

Parkinson-Krankheit



Biologische Klassifizierung mithilfe der SynNeurGe-Kriterien

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In der Hoffnung auf zukünftige krankheitsmodifizierende Behandlungen, die auf die molekularen Grundlagen der Parkinson-Krankheit abzielen, noch bevor die Symptome auftreten, schlagen die Autoren der SynNeurGe-Kriterien eine biologisch basierte Klassifizierung der präklinischen Parkinson-Krankheit vor.

Die Parkinson-Krankheit ist gekennzeichnet durch eine Bewegungsverlangsamung (Bradykinese), einen erhöhten Muskeltonus (Rigor), Tremor und ein verändertes Gangbild. Zum Zeitpunkt, zu dem die Erkrankung symptomatisch wird, sind allerdings bereits 60 bis 80 % der dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra zugrunde gegangen. Eine neuroprotektive Therapie, die

Methodik

Die Arbeitsgruppe führte eine systematische Literaturrecherche durch und identifizierte die Literatur zu pathologischen Alpha-Synuclein Ablagerungen in Geweben oder im Liquor bzw. Serum. Darüber hinaus wurden Publikationen zum Nachweis einer Neurodegeneration beim beginnenden Morbus Parkinson und Erkenntnisse zur Genetik erfasst.

Ergebnisse

Die Autoren schlagen eine biologische Klassifizierung der Parkinson-Krankheit vor. Diese basiert auf:

- dem Vorhandensein oder Fehlen von pathologischem Alpha-Synuclein (Syn) in Liquor oder peripherem Gewebe, z. B. in Hautbiopsien,
- bildgebenden Merkmalen, die das Vorhandensein von Neurodegeneration (Neur) definieren, und
- dem Vorhandensein von für die Parkinson-Krankheit spezifischen pathogenen Genvarianten (Ge).

Einige der genetischen Varianten gelten als früheste Ursache der Lewy-Körperchen-Pathologie (Parkinson-Typ-Synucleinopathie). Es wird angenommen, dass Letztere zu einer Parkinson-Krankheit führt oder mit ihr assoziiert ist. Bei den meisten Fällen der Parkinson-Krankheit fehlen die spezifischen pathogenen Genvarianten allerdings, und umgekehrt weisen einige Patienten mit

einer genetischen Ursache oder Veranlagung pathologische Veränderungen ohne Synucleinopathie auf. Außerdem ist das Muster der mit der Parkinson-Krankheit assoziierten Neurodegeneration und deren klinischer Korrelate von Person zu Person sehr unterschiedlich. Die vorgeschlagene biologische Klassifikation umfasst und harmonisiert verschiedene Konzepte, die aus einer vorwiegend klinischen Perspektive abgeleitet wurden, darunter die präklinische, prämotorische und prodromale Parkinson-Krankheit, nichtmotorische Syndrome wie Rapid-Eye-Movement-(REM-)Schlafverhaltensstörung und postganglionäre, rein autonome Störungen, Parkinson-Krankheit mit Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen.

Schlussfolgerungen

Die neue Klassifizierung berücksichtigt die Komplexität und Heterogenität der Krankheit durch die Verwendung eines Drei-Komponenten-Systems (SynNeurGe): Vorhandensein oder Fehlen von pathologischem Alpha-Synuclein in Geweben oder Liquor; Nachweis der zugrunde liegenden Neurodegeneration durch bildgebende Verfahren; und den Nachweis von pathogenen Genvarianten, die die Parkinson-Krankheit verursachen oder stark dazu prädisponieren. Diese drei Komponenten sind mit einer klinischen Komponente verknüpft, die entweder durch ein einziges hochspezifisches klinisches Merkmal oder durch mehrere klinische Merkmale mit geringerer Spezifität gekennzeichnet sind.

Die Verwendung einer biologischen Klassifikation wird Fortschritte in der Grundlagen- und klinischen Forschung ermöglichen und das Feld der Parkinsonforschung an die Präzisionsmedizin heranführen, die für die Entwicklung krankheitsverändernder Therapien erforderlich ist. Die Autoren sind sich der ethischen Implikationen, ihrer Grenzen und der Notwendigkeit einer prospektiven Validierung in künftigen Studien bewusst.

SynNeurGe

Die Bezeichnung des Konzepts ist aus den Wortanfängen von „Synuclein“, „Neurodegeneration“ und „Gen(varianten)“ zusammengesetzt. Bei deutscher Aussprache wirkt der Name holprig. Wesentlich eingängiger ist, wie von den Autoren nahe gelegt, die englische Form „synergy“.

die Manifestation der Erkrankung verhindert oder verzögert, müsste daher in einem Stadium erfolgen, in dem die Krankheit bereits begonnen hat, aber noch nicht zu klinisch wahrnehmbaren Symptomen führt. Daher ist es notwendig, biologische Parameter zu entwickeln, die mit einer gewissen Sicherheit voraussagen, dass die Krankheit bereits begonnen hat, auch wenn noch keine Symptome bestehen.

Kommentar

Für fast alle neurodegenerativen Erkrankungen gilt, dass der Untergang von Neuronen der klinischen Manifestation um viele Jahre und manchmal um Jahrzehnte vorausgeht. Dies erklärt wahrscheinlich auch, warum die Ansätze zur Neuroprotektion bei den meisten neurodegenerativen Erkrankungen bisher erfolglos waren. Daher ist es außerordentlich wichtig, diese Erkrankungen im präklinischen Stadium zu identifizieren und dann Patienten zu gewinnen, die bereit sind an randomisierten Therapiestudien mit Neuroprotektiva teilzunehmen.

In den letzten Jahren hat es dramatische Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie des Morbus Parkinson gegeben. In der Zwischenzeit ist es möglich, mit neuen Methoden Alpha-Synuclein-Aggregate in Hautbiopsien, aber auch im Serum und Liquor nachzuweisen. Die modernen Methoden der Bildgebung wie Kernspintomographie und Positronenemissionstomographie erlauben es ebenfalls, bestimmte neurodegenerative Erkrankungen im vorklinischen Stadium zu identifizieren. Auch im Bereich der Genetik gibt es dramatische Fortschritte, wobei hier aber der Nachweis einzelner Genvarianten für

die Pathophysiologie der Parkinson-Erkrankung bei den meisten Patienten noch nicht wegweisend ist. In naher Zukunft wird sich bereits zeigen, ob das hier vorgestellte biologische Modell einer Diagnose im präklinischen Stadium valide ist und Konsequenzen für Therapiestudien hat.

Quelle

Höglinger GU, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2024;23(2):191–204.

Morbus Parkinson



Sicherheit und Wirksamkeit von NLY01 bei früher unbehandelter Parkinson-Krankheit

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie war NLY01, eine ZNS-gängige, pegylierte und länger wirkende Modifikation von Exenatid, nicht besser wirksam als Placebo für die Endpunkte einer Verbesserung der motorischen oder nichtmotorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. Eine Subgruppenanalyse zeigte einen möglichen motorischen Nutzen bei jüngeren Teilnehmern.

Es gibt Hinweise darauf, dass die zerebralen Mikroglia bei der Pathogenese der Parkinson-Krankheit eine wichtige Rolle spielen, weshalb therapeutische Wirkstoffe erforscht werden, welche die pathogene Mikrogliafunktion abschwächen können. Präklinische Untersuchungen an Mäusen haben gezeigt, dass NLY01 vor dem Verlust dopaminergener Neuronen und motorischen Störungen schützt und das Überleben verlängert. NLY01 ist eine pegylierte, länger wirkende Modifikation des Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten Exenatid. Es kann die Blut-Hirn-Schran-

ke überwinden und soll über eine Ver-ringerung der Mikroglia-Aktivierung entzündungshemmend wirken. NLY01 kann die durch präformierte Fibrillen induzierte mRNA-Induktion für die Proteinsynthese von Interleukin 1a (IL-1a), Interleukin 1b (IL-1b), Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α), Komplement-C1q-A-Kette (C1QA) und Interleukin 6 (IL-6) abschwächen und so die Umwandlung von Astrozyten in neurotoxische reaktive Astrozyten blockieren.

Vor diesem Hintergrund wurde in einer Phase-II-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit von NLY01 bei Patienten

im Frühstadium der Parkinson-Krankheit untersucht.

Die 36-wöchige, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurde in 58 Kliniken für Bewegungsstörungen in den USA durchgeführt. Teilnehmer mit früher, unbehandelter Parkinson-Erkrankung, die die Kriterien der UK Brain Bank oder die Forschungskriterien der Movement Disorder Society für die Parkinson-Krankheit erfüllten, wurden randomisiert (1:1:1) einer von zwei aktiven Behandlungsgruppen mit 2,5 mg oder 5,0 mg NLY01 täglich oder der Placebo-Gruppe zugeteilt.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die Veränderung der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Teil II und III von der Baseline bis Woche 36. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden anhand der Dokumentation von unerwünschten Ereignissen, körperlichen Untersuchungen, Elektrokardiogrammen und Skalen für Suizidalität, Schläfrigkeit, Impulsivität und Depression erfasst.

Ergebnisse

Die Studie fand zwischen Januar 2020 und Februar 2023 statt. 447 Personen