



Parkinsoncafé 08-11-2023

Prodromaal Parkinson *identificatie en vroege interventies*

Sanne Meles

Neuroloog UMCG en 'Punt voor Parkinson' Groningen

Topics

- Wat is prodromaal Parkinson?
- Subtypes: *'brain first'* versus *'body first'*
- α -synucleine en de *gut-brain axis*

- Potentiële targets voor behandeling

- Hoe identificeer je prodromaal Parkinson in de populatie?
- Hoe meet je ziekte progressie?

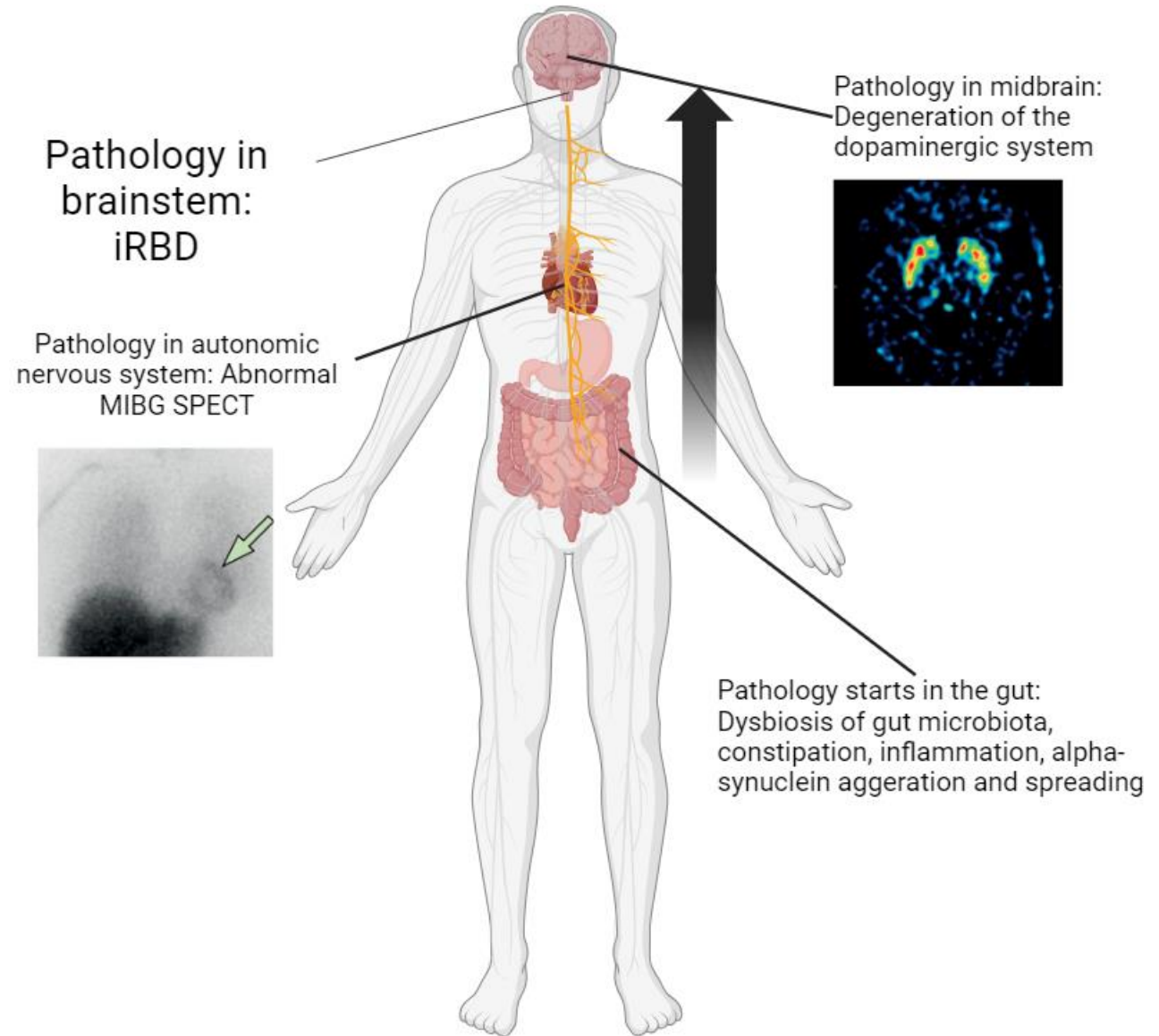
Prodromaal Parkinson: REM slaap gedragsstoornis



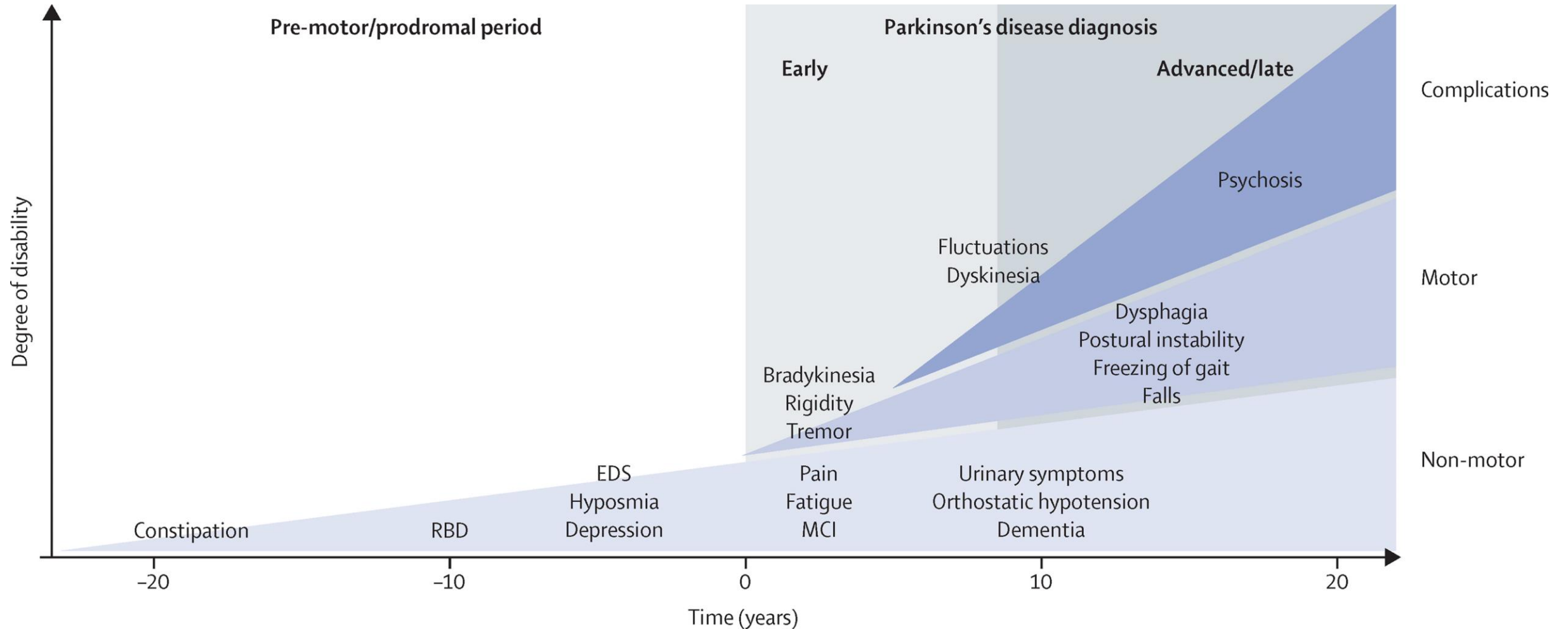
Cinderella, 1950 Walt Disney



Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Schenck et al, 1986



Wanneer begint Parkinson?



Prodromale klachten?

REM slaap gedragsstoornis



Cinderella, 1950 Walt Disney



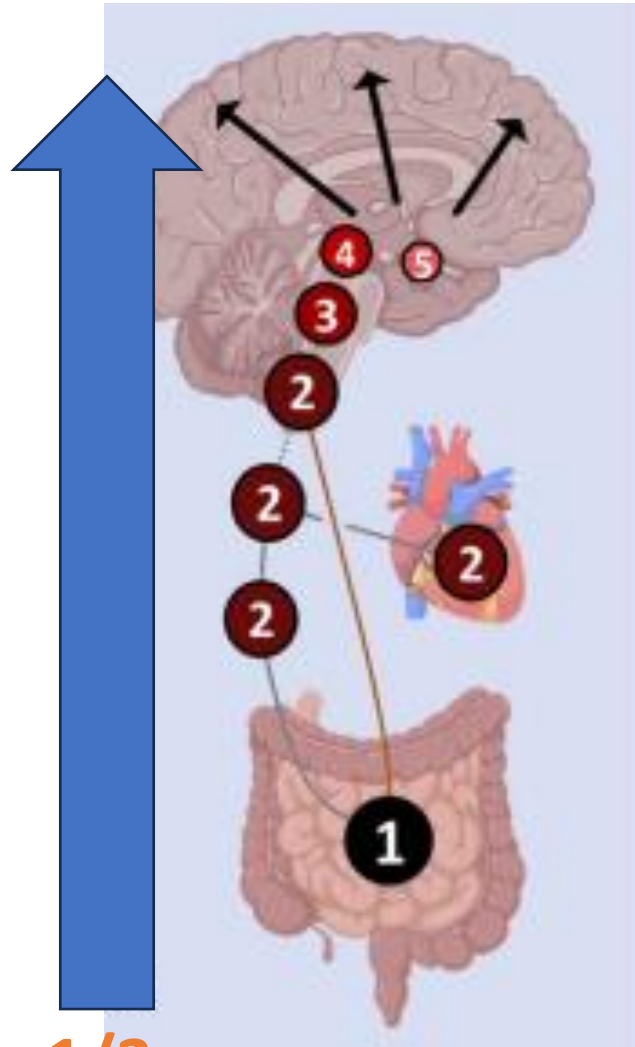
Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. Schenck et al, 1986

- Obstipatie
- Vermoeidheid
- Depressie / angst / 'burn out'
- Pijn
- Cognitieve klachten
- Verminderd reukvermogen
- Klachten bij het plassen ('urge')
- Lage bloeddruk (orthostatische hypotensie)

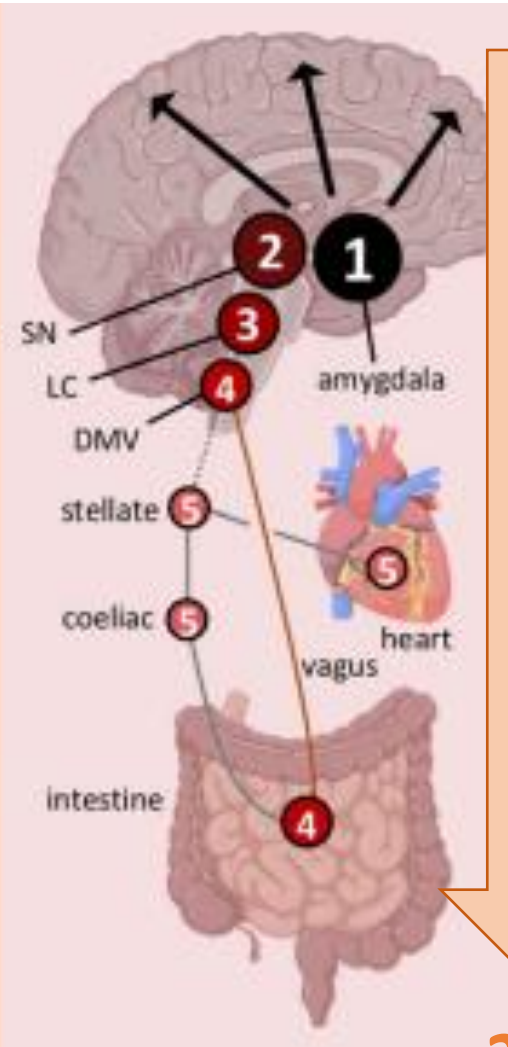
Subtypes? *Body-first* *Brain-first*

Al jaren **voor** diagnose:

- Obstipatie
- Mictieklachten
- Orthostatische hypotensie
- RBD
- (Ernstige) reukstoornissen
- Klachten van het bewegen iets meer symmetrisch



1/3

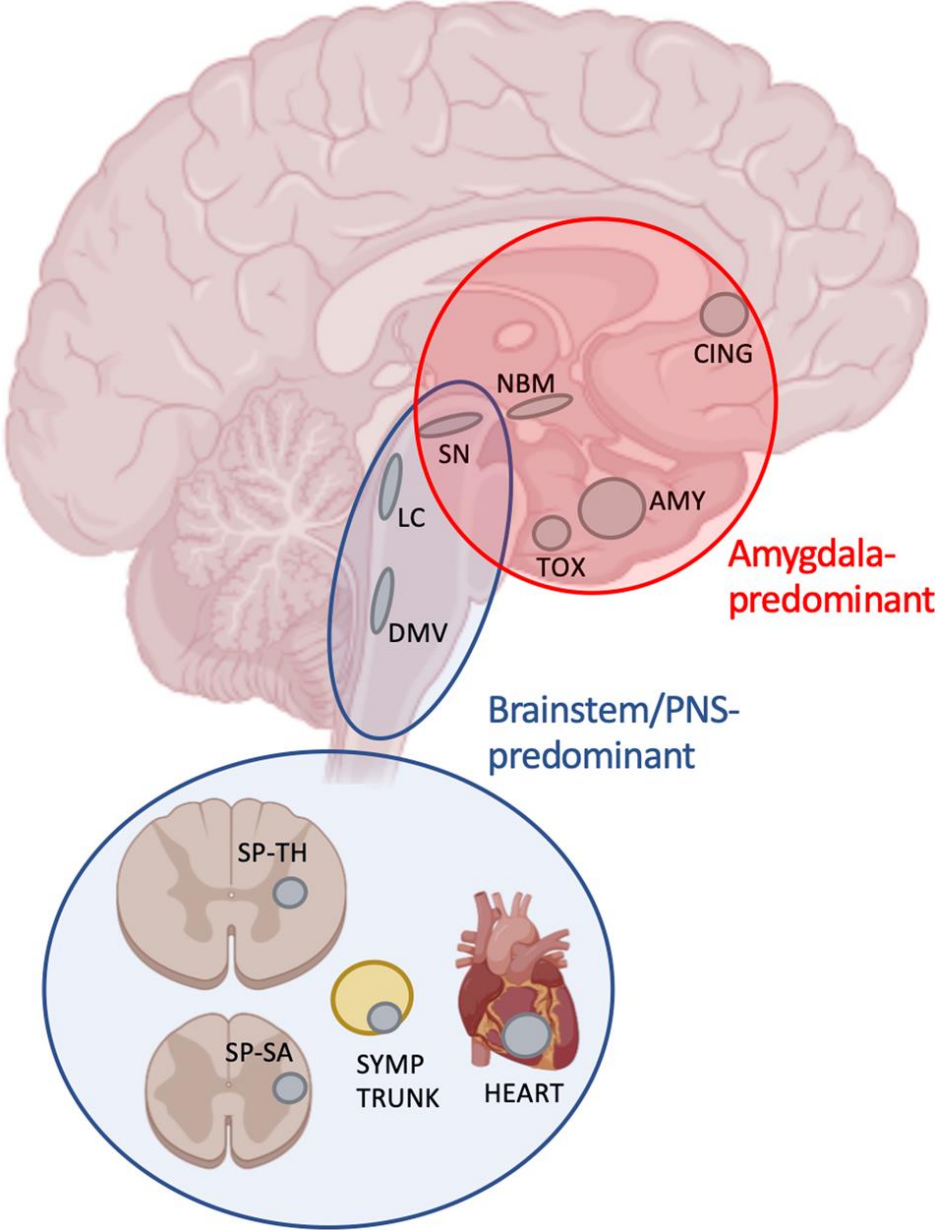
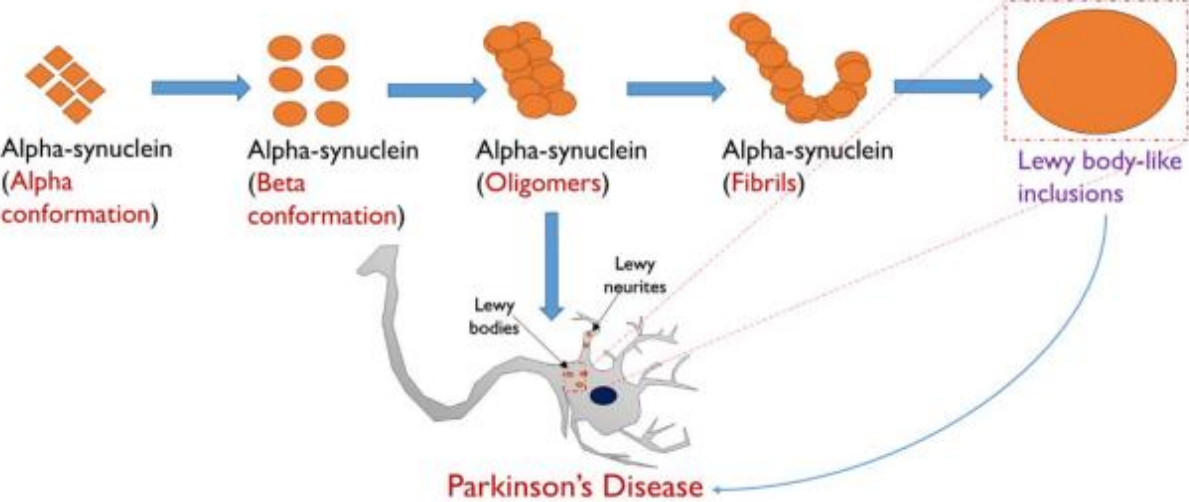


2/3

Pas **na** de diagnose:

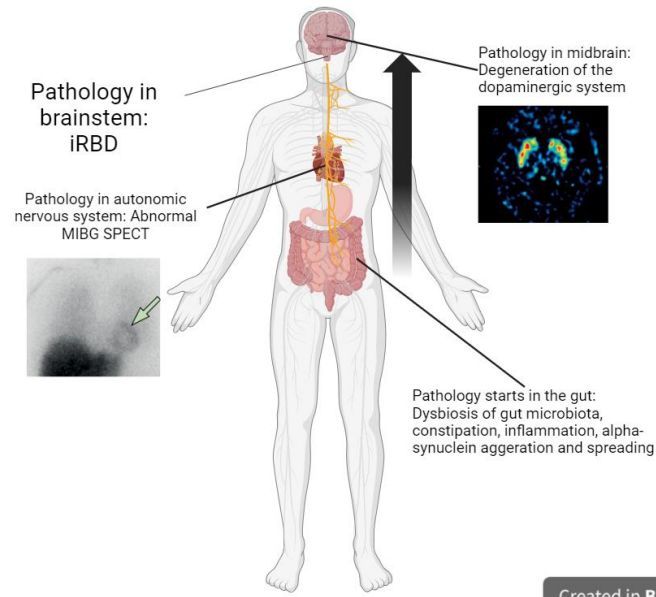
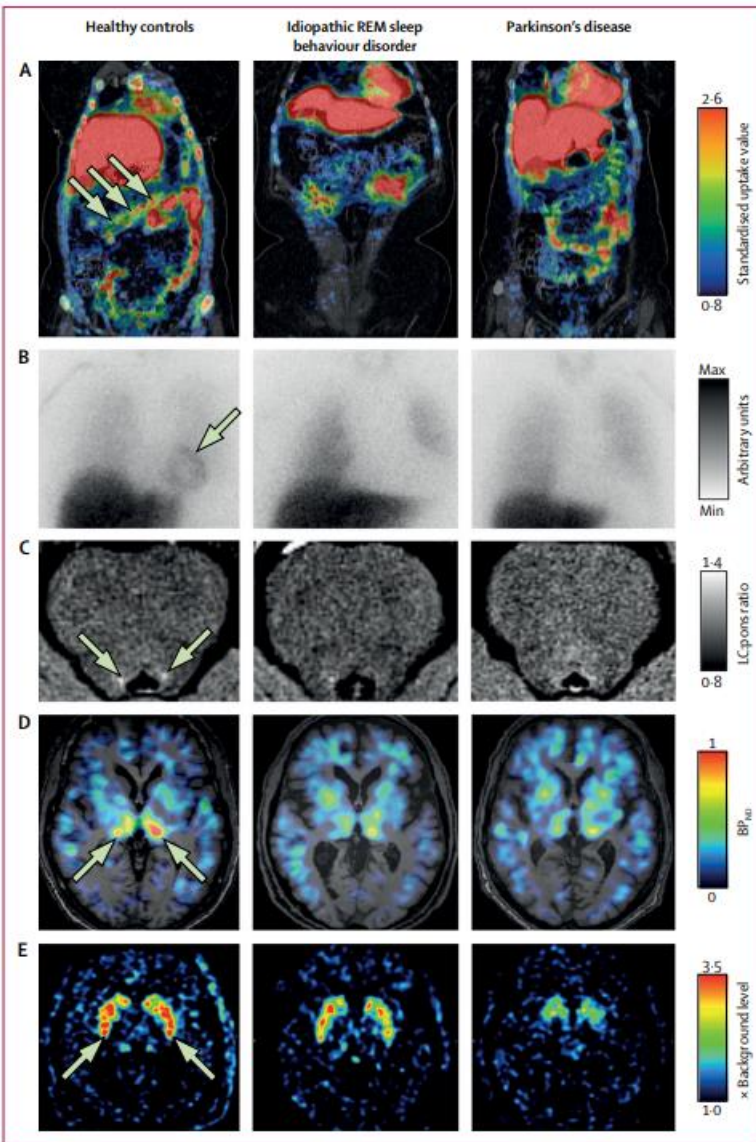
- Obstipatie
- Mictieklachten
- Orthostatische hypotensie
- RBD
- (Reukstoornissen)
- Klachten van het bewegen heel asymmetrisch

Bewijs 1: pathologie studies, α -synucleine



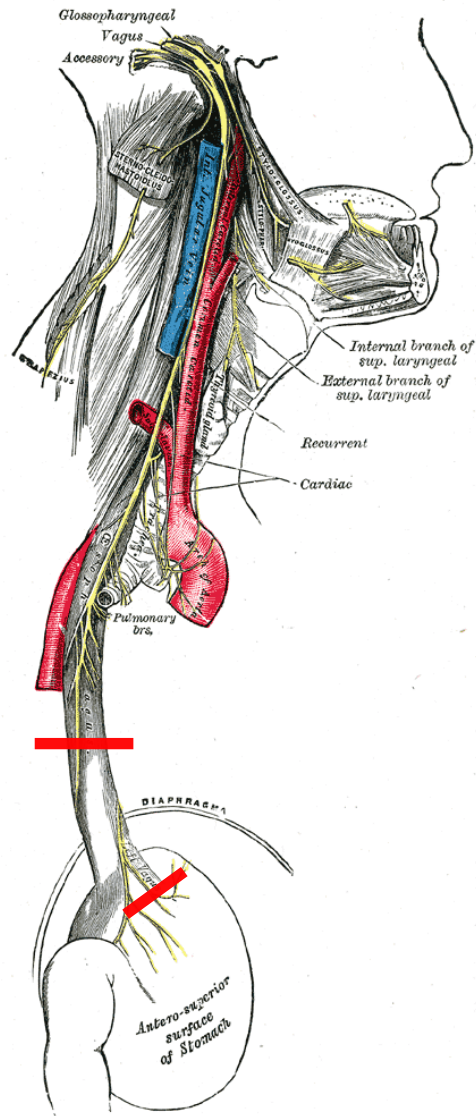
Nwabufu; J Neurol 2022
Raunio et al Acta Neuropathol 2019
Tanei et al, Acta Neuropathol 2021
Borghammer et al Neurobiol Dis 2021
Borghammer et al. Npj Parkinsons dis 2022

Bewijs 2: scans



- Parkinson + RBD
 - Meer non-motore symptomen
 - Afwijkingen hart scan
- Parkinson – RBD
 - Minder non-motore symptomen
 - Normale hart scan

Bewijs 3: n vagus doorknippen

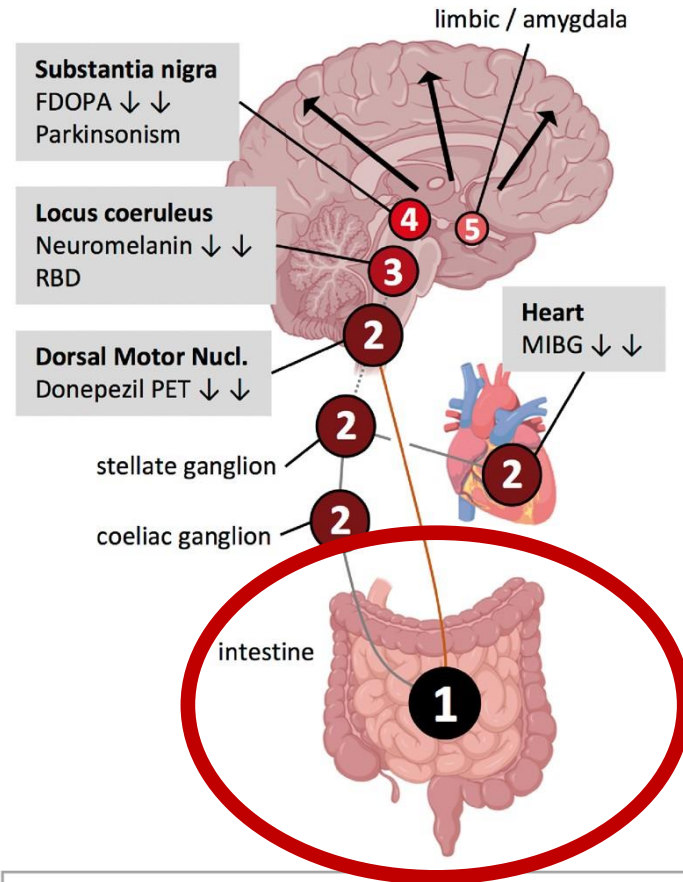


- Denemarken
- Behandeling maagzweer: n vagus doorknippen (vagotomie)
- Vagotomie 1977-1995
 - Selectief 5.870
 - Hele truncus 5.339
 - Controles 60.500
- follow-up 20 jaar
- Risico op Parkinson was lager bij mensen bij wie de gehele nervus vagus was doorgenomen ((HR = 0.85; 95% CI = 0.56-1.27))
- Zweden: vergelijkbare resultaten

Body first – wat gebeurt hier?

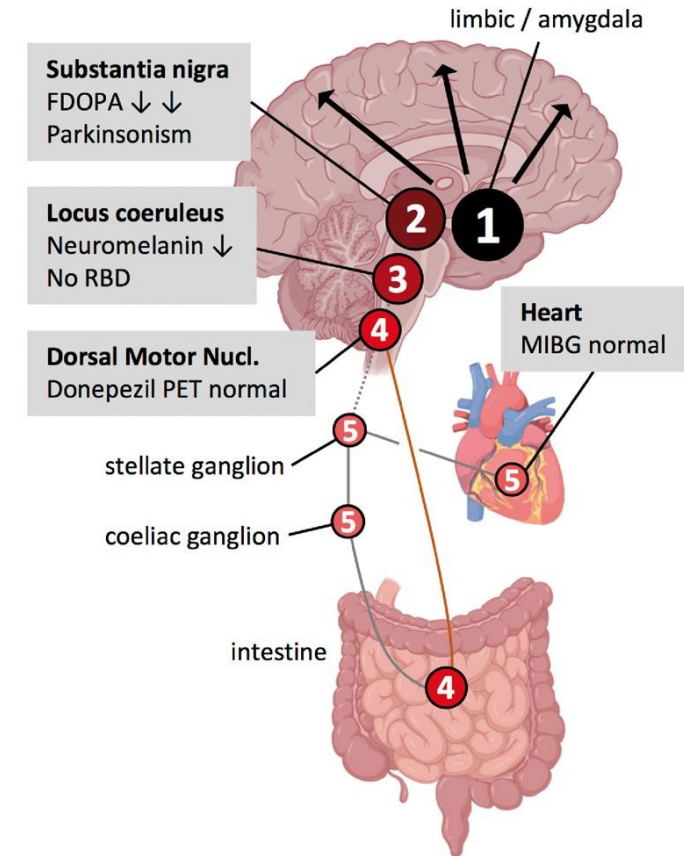
A

BODY-FIRST PD



B

BRAIN-FIRST PD



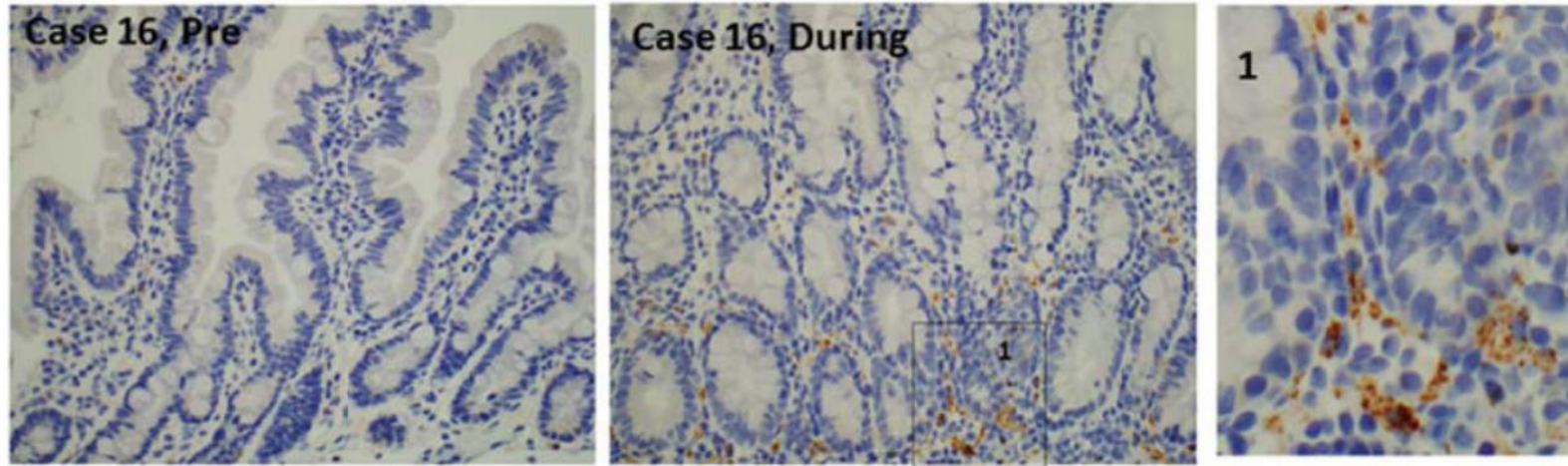
1
2
3
4
5
 α-syn spatio-temporal propagation
 start

sympathetic and vagal connections

Heart
 MIBG ↓ ↓

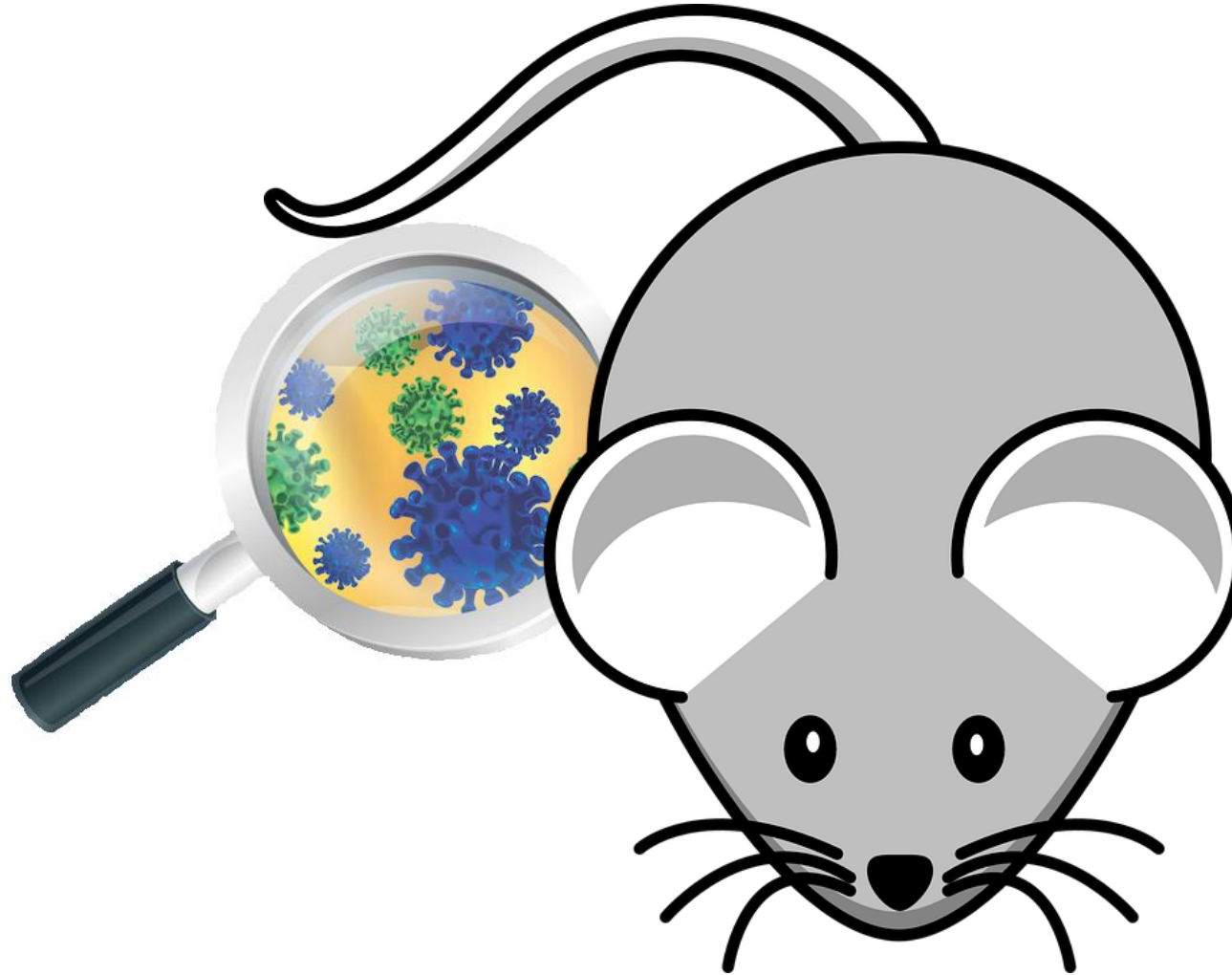
predicted imaging findings and symptoms at *de novo* stage of body-first or brain-first PD

α -synucleine heeft een rol bij ontstekingen in de darm

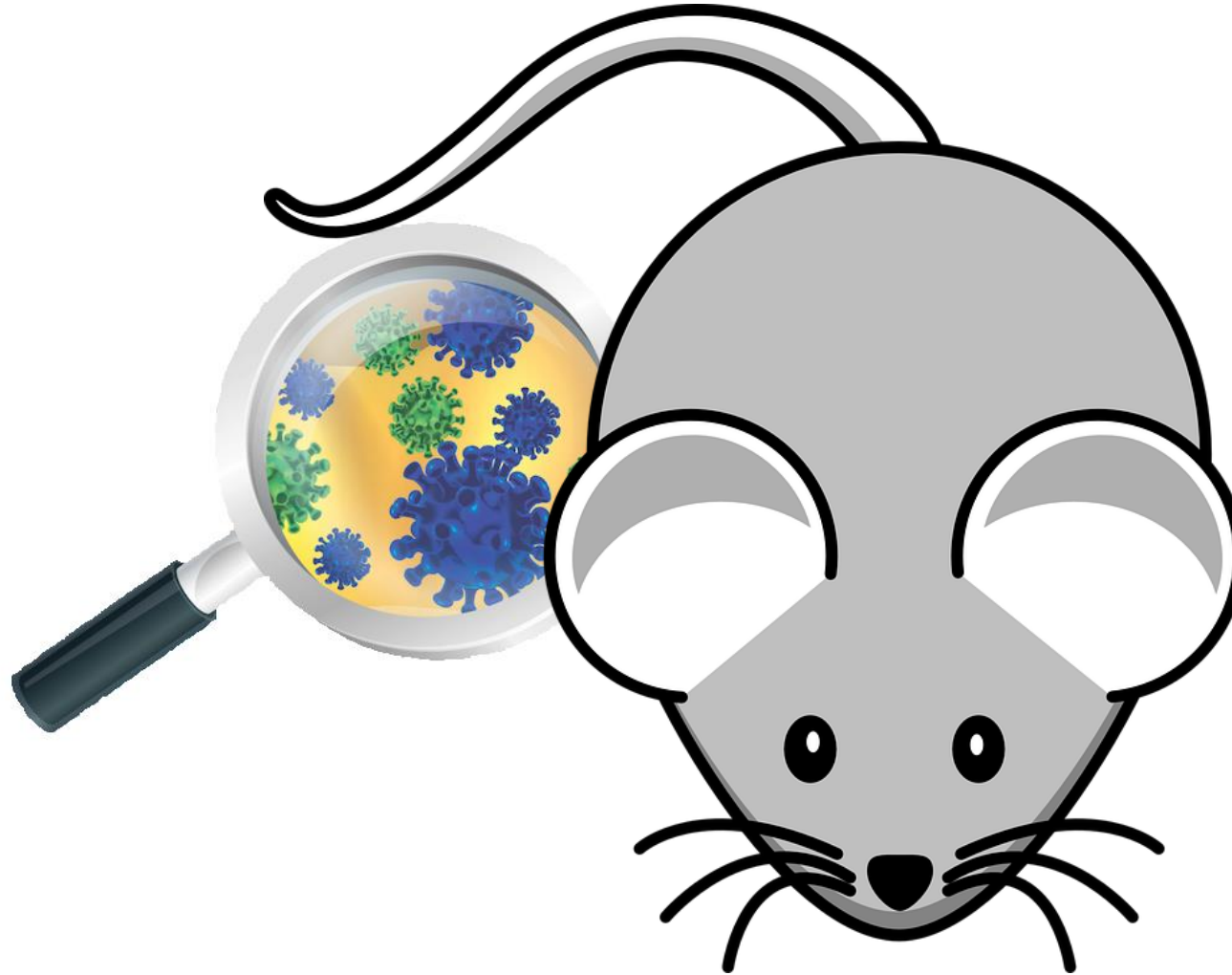


- Bij patiënten met een darmtransplantatie worden routine biopsieën genomen en bij klinische indicaties (bijv. een infectie)
- 16 patiënten met een Norovirus infectie
 - Verhoogde alpha-synucleine expressie

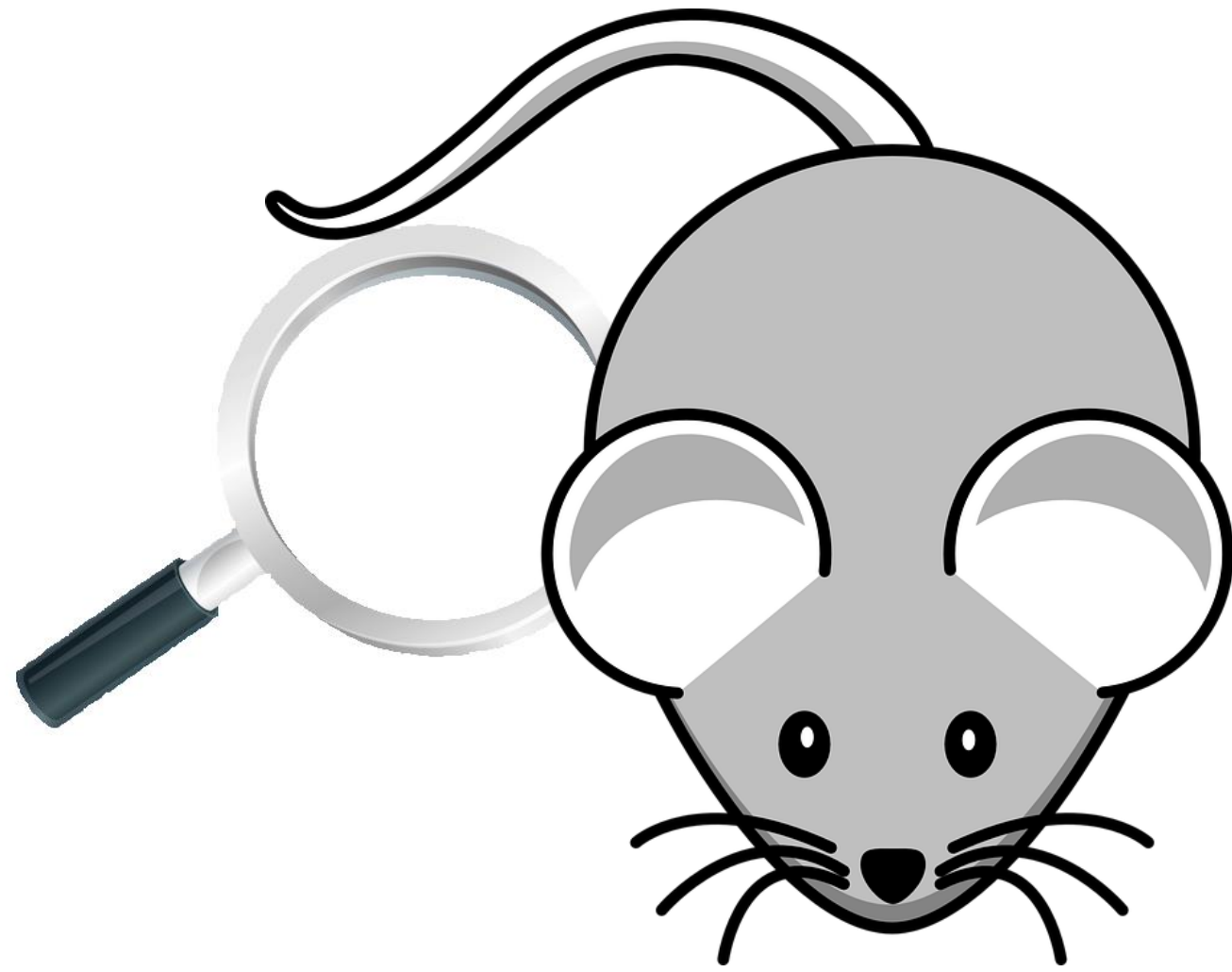
Darmflora en Parkinson



Parkinsonmuis + normale muis darmflora → symptomen na 12 weken



Parkinsonmuis → Geen darmflora → minder (ernstige) symptomen



Behandeling met korte-keten vetzuren → verbetering van symptomen

+ Darmflora van gezonde proefpersonen → symptomen keren terug



Darmflora van mensen met Parkinson → ernstigere symptomen!

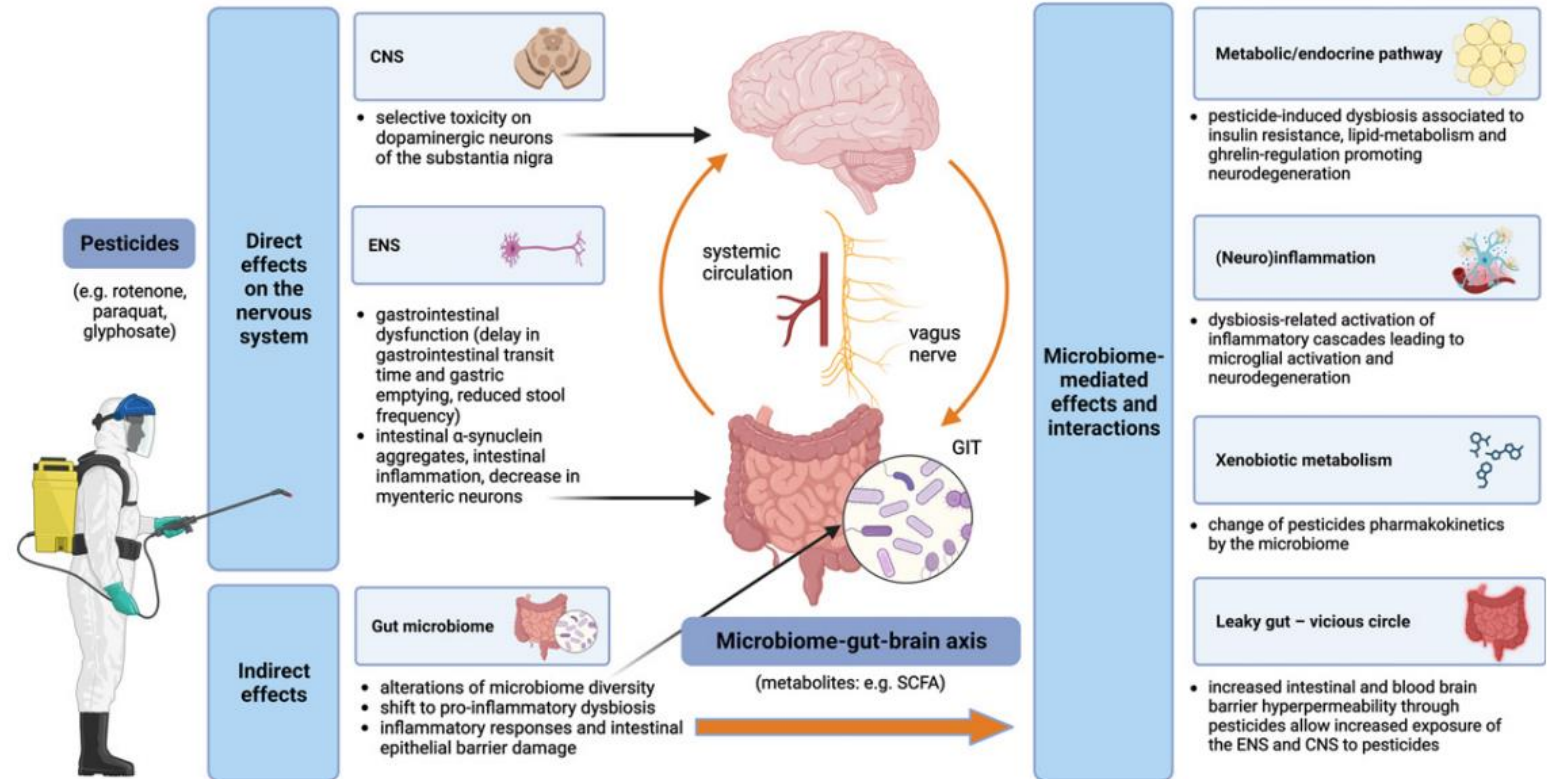
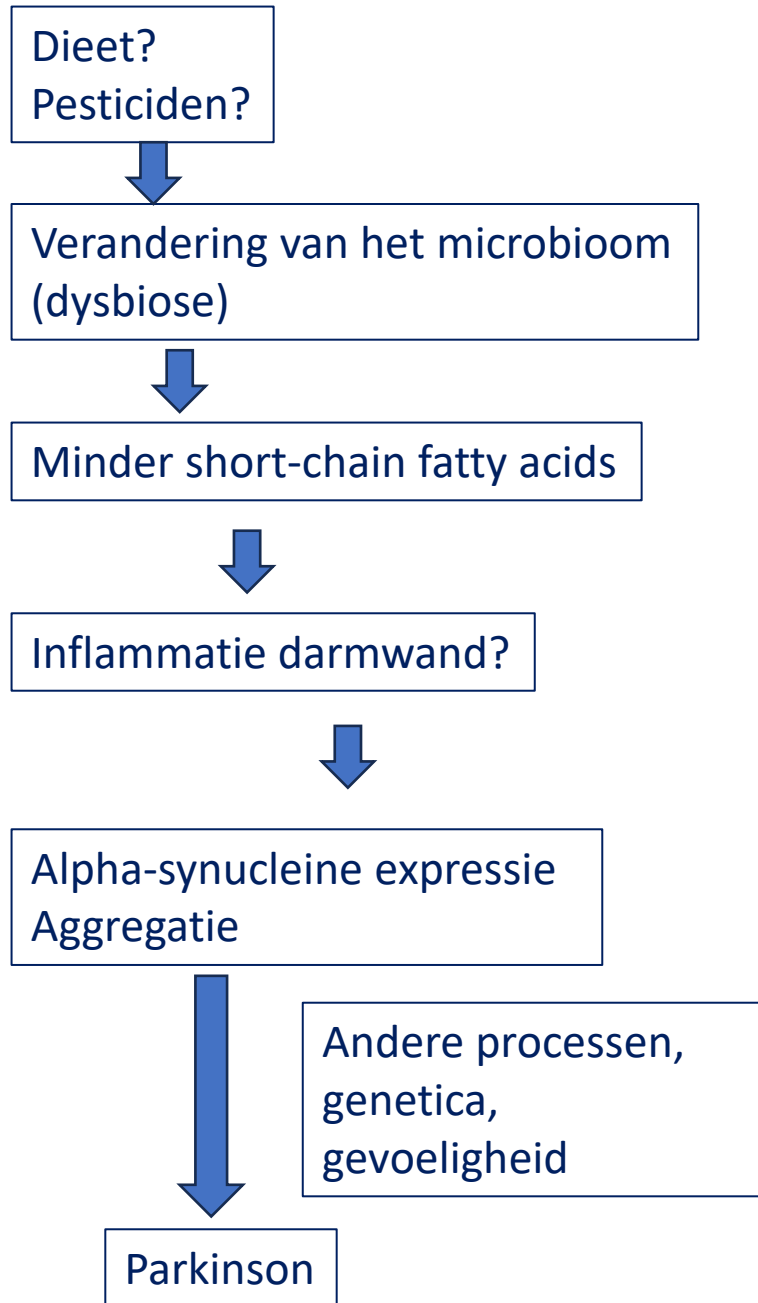


Darmflora en Parkinson

- **Vroege fase: ontstekingen darmwand**
- Verlaagde hoeveelheden van bacteriën die korte keten vetzuren produceren (*Lachnospiraceae*)
- Verhoogde hoeveelheden van een bacterie die de darmwand kan aantasten (*Akkermansia*)

- **Na het starten van de Parkinson medicatie**
- Verdere verlaging van bacteriën die korte keten vetzuren produceren
- Mogelijk een verhoging van *Bifidobacterium* en *Lactobacillus*

Gut-brain axis



Topics

- Wat is prodromaal Parkinson?
- Subtypes: *'brain first'* versus *'body first'*
- α -synucleine en de *gut-brain axis*

- **Potentiële targets voor behandeling**

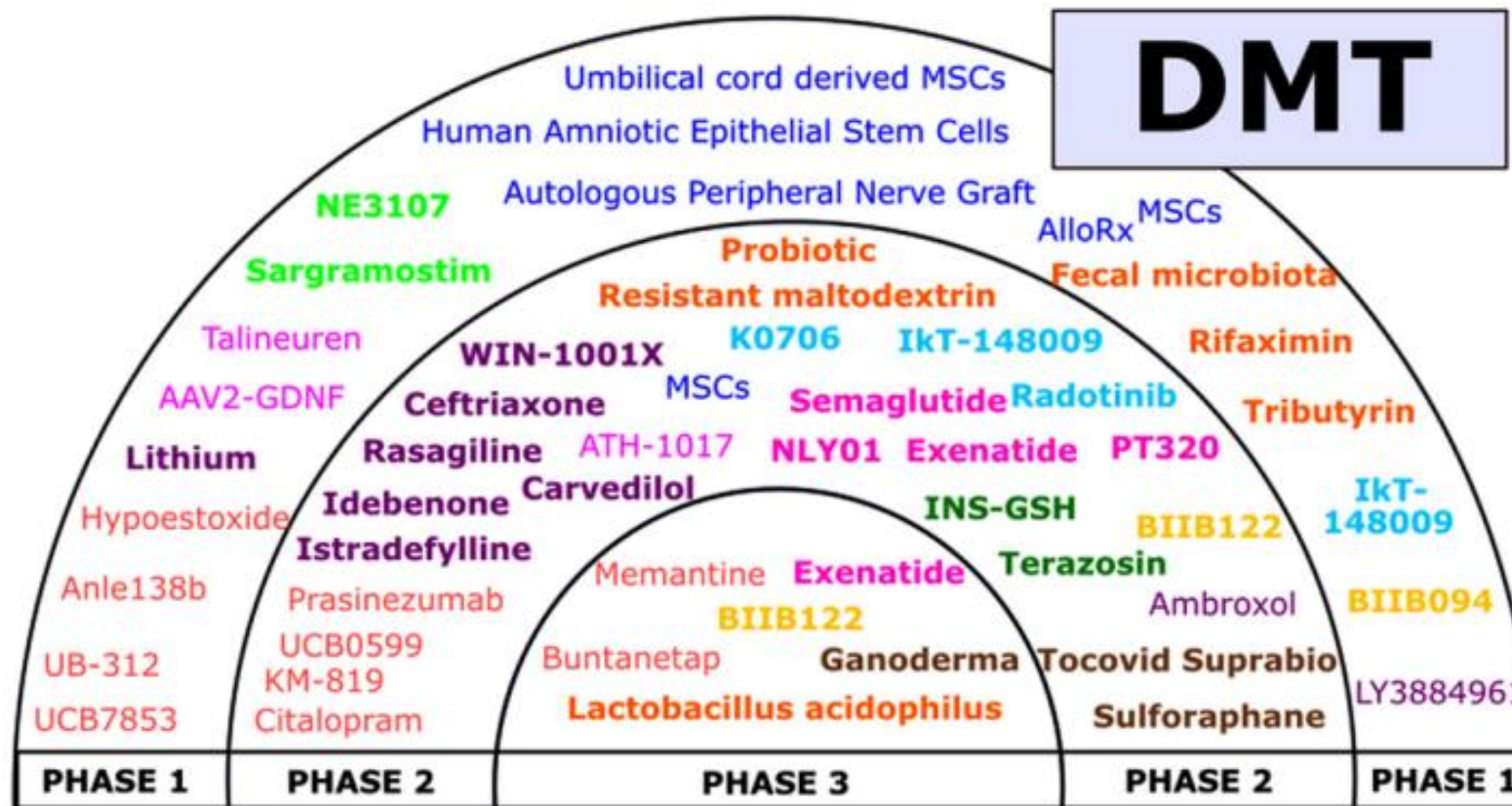
- Hoe identificeer je prodromaal Parkinson in de populatie?
- Hoe meet je ziekte progressie?

Targets voor ziekte-modificatie

Antiinflammatoire	Energy and mitochondria	Microbiome/GIT
Antioxidant	GBA	Neurotrophic factors
Cell therapy	GLP1-R agonists	
DMT Other	Kinase inhibitors	
	LRRK2	Targeting aSN

63 trials

- 25 fase I
- 32 fase II
- 6 fase III



McFarthing et al., Journal of Parkinson's disease: Clinical Trial Pipeline 2023 update

Ambroxol

- Het lysosoom is belangrijk
- GBA1 mutatie: bij 1 op de 6 mensen met Parkinson aanwezig
- Verandering in erfelijke code van GCase enzym
- GCase betrokken bij afbraak alfa-synucleïne

- Ambroxol: Bestaand medicijn
- In veel hogere dosis mogelijk effect op GCase enzym
- Lijkt effectief in remming ziekteproces
- Veilig en weinig bijwerkingen
- Verwachting ook effectief bij Parkinson zonder GBA mutatie



Topics

- Wat is prodromaal Parkinson?
 - Subtypes: *'brain first'* versus *'body first'*
 - α -synucleine en de *gut-brain axis*
 - Potentiële targets voor behandeling
-
- **Hoe identificeer je prodromaal Parkinson in de populatie?**
 - **Hoe meet je ziekte progressie?**

Identificeren prodromaal Parkinson

- Mensen met idiopatische REM slaap gedragsstoornis
- Mensen met reukstoornissen
- Mensen met risicogenen
- Mensen met 'prodromale symptomen'?

Criteria voor prodromaal Parkinson (MDS)

- Manier om individuele kans te berekenen
- Combinatie van leeftijd, risicofactoren en prodromale markers
- Percentage $>80\%$ = *'probable prodromal PD'*



Onderzoek in 'converters'

Prodromale markers	Likelihood ratio
Constipation	2.5
Excessive daytime somnolence	2.7
Urinary dysfunction	2.0
Depression	1.6
Global cognitive deficit	1.8
Possible RBD*	2.8
Erectile dysfunction	3.4
PSG-proven RBD	130
Abnormal PET/SPECT	43.3
Subthreshold parkinsonism	9.6
Neurogenic orthostatic hypotension	18.5
Olfactory loss	6.4

Risico factoren	Likelihood ratio
Male sex	1.2
Nonuse caffeine	1.35
Nonsmoking	1.2
Family history	2.5
Diabetes mellitus type 2	1.5
Physical inactivity	1.3
Pesticide exposure	1.5
Substantia nigra hyperechogenicity	3.4
Low plasma urate levels	1.8
Genetic mutation	**

Lifelines cohort

- 167.000 mensen sinds 2006
- Verzamelen van data elke 5 jaar
 - Vragenlijsten
 - Metingen
 - Biologisch materiaal
- Parkinson in lifelines:
 - Baseline: 90
 - Tijdens follow-up: **160** = *'converters'*

lifelines 



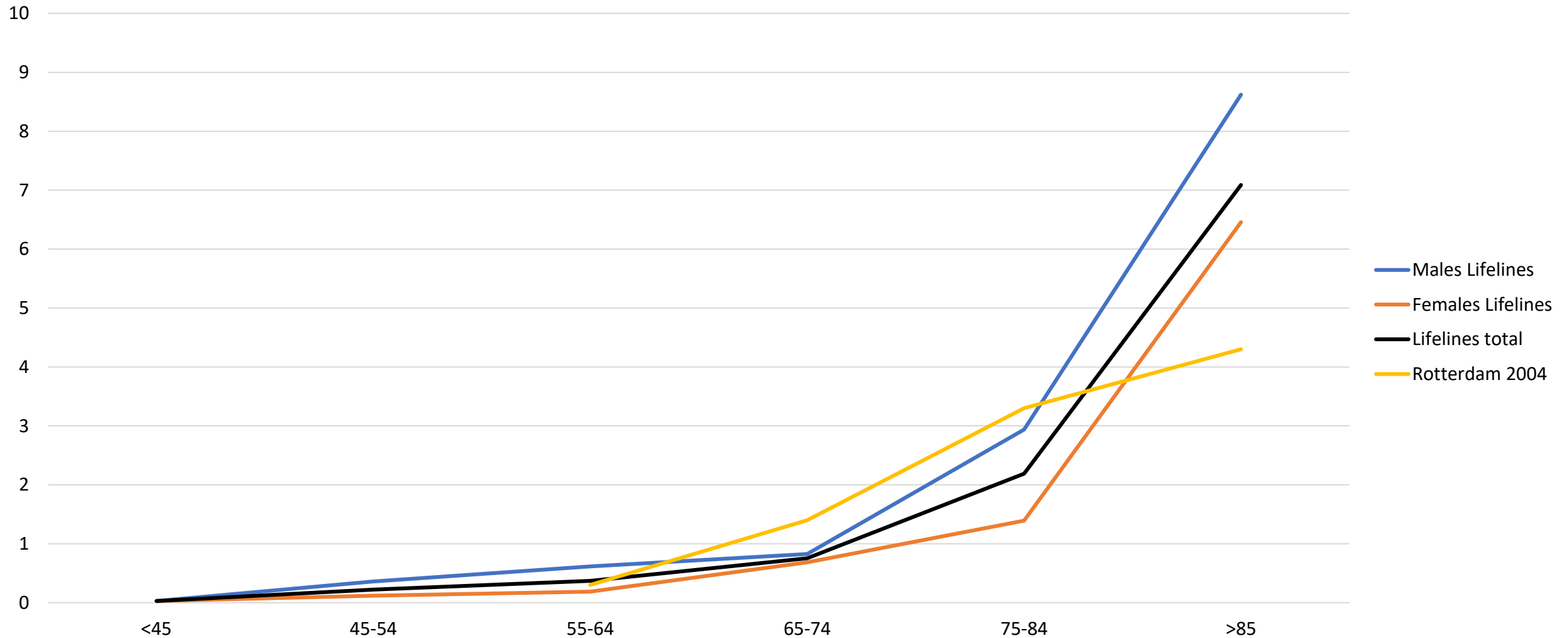
Onderzoek in 'converters'

Prodromale markers	Likelihood ratio
→ Constipation	2.5
→ Excessive daytime somnolence	2.7
→ Urinary dysfunction	2.0
→ Depression	1.6
→ Global cognitive deficit	1.8
→ Possible RBD*	2.8
Erectile dysfunction	3.4
PSG-proven RBD	130
Abnormal PET/SPECT	43.3
Subthreshold parkinsonism	9.6
Neurogenic orthostatic hypotension	18.5
Olfactory loss	6.4

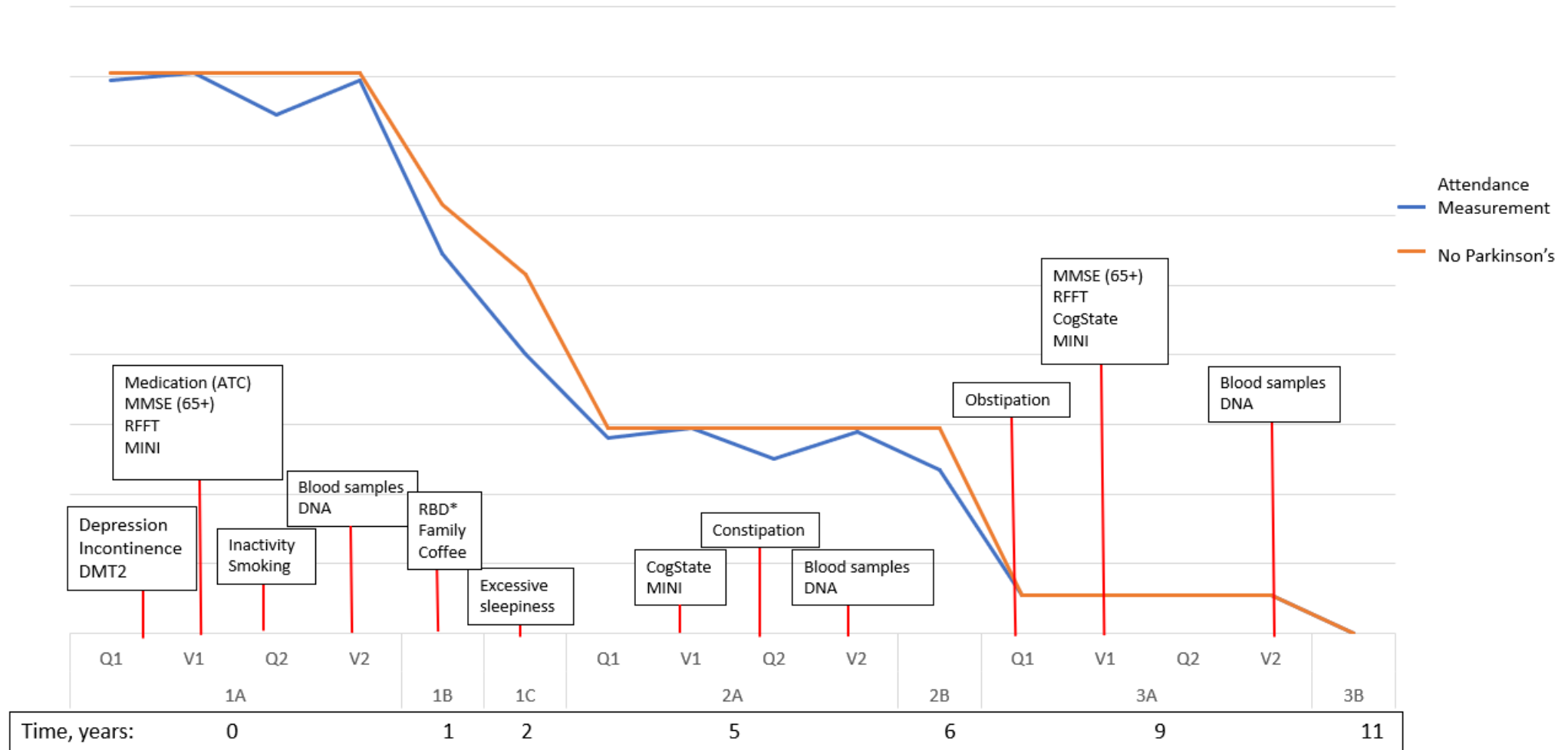
Risico factoren	Likelihood ratio
→ Male sex	1.2
→ Nonuse caffeine	1.35
→ Nonsmoking	1.2
→ Family history	2.5
→ Diabetes mellitus type 2	1.5
→ Physical inactivity	1.3
Pesticide exposure	1.5
Substantia nigra hyperechogenicity	3.4
Low plasma urate levels	1.8
Genetic mutation	**

Incidentie Parkinson in Lifelines (Noord Nederland)

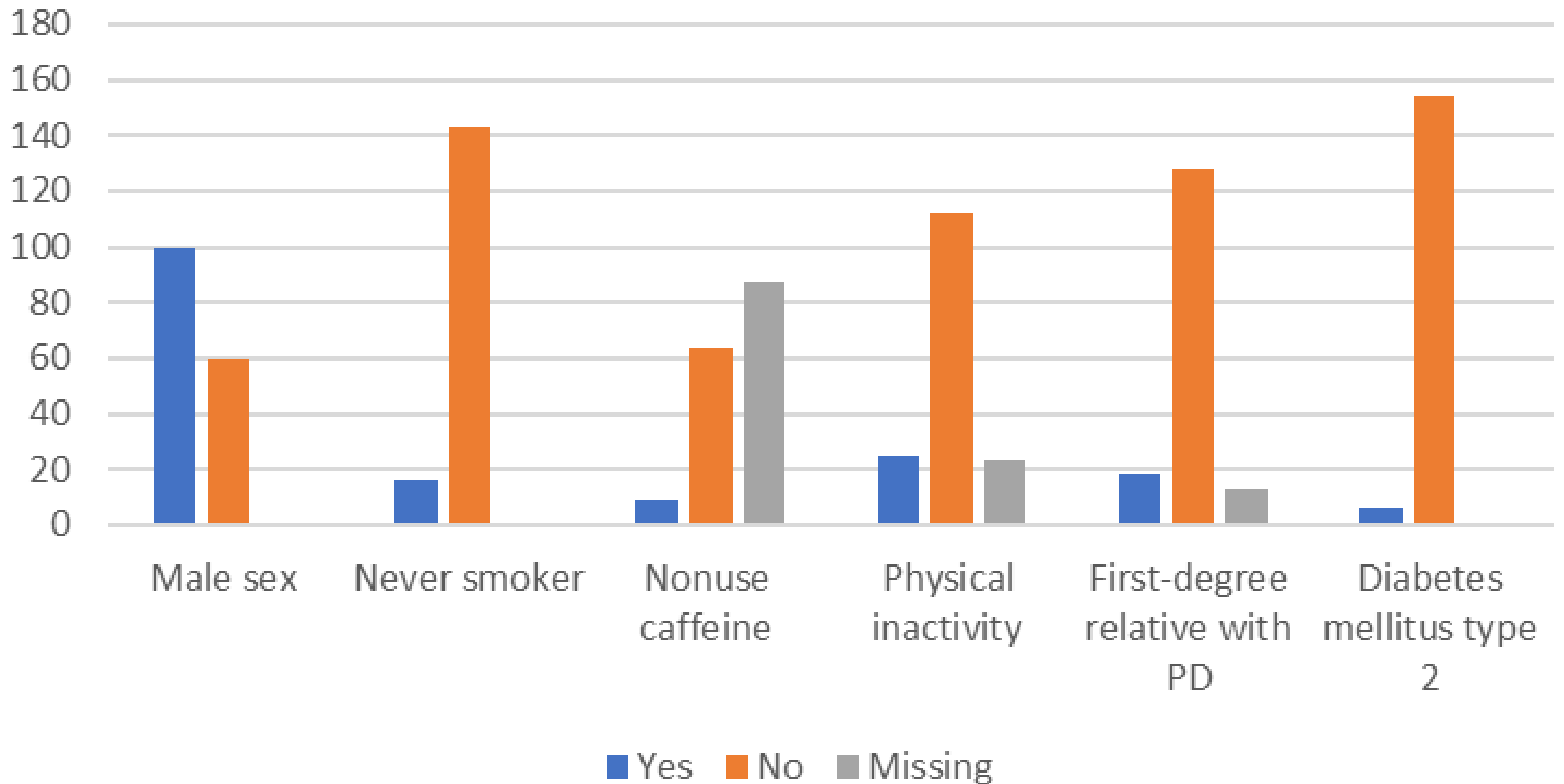
Incidence rate per 1.000 person-years



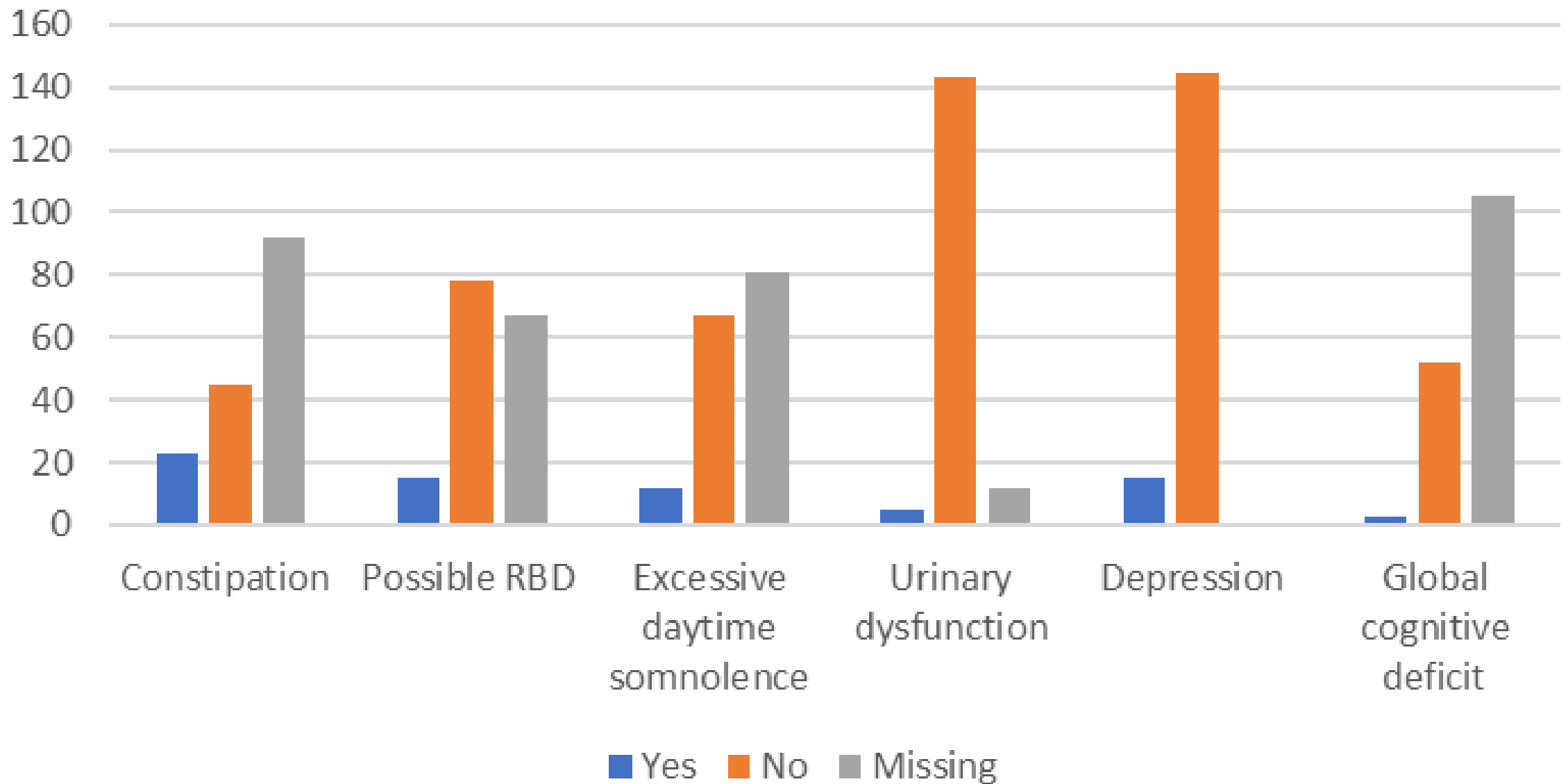
Metingen in de 'converters'



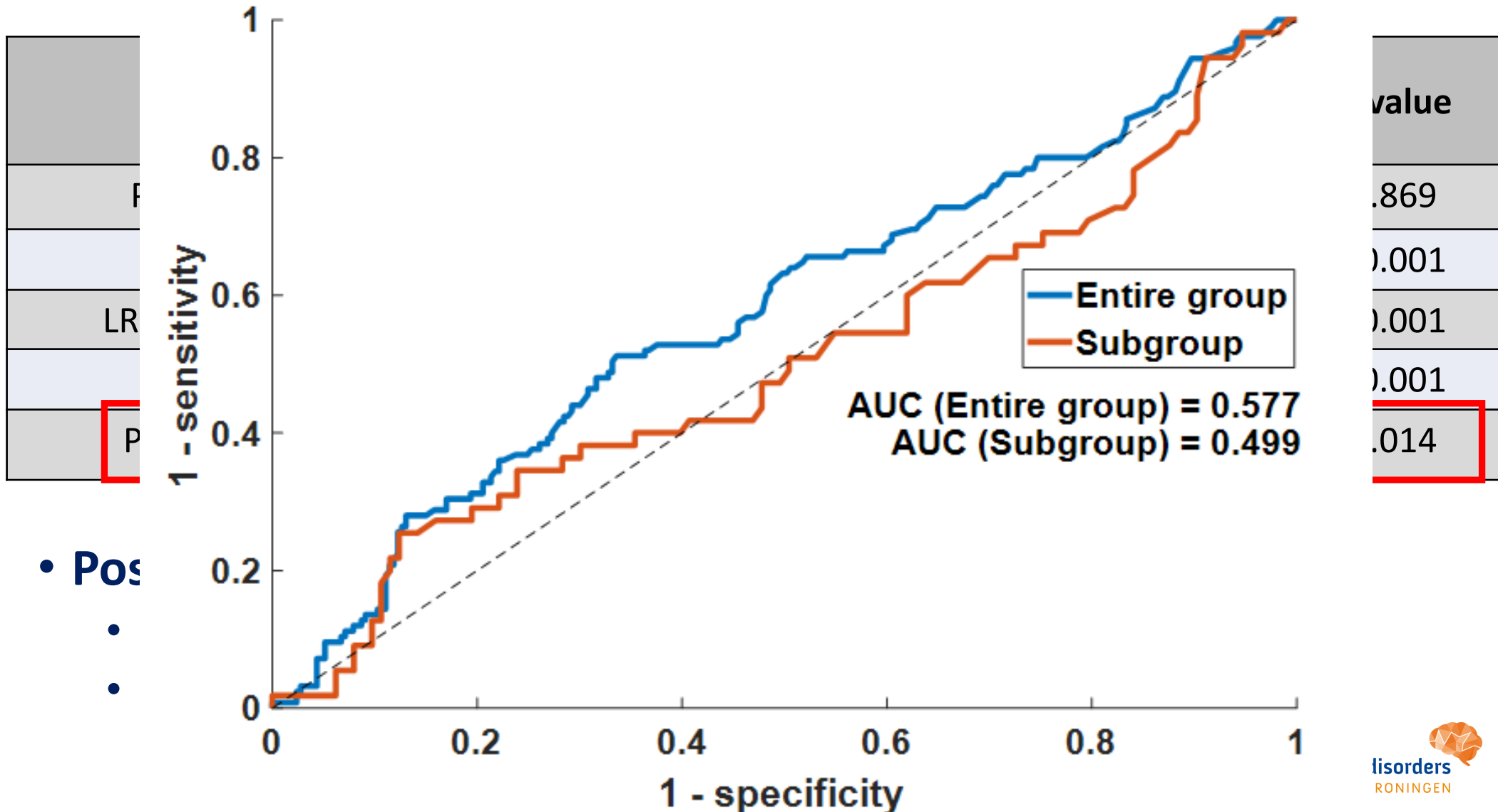
Aanwezigheid risicofactoren



Aanwezigheid prodromale kenmerken



Kun je de mensen die Parkinson gaan ontwikkelen al in het prodromale stadium herkennen?

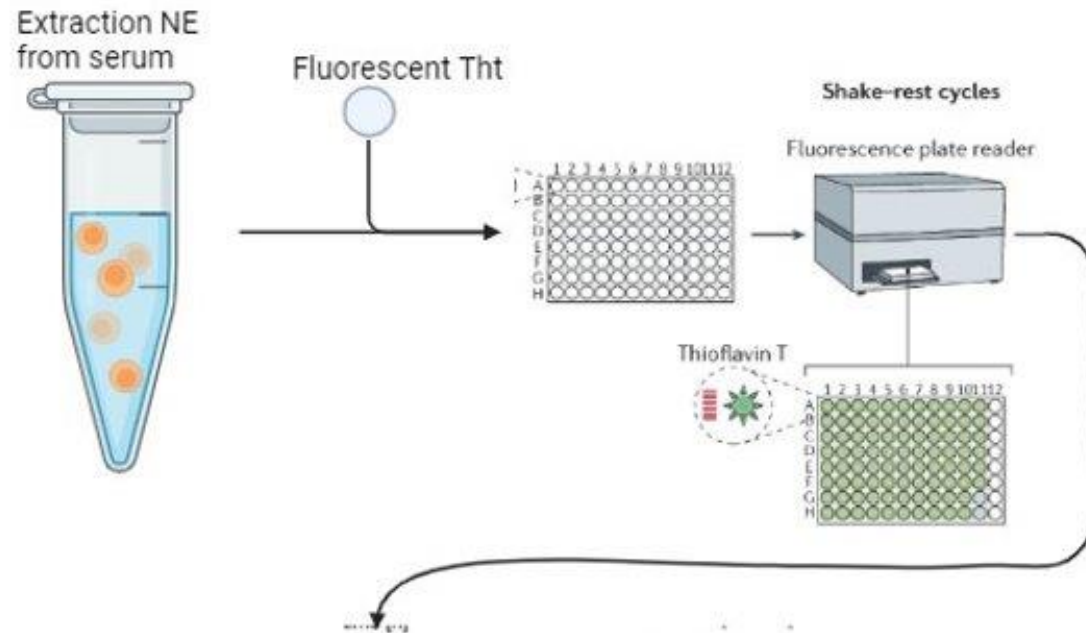


- Pos
-
-

Hoe kun je dan wel individuen die een hoog risico hebben op Parkinson herkennen in de algemene populatie?

- ***Specifieke prodromale vragenlijst***
- ***Reuktesten toevoegen***
- Mensen met REM slaap gedragsstoornis opsporen
 - Video polysomnografie: duur, tijdsintensief, één bepaald subtype?
- Fdopa PET of DAT SPECT scans maken
 - Duur, tijdsintensief, belastend
- ***α -synucleïne opsporen in weefsels of bloed?***

α -synucleine detecteren in bloed: *Seeding Amplification Assay*



<https://doi.org/10.1093/brain/awac115>

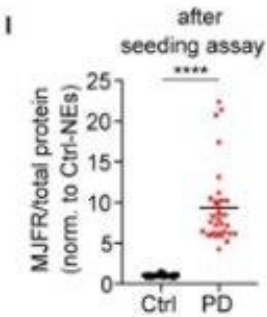
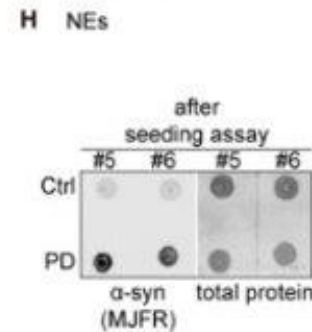
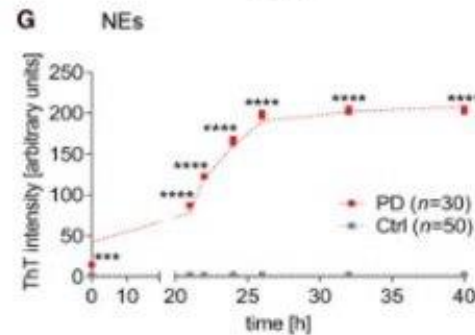
BRAIN 2022; 145; 3058-3071 | 3058

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



Detection of neuron-derived pathological α -synuclein in blood

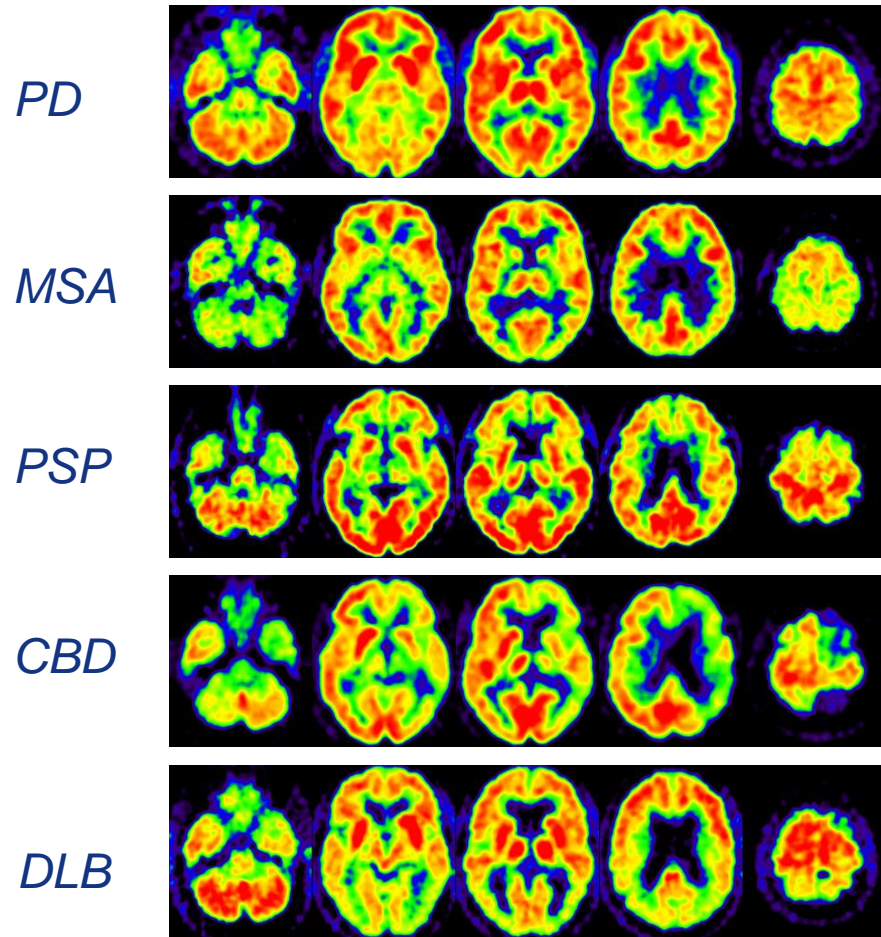
Annika Kluge,¹ Josina Bunk,² Eva Schaeffer,¹ Alice Drobny,³ Wei Xiang,³ Henrike Knacke,¹ Simon Bub,³ Wiebke Lückstädt,⁴ Philipp Arnold,⁵ Ralph Lucius,⁴ Daniela Berg^{1,†} and Friederike Zunke^{3,†}



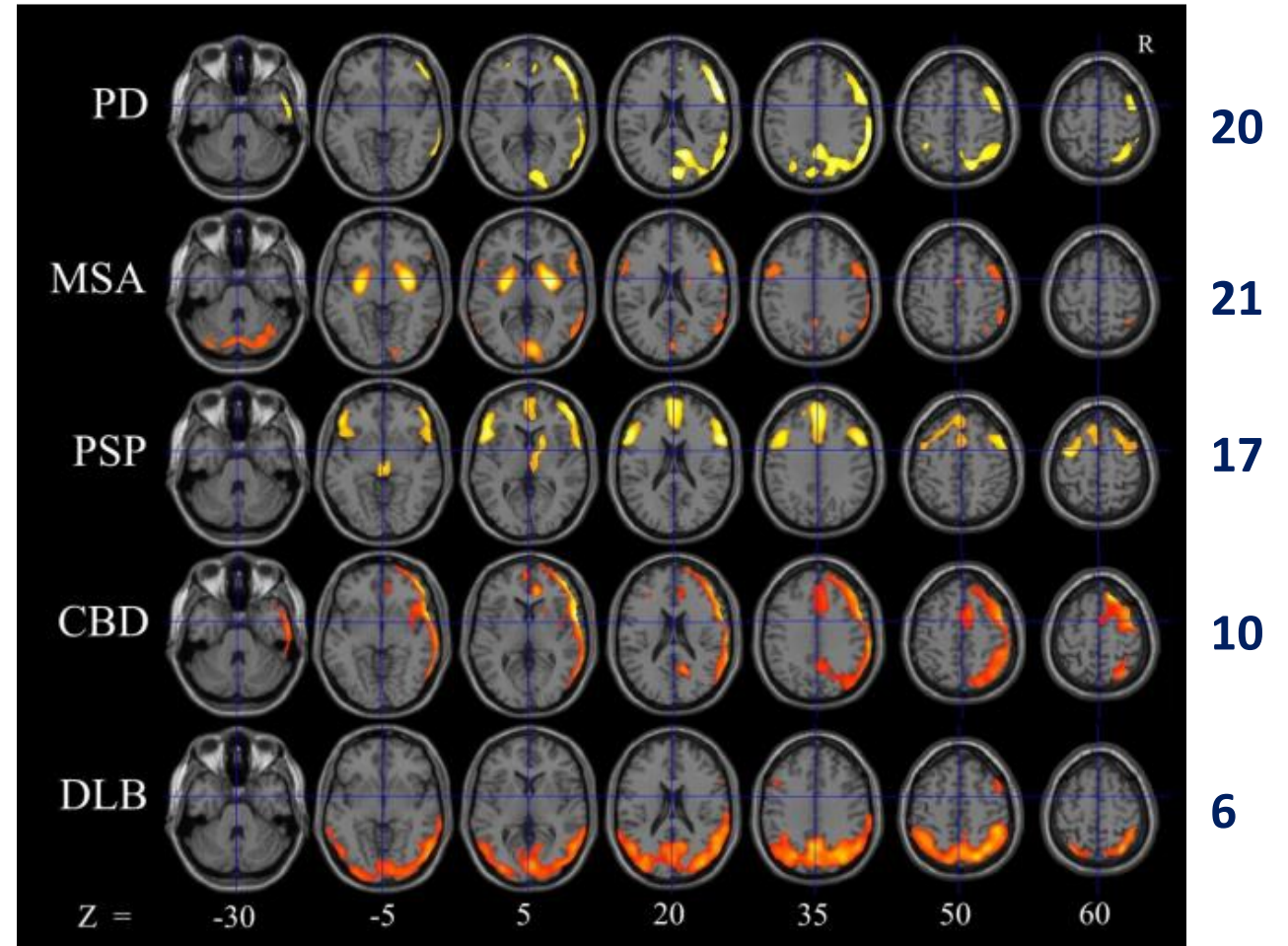
Hoe meet je ziekte-progressie?

- Biomarkers
- Symptomen
- Scans
 - FDG PET
 - Imaging dopaminerge systeem: Fdopa PET / DAT SPECT

FDG PET in neurodegeneratieve ziekten



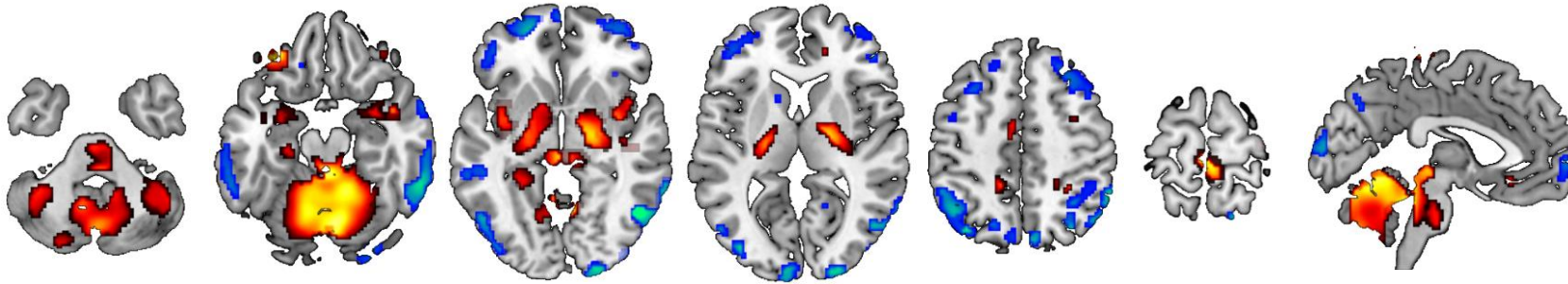
Visual reading



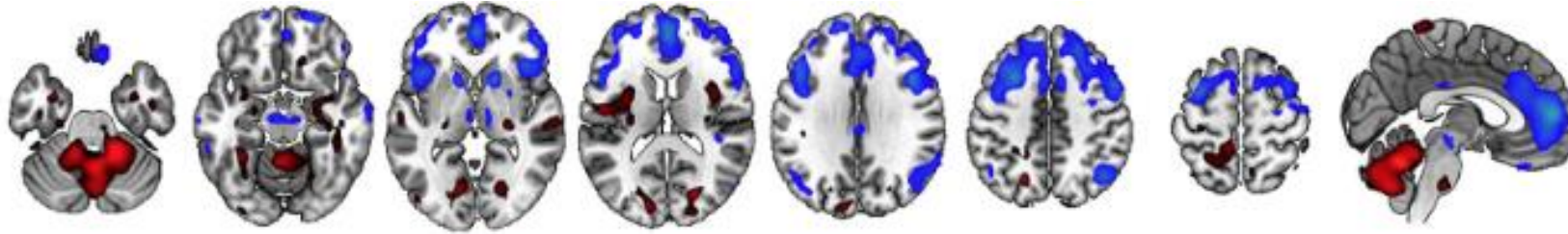
Hypometabolism maps: T-test versus healthy controls (n=18)
SPM (t) maps, $P < 0.001$, cluster cut-off > 20 voxels

SSM PCA patterns

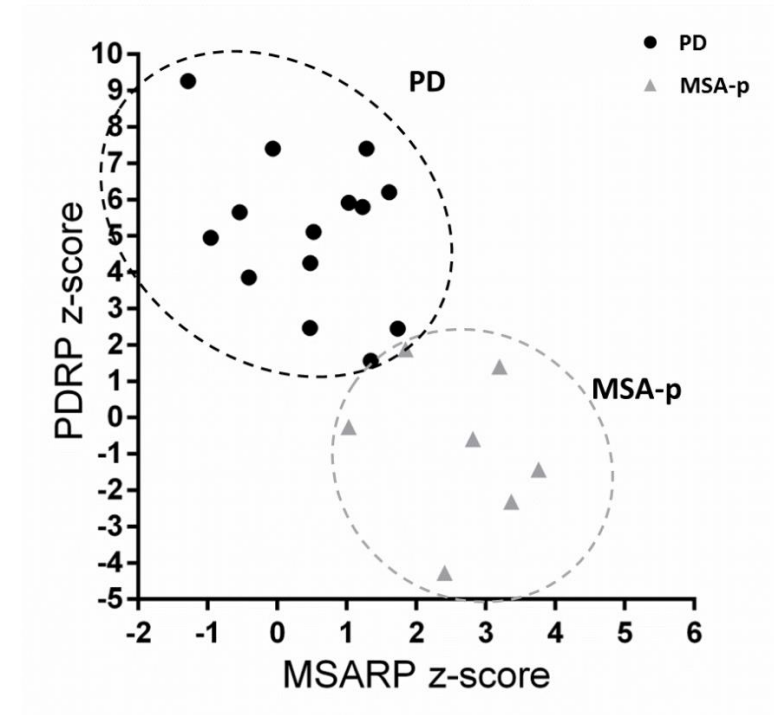
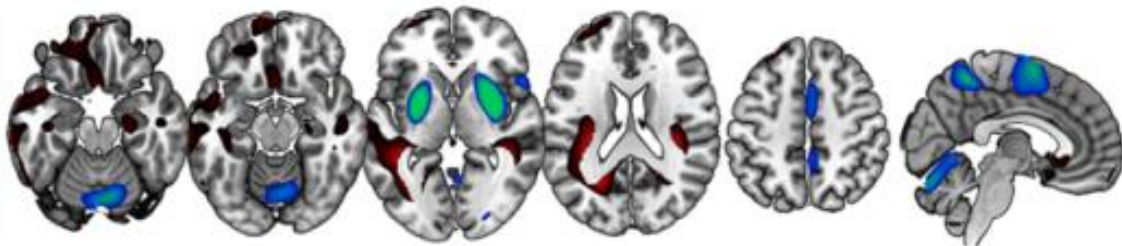
Parkinson's disease related pattern (PDRP)



PSP related pattern (PSPRP)

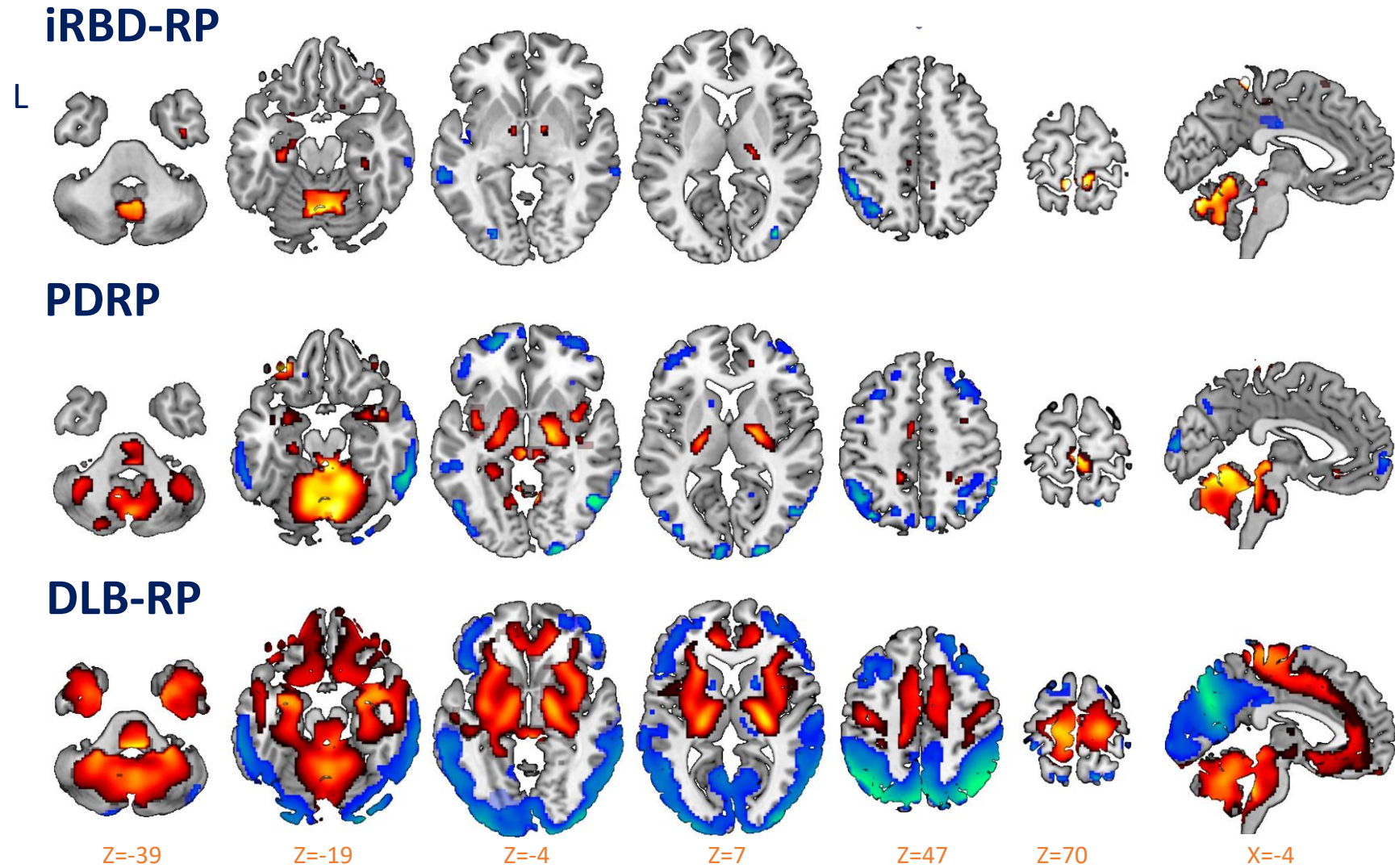


MSA related pattern (MSARP)



Teune et al Mov Dis 2013
Meles et al J Nucl Med 2017
Martí-Andrés et al Mov Dis 2020
Carli/Meles Neuroimage Clin 2023

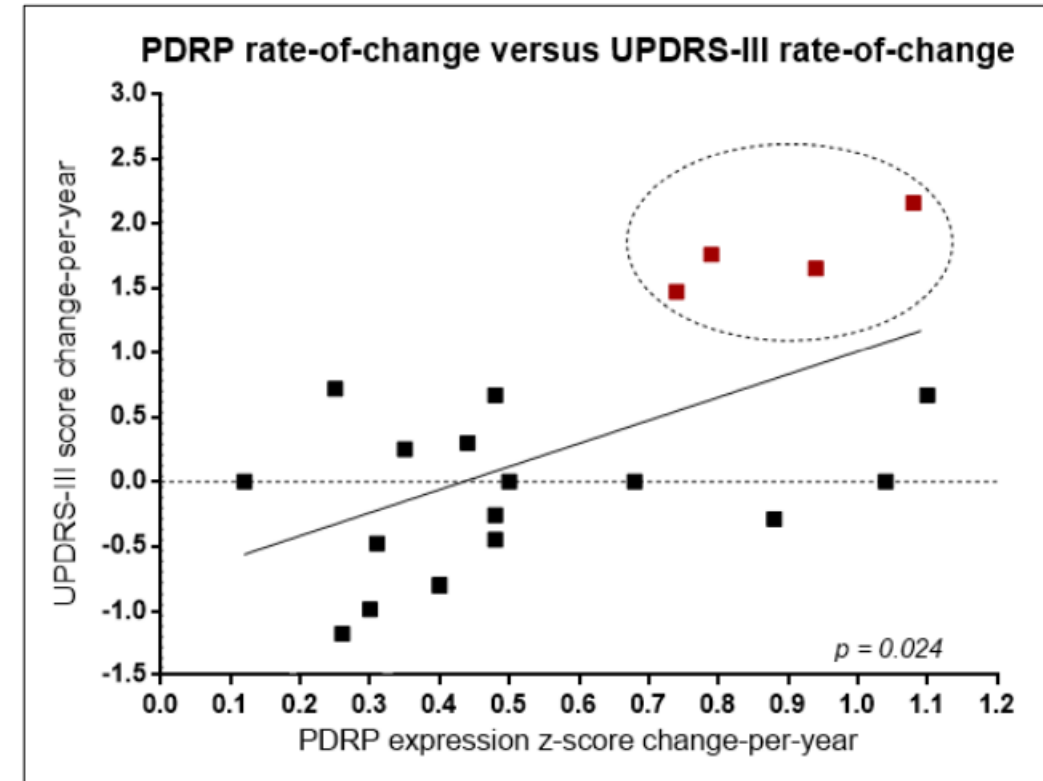
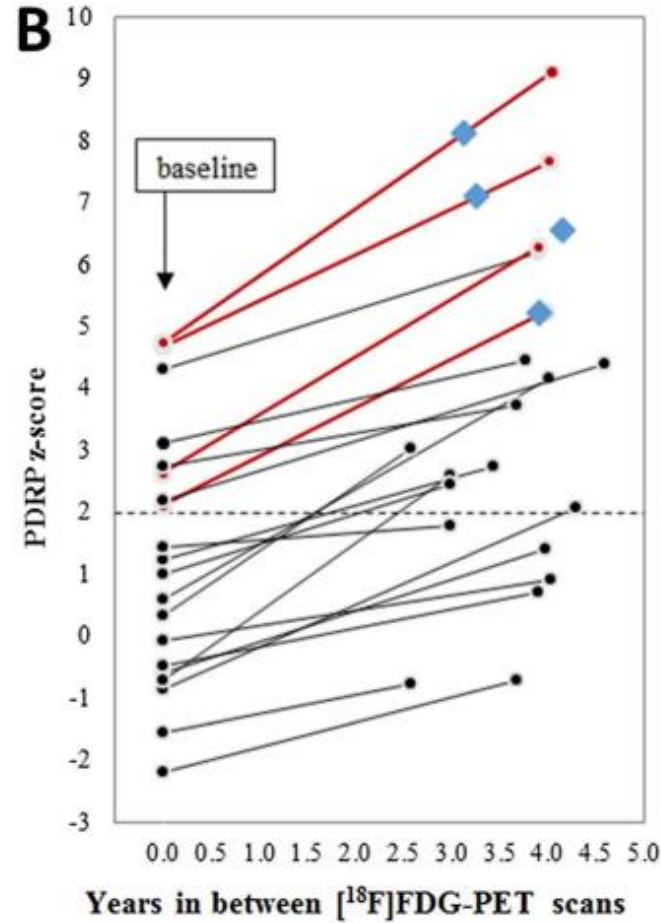
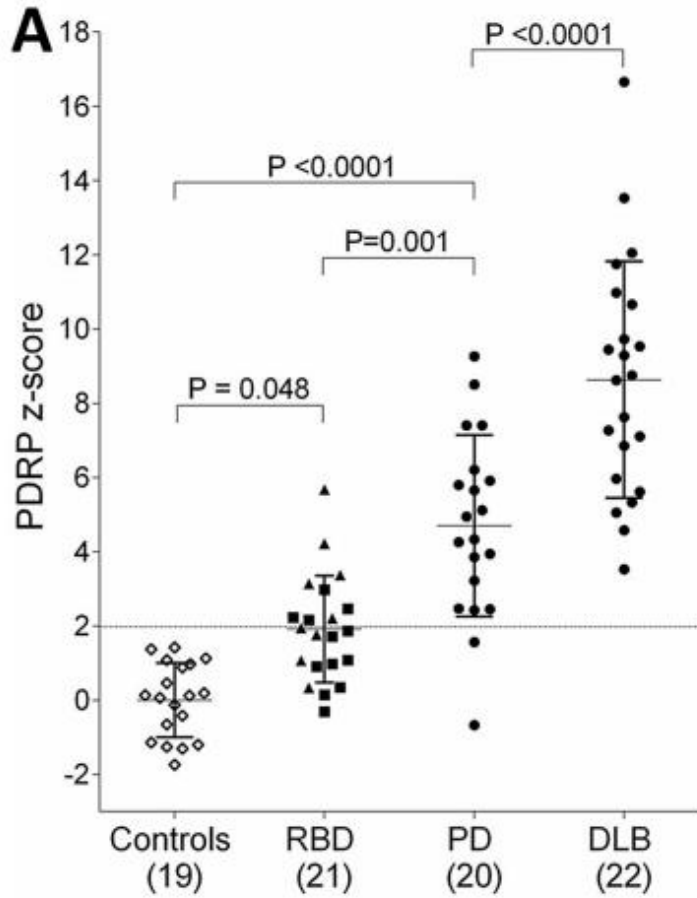
Early diagnosis: idiopathic REM sleep behavior disorder



Meles et al J Nucl Med 2018

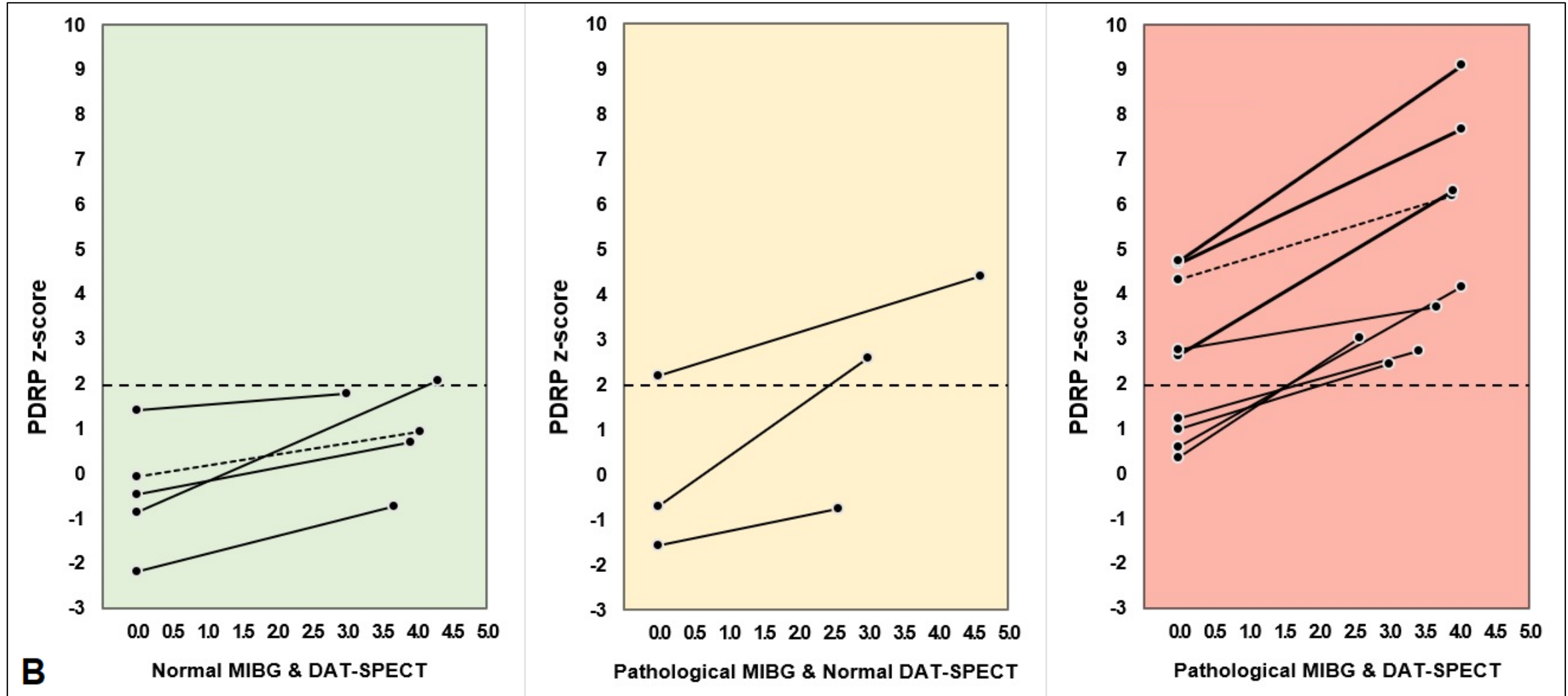
Meles et al Eur J Nucl Med Mol Imaging 2020

Longitudinal PDRP expression in 20 iRBD subjects (~4 years) (REMPET1 and REMPET2)



A. Meles et al mov disord 2017
B. Kogan et al mov disord 2021

PDRP expression in relation to MIBG and DAT SPECT



X-axis = years between scans

Bold = converted to PD
(-2 to 5 months after follow-up)

Doel:

- Zo vroeg mogelijk de ziekte afremmen – **waar staan we?**

Nodig:

- Mensen met een hoog risico op Parkinson

iRBD, lifelines

- Een middel dat de ziekte afremt

Er zijn middelen met potentie!

- Een manier om het effect te meten

Biomarkers zijn in ontwikkeling

Uitdaging:

Heterogeniteit: het juiste target in de juiste groep op het juiste moment

