

## **MDS 2022 Newsletter: Neues zur Ätiologie und Diagnostik (Prof. L. Tönges)**

Auf dem diesjährigen **Internationalen Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 2022 in Madrid** (<https://www.mdscongress.org>) wurden für die Bereiche Ätiologie und Diagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms zahlreiche neue wissenschaftliche Erkenntnisse präsentiert. Für beide Bereiche gilt, dass die klinische Untersuchung der motorischen und nicht-motorischen Symptome sowohl im manifesten, aber auch bereits in einem möglichen prodromalen Stadium sehr exakt und mit Aufmerksamkeit auch für subtile Veränderungen durchgeführt werden sollte. Hinzu kommt die immer wichtigere Analyse molekular-genetischer und biologischer Veränderungen, die mit den weiterentwickelten Methodiken noch präziser wird. Die Erkenntnisse zur Ätiopathogenese und resultierenden klinischen Syndromen der Patienten zeigen immer mehr, dass die Parkinson-Erkrankungen eher im Sinne eines Spektrums gesehen werden sollten. Zukünftige Therapien werden sich im Sinne einer personalisierten Medizin daher immer mehr an den individuellen Aspekten jedes einzelnen Patienten orientieren.

Die unterschiedlichen klinischen und biologischen Phänotypen werden häufig von individuellen genetischen Konstellationen im Sinne **ätiologischer Faktoren** beeinflusst. So werden Mutationen im LRRK2-Gen häufig bei eher benignen klinischen Verläufen festgestellt, wohingegen Mutationen im GBA-Gen zu maligneren Verläufen führen (PMID 33879872). Es soll hier erwähnt werden, dass das praktische Vorgehen für eine genetische Testung bei Parkinson-Erkrankungen kürzlich in einer deutschen Übersichtsarbeit zusammengestellt wurde (PMID 32594506). In zwei großen LRRK2-Kohorten wurden deutliche liquorchemische Veränderungen im Lipidstoffwechsel identifiziert (PMID 35551349), die die Bedeutung pathologischer Membranveränderungen u.a. für die dopaminerge Neurotransmission hervorheben.

Das wichtigste pathologische Agens bleibt weiterhin das Protein alpha-Synuclein (aSyn), das sich unter additiven genetischen Risiken mit z.B. erhöhter Produktion des Proteins GPNMB verstärkt fehlfaltet und synaptische Schädigungen hervorruft (PMID 35981040). Eine chinesische Arbeitsgruppe wies nach, dass auch Umweltfaktoren aSyn Pathologie verstärken können. Nach Exposition von erhöhten Dosen von Feinstaubpartikeln, die aus der Luft des Stadtgebiets von Shanghai gewonnen wurden, zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Aggregation von aSyn in Zellkultur- und in Tiermodellen der Parkinson-Erkrankung (PMID 36054165). Nach den negativen Resultaten der passiven Immunisierungsstudien müssen die unterschiedlichen Formen der aSyn Pathologie noch genauer untersucht werden, um effektivere Therapieansätze zu entwickeln. Die in humanen neuropathologischen Untersuchungen nachgewiesene Heterogenität der aSyn Pathoformen rückt somit wieder neu in den Fokus (PMID 34675870).

Immunologische Veränderungen werden beim idiopathischen Parkinson-Syndrom zunehmend genauer wahrgenommen. Sowohl in der klinisch-manifesten Phase der Erkrankung als auch im prodromalen Stadium sind Lymphozyten-, Mikroglia- und Monozyten-Funktionen häufig verändert. Nachdem eine US-amerikanische Arbeitsgruppe erstmals aSyn spezifische T-Lymphozyten-Populationen bei Parkinson-Patienten nachgewiesen hatte (PMID 28636593) wurde diese Analyse nun für spezifischere

Veränderungen bei peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) in Parkinson-Kohorten ausgeweitet. Hier zeigten sich im frühen und späten Erkrankungsverlauf z.T. deutlich unterschiedliche immunologische Profile, die auch geschlechtsspezifische Charakteristika aufwiesen (PMID 35026420).

Für die **diagnostischen Verfahren** des idiopathischen Parkinson-Syndroms gilt ebenso, dass die Patienten unter dem Verständnis eines Erkrankungsspektrums bestmöglich charakterisiert werden sollten. Biomarker-Ansätze spielen weiterhin eine wesentliche Rolle. Diese können in bildgebenden nuklearmedizinischen Verfahren mit Darstellung cholinerg, noradrenerg und natürlich dopaminerg Pathologie bestehen (PMID 29866443). Zudem entwickelt sich die spezialisierte MRT-Bildgebung weiter und nimmt einzelne Strukturen wie den Locus coeruleus näher in den Fokus (PMID 35114035). Neuere Erkenntnisse zeigen systemische Veränderungen bei Parkinson-Patienten auf, die sich auch in peripheren Nervenschädigungen niederschlagen können (PMID 32940017).

Die liquorchemischen Veränderungen zur Differentialdiagnostik des idiopathischen Parkinson-Syndroms von atypischen Parkinson-Formen können immer besser mit Proteinamplifikationsverfahren von  $\alpha$ Syn (RT-QuIC und PMCA) dargestellt werden. Zudem spielt auch die Tau- und Amyloid-Beta-Pathologie eine Rolle, insbesondere bei zusätzlichen kognitiven Veränderungen (PMID 35204829). Im praktischen Setting wären differenzierende Blutuntersuchungen von großem Vorteil. Durch die biochemische Extraktion von sog. neuronalen extrazellulären Vesikeln aus Blutplasma konnte man kürzlich nachweisen, dass idiopathische Parkinson-Patienten gut von anderen neurodegenerativen Erkrankungen unterschieden werden können (PMID 34002893). Eine Weiterentwicklung des Verfahrens wendete hierzu die bereits erwähnten Proteinamplifikationsverfahren an und konnte damit eine noch höhere Präzision erzielen (PMID 35722765). Ob ein solcher „Bluttest für Parkinson“ bald in die praktische Anwendung übergehen kann, werden nachfolgende Validationsstudien zeigen.

Die Diagnostik und Identifikation von Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium sollte die klinisch gut etablierte „5-2-1 Regel“ berücksichtigen (PMID 30016901). In großen real-world Studien wurde belegt, dass Patienten mit 5 oder mehr täglichen Einnahmen von Levodopa-Präparaten, 2 oder mehr täglichen Stunden im Off-Zustand und 1 oder mehr täglichen Stunden mit störenden Dyskinesien eine signifikant höhere Erkrankungsschwere, mehr Stürze, mehr Hospitalisationen und mehr Versorgungspflege benötigen als Patienten, die die 5-2-1 Regel nicht erfüllen (PMID 35073872). Da Patienten im fortgeschrittenen Stadium häufig unter Wirkungsschwankungen aufgrund einer unzureichenden oralen medikamentösen Therapie leiden, sollten für diese Population auch intensiviertere Therapieverfahren wie nicht orale Folgetherapien evaluiert werden (PMID 28342083).