

P

# aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

## Die Prodromalphase der Parkinsonerkrankung

### Autoren

im Namen der  
Österreichischen Parkinsongesellschaft



**Heike Stockner**

heike.stockner@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Innsbruck



**Philipp Mahlknecht**

philipp.mahlknecht@i-med.ac.at

Universitätsklinik für Neurologie,  
Medizinische Universität Innsbruck

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Nach turbulenten Zeiten freuen wir uns wieder ein P-Aktuell Heft herausgeben zu können. Diesmal dreht sich alles um die Prodromalphase der Parkinsonerkrankung.

Schon seit längerem ist bekannt, dass die sogenannten nichtmotorischen Symptome wie z.B. Depression, Konstipation, Hyposomie oder die idiopathische REM-Schlaf Verhaltensstörung den klassischen motorischen Symptomen des Morbus Parkinson etliche Jahre vorausgehen können. Neuropathologisch konnten sechs verschiedene Stadien der Erkrankung identifiziert werden, wobei die Veränderungen beim Morbus Parkinson im Gehirn im kaudalen Hirnstamm und im Bulbus olfactorius ihren Anfang nehmen. Besonders die erste „asymptomatische“ und die zweite „prodromale“ Phase der Erkrankung, bei der die Individuen entweder noch gar keine bzw. nur milde unspezifische Symptome haben, sind für zukünftige Therapiestudien, welche eine Verlangsamung oder gar einen Stopp der Progression zum Ziel haben, von großem Interesse. Dazu bedarf es jedoch etablierte Biomarker, die eine Identifizierung von Individuen in diesen frühen Krankheitsstadien erlauben.

In diesem Heft geben Frau Priv. Doz Dr Heike Stockner und Dr Philipp Mahlknecht eine umfassende und praxisbezogene Übersicht über die verschiedenen Risikomarker und neuen Scores zur Identifizierung dieser Prodromalphase der Parkinson Erkrankung. Dabei werden neben bildgebenden (wie z.b. MRT und die transkranialen Sonographie) auch genetische und molekulare Biomarker und deren Bedeutung für die Forschung und die klinische Praxis zusammengefasst.

Wir danken den beiden Autoren für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian

Mit der Veröffentlichung der neuen Diagnosekriterien für den Morbus Parkinson (MP) von einer Arbeitsgruppe der Movement Disorders Society (MDS) im Jahr 2015 blieb die Verankerung der Definition des klinisch manifesten MP in seine Kardinalsymptome bestehen.

Seit vielen Jahren ist aber von bildgebenden und neuropathologischen Studien bekannt, dass die zugrundeliegende Lewykörperchen-Pathologie der Erkrankung lange vor Beginn der

motorischen Symptome ihren Anfang findet. Korrelierend hierzu bestehen Jahre vor Ausbruch der definierenden motorischen Symptome eine Vielzahl von meist unspezifischen nicht-motorischen und subtilen motorischen Zeichen. Diese sogenannte Prodromalphase der Erkrankung ist von höchster Bedeutung für neuroprotektive Ansätze und somit von großem wissenschaftlichen Interesse. Tatsächlich wurden auch von der MDS erstmals formale Kriterien für diese Prodromalphase

der Erkrankung empirisch entwickelt.

Während bisherige Anwendungen an retrospektiven Kohorten vielversprechend sind, sind große prospektive Validierungsstudien noch ausständig. In dieser Übersichtsarbeit beleuchten wir die Evidenz für das Vorhandensein der Prodromalphase des MP, deren potentielle klinische, bildgebende und molekulare Marker, sowie deren Bedeutung für die Wissenschaft und die klinische Praxis

## Einführung

Im Jahr 2015 sind neue Diagnosekriterien für den Morbus Parkinson (MP) von einer Arbeitsgruppe der Movement Disorders Society (MDS) erarbeitet und veröffentlicht worden, wobei die Verankerung der Definition des klinisch manifesten MP in seine Kardinalsymptome bestehen blieb.<sup>1</sup> Die neuropathologische Definition der Erkrankung fußt in einer Lewykörperchen assoziierten Degeneration von dopaminergen Zellen in der Substantia nigra (SN),<sup>2</sup> welche auch mit dem Grad der motorischen Behinderung korreliert.

Jedoch ist seit vielen Jahren von epidemiologischen, genetischen und bildgebenden Studien belegt, dass die Erkrankung viele Jahre vor Beginn der kardinalmotorischen Symptome ihren Beginn findet. Beispielsweise weiß man, dass mindestens 50% der dopaminergen nigralen Neurone degeneriert sein muss, bevor motorische Symptome zutage treten. Zudem habe

neuropathologischen Studien gezeigt, dass der Nervenzellschaden im kaudalen Hirnstamm und im Bulbus olfactorius ihren Anfang nimmt (Braak Stadien 1–2), bevor die SN im Mittelhirn (Braak Stadium 3) und schließlich auch limbische (Braak Stadium 4) und neokorticale Strukturen erreicht werden (Braak Stadien 5–6).<sup>3</sup> Dies fällt mit der klinischen Beobachtung zusammen, dass viele Patienten nichtmotorische Symptome wie z.B. einen verminderten Geruchssinn, eine Obstipation, depressive Verstimmung, oder eine idiopathische REM-Schlaf Verhaltensstörung (*idiopathic REM-sleep behaviour disorder*, iRBD) entwickeln – teilweise viele Jahre bevor die motorischen Symptome beginnen.

Diese Erkenntnisse sprechen für einen stadienhaften klinischen Ablauf, mit einem ersten ‚asymptomatischen‘ Stadium, einem zweitem ‚prodromalen‘ Stadium mit unspezifischen nichtmotorischen und motorischen Zeichen (welche aber noch nicht ausreichen um

eine formale Diagnose zu stellen), und einem etablierten klinischen Stadium – die motorische Parkinsonerkrankung, wie wir sie kennen ([Tabelle 1](#)).<sup>4</sup>

Die aktuelle Herausforderung ist somit die Validierung von Markern und v.a. Kombinationen von Markern, um die derzeit prädiagnostischen Stadien, v.a. das Prodromalstadiums der Erkrankung, verlässlich zu erkennen, u.a. auch um betroffene Individuen in krankheitsmodifizierende Therapiestudien einschließen zu können. In diesem Artikel werden wir eine Übersicht über einzelne Risikomarker und prodromale Zeichen, über die neuen Kriterien der MDS zum prodromalen MP<sup>5</sup> und verschiedene Risikoscores, sowie die Bedeutung der rezenten Fortschritte geben.

**Tabelle 1**

## Konzeptionelle Stadien der Parkinson - Krankheit

Phasen des MP	Klinischer Status	Pathologie	Kommentar
Phase 1 - präklinisch	Keine klinischen Zeichen oder Symptome	Das Vorhandensein der PK - spezifischen Pathologie wird bereits angenommen	Potentiell detektierbar durch Biomarker (genetisch, molekular, und/oder Bildgebung)
Phase 2 - prodromal	Frühe nichtmotorische Symptome ± frühe subtile motorische Symptome	Extranigrale MP - Pathologie (Braak Stadien 1 und 2) ± nigrale MP - Pathologie (< 40 - 60 % Zellverlust: Braak Stadium 3)	Kriterien zur Definition basieren auf prodromalen Markern (motorische und nicht - motorische Biomarker) und Risikofaktoren, bislang jedoch nur für Forschungszwecke definiert. Zwei Sicherheits - Level der Diagnose wurden vorgeschlagen: wahrscheinliche prodromaler MP („probable prodromal PD“ – hohe Wahrscheinlichkeit, z.B. > 80 %, ausreichende Sicherheit für neuroprotektive Studien) und möglicher prodromaler MP („possible prodromal PD“ – geringere aber doch deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit, z.B. 30 % - 80 %).
Phase 3 - motorisch	Klassische motorische Symptome der PK sind vorhanden	Nigrale MP - Pathologie vorhanden (< 40 - 60 % Zellverlust; Braak Stadium 3 - 6)	Basierend auf den vorhanden motorischen Symptomen werden aktuellen klinische Diagnosekriterien erfüllt; verschiedenste nicht - motorische Symptomen sind je nach Ausbreitung der MP - Pathologie möglich.

**MP** = Morbus Parkinson **PD** = Parkinson's disease

## Prädiagnostische nigrostriatale Denervierung

Wie bereits erwähnt ist das neuropathologische Hauptmerkmal des MP eine Lewykörperchen assoziierte Degeneration von dopaminergen Neuronen in der SN. Dieser Zellschaden korreliert mit den motorischen Symptomen, insbesondere der Bradykinese und dem Rigor. Während der Zellverlust beim physiologischen Altern ca. 5% pro

Dekade beträgt, kommt es beim MP zu einem exponentiellen Verlust von ca. 45% in der ersten Dekade der Erkrankung. Ab einem Zellverlust von > 50% treten die motorischen Symptome zutage.

Neuropathologischen und bildgebenden (PET Studien) zufolge beträgt

die präsymptomatische Phase des nigralen Zellverlustes ca. 5 Jahre.<sup>8,9</sup> Interessanterweise finden sich sogenannte inzidentelle Lewykörperchen und ein nigraler Neuronenverlust auch in gesunden älteren Individuen. Diese Veränderungen sind mit milden parkinsonistischen Zeichen (*mild parkinsonian signs*, MPS), unzureichend für die Diag-

nose eines manifesten MP, assoziiert.<sup>10,11</sup> Letztere sind in bis zu 40 % der älteren Bevölkerung anzutreffen und stellen einen starken Risikomarker für die Entwicklung eines MP dar.<sup>12,13</sup> Retrospektive Kohortenstudien haben gezeigt, dass einzelne motorische Symptome um bis zu 5 Jahren der Diagnose einer manifesten Parkinsonerkrankung vorausgehen können<sup>14</sup> und somit Teil des prodromalen Krankheitsspektrums darstellen.

## Prodromale nicht motorische Zeichen

Der größere Teil des prodromalen Krankheitsspektrums ist nichtmotorischer Natur. Viele, für sich unspezifische Symptome, wie v.a. eine verminderte Geruchssinn, depressive Verstimmung, erhöhte Tagesmüdigkeit oder autonome Symptome wie orthostatischer Schwindel, Obstipation und eine Drangsymptomatik können den motorischen Symptomen um Jahre bis Jahrzehnte vorausgehen (**Tabelle 2**; zur Übersicht siehe Review von Mahlkecht et al., 2015).<sup>4</sup> Diese korreliert mit der neuropathologischen Beobachtung des stadienhaft aufsteigenden Verlaufs der Lewykörperchen Pathologie. Hervorheben möchten wir hier einige Marker, für welche die größte Evidenz vorliegt.

Die **Hyposmie** ist einer der ersten Marker, der als nichtmotorisches Zeichen als MP-Risikofaktor geahndet wurden. Ca. 80 % der Patienten mit einem MP haben eine Hyposmie<sup>16</sup> und viele der Patienten berichten, dass sich die verminderte Geruchsleistung bereits Jahre vor Diagnose bemerkbar machte. Angefangen mit der prospektiven, populationsbasierten Honolulu-Asia Aging Studie (HAAS), welche ein 3-5-faches Parkinsonrisiko über 4 Jahre bei Hyposmikern feststellte,<sup>17</sup> gibt es nun mittlerweile mehrere Studien die diesen Zusammenhang in der allgemeinen Bevölkerung und auch in Risikokohorten, wie in iRBD Patienten aufzeigen. Zwei rezente Studien fanden, dass die Hyposmie über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre, nämlich bis zu 10 Jahren konstant ein ca. 4-faches Parkinsonrisiko in sich birgt.<sup>13,18</sup>

**Tabelle 2**

### Nicht - motorische Symptome beim prodromalen MP (nicht vollständig)<sup>4-7</sup>

**Nicht - motorisches Symptom**

Sensorische Symptome

Hyposmie

Visuelle Störungen  
(z.B. gestörtes Farbsehen)

Schmerzen

Neuropsychiatrische Symptome

Depression / Ängstlichkeit

Anhedonie und Apathie

Frontal exekutive Dysfunktion /  
milde kognitive Störung

Verhaltensauffälligkeiten

Mit dem Rauchen aufhören

Autonome Dysfunktion

Obstipation

Orthostatische Hypotension

Urogenitale Dysfunktion

Schlafstörungen

RBD

Exzessive Tagesschläfrigkeit



	Eintritt vor motorischen Symptomen möglich	Zeitspanne vor Einsetzen motorischer Symptome	Sensitivität für zukünftigen MP	Spezifität für zukünftige MP
	++	Mittelfristig (bis zu 5 - 10 Jahre)	Hoch (> 80 % der PK Patienten betroffen)	Niedrig (> 30 % der älteren Bevölkerung von Hyposmie betroffen)
	+	Unbekannt (in RBD bis zu 10 Jahre)	Unbekannt	Unbekannt
	+/-			
	++	Mittelfristig bei betroffenen PK Patienten (bis zu 10 Jahre)	Niedrig (30 - 40 % der PK Patienten betroffen)	Niedrig (häufig in der älteren Bevölkerung)
	+/-			
	+			
	+	Langfristig (im Durchschnitt 10 Jahre)	Unbekannt	Unbekannt
	++	Langfristig (potentiell mehr als 10 - 20 Jahre)	Moderat (30 - 60 % der PK Patienten betroffen)	Niedrig (häufig in der älteren Bevölkerung)
	+			
	+			
	++	Langfristig (potentiell mehr als 10 - 20 Jahre)	Niedrig bis moderat (30 - 50 % der PK Patienten betroffen)	Hoch (> 80 % der idiopathischen RBD Patient werden eine Lewy - Body - Pathologie entwickeln)
	+	Mittelfristig (bis zu 5 - 10 Jahre)	Unbekannt	Unbekannt

Der idiopathischen **REM-Schlaf Verhaltensstörung** (iRBD) kommt eine besondere Rolle in der Parkinsonprä-diktion zu. Viele Studien haben gezeigt, dass diese Traumschlafstörung ein hochspezifischer Marker für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung, insbesondere eine Lewykörperchenerkrankung, also dem MP und der Demenz mit Lewykörperchen (DLK), ist, da über 80% der Patienten mit einer REM-Schlaf Verhaltensstörung eine solche Krankheit entwickeln.<sup>19,20</sup> Die Konversion ist zeitabhängig – die bislang größte Studie an 1280 iRBD Patienten aus Europäischen und Nordamerikanischen Zentren fand Konversionsraten (zu MP, DLK oder MSA) von 18% nach 3 Jahren, 31% nach 5 Jahren und 60% nach 10 Jahren.<sup>21</sup> Die medianen Intervalle bis zur Konversion sind sehr lange mit bis zu 12–14 Jahren.<sup>19,20</sup> Somit wird klar, dass weitere Marker zur Erkennung früher Konvertierer notwendig ist. Die große multizentrische Studie

fand ein dreifaches Risiko für eine frühe Konversion wenn gleichzeitig MPS vorlagen, ein zweieinhalbfaches Risiko für Hyposmie, und ein ca. zweifaches Risiko für erektile Dysfunktion, milde kognitive Störungen und Obstipation. Interessanterweise barg ein pathologischer DAT-Scan auch ein nur zweifach erhöhtes Risiko. Andere Marker, denen in der allgemeinen Bevölkerung eine Risikoerhöhung zugeschrieben wird, zeigten sich nicht prädiktiv (Geschlecht, erhöhte Tagesmüdigkeit, Blasenstörung, orthostatische Symptome, Depression/Angst, Hyperechogenität der SN).

Die **Obstipation** ist ebenso ein lang bekannter Risikomarker. Die ersten Daten hierzu stammen wiederum von der HAAS, welche ein ca. 3-faches Risiko bei Individuen mit einer Stuhlfrequenz von < 1/Tag versus 1/Tag und ca. 4-fach versus > 1/Tag fand.<sup>22</sup> Eine rezente Metaanalyse konnte das über alle verfügbaren Studien gemittelte

Risiko auf ca. 2-fach errechnen, wobei dies auch für die Subgruppe der Langzeitstudien von > 10 Jahren zutrif.<sup>23</sup> Die Assoziationen dieser und weiterer Marker (**Tabelle 2**) sind mittlerweile gut durch Studien belegt. Klar wird aber auch, dass keiner der Marker für sich eine genügende Genauigkeit aufweist, um den Ausbruch des MP vorhersagen zu können. Manche Zeichen wie die Hyposmie oder die Obstipation weisen eine hohe Sensitivität aber schlechte Spezifität (aufgrund der hohen Prävalenz in der allgemeinen älteren Bevölkerung) auf, wohingegen die iRBD mit einer hohen Spezifität bei niedriger Sensitivität einhergeht. Zusätzlich ist der positiv prädiktive Wert bei niedriginzidenten Erkrankungen wie den MP zwangsläufig niedrig. Somit wird klar, dass die Kombination von nicht motorischen und motorischen Zeichen auch mit anderen z.B. bildgebenden oder molekularen Markern notwendig ist, um die Erkrankung genau vorhersagen zu können

## Bildgebende Biomarker

### Nuklearmedizinische Bildgebung

Als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik für den MP ist seit langem die DAT (Dopamintransporter) SPECT (single-photon emission computed tomography) Untersuchung im Kontext einer strukturell unauffälligen zerebralen MRT etabliert. Da diese Untersuchung zeitaufwendig und kostspielig ist, ist diese als primäre Screeninguntersuchung für den prodromalen MP

nicht geeignet, könnte sich aber als sekundäres Screening-Instrument bei Individuen mit erhöhtem Parkinsonrisiko etablieren. Tatsächlich wurde dieser Ansatz in einer großen US amerikanischen Untersuchung, der PARS (Parkinson At-Risk Syndrome study), gewählt.<sup>24</sup>

Diese Studie umfasste ein populationsbasiertes Screening zu Hyposmie in einem ersten Schritt und einer DAT SPECT Untersuchung in einem zwei-

ten Schritt und berichtete von herabgesetzten Radiotracer Aufnahmen bei 11% der Probanden mit Hyposmie im Vergleich zu nur 1% unter Patienten mit normaler Geruchsfunktion. In prospektiven Nachuntersuchungen der Kohorte war ein eindeutiges DAT-Defizit mit einem 17-fachen Risiko für die Entwicklung eines MP unter Hyposmikern über 4 Jahre assoziiert.<sup>24</sup> Auch unter Patienten mit iRBD zeigt ein DAT-Defizit ein wenn auch geringer erhöhtes Risiko an (HR von ca. 2).<sup>21</sup>

Während die DAT Bildung die nigrostriale Funktion reflektiert, ist bisher eine direkte Visualisierung des neuropathologischen Prozesses – wie die Synuclein Ablagerung und die damit verbundene Neurodegeneration nicht möglich. Analog zur *Pittsburgh compound B*, einem in vivo A-Beta Liganden, der Amyloid Ablagerungen bei der Alzheimer Demenz kennzeichnet, werden PET Radiotracer spezifisch für Synuclein entwickelt. Longitudinale Bildgebung von Synuclein könnte besonders relevant als Surrogatmarker im Kontext von klinischen neuroprotektiven Studien sein.

## Magnetresonanztomographie (MRT)

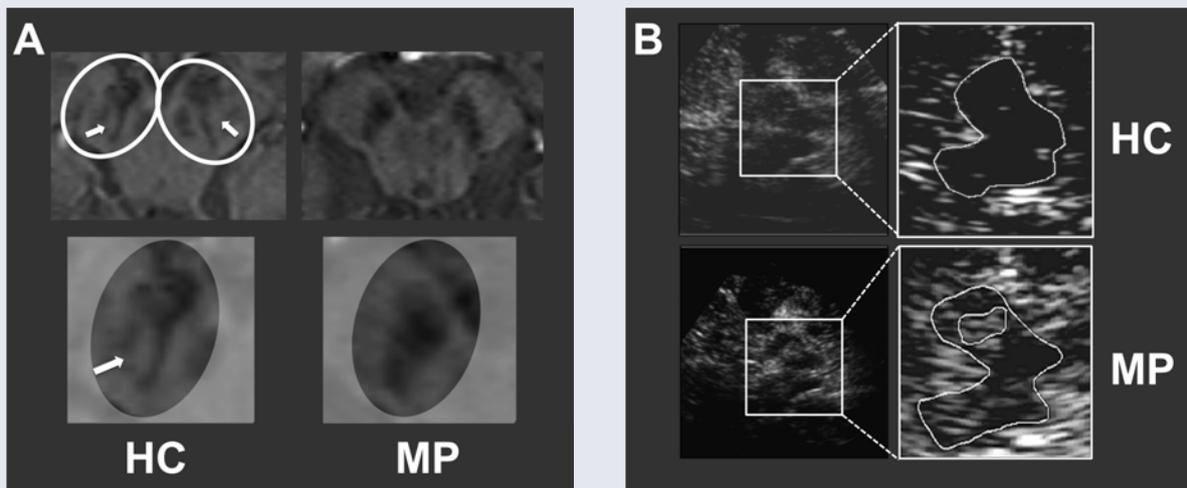
Die Rolle der MRT in der Diagnose und Differentialdiagnose des MP liegt bislang im Ausschluss von strukturellen Ursachen und der Erkennung von Hinweisen für atypische Parkinsonsyndrome (z.B. Putamen und/oder Ponsatrophie der bei der Multiplen System Atrophie oder Mittelhirnatrophie mit typischen Kolobri Zeichen bei der progressiven supranukleären Blickparese; zur Übersicht siehe Review von Heim et al. 2017).<sup>25</sup>

Viele Studien fanden, dass unterschiedlichste MRT Sequenzen Veränderungen bei MP Patienten im Vergleich zu Kontrollen darzustellen vermögen,<sup>25</sup> wengleich diese bislang nicht Einzug in die klinische Praxis gefunden haben.

Ein einfacher MRT Marker für einen MP und ein neurodegeneratives PS inklusive dem MP schein beispielsweise das sogenannte 'Schwalbenschwanzzeichen' zu sein; ein hyperintensives ovoides Areal innerhalb des dorsolateralen Randes der ansonsten hypointensen SN pars compacta lässt sich bei Kontrollen in Eisen-sensitiven MRT Sequenzen

**Abbildung 1**

### Mittelhirn / Substantia Nigra (SN) Bildgebung Magnetresonanztomographie (MRT) und transkranieller Sonographie (TCS)



**A:** Susceptibility weighted imaging (SWI) MRT Sequenz einer gesunden Kontrolle (HC; links) zeigt die dorsolaterale nigrale Hyperintensität (DNH; 'Schwalbenschwanzzeichen') in der rechten SN. Die weißen Pfeile markieren die DNH. Dargestellt in der rechten Spalte das Fehlen der DNH beim MP.

**B:** TCS Bilder mit dem Schmetterlingsförmigen Mittelhirn in einer gesunden Kontrolle (HC; obere Bilder) mit einer normalen Echogenität und beim MP mit einer Hyperechogenität (untere Bilder).

bei Feldstärken von 3 Tesla und mehr finden und entspricht histologisch dem Nigrosom 1.

Beim MP kommt es wahrscheinlich durch vermehrte Eisenablagerungen zu einem Verschwinden dieses Zeichens (**Abbildung 1**), ein Merkmal das eine sehr hohe Trennschärfe zu Kontrollen aufweist.<sup>26</sup> Das Fehlen dieses Zeichens wurde auch in einem hohen Prozentsatz von iRBD Patienten beobachtet.<sup>27</sup> Inwiefern dieser oder andere MRT Marker das Auftreten einer MP in diversen Kohorten vorherzusagen mag, muss aber erst in prospektiven Studien untersucht werden.

## Transkranielle Sonographie (TCS)

In den letzten zwei Jahrzehnten gibt es ein zunehmendes Interesse an der Anwendung der transkraniellen Sonographie (TCS) bei MP Patienten. Die TCS ist eine bildgebende Untersuchungs-

methode, mit der über das temporale akustische Knochenfenster die Darstellung u.a. des Mittelhirns ermöglicht wird und das Ausmaß eines echogenen Signals im Bereich der Substantia nigra gemessen werden kann. Beim MP konnte hier in zahlreichen Studien eine Hyperechogenität als charakteristisches TCS Merkmal bei mindestens 82% der Patienten, aber nur in bis zu 23% von gesunden Kontrollen nachgewiesen werden (**Abbildung 1**; zur Übersicht siehe Review von Berg et al., 2008).<sup>28</sup>

Derzeit besteht die Hypothese, dass die abnorme Echomorphologie mit einer erhöhten Eisen- und Ferritinkonzentration im Gewebe der SN sowie mit einer mikroglialen Aktivierung assoziiert ist.

Interessanterweise scheint die Mittelhirn-Hyperechogenität ein stabiler Marker zu sein, der sich im Laufe der Zeit trotz Progression der Erkrankung nicht verändert. Somit wird ange-

nommen, dass die Hyperechogenität Vulnerabilitätsmarker für die Entwicklung eines MP darstellen könnte.

Tatsächlich wurde in einer populationsbasierten Studie (PRIPS; Prospective Validation of Risk factors for the development of Parkinson Syndromes) bei gesunden Probanden über 50 Jahren gezeigt, dass jene mit dem Ultraschallmerkmal ein ca 20-fach erhöhtes Risiko hatten innerhalb von 5 Jahren einen MP zu entwickeln.<sup>29</sup> Durch die Kombination des TCS mit anderen Markern, wie eine positive Familienanamnese, einer Hyposmie und subtilen motorischen Zeichen konnte der prädiktive Wert weiter erhöht werden. Die TCS ist eine leicht verfügbare, kostengünstige und schnell durchführbare Untersuchungsmethode und kann breit eingesetzt werden. Allerdings ist die Durchführbarkeit von der Qualität des temporalen akustischen Knochenfensters und der Erfahrung des Untersuchers abhängig.<sup>28</sup>

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft  
Priv.-Doz. Dr. Sylvia Boesch  
Hermangasse 18/1, 1070 Wien, Austria  
[www.parkinson.at](http://www.parkinson.at)

#### EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingenschuh,  
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität  
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria  
[petra.schwingenschuh@medunigraz.at](mailto:petra.schwingenschuh@medunigraz.at)

#### Gestaltung & Druck:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.  
Agentur für kreative Kommunikation.  
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria  
[www.goesseringer.at](http://www.goesseringer.at)

Priv.-Doz. Dr. Atbin Djamshidian,  
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität  
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria  
[atbin.djamshidian-tehrani@i-med.ac.at](mailto:atbin.djamshidian-tehrani@i-med.ac.at)

## Genetische Marker

Monogenetische Formen des MP, beruhend auf beispielsweise *LRRK2* (AD) oder *Parkin* (AR) Mutationen, machen nur einen kleinen Prozentsatz der Patienten aus (zur Übersicht siehe Review von Blauwendraat et al., 2020).<sup>30</sup>

Asymptomatische Träger stellen jedoch sehr interessante Kohorten zur Untersuchung der präklinischen und prodromalen Phasen der Erkrankung dar. Zusätzlich wurden zahlreiche andere Gene identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko für die sporadische Form der Erkrankung beitragen. Beispielsweise wurde durch sorgfältige klinische Beobachtung von Parkinsonismus bei Patienten mit der Gaucher Erkrankung und deren Angehöriger, heterozygote Mutationen im Glucocerebrosidase (GBA) Gen gefunden, die mit einem ca. 5-fach erhöhten Parkinsonrisiko assoziiert ist. Die Prävalenz der GBA Mutation in der Parkinsonpopulation wird in

verschiedenen Studien bei 2–3 % angegeben und pathogene GBA Varianten werden in einem ähnlichen Prozentsatz der allgemeinen Bevölkerung gefunden. Mit der rasanten Entwicklung der genetischen Untersuchungsmöglichkeiten, vor allem mit den Genom-weiten Assoziationsstudien (GWAS), wurden in der letzten Dekade zahlreiche Suszeptibilitäts-Varianten in anderen bekannten (z.B. *LRRK2*) und bislang unbekanntem Genloci identifiziert.<sup>30</sup>

Obwohl die Effekte von einzelnen Risikovarianten klein zu sein scheinen, kann über die Kombination von mehreren Varianten zu einem genetischen Risikoscore (GRS) ein substantielles kumulatives Risiko ermittelt werden. Eine Studie kombinierte einen GRS aus 30 Varianten mit anderen Markern für die Parkinsonkrankheit, um Parkinsonpatienten aus dem Kollektiv der *Parkinson Progression Marker Initiative* (PPMI) zu identifizieren.<sup>31</sup>

Das endgültige Modell inkludiert den GRS, Geruchsfunktion, Familienanamnese für MP, Alter und Geschlecht und war in 5 verschiedenen Validierungskohorten mit einer guten Unterscheidung von Parkinsonpatienten gegenüber Kontrollen assoziiert (AUCs >0.92). Allerdings war die Geruchstestung der bedeutendste Faktor in der Diskrimination (63 %) gefolgt vom GRS (14 %) und der Familienanamnese (11 %).

Neben der Bedeutung der genetischen Forschung für die Diagnose des (prodromalen) MP, sind viele der berichteten Gene und Schlüsselproteine, für die sie kodieren, bei der Pathogenese der Parkinsonkrankheit involviert und somit von Relevanz für die Identifikation von möglichen therapeutischen Angriffszielen.

## Andere Marker

### Molekulare Biomarker

Zusätzlich zu den rezenten genomischen Entdeckungen, sind die proteomischen Marker – aus dem Liquor oder Blut – ebenfalls Gegenstand großen Forschungsinteresses (zur Übersicht siehe Review von Parnetti et al., 2019).<sup>32</sup> Parameter wie das gesamte  $\alpha$ -Synuclein sowie  $\alpha$ -Synuclein-Formen (z.B. oligomeres  $\alpha$ -synuclein,

phosphoryliertes  $\alpha$ -synuclein, proaggregatorische Formen) wurden im Liquor von Parkinsonpatienten sowie in Kontrollpopulationen untersucht, aber die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich. Dies ist möglicherweise auf verschiedene Variablen zurückzuführen, wie z.B. unterschiedliche Methoden der Probensammlung und -analyse, sowie die fehlende Standardisierung der Testverfahren. Auch aktuelle Me-

taanalysen des Gesamt- $\alpha$ -Synuclein im Liquor zeigen verringerte Werte bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen, jedoch mit einer erheblichen Überlappung und somit mit einer suboptimalen diagnostischen Genauigkeit (60–70 %ige Sensitivität und Spezifität).<sup>33</sup>

In einer longitudinalen Studie innerhalb der PPMI Studie wurden gesunde

Probanden, Patienten mit Hyposmie und iRBD, sowie Parkinsonpatienten über 12–36 Monate untersucht, ob und in welchem Ausmaß es zu einer Abnahme von alpha-Synuclein im Liquor kommt.<sup>34</sup> Es wurde bestätigt, dass Synuclein bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert ist, und gezeigt, dass bei Individuen mit einem wahrscheinlichen, prodromalen Parkinsonsyndrom (iRBD oder Hyposmie und einem pathologischen DAT-Scan bei 80%) bereits erniedrigte  $\alpha$ -synuclein Werte im Liquor vorlagen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass dieses Ergebnis mit der Parkinson-Pathologie assoziiert ist, die bereits im prodromalen Stadium vorhanden ist. Es wurden jedoch keine Änderungen über die Zeit gesehen, auch keine Korrelationen mit der DAT Tracer Aufnahme, sodass alpha-Synuclein im Liquor kein Progressionsmarker zu sein scheint. Andere mögliche Marker in Erforschung im Liquor umfassen klassische Alzheimer Biomarker (A-Beta Amyloid, Tau, Phospho-Tau) zur früheren Erkennung eines kognitiven Abbaus, sowie Neurofilament-Leichtketten und die Aktivität von lysosomalen Enzymen.<sup>32</sup>

Im Plasma hat die Bestimmung von Alpha-Synuclein zu widersprüchlichen

Ergebnissen geführt und kann nicht gewertet werden, da Erythrozyten die größte Quelle dieser Proteine im Blut sind und bei geringster Hämolyse die Messungen erheblich beeinflusst werden. Zwar gibt es in letzter Zeit weitere vielversprechende Fortschritte in der molekularen Biomarkerforschung einschließlich der Messung von microRNAs im Blut von PD und Patienten mit RBD, aber es gibt aktuell keinen molekularen Marker oder eine Kombination von Markern, die zuverlässig ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit anzeigen können.

## Gewebe - Biomarker

Die genauen klinisch-pathologischen Zusammenhänge, die den verschiedenen nicht-motorischen Symptomen des MP und dessen Prodromalphase zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig aufgedeckt. Die orthostatische Hypotonie könnte durch eine kardio-sympathische und vasomotorische Denervierung, die Verstopfung durch eine Pathologie im enterischen Nervensystem erklärt werden. Tatsächlich haben mittlerweile viele Studien Synuclein-Pathologie im peripheren autonomen Nervensystem in Hautstanzen, Biopsien der Speicheldrüsen, sowie der

Dickdarmschleimhaut in einem Großteil von MP Patienten nachgewiesen (zur Übersicht siehe systematischen Review von Tsukita et al., 2019).<sup>35</sup>

Auch in entsprechenden Biopsien von gesunden Kontrollen kann in einem beträchtlichen Prozentsatz Alpha-Synuclein nachgewiesen werden und die Diskriminierung zu MP Patienten war in den verschiedenen Studien heterogen und größtenteils unzureichend. Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse können möglicherweise durch Unterschiede in der Gewebeprobenvorbereitung, der Färbungsmethoden und der verwendeten Antikörper erklärt werden. Die beste Genauigkeit zeigte sich bei Verwendung von Antikörpern gegen phosphoryliertes Synuclein (versus natives Synuclein) und bei Biopsien von Speicheldrüsen (versus Kolongewebe). Auch bei den Hautbiopsien ist die Frage nach dem besten Ort der Gewebentnahme ungeklärt. Interessanterweise zeigte sich Alpha-Synuclein Pathologie auch bei Parkinsonpatienten, bei denen die Darmbiopsien bis zu 8 Jahren vor einer klinischen Diagnose durchgeführt wurden, sowie auch bei iRBD Patienten. Prospektive Untersuchungen zur prädiktiven Wertigkeit dieser Veränderungen für inzidente MP Fälle liegen jedoch nicht vor.

## Kriterien des prodromalen MP

Im Jahr 2015 sind von einer Arbeitsgruppe der Movement Disorders Society (MDS) nicht nur neue Diagnosekriterien für den motorisch manifesten M,<sup>1</sup> sondern erstmals auch für die prodromale Parkinsonerkrankung

erarbeitet und veröffentlicht worden.<sup>5</sup> Basierend auf epidemiologische Daten von verschiedenen Risikostudien oder Metaanalysen daraus wurden Wahrscheinlichkeiten für die Entwicklung eines MP bei Vorliegen von einzelnen

Markern berechnet (**Abbildung 2**). Hierbei wird zwischen zeitunabhängigen Risikomarkern und zeitabhängigen prodromalen Markern unterschieden. Die Kriterien kombinieren somit **(1)** Alter als Vortestwahrscheinlich-

keit mit dem (Nicht-)Vorliegen von **(2)** Risikomarkern (z.B. männliches Geschlecht, Familienanamnese, Hyperechogenität im Mittelhirnulterschall, etc.) und **(3)** Prodromalen Markern

(v.a. nicht-motorische Symptome wie REM-Schlaf Verhaltensstörung, Geruchsstörung, Depression, erhöhte Tagesmüdigkeit, etc.) ausgedrückt als 'likelihood-ratios'. Hiermit kann

eine Posttestwahrscheinlichkeit errechnet werden; bei einer Posttestwahrscheinlichkeit von  $\geq 80\%$  liegt definitionsgemäß eine wahrscheinlicher prodromaler MP vor.

**Abbildung 2**

## **Daten - orientierter Ansatz zur Definition der prodromalen PK anhand Naive - Bayes - Klassifikatoren basierter Methodik**

### **Schritt 1: Prä - Test Wahrscheinlichkeit einer prodromalen PK**

(basiert auf einer Alters-spezifischen Krankheits-Prävalenz und der Annahme einer 10-jährigen prodromalen Phase)

### **Schritt 2: Sequentielle Ergänzung der LR der verfügbaren Marker**

(basierend auf mindestens zwei prospektiven Kohorten-Studien oder Meta-Analysen)

#### **Risiko - Marker**

Männliches Geschlecht, Pestizid-Exposition, Lösungsmittel-Exposition, fehlender Kaffee-Konsum, Raucher-Status, positive Familienanamnese, bekannte Genmutation, polygenetischer Risiko-Score (PRS)\*, SN-Hyperechogenität, Diabetes Mellitus Typ II\*, fehlende körperliche Aktivität\*, geringe Plasma-Urat-Level bei Männern\*

#### **Prodromale Marker**

Wahrscheinliches ("probable") oder bekanntes idiopathisches RBD, pathologisches dopaminerges PET/SPECT, möglicher unterschwelliger Parkinsonismus ("possible subthreshold parkinsonism"), Hyposmie, Obstipation, exzessive Tagesmüdigkeit, orthostatische Hypotension, Blasenentleerungsstörung, erektile Dysfunktion, Depression / Ängstlichkeit, kognitives Defizit\*

### **Schritt 3: Post - Test Wahrscheinlichkeit einer prodromalen PK**

Werte liegen zwischen 0 – 100 %;  
 $\geq 80\%$  => wahrscheinliche prodromale PK („probable prodromal PD“)

**LR** = Likelihood Ratio (Wahrscheinlichkeitsverhältnis), **PK** = Parkinson - Krankheit, **RBD** = REM - Sleep Behaviour Disorder, **SN** = Substantia nigra. \* Ergänzung im Rahmen des Update 2019 der MDS research criteria for prodromal PD.

Zur Abschätzung der Prävalenz des prodromalen MP und der diagnostischen Wertigkeit der neuen Kriterien für die Entwicklung eines inzipienten MP haben wir die Kriterien erstmals in einer longitudinalen populations-basierten Studien retrospektiv angewandt.<sup>36,37</sup>

Von den 539 Teilnehmern der Bruneck Studie 2005 ohne Diagnose MP oder sekundärer Parkinsonismus kamen nach Kombination all dieser Marker 12 über die 80 % Posttestwahrscheinlichkeit für einen wahrscheinlichen prodromalen MP, was einer Prävalenz 2.2 % entspricht. Die Kohorte wurde nach 3, 5 und 10 Jahren nachuntersucht und inzidentelle Parkinsonfälle wurden registriert. Bei dem Cut-off von 80 % ergab sich eine über die Zeit abfallende Sensitivität (67 % nach 3, 55 % nach 5 und 35 % nach 10 Jahren), mit einem ansteigenden positiv prädiktiven Wert (PPV; respektive 40 %, 60 % und 78 %) bei gleichbleibend hoher Spezifität von >98 %. Die Reduktion

der Cut-Offs auf 50 % (wie zusätzlich von der Arbeitsgruppe der MDS vorgeschlagen) führte zu einer Erhöhung der Sensitivität ohne Spezifität oder positive Prädiktivität wesentlich zu beeinflussen. Seither sind einige weitere Studien erschienen, die die Kriterien in anderen Kohorten angewandt haben und ähnliche Ergebnisse gefunden haben. Interessanterweise ließ sich eine relative hohe prädiktive Wertigkeit der Kriterien auch bei Patienten mit iRBD für die Konversion in einen MP oder eine DLK finden (PPV 81 %),<sup>38</sup> sowie auch bei Trägern der LRRK2 Mutation (PPV 47–67 %).<sup>39</sup>

Ein Vorteil der Kriterien ist, dass mit sich ständig erweiternden Erkenntnissen neuen Marker integriert werden können. Tatsächlich ist bereits 2019 ein Update der Kriterien erschienen, welche die Gewichtung der einzelnen Faktoren neuen Erkenntnissen anpasste und einige neue Marker integrierte. Die neuen Kriterien könnten ein wertvolles

Werkzeug zur Identifikation von Individuen mit der Prodromalphase des MP darstellen und wesentliche Hilfe in der Definition von Populationen für zukünftige krankheitsmodifizierende Studien leisten. Es müssen jedoch größere prospektive Studien abgewartet werden, um die Validität dieses neuen Zuganges endgültig festzustellen.

## Konklusion

In Zusammenschau rezenter Studien gibt es nun zunehmende und überzeugende Beweise für die Existenz einer latenten Phase der Parkinson-Krankheit, in der spezifische molekulare Vorgänge wie die Fehlfaltung von intrazellulärem Synuclein eingeleitet werden und schließlich neuronale Dysfunktion und Zelltod verursachen. Diese Prozesse können, im Sinne einer präklinischen Parkinsonkrankheit, für einen unbekanntem Zeitraum asymptomatisch bleiben, oder zu frühen nichtmotorischen oder motorischen Symptomen führen, die an sich unspezifisch sind, in Kombination jedoch wahrscheinlich das Auftreten der manifesten Erkrankung vorhersagen können.

Die neuen MDS Kriterien der prodromalen Parkinsonkrankheit tragen diesen Erkenntnissen Rechnung und sind ein mögliches Werkzeug zur Diagnose frühester Krankheitsstadien. Populationen in dieser Phase der Erkrankung würden ideale Kohorten zur Entwicklung von künftigen neuroprotektiven Therapien, die auf eine Verlangsamung oder gar ein Aufhalten der Krankheit abzielen, darstellen. Insgesamt sprechen die aktuellen Erkenntnisse für einen Paradigmenwechsel in der Diagnose der Parkinson-Krankheit mit einem neuen Fokus auf die Definition der prodromalen Phase der Erkrankung.

## Literatur

1. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* [online serial]. 2015;30:1591–1601. Accessed at: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26424>. Accessed October 19, 2015.
2. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* [online serial]. Elsevier Ltd; 2009;8:1150–1157. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70238-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70238-8).
3. Del Tredici K, Braak H. Lewy pathology and neurodegeneration in premotor Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:597–607.
4. Mahlkecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* [online serial]. 2015;5:681–697. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485429>. Accessed January 11, 2016.
5. Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* [online serial]. 2015;30:1600–1611. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474317>. Accessed October 19, 2015.
6. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* [online serial]. Schrag et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2014;14:57–64. Accessed at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147444221470287X>. Accessed November 28, 2014.
7. Heinzel S, Berg D, Gasser T, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* [online serial]. 2019;34:1464–1470. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31412427>.
8. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* [online serial]. 1991;114 ( Pt 5:2283–2301. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1933245>. Accessed July 11, 2015.
9. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol*. 2005;62:378–382.
10. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol*. 2004;56:532–539.
11. Buchman AS, Shulman JM, Nag S, et al. Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012;71:258–266.
12. Louis ED, Bennett D a. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord*. 2007;22:1681–1688.
13. Mahlkecht P, Stockner H, Marini K, et al. Midbrain hyperechogenicity, hyposmia, mild parkinsonian signs and risk for incident Parkinson's disease over 10 years: A prospective population-based study. *Parkinsonism Relat Disord* [online serial]. Elsevier; 2020;70:51–54. Accessed at: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.008>.
14. Darweesh SKL, Verlinden VJA, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Trajectories of prediagnostic functioning in Parkinson's disease. *Brain* [online serial]. 2017;140:429–441. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28082300>.

15. Boeve BF. Idiopathic REM sleep behaviour disorder in the development of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [online serial]. Elsevier Ltd; 2013;12:469–482. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70054-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70054-1).
16. Mahlkecht P, Pechlaner R, Boesveldt S, et al. Optimizing odor identification testing as quick and accurate diagnostic tool for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016;31:1408–1413.
17. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63:167–173.
18. Chen H, Shrestha S, Huang X, et al. Olfaction and incident Parkinson disease in US white and black older adults. *Neurology* [online serial]. 2017;89:1441–1447. Accessed at: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000004382>.
19. Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: An observational cohort study. *Lancet Neurol* [online serial]. Elsevier Ltd; 2013;12:443–453. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70056-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70056-5).
20. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* [online serial]. Elsevier B.V.; 2013;14:744–748. Accessed at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>.
21. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* [online serial]. 2019;142:744–759. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30789229>.
22. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:456–462.
23. Adams-Carr KL, Bestwick JP, Shribman S, Lees A, Schrag A, Noyce AJ. Constipation preceding Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [online serial]. 2016;87:710–716. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26345189>.
24. Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Conversion to Parkinson Disease in the PARS Hyposmic and Dopamine Transporter - Deficit Prodromal Cohort. *JAMA Neurol* [online serial]. 2017;74:933–940. Accessed at: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2017.0985>.
25. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* [online serial]. Springer Vienna; 2017;124:915–964. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28378231>.
26. Mahlkecht P, Krismer F, Poewe W, Seppi K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease. *Mov Disord* [online serial]. 2017;32:619–623. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28151553>.
27. De Marzi R, Seppi K, Högl B, et al. Loss of Dorsolateral Nigral Hyperintensity on 3.0 Tesla Susceptibility-Weighted Imaging in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Ann Neurol* [online serial]. Epub 2016.:1–20. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27016314>.
28. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* [online serial]. Elsevier Ltd; 2008;7:1044–1055. Accessed at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70239-4).

29. Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28:216–219.
30. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [online serial]. 2020;19:170–178. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521533>.
31. Nalls M a, McLean CY, Rick J, et al. Diagnosis of Parkinson's disease on the basis of clinical and genetic classification: a population - based modelling study. *Lancet Neurol* [online serial]. 2015;4422:1–8. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26271532>. Accessed August 16, 2015.
32. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [online serial]. 2019;18:573–586. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30981640>.
33. Eusebi P, Giannandrea D, Biscetti L, et al. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid  $\alpha$  - synuclein in Parkinson's disease: A systematic review and meta - analysis. *Mov Disord* [online serial]. 2017;32:1389–1400. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28880418>.
34. Mollenhauer B, Caspell - Garcia CJ, Coffey CS, et al. Longitudinal analyses of cerebrospinal fluid  $\alpha$  - Synuclein in prodromal and early Parkinson's disease. *Mov Disord* [online serial]. 2019;34:1354–1364. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31361367>.
35. Tsukita K, Sakamaki - Tsukita H, Tanaka K, Suenaga T, Takahashi R. Value of in vivo  $\alpha$  - synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta - analysis. *Mov Disord* [online serial]. 2019;34:1452–1463. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31322768>.
36. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population - based 10 - year study. *Mov Disord* [online serial]. 2018;00:1–9. Accessed at: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1002/mds.27281>.
37. Mahlknecht P, Gasperi A, Willeit P, et al. Prodromal Parkinson's disease as defined per MDS research criteria in the general elderly community. *Mov Disord*. 2016;31:1405–1408.
38. Fereshtehnejad S - M, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon J - F, Berg D, Postuma RB. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* [online serial]. 2017;32:865–873. Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28429825>.
39. Mirelman A, Saunders - Pullman R, Alcalay RN, et al. Application of the Movement Disorder Society prodromal criteria in healthy G2019S - LRRK2 carriers. *Mov Disord*. 2018;00:1–8.

# JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN PARKINSON-GESELLSCHAFT

22.-24.10.2020

CONGRESS GRAZ  
GRAZ

SAVE THE DATE



The *Movement* Disorder Society

[www.parkinson.at](http://www.parkinson.at)

