

Neue Therapieansätze zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung

Für die pharmakologische Behandlung der Parkinson-Erkrankung stehen aktuell ausschliesslich symptomatische Therapieansätze zur Verfügung. Obwohl inzwischen bekannt ist, dass die Erkrankung verschiedene Abschnitte des Nervensystems betrifft, steht weiterhin die Therapie des dopaminergen Defizits, bedingt durch den Verlust striatonigraler Projektionen, im Mittelpunkt. Die hierfür zugelassenen medikamentösen Therapien sind bislang limitiert durch ungünstige pharmakodynamische und pharmakokinetische Profile (im Fall von Levodopa) beziehungsweise durch ein ungünstiges neuropsychiatrisches Nebenwirkungsprofil (z. B. Dopaminagonisten). Aktuell in der klinischen Erprobung befindliche Wirkstoffe zielen im Fall der Dopaminergika auf eine gleichmässiger Bioverfügbarkeit und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil ab. Zunehmend stehen auch spezifische Therapieoptionen für nicht motorische Symptome (z. B. neurokognitive Störungen) im Vordergrund. Die Entdeckung genetischer Ursachen und Risikofaktoren der Parkinson-Erkrankung haben molekulare Ziele für verlaufsmodifizierende Therapieansätze offenbart. Erste Kandidaten zeigen in fortgeschrittenen Phasen der Erprobung ein therapeutisches Potenzial, das jedoch weiter untersucht werden muss. Auch die Verwendung von Inkretinanaloga könnte zur Verlangsamung der Neurodegeneration beitragen. Diese Übersichtsarbeit verschafft einen Überblick über die aktuelle klinische Studienlandschaft anhand von ausgewählten pharmakologischen Kandidaten.

Tobias Piroth

Das neurodegenerative Parkinson-Syndrom weist ein breites Spektrum motorischer und nicht motorischer Symptome auf. Eine verlaufsmodifizierende pharmakologische Behandlung des sporadischen Parkinson-Syndroms existiert aktuell nicht. Das auch heute dominierende Therapieprinzip ist die Substitution des unter anderem aus dem Untergang nigrostriataler

dopaminergener Neurone resultierenden Defizits an dopaminergem Transmitter. Dabei stellt Levodopa, als reines Enantiomer erstmals 1913 von Markus Guggenheim in Basel aus den Samen einer Bohnenart extrahiert (1, 2), weiterhin den wichtigsten Baustein der pharmakologischen Parkinson-Behandlung dar (3). Die in der Schweiz zugelassenen Präparate sind mit einem Decarboxylasehemmer kombiniert. Einige Jahre nach Beginn der dopaminergen Therapie mit Levodopa treten bei einem erheblichen Teil der Patienten motorische Wirkfluktuationen wie zum Beispiel das vorzeitige Nachlassen der Medikamentenwirkung (wearing-off) oder die verzögert einsetzende Wirkung der Medikamente (delayed-on) auf. Schnell lösliche Levodopaformulierungen stehen für das Durchbrechen der Off-Phasen bereit, retardierte Präparate sollen vor allem zur Prävention nächtlicher Off-Phasen eingesetzt werden. Von der Anwendung einer retardierten Form für die Einnahmen am Tag wird abgeraten (4). Alternativ zur Gabe von Levodopa oder in Kombination können Dopaminagonisten eingesetzt werden. Gebräuchlich sind nur noch nicht ergoline Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, im Ausland auch Piribedil – Apomorphin als Pen, sublingualer Film sowie als Dauerinfusion in speziellen Situationen) (4, 5). Vor allem bei Auftreten von Wirkfluktuationen können COMT(Catechol-O-Methyltransferase)-Hemmer wie Entacapon und Opicapon oder Safinamid als MAO(Monoaminoxidase)-Hemmer mit dualem Wirkmechanismus eingesetzt werden. Diese Medikamente sind nur in der Kombinationsbehandlung mit Levodopa zugelassen (4). Der NMDA(N-

MERKSÄTZE

- ▶ Aktuelle Entwicklungen im Bereich der symptomatischen Behandlung der Parkinson-Erkrankung zielen auf länger wirksame und nebenwirkungsärmere Dopaminergika, die Modulation nicht dopaminergischer Transmittersysteme und die Behandlung nicht motorischer Symptome ab.
- ▶ Noch wurde keine krankheitsmodifizierende Therapie der Parkinson-Erkrankung zugelassen. Vielversprechende Ansätze basieren auf den Erkenntnissen zur Funktion krankheitsverursachender Gene, vor allem des Alpha-Synuclein-, des GBA1- und des LRRK2-Gens. Für einzelne Wirkstoffe konnten Wirksamkeitssignale in Phase-II-Studien erreicht werden.
- ▶ Vielversprechend sind auch Ansätze zur Verlaufsmodulation mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten, einer Substanzklasse, die zur Behandlung des Typ-2-Diabetes und der Adipositas eingeführt wurde.

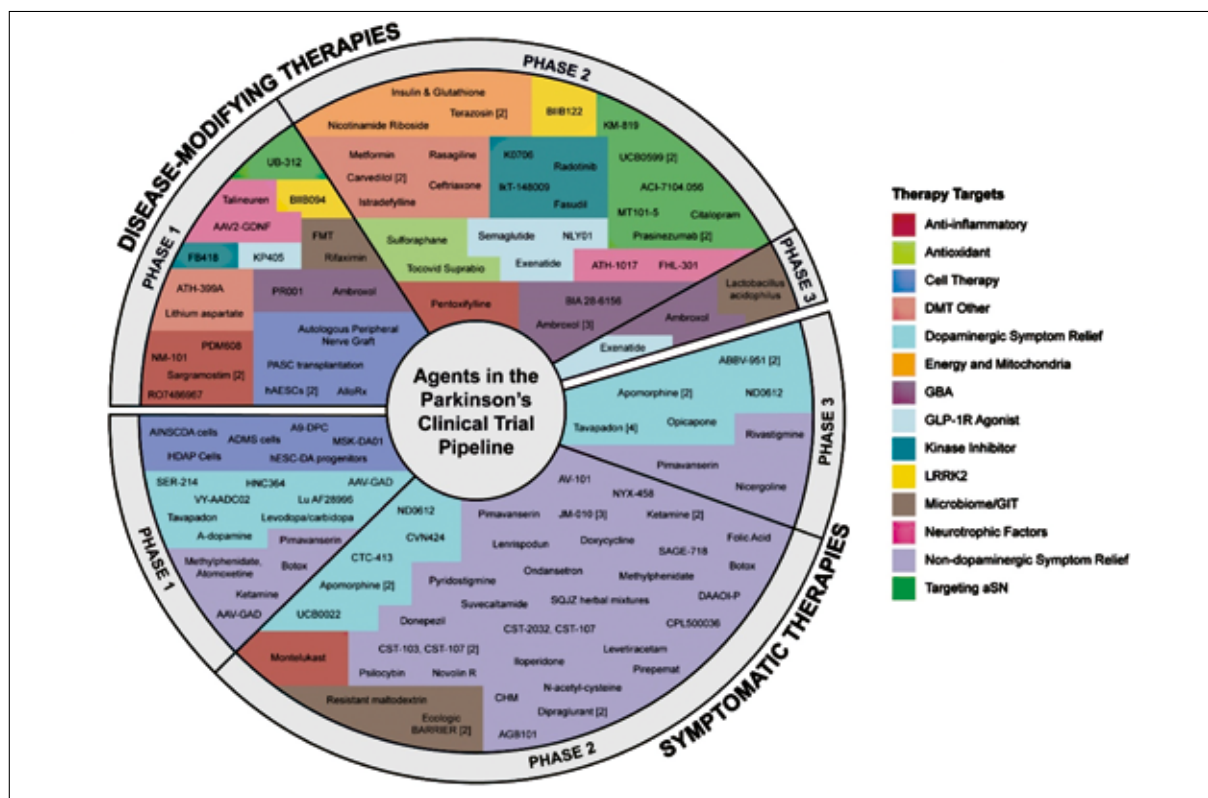


Abbildung 1: Übersicht über die Medikamente in der Entwicklungspipeline aus aktuellen Datenbanken (Bildquelle: [23]). Reprinted from McFarthing K et al.: Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2024 Update. J Park Dis. 2024;14(5):899-912. doi:10.3233/JPD-240272 with permission from IOS Press. The publication is available at IOS Press through <http://dx.doi.org/>

Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonist Amantadin wird vor allem beim Auftreten von Dyskinesien eingesetzt. Anticholinergika sollten wegen des Nebenwirkungspotenzials nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt werden (4). Im Ausland wurden verschiedene weitere Wirkstoffe oder neue Formulierungen bekannter Wirkstoffe zugelassen (inhalatives Levodopa [Inbrija®] [6] oder sublinguales Apomorphin für Off-Phasen [7]; Adenosin-A2A-Rezeptor-Antagonist Istradefyllin zur selektiven Behandlung von Dyskinesien [8]). Auf welche Substanzgruppe Patienten in der Initialphase eingestellt werden sollten, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Die aktuelle Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) unter Beteiligung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) empfiehlt in der Frühphase eine levodopaspärende Therapiestrategie (4). In einem Leitlinienreport der American Association of Neurology (AAN) hingegen wird bei früher Parkinson-Erkrankung eher zu Levodopa bereits in der Initialphase geraten (u. a. mit Stratifizierung nach Alter) (9). Hintergrund eines zurückhaltenden Levodopaeinsatzes sind Hinweise früherer Studien auf eine Begünstigung früher Wirkfluktuationen bei hoch dosiertem Levodopaeinsatz (10). Aktuelle Studien hingegen legen das Auftreten von Fluktuationen insgesamt eher als eine Funktion der Erkrankungsdauer nahe (11, 12). In mehreren aktuellen prospektiven Untersuchungen wurde keine Überlegenheit einer levodopaspärenden Therapiestrategie belegt (13, 14). Für den eher vorsichtigen Einsatz aktuell zugelassener Dopaminagonisten spricht das gegenüber Levodopa erhöhte Risiko für das Auftreten von Impulskontrollstörungen (15), weshalb ein

aktueller Expertenkonsensus der Internationalen Movement Disorder Society unter massgeblicher Mitwirkung der Berner Kollegen bei entsprechenden Symptomen unter anderem ein vorsichtiges Reduzieren von Dopaminagonisten als primäre Massnahme empfiehlt (16). Die Parkinson-Erkrankung ist Folge einer Neurodegeneration in verschiedenen Abschnitten des Nervensystems und nicht auf dopaminerge nigrostriatale Neuronen begrenzt (17, 18). Ein rein dopaminerges pharmakologisches Therapiekonzept kann daher viele Symptome nicht oder nur unvollständig adressieren. Dies gilt besonders für viele nicht motorische Symptome. Neurokognitive Defizite sind zumindest teilweise auf eine Degeneration in cholinergen basalen Vorderhirnkernen zurückzuführen (19). So kann zur Behandlung der Parkinson-Demenz beispielsweise der Cholinesterasehemmer Rivastigmin eingesetzt werden. Eine pharmakologische Therapie der milden neurokognitiven Störung existiert jedoch nicht (4). Auch die Behandlung von Halluzinationen und paranoiden Symptomen bei der Parkinson-Erkrankung ist stark limitiert, da nur Quetiapin und Clozapin als verträglich gelten. Die beste Studienevidenz existiert für Clozapin, wobei anticholinerge Wirkungen und das Agranulozytoserisiko den Einsatz erschweren (20–22). Pimavanserin ist ein selektiver 5HT_{2A}(5-Hydroxytryptamin-Rezeptor 2A)-Antagonist ohne muskarinerge Affinität und ohne schwerwiegende Agranulozytoseeignung. Bislang ist jedoch keine Zulassung auf einem europäischen Markt erfolgt. Diese Übersichtsarbeit soll wichtige Trends in der pharmakologischen Forschung im Bereich der Parkinson-Erkrankung

aufzeigen. Schwerpunkt sind sowohl vielversprechende Ansätze für die Verbesserung der symptomatischen Therapie als auch Ansätze zur Krankheitsmodifikation. Zur weiteren Vertiefung und als Ausgangspunkt für weitere Recherchen wird die jährlich aktualisierte Auflistung klinischer Pharmastudien zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung von McFarthing und Kollegen empfohlen (letzte Iteration in [23], siehe *Abbildung 1*).

Pipeline: symptomatische Therapien

Levodopa spielt auch mehr als 50 Jahre nach seiner klinischen Einführung eine zentrale Rolle bei der Behandlung der Parkinson-Erkrankung. Die klinische Anwendung wird jedoch durch pharmakokinetische und -dynamische Aspekte erschwert: Die Resorption erfolgt in einem kurzen Abschnitt von Duodenum und Jejunum. Levodopa konkurriert hinsichtlich seiner Absorption mit der Aufnahme anderer Aminosäuren im Bereich des Darms, aber auch der Blut-Hirn-Schranke (3). Eine Reihe gastrointestinaler Faktoren wie die Parkinson-assoziierte Gastroparese, aber auch Veränderungen des bakteriellen Milieus können die Resorption erheblich beeinträchtigen (3, 24, 25). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt lediglich drei Stunden (26).

Mit dem Krankheitsverlauf schreitet der Verlust der dopaminergen Neuronen der Substantia nigra voran. Dadurch nimmt die zentrale Dopaminspeicherfähigkeit ab; Levodopa wird zunehmend durch serotonerge Neuronen unreguliert in Dopamin umgewandelt (26), was ebenfalls zu einer ungleichmässigen Medikamentenwirkung und zum Auftreten von levodopainduzierten Dyskinesien beiträgt.

Ein Ansatz in der Verbesserung der symptomatischen Pharmakotherapie ist die Optimierung der Levodopakinetik durch galenische Modifikationen. In der RISE-PD-Studie (27) wurden 630 Patienten in eine 20-wöchentliche Testphase der randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase-III-Double-Dummy-Studie eingeschlossen. Die Probanden erhielten IPX203, eine Levodopaformulierung mit weiterentwickelter Galenik. Primärer Endpunkt war die Veränderung der durchschnittlichen «guten» (d. h. frei von störenden Dyskinesien) On-Zeit. Diese verbesserte sich für die Studienteilnehmer um 1,55 Stunden mit IPX203 gegenüber einer herkömmlichen unretardierten Levodopa-Carbidopa-Formulierung. Seit 2022 läuft ein Zulassungsverfahren bei der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA; verzögert, da weitere Sicherheitsdaten vorgelegt werden mussten [28]). Unklar ist, ob ein Vertrieb auf europäischen Märkten angestrebt wird – der Vorgänger IPX066 wird als Rytary® in den USA vermarktet, ist aber in Europa nicht verfügbar.

Die dopaminerge Transmission wird im Gehirn durch unterschiedliche Dopaminrezeptoren vermittelt. D1- und D5-Rezeptoren befinden sich bevorzugt auf striatalen Projektionsneuronen der direkten Basalganglienschleife, D2/D3-Rezeptoren auf Neuronen der indirekten Basalganglienschleife. Das aus Levodopa generierte Dopamin stimuliert gleichzeitig D1/D5- und D2/D3-Rezeptoren. Dopaminagonisten sind im Vergleich zu Levodopa zuverlässiger in der Resorption und als retardierte Formulierungen mit konstanterer Wirkung verfügbar. Jedoch kommt es durch Dopaminagonisten zu einer viel stärkeren Aktivierung von D2- und D3-Rezeptoren. Diese werden auf dopaminerg innervierten Neuronen korti-

kostriataler Schleifen unter anderem des ventralen Striatums (Nucleus accumbens) exprimiert. Diese Signalwege spielen eine Rolle für das Belohnungssystem und die Regulierung von impulsivem Verhalten. Ihre exzessive und anhaltende Aktivierung spielt wahrscheinlich eine wesentliche Rolle bei der Entstehung impulsiver Verhaltensstörungen, wie sie besonders unter der Behandlung mit Dopaminagonisten beschrieben wurden (29–31).

Das therapeutische Potenzial selektiver Dopamin-D1/D5-Rezeptor-Agonisten wurde präklinisch und klinisch untersucht. Bereits vor mehr als 20 Jahren wurde eine in etwa mit Levodopa vergleichbare motorische Wirkung des D1/D5-Agonisten ABT-431 berichtet. Die Entwicklung wurde jedoch aufgrund des Auftretens von mit Levodopa vergleichbaren Dyskinesien eingestellt. Aktuell wird ein oraler partieller D1/D5-Agonist (Tavapadon) in klinischen Studien untersucht (32). Es wurden bereits Resultate einer randomisierten, doppelblinden Phase-II-Studie veröffentlicht. 57 Parkinson-Patienten wurden 15 Wochen mit Tavapadon oder Placebo behandelt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt, eine signifikante Besserung der Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) gegenüber Baseline und ein akzeptables Sicherheitsprofil (33). Aktuell werden weitere Studien mit dem Wirkstoff durchgeführt. Der Hersteller hat im Rahmen einer Presseinformation über einen signifikanten Effekt (Erhöhung On-Zeit ohne störende Dyskinesien) im Rahmen einer placebokontrollierten Studie von Tavapadon als Add-on zu unretardiertem Levodopa informiert (34). Studien mit anderen Populationen, unter anderem als Monotherapie bei früh erkrankten Patienten, werden aktuell ausgewertet (35).

Andere Therapieansätze zielen darauf ab, levodopainduzierte Dyskinesien pharmakologisch zu unterbinden. Hierfür werden unter anderem serotonerge Substanzen untersucht. Mehrere Vertreter dieser Substanzklasse haben jedoch in präklinischen und klinischen Studien zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptome geführt (36). Weiterhin in klinischer Entwicklung befindet sich Biferadol (NLX-112), ein selektiver 5-HT_{1A}-Agonist mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie mit NLX-112 als Add-on wurden auf dem MDS-Kongress in Kopenhagen als Poster präsentiert (37). Gemäss Autoren wurde das Medikament gut vertragen und hat bei den 112 Patienten der Verumgruppe zu einer signifikanten Besserung der Dyskinesien (Unified Dyskinesia Rating Scale [UDysRS]) geführt. Eine Phase-IIb-Studie wird aktuell vorbereitet.

Mesdopetam ist ein D3-Antagonist, der ebenfalls zur Reduktion levodopainduzierter Dyskinesien entwickelt wurde. In einer randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Phase-I-Studie mit gesunden Probanden ergaben sich Hinweise auf eine gute Verträglichkeit, allerdings verfehlte eine Phase-IIb-Studie (38) mit 156 Parkinson-Patienten mit Dyskinesien den primären Endpunkt (Verlängerung der Zeit in einem medikamentösen «On» ohne Dyskinesien nach ca. 2 Monaten Behandlung). Dennoch ist eine Phase-III-Studie in Vorbereitung (36).

In den letzten Jahrzehnten wurden nicht motorische Symptome als erheblicher Bestandteil der krankheitsbedingten Belastung identifiziert. Einige Symptome (z. B. Schmerzen)

können im Einzelfall auf eine dopaminerge Therapie ansprechen. Dennoch existieren für viele Symptome bislang nur unbefriedigende Therapieoptionen, und die Evidenz für die etablierten Therapien ist oft gering. Neurokognitive Störungen sind häufig bei der Parkinson-Erkrankung. Die Mehrzahl der Patienten mit Parkinson-Erkrankung entwickelt eine milde neurokognitive Störung (MCI), die im Verlauf in eine Parkinson-Demenz übergeht (19). Mit Rivastigmin existiert derzeit eine unselektive Therapieoption, die zudem nur zur Behandlung der majoren kognitiven Störung zugelassen ist. Gegenwärtig wird ein zentral wirksamer muskarinerges M1-Rezeptor-Agonist (TAK-071) (39) in einer Phase-II-Studie bei Parkinson-Patienten mit kognitiver Störung (MOCA 11-26) untersucht.

Zu den bei Parkinson besonders geschädigten Neurotransmittersystemen gehören auch noradrenerge Efferenzen unter anderem des Nucleus coeruleus, dessen Degeneration mit einer Reihe nicht motorischer Symptome und Einschränkungen durch die Parkinson-Erkrankung assoziiert wird (40). Daher werden aktuell die Wirksamkeit von betaadrenergen Agonisten wie CST-103 oder das Kombinationspräparat CST-20232/CST-107 untersucht. Ergebnisse einer Phase-II-Studie wurden zuletzt in diesem Jahr bei der Alzheimer's & Parkinson's Diseases Conference (AD/PD™) präsentiert. Gemäss Berichterstattung schloss die Studie 30 Patienten mit Alzheimer- und 25 mit Parkinson-Erkrankung mit milder kognitiver Störung ein. Es ergaben sich Hinweise auf eine Wirksamkeit in mehreren kognitiven Outcomes bei guter Verträglichkeit. Derzeit werden weitere Studien mit den Kandidatenmolekülen vorbereitet (41).

Pipeline: Behandlungsansätze zur Modifikation des Erkrankungsverlaufs

Alpha-Synuclein

Ende der 1990er-Jahre wurde erstmals eine Punktmutation im Alpha-Synuclein-Gen als Ursache familiärer Parkinson-Formen identifiziert (42). Kurz danach wurde gezeigt, dass Alpha-Synuclein in Lewy-Körperchen vorkommt (43), einem wesentlichen histologischen Merkmal der Erkrankung. Weitere kausale Punktmutationen und Duplikationen des Gens wurden in der Folge ebenfalls als Ursache eines monogenetischen Parkinson-Syndroms beschrieben (44). Alpha-Synuclein kommt innerhalb von Nervenzellen besonders in der Präsynapse und häufig an Vesikel gebunden vor (45, 46). Mögliche Konformationen beinhalten eine zytosolische, unstrukturierte lösliche und eine membrangebundene Form. Wenn Alpha-Synuclein an Lipidmembranen bindet, nimmt ein N-terminales Segment eine alpha-helikale Struktur an (47, 48). Unter pathologischen Bedingungen kommt es zur exzessiven Bildung von Alpha-Synuclein-Oligo- und -Polymeren. Zur Oligomerisierung kommt es offenbar bei Lipidinteraktionen, bei denen Alpha-Synuclein eine Beta-Faltblatt-Konformation einnimmt (46, 49, 50).

Die physiologischen Funktionen von Alpha-Synuclein sind weiterhin weitgehend unklar. Überexpression oder Verimpfung aggregierter Alpha-Synuclein-Spezies hat zytotoxischen Effekt und scheint zur Neurodegeneration beizutragen. Alpha-Synuclein und seine Aggregate können in den Extrazellulärraum ausgeschieden und von anderen Neuronen aufgenommen werden, weshalb eine mögliche prionenartige

Transmission der Pathologie diskutiert wird (51–53). In Post-mortem-Analysen von Gehirnen nach Transplantation fetaler Stammzellen konnte sogar eine Ausdehnung der Alpha-Synuclein-Pathologie auf das transplantierte Gewebe nachgewiesen werden (54, 55). In Tiermodellen wird die Parkinson-Erkrankung teilweise durch Überexpression von Alpha-Synuclein oder Inokulation aggregierter Spezies nachgebildet. So konnten verschiedene Therapieansätze präklinisch und teilweise in Form klinischer Studien überprüft werden (56, 57).

Analog zu den für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung inzwischen zugelassenen Antikörpertherapien wurde die passive Immunisierung gegen Alpha-Synuclein nach erfolgreichen Versuchen in Tiermodellen auch in klinischen Studien bei Parkinson-Patienten untersucht. In der doppelblinden, randomisierten PASADENA-Studie erhielten 211 Parkinson-Patienten den Antikörper Prasinezumab in 2 Dosierungen, während 105 Patienten ein Placebo erhielten. Der primäre Endpunkt (signifikante Unterschiede im MDS-UPDRS Teil I–III) wurde nicht erreicht, dennoch zeigte sich eine Tendenz für eine Verlangsamung der Progression der motorischen Symptome. In den sekundären Endpunkten ergab sich kein Hinweis auf eine Wirksamkeit der Therapie. Als wesentliche Nebenwirkungen traten bei weniger als 10 Prozent der Patienten Infusionsreaktionen auf (58). In einer nachfolgend veröffentlichten Post-hoc-Analyse ergaben sich Hinweise auf eine signifikante Besserung bei Patienten, die MAO-Hemmer einnahmen, schwerer betroffen waren und bei denen die Parkinson-Symptome einem «diffus-malignen» Phänotyp entsprachen (59).

Die SPARK-Studie war eine doppelblinde, randomisierte Phase-II-Studie, bei der 257 Patienten über 52 Wochen den Anti-Alpha-Synuclein-Antikörper Cinpanemab in verschiedenen Dosierungen und 100 Patienten ein Placebo erhielten. Es schloss sich eine dosisverblindete Verlängerungsphase von bis zu 112 Wochen an. Auch diese kürzlich veröffentlichte Studie verfehlte den primären Endpunkt, einen signifikanten Unterschied im MDS-UPDRS-Gesamtscore im Vergleich zur Placebogruppe. Auch die sekundären Endpunkte ergaben keinen Hinweis auf eine therapeutische Wirksamkeit (60).

Auch die aktive Immunisierung gegen Alpha-Synuclein wird gegenwärtig in klinischen Studien untersucht (61–63). Impfstoffe wurden bereits bei Patienten mit früher Parkinson-Erkrankung und Multisystematrophie in Phase-I-Studien getestet. Weitere Studien haben gemäss Pressemitteilung des Sponsors begonnen (61, 63).

Auch nicht immunologische Ansätze zur Beeinflussung der Alpha-Synuclein-assoziierten pathophysiologischen Vorgänge werden in klinischen Studien getestet. In einer placebo-kontrollierten Studie wird Memantin 20 mg täglich über 50 Wochen zur Neuroprotektion bei Patienten mit Parkinson ohne schwere Demenz getestet, Ergebnisse wurden bislang nicht publiziert (64).

Vielsprechend sind die Ergebnisse mit Buntanetap bei Patienten mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen. Buntanetap (auch bekannt als Posiphen oder ANVS401) ist ein oral resorbierbares «small molecule», das die Translation der mRNAs verschiedener zur Aggregation neigender Proteine (Amyloid-Precursor-Protein [APP], Tau, Alpha-Synuclein, TDP-43 [transactive response DNA-binding protein

43 kDa]) hemmt. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-II-Studie erhielten 14 früh betroffene Alzheimer- und 54 Parkinson-Patienten den Wirkstoff. Bei Parkinson-Patienten wurde eine signifikante Besserung von Motorik und Kognition beobachtet (Alzheimer-Patienten profitieren kognitiv) (65). Die Firma Annovis Bio, die das Patent für den Wirkstoff hält, hat kürzlich Ergebnisse einer Phase-III-Studie in einer Pressemitteilung veröffentlicht. In die Phase-III-Studie wurden 523 Parkinson-Patienten eingeschlossen, die während 6 Monaten 10 oder 20 mg Buntanetap oder ein Plazebo erhielten. Klinische Endpunkte beinhalteten die Verbesserung des MDS-UPDRS (Teil II und III) und eines kombinierten Scores, aber auch des MMSE (Mini-Mental State Examination). Gemäss Medienmitteilung des Sponsors wurden primäre und sekundäre Endpunkte erreicht. Es profitierten insbesondere Patienten, die mehr als 3 Jahre erkrankt waren, und Patienten mit einem ungünstigen Phänotyp (postural instability and gait difficulty, PIGD) (66). Vorausgegangen war eine Medienmitteilung des Sponsors mit ebenfalls erreichten Endpunkten einer Phase-II/III-Studie zur Behandlung der frühen Alzheimer-Erkrankung mit dem gleichen Wirkstoff (67).

Ein anderes «small molecule» mit Wirksamkeit auf die Alpha-Synuclein-Pathologie ist Anle138, ein Proteinaggregationshemmer. Nach der Überprüfung des Sicherheitsprofils in einer Phase-I-Studie (68) wurden nun Folgestudien angekündigt (69).

GBA1

Heterozygote Varianten im GBA1-Gen stellen den häufigsten genetischen Risikofaktor eines degenerativen Parkinson-Syndroms dar (70). Das Gen kodiert für das membranständige lysosomale Protein Glucosylceramidase beta 1, das eine Zwischenstufe des Glykolipidstoffwechsels katalysiert. Homozygote Varianten des Gens sind kausal für das Auftreten des Morbus Gaucher, einer nur teilweise neuronopathischen lysosomalen Speichererkrankung (71, 72). Nachdem für Gaucher-Patienten ein erhöhtes Parkinson-Risiko nachgewiesen wurde (73), wurde der Zusammenhang heterozygoter GBA1-Varianten mit dem Parkinson-Risiko aufgedeckt. Die Penetranz ist gering ausgeprägt, sodass viele Träger keinen Parkinson-Phänotyp entwickeln (74–76). Einfluss auf die Ausprägung einer Parkinson-Symptomatik hat neben epigenetischen und Umgebungsfaktoren das Alter, aber auch das Wechselspiel mit anderen genetischen Faktoren (77, 78). Der GBA1-assoziierte Parkinsonismus weist häufigere und schwerwiegendere neuropsychiatrische Symptome, Anosmie und autonome Funktionsstörungen bereits in der Früh-/Prodromalphase auf und ist mit häufigem Auftreten von REM(rapid eye movement)-Schlaf-Verhaltensstörungen assoziiert (79–82, 74). Schwerwiegende genetische Varianten führen zu einer rascheren Progression der motorischen Symptome, einer rascheren kognitiven Verschlechterung (83, 84) und wahrscheinlich zu einem früheren Tod (83).

In-vivo- und In-vitro-Analysen deuten darauf hin, dass die lysosomale GCase(Glucocerebrosidase)-Aktivität bei Merkmalsträgern reduziert ist, was zur Akkumulation von Glucosylceramiden und Glucosylsphingolipiden führt. Dadurch kommt es zu einem verminderten Abbau von toxischen Alpha-Synuclein-Aggregaten, die wiederum die Aktivität der

GCase hemmen (85). Die GCase-Aktivität ist auch bei Parkinson-Patienten reduziert, die einen GBA1-Wildtyp aufweisen (86). Damit ist die Modulation der GCase-Aktivität ein vielversprechendes Therapieziel für Patienten mit neurodegenerativem Parkinson-Syndrom mit und ohne GBA1-Polymorphismus.

LTI-291 ist ein Aktivator der Glucocerebrosidase. In einer Phase-Ib-Studie mit Patienten mit einem GBA1-assoziierten Parkinson-Syndrom erhielten die Patienten nach Randomisierung eine von drei verschiedenen Dosierungen des Wirkstoffs per os oder ein Plazebo. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Eine relevante Veränderung motorischer oder kognitiver Parameter war nach 28 Tagen Behandlung nicht erkennbar (87). Aktuell läuft die multizentrische ACTIVATE-Studie (Phase II). Geplant ist der Einschluss von etwa 237 Parkinson-Patienten mit GBA1-Mutation (88).

Der GCase-Aktivator Venglustat wurde bereits in der MOVES-PD-2-Studie untersucht. In die doppelblinde, randomisierte, plazebokontrollierte Studie wurden 221 Probanden mit GBA1-Parkinsonismus eingeschlossen. Obwohl Venglustat gut vertragen wurde, wurde der primäre Endpunkt, ein signifikant besserer Punktwert der kombinierten MDS-UPDRS-Teil-II/III-Scores nach einer Behandlung über 52 Wochen, verfehlt (89).

Die ASPRO-PD-Studie prüft die Wirkung des Medikaments Ambroxol. Die Studie schliesst in mehreren Zentren im Vereinigten Königreich Patienten mit und ohne pathologische GBA1-Variante ein (90). In den Niederlanden wird bereits die doppelblinde, randomisierte DUPARG-AMBROXOL-Studie bei Patienten mit GBA1-Mutation durchgeführt (91).

Ein Beispiel für einen gentherapeutischen Ansatz ist LY388496. Das Therapeutikum nutzt adenoassoziiertes Virus 9 (AAV9) als Vektor, um ein Wildtyp-Allel von GBA1 zu exprimieren. Aktuell wird die Therapie bei GBA1-Parkinsonismus und neuronopathischer Gaucher-Erkrankung untersucht (92).

LRRK2

Pathologische Varianten im LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)-Gen kommen bei 4 Prozent der familiären und bei 1 Prozent der sporadischen Parkinson-Fälle vor. Die Penetranz ist eher niedrig (93). Einige genetische Varianten erhöhen das Parkinson-Risiko im Sinne eines Risikofaktors (93, 94). Der LRRK2-Parkinson-Phänotyp unterscheidet sich nicht wesentlich von der sporadischen Form. Das Ansprechen auf die dopaminerge Medikation und die tiefe Hirnstimulation sowie die Häufigkeit von Wirkfluktuationen sind vergleichbar (95–97). Auch das Profil an nicht motorischen Symptomen entspricht dem der sporadischen Parkinson-Erkrankung (93, 96, 98). Die Neuropathologie des LRRK2-Polymorphismus ist nicht obligat mit einer Lewy-Körperchen-Pathologie verbunden und unterscheidet sich zum Teil zwischen Familienmitgliedern mit der gleichen Mutation (99, 100). Das LRRK2-Gen kodiert für eine Proteinkinase, die in die Regulation des intrazellulären vesikulären Transports sowie der lysosomalen Funktionen involviert ist. Die Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) trägt zur Aktivierung der Kinase bei. Die Aktivierung von LRRK2 kann wiederum die lysosomale Fehlfunktion verstärken (93, 100, 101). In den letzten Jahren wurde zunehmende Evidenz gefunden, dass zum Beispiel aus

der Landwirtschaft stammende Umweltgifte das Parkinson-Risiko erhöhen (102, 103). Die experimentelle Hemmung der LRRK2-Aktivität schützte in vivo vor einer dopaminergen Neurodegeneration, induziert durch das Pestizid Rotenon (100), und in vitro durch Rotenon, Paraquat, Trichlorethylen und Tetrachloroethylen (104). Somit könnten pathologische LRRK2-Varianten das Parkinson-Risiko durch Umwelteinflüsse modulieren.

Im Mai 2022 startete die Rekrutierung für eine Phase-IIb-Studie zur Erprobung des oral eingenommenen LRRK2-Kinase-Inhibitors BIIB122 (LUMA [105]) bei Wildtyp-Parkinson-Patienten (106). Geplant ist der Einschluss von bis zu 640 Probanden, die über einen Zeitraum von 48 bis 144 Wochen das Verum oder Placebo erhalten sollen. Primärer Endpunkt ist die Veränderung der motorischen Funktion gemäss MDS-UPDRS II und III. Die Probanden der zwischenzeitlich initiierten Phase-III-Studie LIGHTHOUSE, die ausschliesslich Träger pathologischer LRRK2-Varianten einschliessen sollte, wurden nach Studienabbruch der LUMA-Studie zugeordnet (107). Ein anderer LRRK2-Kinase-Inhibitor (NEU-723) wird seit 2023 in einer Phase-I-Studie untersucht (108).

Auch mit gentherapeutischen Methoden kann die LRRK2-Expression moduliert werden. Eine Phase-I-Studie testet die Sicherheit einer oder mehrerer intrathekalen Applikationen des Antisense-Oligonukleotids BIIB094 bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung (REASON-Studie [109]). Bislang wurden keine Ergebnisse der Untersuchung veröffentlicht.

GLP-1-RA als erkrankungsmodifizierende Therapie des Parkinson-Syndroms

Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus ist das Risiko, an einem neurodegenerativen Parkinson-Syndrom zu erkranken, erhöht. Eine Metaanalyse, die insgesamt 29,9 Millionen Teilnehmer einschloss, ergab ein adjustiertes relatives Parkinson-Risiko für Personen mit Diabetes von 1,27 (110). Registerstudien haben Hinweise für einen risikosenkenden Einfluss von GLP(glucagon-like peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) und DPP(Dipeptidylpeptidase)-4-Hemmern ergeben (111). Insbesondere das verlaufsmodifizierende Potenzial der GLP-1-RA bei Patienten auch ohne Diabetes wurde bereits in mehreren kleineren Studien untersucht (112).

In einer doppelblinden, randomisierten Phase-I-Studie erhielten 60 Patienten über 48 Wochen entweder den GLP-1-RA Exenatid oder Placebo. Die letzte Untersuchung fand nach einer Auswaschphase statt. Patienten in der Verumgruppe verbesserten sich um durchschnittlich 3,5 Punkte im MDS-UPDRS Teil III im medikamentösen Off und schnitten signifikant besser ab als Patienten der Placebogruppe (113). Als Nachfolgestudie wird die multizentrische Exenatide-PD3-Studie geplant. Es sollen 200 Teilnehmer mit milder bis moderater Parkinson-Erkrankung eingeschlossen und der Verlauf soll über 96 Wochen beobachtet werden (114).

Vielversprechend sind auch die Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Studie, in der je 78 Parkinson-Patienten den GLP-1-RA Lixisenatid oder Placebo erhalten haben. Während sich der Punktwert im MDS-UPDRS Teil III nach 12 Monaten bei den mit Verum behandelten Patienten praktisch nicht verändert hatte, verschlechterte er sich in der Placebogruppe um 3,04 Punkte. Signifikante Gruppenunterschiede persistieren auch nach einer Auswaschphase von 2 Monaten (115).

Allerdings sind auf dem Gebiet auch Rückschläge zu verzeichnen: So wurde in einer multizentrischen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie das verlaufsmodifizierende Potenzial des GLP-1-RA NLY01 untersucht (116). Primärer Endpunkt war die Änderung des Summenscores des MDS-UPDRS Teil II und III nach 36 Wochen gegenüber dem Ausgangswert. 255 Patienten wurden eingeschlossen. Unerwünschte Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich häufig, allerdings konnte auch keine signifikante Besserung des MDS-UPDRS beobachtet werden, weshalb die Entwicklung der Substanz voraussichtlich eingestellt wird. Eine Phase-II-Studie mit Parkinson-Patienten mit PT320, Exenatid mit modifizierter Galenik, verfehlte den primären Endpunkt, wird jedoch weiter klinisch erforscht (117).

Diskussion und Ausblick

In den letzten 20 Jahren hat sich das Verständnis rund um Symptome, therapeutische Komplikationen und pathophysiologische Zusammenhänge der Parkinson-Erkrankung dramatisch weiterentwickelt. Gleichzeitig haben Erkenntnisse aus epidemiologischen und genetischen Studien zur Erforschung der Risikofaktoren und genetischen Auslöser der Erkrankung zur Entdeckung einer Reihe von potenziellen therapeutischen Zielen geführt. Zu einzelnen neuen innovativen Therapiestrategien liegen erfolgversprechende Ergebnisse vor. Hierzu gehört die Hemmung der Transkription von Genen wie Alpha-Synuclein. Auch der lysosomale Stoffwechsel wurde als ein relevantes Therapieziel etabliert. Antidiabetika aus der Gruppe der GLP-1-RA haben in Studien ein Potenzial zur Verlangsamung der Krankheitsprogression gezeigt. Im Bereich der symptomatischen Therapien profitieren Patienten von einem besseren Verständnis der vielfältigen Parkinson-Syndrome. Es ist erfreulich zu sehen, dass Pharmaka inzwischen primär zur Behandlung bestimmter nicht motorischer Symptome, wie der kognitiven Störung, entwickelt werden. Letztlich entwickelt immer noch ein erheblicher Teil der Parkinson-Patienten motorische und nicht motorische Wirkfluktuationen. Der Bedarf an geräteunterstützten Therapieformen könnte relevant sinken, wenn dopaminerge Medikamente mit längerer Wirkdauer und günstigem Nebenwirkungsprofil verfügbar werden. ▲

Dr. med. Tobias Piroth

Oberarzt mbF Neurologie

Leiter Bewegungsstörungen und Kognition

Kantonsspital Aarau

Tellstrasse 25

5001 Aarau

E-Mail: tobias.piroth@ksa.ch

Referenzen:

- Abbott A: Levodopa: the story so far. *Nature*. 2010;466(7310):S6-S7. doi:10.1038/466S6a.
- Bhattacharyya KB: The Story of Levodopa: A Long and Arduous Journey. *Ann Indian Acad Neurol*. 2022;25(1):124. doi:10.4103/aian.aian_474_21.
- LeWitt PA: Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Mov Disord*. 2015;30(1):64-72. doi:10.1002/mds.26082
- Höglinger G, Trenkwalder C, et al. Leitlinienreport Parkinson-Krankheit. Published online November 26, 2023. Accessed July 14, 2024. <https://dgn.org/leitlinie/parkinson-krankheit>.
- Fox SH et al.: International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-1266. doi:10.1002/mds.27372.

6. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22-25 July 2019. European Medicines Agency. Accessed July 21, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2019>.
7. BIAL launches KYNMOBI® in Germany. Accessed July 21, 2024. <https://bial.com/com/media/news-1/posts/bial-launches-kynmobi-in-germany/>.
8. Commissioner O of the FDA approves new add-on drug to treat off episodes in adults with Parkinson's disease. FDA. March 24, 2020. Accessed July 21, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease>.
9. Pringsheim T et al.: Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary. *Neurology*. 2021;97(20):942-957. doi:10.1212/WNL.00000000000012868.
10. Fahn S et al.: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-2508. doi:10.1056/NEJMoa033447.
11. Cilia R et al.: The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain J Neurol*. 2014;137(Pt 10):2731-2742. doi:10.1093/brain/awu195.
12. Cilia R et al.: Natural history of motor symptoms in Parkinson's disease and the long-duration response to levodopa. *Brain*. 2020;143(8):2490-2501. doi:10.1093/brain/awaa181.
13. Comparison of Levodopa vs Dopamine Agonists vs MOA-Bs in Patients with Early PD. *Practical Neurology*. Accessed July 10, 2024. <https://practicalneurology.com/news/comparison-of-levodopa-vs-dopamine-agonists-vs-moa-bs-in-patients-with-early-pd>.
14. Frequin HL et al.: Long-Term Follow-Up of the LEAP Study: Early Versus Delayed Levodopa in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2024;39(6):975-982. doi:10.1002/mds.29796.
15. Baig F et al.: Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD. *Neurology*. 2019;93(7):e675-e687. doi:10.1212/WNL.00000000000007942.
16. Debove I et al.: Management of Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease: An Expert Consensus. *Mov Disord*. 2024;39(2):235-248. doi:10.1002/mds.29700.
17. Kalia LV et al.: Novel nondopaminergic targets for motor features of Parkinson's disease: review of recent trials. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2013;28(2):131-144. doi:10.1002/mds.25273.
18. Horsager J et al.: Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain J Neurol*. 2020;143(10):3077-3088. doi:10.1093/brain/awaa238.
19. Aarsland D et al.: Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):1-21. doi:10.1038/s41572-021-00280-3.
20. Low-Dose Clozapine for the Treatment of Drug-Induced Psychosis in Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 1999;340(10):757-763. doi:10.1056/NEJM199903113401003.
21. Factor SA et al.: Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: Results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord*. 2001;16(1):135-139. doi:10.1002/1531-8257(200101)16:1<135::AID-MDS1006>3.0.CO;2-Q.
22. Pollak P et al.: Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(5):689-695. doi:10.1136/jnnp.2003.029868.
23. McFarthing K et al.: Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2024 Update. *J Park Dis*. 2024;14(5):899-912. doi:10.3233/JPD-240272.
24. van Kessel SP et al.: Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun*. 2019;10(1):310. doi:10.1038/s41467-019-08294-y.
25. Fasano A et al.: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(6):625-639. doi:10.1016/S1474-4422(15)00007-1.
26. Magrinelli F et al.: Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Park Dis*. 2016;2016(1):9832839. doi:10.1155/2016/9832839.
27. Hauser RA et al.: IPX203 vs Immediate-Release Carbidopa-Levodopa for the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson Disease: The RISE-PD Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(10):1062-1069. doi:10.1001/jamaneurol.2023.2679.
28. Healthcare G: AAN 2024: Amneal showcases IPX203's safety profile in anticipation of FDA approval. *Clinical Trials Arena*. April 17, 2024. Accessed July 18, 2024. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/aan-2024-amneal-ipx203/>
29. Borovacka J: Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med*. 2016;89(1):37-47.
30. Grall-Bronnec M et al.: Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf*. 2018;41(1):19-75. doi:10.1007/s40264-017-0590-6.
31. Napier TC et al.: Pharmacological insights into impulsive-compulsive spectrum disorders associated with dopaminergic therapy. *Eur J Neurosci*. 2019;50(3):2492-2502. doi:10.1111/ejn.14177.
32. Sohur US et al.: Phase 1 Parkinson's Disease Studies Show the Dopamine D1/D5 Agonist PF-06649751 is Safe and Well Tolerated. *Neurol Ther*. 2018;7(2):307-319. doi:10.1007/s40120-018-0114-z.
33. Riesenberger R et al.: PF-06649751 efficacy and safety in early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:175628642091129. doi:10.1177/1756286420911296.
34. Cerevel Therapeutics Announces Positive Topline Results for Tavapadon in Phase 3 Adjunctive Trial for People Living with Parkinson's Disease | Cerevel Therapeutics. Accessed July 18, 2024. <https://investors.cerevel.com/news-releases/news-release-details/cerevel-therapeutics-announces-positive-topline-results-0/>.
35. Bezard E et al.: Rationale and Development of Tavapadon, a D1/D5-Selective Partial Dopamine Agonist for the Treatment of Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 23(4):476-487. doi:10.2174/1871527322666230331121028.
36. Alsalmi M et al.: Levodopa-induced dyskinesia: do current clinical trials hold hope for future treatment? *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(1):1-3. doi:10.1080/14656566.2023.2298345.
37. Svenningsson P et al.: NLX-112 has favorable safety and tolerability and displays efficacy against levodopa-induced dyskinesia (LID) in Parkinson's disease (PD). *Mov Disord*. 2023;38 (suppl.1). Accessed July 19, 2024. <https://www.mdsabstracts.org/abstract/nlx-112-has-favorable-safety-and-tolerability-and-displays-efficacy-against-levodopa-induced-dyskinesia-lid-in-parkinsons-disease-pd/>.
38. ClinicalTrials.gov: NCT04435431. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study evaluating the efficacy of mesopretam on DAILY on-time without troublesome dyskinesia in patients with Parkinson's disease. Accessed July 21, 2024. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002010-41/FR>.
39. Yin W et al.: Safety, pharmacokinetics and quantitative EEG modulation of TAK-071, a novel muscarinic M1 receptor positive allosteric modulator, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):600-612. doi:10.1111/bcp.14975.
40. Laurencin C et al.: Noradrenergic alterations in Parkinson's disease: a combined 11C-yohimbine PET/neuromelanin MRI study. *Brain*. 2024;147(4):1377-1388. doi:10.1093/brain/awad338.
41. Combination Therapy of CST-2032/CST-107 Shows Promise in Treating Cognitive Impairment in Phase 2a Trial. *Neurology live*. March 21, 2024. Accessed July 19, 2024. <https://www.neurologylive.com/view/combination-therapy-cst-2032-cst-107-shows-promise-treating-cognitive-impairment-phase-2a-trial>.
42. Polymeropoulos MH et al.: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-2047. doi:10.1126/science.276.5321.2045.
43. Spillantini MG et al.: Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997;388(6645):839-840. doi:10.1038/42166.
44. Hernandez DG et al.: Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem*. 2016;139(S1):59-74. doi:10.1111/jnc.13593.
45. Calabresi P et al.: Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis*. 2023;14(3):1-16. doi:10.1038/s41419-023-05672-9.
46. Li A et al.: α -Synuclein Conformational Plasticity: Physiologic States, Pathologic Strains, and Biotechnological Applications. *Biomolecules*. 2022;12(7):994. doi:10.3390/biom12070994.
47. Fusco G et al.: Direct observation of the three regions in α -synuclein that determine its membrane-bound behaviour. *Nat Commun*. 2014;5:3827. doi:10.1038/ncomms4827.
48. Fusco G et al.: Structural basis of synaptic vesicle assembly promoted by α -synuclein. *Nat Commun*. 2016;7:12563. doi:10.1038/ncomms12563.
49. Comellas G et al.: Structural intermediates during α -synuclein fibrillogenesis on phospholipid vesicles. *J Am Chem Soc*. 2012;134(11):5090-5099. doi:10.1021/ja209019s.
50. Fusco G et al.: Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by α -synuclein oligomers. *Science*. 2017;358(6369):1440-1443. doi:10.1126/science.aan6160.
51. Brundin P et al.: Prying into the Prion Hypothesis for Parkinson's Disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2017;37(41):9808-9818. doi:10.1523/JNEUROSCI.1788-16.2017.
52. Surmeier DJ et al.: Parkinson's Disease Is Not Simply a Prion Disorder. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2017;37(41):9799-9807. doi:10.1523/JNEUROSCI.1787-16.2017.
53. Leak RK et al.: Alpha-synuclein: prion or prion-like? *Acta Neuropathol (Berl)*. 2019;138(4):509-514. doi:10.1007/s00401-019-02057-1.
54. Kordower JH et al.: Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*. 2008;14(5):504-506. doi:10.1038/nm1747.
55. Li JY et al.: Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med*. 2008;14(5):501-503. doi:10.1038/nm1746.
56. Visanji NP et al.: α -Synuclein-Based Animal Models of Parkinson's Disease: Challenges and Opportunities in a New Era. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):750-762. doi:10.1016/j.tins.2016.09.003.
57. Donovan A et al.: Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions. *Transl Neurodegener*. 2023;12(1):36. doi:10.1186/s40035-023-00368-8.
58. Pagano G et al.: Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(5):421-432. doi:10.1056/NEJMoa2202867.
59. Pagano G et al.: Prasinezumab slows motor progression in rapidly progressing early-stage Parkinson's disease. *Nat Med*. 2024;30(4):1096-1103. doi:10.1038/s41591-024-02886-y.
60. Lang AE et al.: Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(5):408-420. doi:10.1056/NEJMoa2203395.
61. Volc D et al.: Safety and immunogenicity of the α -synuclein active immunotherapeutic PD01A in patients with Parkinson's disease: a randomised, single-blinded, phase I trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(7):591-600. doi:10.1016/S1474-4422(20)30136-8.
62. Eijsvogel P et al.: Target engagement and immunogenicity of an active immunotherapeutic targeting pathological α -synuclein: a phase I placebo-controlled trial. *Nat Med*. Published online June 20, 2024. doi:10.1038/s41591-024-03101-8.

63. Poewe W et al.: Safety and Tolerability of Active Immunotherapy Targeting α -Synuclein with PD03A in Patients with Early Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. *J Park Dis.* 11(3):1079-1089. doi:10.3233/JPD-212594.
64. Inhibition of α -synuclein Cell-cell Transmission by NMDAR Blocker, Memantine. Accessed July 21, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03858270>.
65. Fang C et al.: Buntanetap, a Novel Translational Inhibitor of Multiple Neurotoxic Proteins, Proves to Be Safe and Promising in Both Alzheimer's and Parkinson's Patients. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(1):25-33. doi:10.14283/jpad.2022.84.
66. Annovis Bio Announces New Data from Phase III Parkinson's Study Highlighting Improvements in Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) and Cognition after Treatment with Buntanetap. Accessed July 21, 2024. <https://irpages2.eqs.com/websites/annovis/English/431010/us-press-release.html?airportNewsID=87ac07b2-1a3d-49b7-af9e-ab-0ecdf5310>
67. Annovis Bio's Buntanetap Found Safe and Effective in High-Risk Alzheimer's Patients. Accessed July 21, 2024. <https://irpages2.eqs.com/websites/annovis/English/431010/us-press-release.html?airportNewsID=405f0e25-56f8-4912-a843-959bb1d45e8a>.
68. Levin J et al.: Safety, tolerability and pharmacokinetics of the oligomer modulator anle138b with exposure levels sufficient for therapeutic efficacy in a murine Parkinson model: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1a trial. *EBioMedicine.* 2022;80:104021. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104021.
69. ALZFORUM: Emrusolmin. Accessed July 21, 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/emrusolmin>
70. Sidransky E et al.: Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1651-1661. doi:10.1056/NEJMoa0901281.
71. Gustavsson EK et al.: The annotation and function of the Parkinson's and Gaucher disease-linked gene GBA1 has been concealed by its protein-coding pseudogene GBAP1. Published online March 21, 2023:2022.10.21.513169. doi:10.1101/2022.10.21.513169.
72. Menozzi E et al.: Targeting the GBA1 pathway to slow Parkinson disease: Insights into clinical aspects, pathogenic mechanisms and new therapeutic avenues. *Pharmacol Ther.* 2023;246:108419. doi:10.1016/j.pharmthera.2023.108419.
73. Goker-Alpan O et al.: Parkinsonism among Gaucher disease carriers. *J Med Genet.* 2004;41(12):937-940. doi:10.1136/jmg.2004.024455.
74. Riboldi GM et al.: GBA, Gaucher Disease, and Parkinson's Disease: From Genetic to Clinic to New Therapeutic Approaches. *Cells.* 2019;8(4):364. doi:10.3390/cells8040364.
75. Höglinger G et al.: GBA-associated PD: chances and obstacles for targeted treatment strategies. *J Neural Transm.* 2022;129(9):1219-1233. doi:10.1007/s00702-022-02511-7.
76. Anheim M et al.: Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology.* 2012;78(6):417-420. doi:10.1212/WNL.0b013e3182454746.
77. Chatterjee D et al.: Mechanisms of Glucocerebrosidase Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Mol Biol.* 2023;435(12):168023. doi:10.1016/j.jmb.2023.168023.
78. Blauwendraat C et al.: Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain J Neurol.* 2020;143(1):234-248. doi:10.1093/brain/awz350.
79. Brockmann K et al.: GBA-associated PD presents with nonmotor characteristics. *Neurology.* 2011;77(3):276-280. doi:10.1212/WNL.0b013e318225ab77.
80. Beavan M et al.: Evolution of prodromal clinical markers of Parkinson disease in a glucocerebrosidase mutation positive cohort. *JAMA Neurol.* 2015;72(2):201-208. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2950.
81. Cilia R et al.: Survival and dementia in GBA-associated Parkinson's disease: The mutation matters. *Ann Neurol.* 2016;80(5):662-673. doi:10.1002/ana.24777.
82. Devigili G et al.: Unraveling Autonomic Dysfunction in GBA-Related Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(11):1620-1638. doi:10.1002/mdc3.13892.
83. Stoker TB et al.: Impact of GBA1 variants on long-term clinical progression and mortality in incident Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(7):695-702. doi:10.1136/jnnp-2020-322857.
84. Szewo AA et al.: GBA and APOE Impact Cognitive Decline in Parkinson's Disease: A 10-Year Population-Based Study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2022;37(5):1016-1027. doi:10.1002/mds.28932.
85. Mazzulli JR et al.: Gaucher's Disease Glucocerebrosidase and α -synuclein form a bidirectional pathogenic loop in synucleinopathies. *Cell.* 2011;146(1):37-52. doi:10.1016/j.cell.2011.06.001.
86. Parnetti L et al.: Cerebrospinal fluid β -glucocerebrosidase activity is reduced in parkinson's disease patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017;32(10):1423-1431. doi:10.1002/mds.27136.
87. den Heijer JM et al.: A Phase IB Trial in -Associated Parkinson's Disease of BIA-28-6156, a Glucocerebrosidase Activator. *Mov Disord.* 2023;38(7):1197-1208. doi:10.1002/mds.29346.
88. First Patient Dosed in Phase 2 ACTIVATE Trial of BIA 28-6156 for Parkinson Disease. *Neurology live.* August 14, 2023. Accessed July 22, 2024. <https://www.neurologylive.com/view/first-patient-dosed-phase-2-activate-trial-bia-28-6156-parkinson-disease>.
89. Giladi N et al.: Safety and efficacy of venglustat in GBA1-associated Parkinson's disease: an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2023;22(8):661-671. doi:10.1016/S1474-4422(23)00205-3.
90. ClinicalTrials.gov: Ambroxol to Slow Progression in Parkinson Disease. Accessed July 22, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05778617>.
91. The Dutch Parkinson GBA Ambroxol trial (DUPARG-AMBROXOL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, single-center trial with Ambroxol in Parkinson patients with a GBA mutation | Research with human participants. Accessed July 22, 2024. <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/52316>
92. ALZFORUM: LY3884961. ALZFORUM. Accessed July 22, 2024. <https://www.alzforum.org/therapeutics/ly3884961>.
93. Tolosa E et al.: LRRK2 in Parkinson disease: challenges of clinical trials. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(2):97-107. doi:10.1038/s41582-019-0301-2.
94. Nalls MA et al.: Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014;46(9):989-993. doi:10.1038/ng.3043.
95. Nabl F et al.: Motor phenotype of LRRK2-associated Parkinson's disease: A tunisian longitudinal study. *Mov Disord.* 2015;30(2):253-258. doi:10.1002/mds.26097.
96. Marras C et al.: Motor and nonmotor heterogeneity of LRRK2-related and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2016;31(8):1192-1202. doi:10.1002/mds.26614.
97. Rizzone MG et al.: Genetic background and outcome of Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:8-19. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.08.006.
98. Kestenbaum M et al.: Clinical Features of LRRK2 Carriers with Parkinson's Disease. *Adv Neurobiol.* 2017;14:31-48. doi:10.1007/978-3-319-49969-7_2.
99. Kalia LV et al.: Clinical Correlations With Lewy Body Pathology in LRRK2-Related Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(1):100-105. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2704.
100. Rocha EM et al.: LRRK2 and idiopathic Parkinson's disease. *Trends Neurosci.* 2022;45(3):224-236. doi:10.1016/j.tins.2021.12.002.
101. Taymans JM et al.: Perspective on the current state of the LRRK2 field. *Npj Park Dis.* 2023;9(1):1-9. doi:10.1038/s41531-023-00544-7.
102. Goldman SM: Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2014;54:141-164. doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937.
103. Shan L et al.: Towards improved screening of toxins for Parkinson's risk. *Npj Park Dis.* 2023;9(1):1-10. doi:10.1038/s41531-023-00615-9.
104. Ilieva NM et al.: LRRK2 kinase inhibition protects against Parkinson's disease-associated environmental toxicants. *Neurobiol Dis.* 2024;196:106522. doi:10.1016/j.nbd.2024.106522.
105. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety of BIlB122 Tablets and if it Can Slow the Worsening of Early-Stage Parkinson's Disease in Participants Between the Ages of 30 and 80. Accessed July 21, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348785>.
106. Denali Therapeutics and Biogen Announce Initiation of Phase 2b Study of LRRK2 Inhibitor in Parkinson's Disease | Biogen. Accessed July 21, 2024. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/denali-therapeutics-and-biogen-announce-initiation-phase-2b>.
107. Statement: Biogen Provides Update on Parkinson's Disease Clinical Development Program | Biogen. Accessed July 21, 2024. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/statement-biogen-provides-update-parkinsons-disease-clinical>.
108. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess NEU-723 in Healthy Participants. Accessed July 21, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633745>.
109. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIlB094 in Adults With Parkinson's Disease. Accessed July 21, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03976349>.
110. Aune D et al.: Diabetes mellitus, prediabetes and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 15 cohort studies with 29.9 million participants and 86,345 cases. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(6):591-604. doi:10.1007/s10654-023-00970-0.
111. Brauer R et al.: Diabetes medications and risk of Parkinson's disease: a cohort study of patients with diabetes. *Brain J Neurol.* 2020;143(10):3067-3076. doi:10.1093/brain/awaa262.
112. Mulvaney CA et al.: GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD012990. doi:10.1002/14651858.CD012990.pub2.
113. Athauda D et al.: Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10103):1664-1675. doi:10.1016/S0140-6736(17)31585-4.
114. Vijjaratnam N et al.: Exenatide once weekly over 2 years as a potential disease-modifying treatment for Parkinson's disease: protocol for a multicentre, randomised, double blind, parallel group, placebo controlled, phase 3 trial: The 'Exenatide-PD3' study. *BMJ Open.* 2021;11(5):e047993. doi:10.1136/bmjopen-2020-047993.
115. Meissner WG et al.: Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1176-1185. doi:10.1056/NEJMoa2312323.
116. McGarry A et al.: Safety, tolerability, and efficacy of NLY01 in early untreated Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(1):37-45. doi:10.1016/S1474-4422(23)00378-2.
117. Despite failing phase 2a clinical trials, Pepttron not giving up on Parkinson's treatment. *KBR.* December 22, 2022. Accessed July 21, 2024. <https://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=20071>.