M, Simuni T, Iranzo A, Oertel W, Siderowf A, Marek K, Galasko D; for the PPMI study group. Longitudinal analyses of cerebrospinal α -synuclein in prodromal and early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019 Jul 30. doi: 10.1002/mds.27806.

Oertel WH, Henrich MT, Janzen A, Geibl FF. The locus coeruleus: another vulnerability target in Parkinson's disease. *Viewpoint. Mov Disord*. 2019 October; 34(10): 1423-1429. doi: 10.1002/mds.27785.

Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidebreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlkecht P, Holzkecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A; International REM Sleep Behavior Disorder Study Group. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* 2019 Mar 1;142(3):744-759. doi: 10.1093/brain/awz030.

Publikationen (RBD) – eingereicht

Doppler K, Antelmi E, Kuzkina A, Donadio V, Incensi A, Plazzi G, Pizza F, Marelli S, Ferini-Strambi L, Mayer G, Janzen A, Sittig E, Sedghi A, Volkman J, Sommer C, Oertel WH, Liguori R. Dermal phospho- α -synuclein aggregates in REM sleep behavior disorder – consistent findings in a two-center follow-up study. *Neurology* - submitted

Holtbernd F, Romanzetti S, Knake S, Sittig E, Heidebreder A, Maier A, Krahe J, Wojtala J, Dogan I, Schulz JB, Schiefer J, Oertel WH, Janzen A, Reetz K on behalf of the German RBD Study Group. Consistent patterns of structural brain changes in REM-sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Sleep* - submitted

Kogan RV, Janzen A, Meles SK, Mayer G, Sittig E, Renken R, Gurvits V, Vallez-Garcia D, REMPET Working Group, Leenders N, Oertel WH. Prodromal progression of [18F]FDG-PET-based Parkinson's disease-related pattern expression in 20 iRBD patients as compared to baseline MIBG and DAT-SPECT: A four-year prospective study. *Mov. Disord.* - submitted

Lo C, Arora S, Barber T, Lawton M, Klein J, Kanavou S, Janzen A, Sittig E, Ben-Shlomo Y, Oertel WH, Grosset D, Hu MT. Olfactory testing in Parkinson's disease and REM sleep behaviour disorder; a validated machine learning approach. *Neurology* - submitted