

# Acetyl-DL-Leucin verbessert bei zwei Personen mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung die Symptome, kehrt den Verlust der striatalen Dopamin-Transporter-Bindung um und stabilisiert das pathologische metabolische Gehirnmuster - Fallberichte

Empfangen: 28. Februar 2024

Angenommen: 8. August 2024

Published online: 02 September 2024

Nach Aktualisierungen suchen

Wolfgang H. Oertel<sup>1,2</sup>, Annette Janzen, Martin T. Henrich, Fanni F. Geibl<sup>1,3,4</sup>,  
Elisabeth Sittig, Sanne K. Meles, Giulia Carli, Klaus Leenders, Jan Booij, D. James<sup>7</sup>  
Surmeier<sup>4</sup>, Lars Timmermann<sup>4</sup> & Michael Strupp<sup>8</sup>✉

Die isolierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) gilt als Prodrom der Parkinson-Krankheit (PD). Wir untersuchen, ob der potenziell krankheitsverändernde Wirkstoff Acetyl-DL-Leucin (ADLL; 5 g/d) eine Wirkung auf das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit bei 2 iRBD-Patienten hat. Ergebnisparameter sind der RBD-Schweregrad-Summenscore (RBD-SS-3), die Dopamin-Transporter-Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (DAT-SPECT) und der metabolische "Parkinson- Disease-related-Pattern (PDRP)"-z-Score in der 18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET). Nach einer 3-wöchigen ADLL-Behandlung sinkt der RBD-SS-3-Wert bei beiden Patienten deutlich ab und bleibt für >18 Monate ADLL-Behandlung reduziert. Bei Patientin 1 (weiblich) sinkt das DAT-SPECT Putaminal Binding Ratio (PBR) in den 5 Jahren vor der Behandlung von normal (1,88) auf pathologisch (1,22) und der FDG-PET-PDRP-z-Score der Patientin steigt von 1,72 auf 3,28 (pathologisch). Nach 22 Monaten ADLL-Behandlung steigt der DAT-SPECT-PBR auf 1,67 und der FDG-PET-PDRP-z-Score stabilisiert sich bei 3,18. Ähnliche Ergebnisse werden bei Patient 2 (männlich) beobachtet: Sein DAT-SPECT-PBR steigt von einem Wert vor der Behandlung von 1,42 auf 1,72 (nahe dem Normalwert) und der FDG-PET-PDRP-z-Score sinkt nach 18 Monaten ADLL-Behandlung von 1,02 auf 0,30. Diese Ergebnisse unterstützen die Untersuchung, ob ADLL krankheitsmodifizierende Eigenschaften bei prodromaler Parkinson-Erkrankung haben könnte.

Die isolierte REM-Schlaf-Verhaltensstörung (iRBD) ist ein spezifischer und häufiger Prodromalphenotyp der Parkinson-Krankheit (PD). Etwa 25 % der Patienten mit frühem Morbus Parkinson berichten, dass sie bereits vor der Manifestation motorischer Parkinson-Symptome aggressive Trauminalhalte und Trauminszenierungen erlebt haben - die beiden Schlüsselsymptome von RBD<sup>1,2</sup>. Darüber hinaus haben iRBD-Patienten ein Risiko von mehr als 85 %, innerhalb von 10 bis 15 Jahren in eine Parkinson-Krankheit oder deren Variante, die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB), überzugehen<sup>3,4</sup>. Verlangsamung, Stoppen oder sogar

Die Umkehrung des Fortschreitens von Morbus Parkinson im Prodromalstadium wäre ein großer Fortschritt für die menschliche Gesundheit. Derzeit gibt es jedoch keine bewährten therapeutischen Strategien zur Verlangsamung des Fortschreitens von iRBD oder Parkinson. Im Jahr 2020 behandelten wir einen Morbus Parkinson-Patienten, der auch unter dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) und dem Phänotyp RBD litt, mit der modifizierten Aminosäure Acetyl-D-Leucin (ADLL; 5 g/Tag oral). Innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der ADLL-Behandlung waren die RLS-Symptome des Patienten

erheblich abnahm<sup>5</sup>. Darüber hinaus berichtete der Patient nach fünfwöchiger ADLL-Therapie über eine Verbesserung der beiden wichtigsten klinischen Merkmale von iRBD: das Verschwinden aggressiver Träume und eine erhebliche Verringerung der Trauminszenierung.

Aufgrund dieser Beobachtung haben wir zwei Patienten mit iRBD ausgewählt und ihnen eine Behandlung mit ADLL angeboten. Die Auswirkung von ADLL auf Schweregrad des RBD-Phänotyps wurde täglich von Patient und Ehepartner mit Hilfe eines RBD-Tagebuchs "klinisch" erfasst. Zur objektiven Überwachung wurde die Auswirkung von ADLL auf die Neurodegeneration der dopaminergen nigrostriatalen Bahnen mit der Dopamin-Transporter-Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (DAT-SPECT) untersucht. Zur Untersuchung der Auswirkung von ADLL auf den pathologischen metabolischen "Parkinson- 18F-Disease-related-Pattern (PDRP)"-z-Score verwendeten wir die Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET). lysosomale Speicherkrankheiten (LSB) einschließen die Mann-Pitkin-Krankheit Typ C (NPC) und GM2-Gangliosidose, als symptomatisch und krankheitsmodifizierend erwiesen<sup>6,7</sup>. Mehrere formelle klinische LSD-Studien mit dem aktiven L- Enantiomer, darunter unsere jüngste doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Phase-3-Studie bei NPC<sup>8</sup>, ergaben, dass N-Acetyl-L-Leucin rasche positive Auswirkungen auf neurologische Anzeichen und Symptome sowie ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil aufweist<sup>8-10</sup>. Der Wirkstoff greift in Stoffwechselstörungen korrigieren und die Energieproduktion von Adenosintriphosphat (ATP) verbessern<sup>6,7</sup>. Lyosomale und mitochondriale Funktionsstörungen wurden als wichtige Faktoren in der Pathogenese von Morbus Parkinson vorgeschlagen<sup>11</sup>.

!Daher könnte AL auch einen günstigen Einfluss auf das Prodromalstadium von Morbus Parkinson haben, indem es dessen Fortschreiten bereits im Stadium der iRBD verlangsamt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die ADLL-Therapie bei den beiden iRBD-Patienten auf drei Ergebnisparameter auswirkt: Sie verbessert den Schweregrad des RBD-Phänotyps deutlich (Verringerung der aggressiven Traumhalte und der Trauminszenierung), kehrt den Verlust der striatalen Dopamin-Transporter-Bindung im nigrostriatalen System um und stabilisiert das PD-typische pathologische metabolische Gehirnmuster. Den Daten zufolge scheint es im

-Stadium der iRBD das Fortschreiten der Parkinson-Krankheit aufhalten, wenn nicht sogar umkehren können.

### Ergebnisse

RBD-Schweregrad-Summenwert und klinische Bewertung mit motorischen, kognitiven, autonomen und olfaktorischen Funktionstests

Patientin 1 (weiblich) hatte einen subjektiven 3-Wochen-RBD-Schweregrad-Summenscore (RBD-SS-3) von 21, bevor ein Behandlungseffekt beobachtet wurde (Abb. 1a). Zu Beginn der Behandlung zeigten Geruchsfunktionstests eine Anosmie mit einem Threshold-Discrimination-Identification (TDI)- Summenwert von 6. Die ADLL-Behandlung wurde im November 2021 begonnen. Drei Wochen später sank der RBD-SS- 3 des Patienten auf 5 (Abb. 1a und ergänzende Abb. 1a) und aggressive Traumhalte waren fast nicht mehr vorhanden (ergänzende Tabelle 2). Dieser Effekt blieb während der folgenden 22 Monate der kontinuierlichen ADLL-Behandlung auf diesem niedrigen Niveau erhalten.

Patient 2 (männlich) hatte einen subjektiven 3-Wochen-RBD-Summenwert (RBD-SS-3) von 7, bevor ein Behandlungseffekt beobachtet wurde, und war somit weniger stark von RBD-Symptomen betroffen als Patient 1 (Abb. 1b). Olfaktorische Funktionstests ergaben eine Anosmie mit einem TDI-Summen-Score von 10 zu Beginn der Behandlung. Die ADLL-Therapie wurde im Januar 2022 begonnen. Drei Wochen später sank der RBD-SS-3-Wert von 7 auf 0. Der aggressive Inhalt seiner Träume verschwand vollständig (Abb. 1b, ergänzende Abb. 1b und ergänzende Tabelle 2). Diese Verbesserungen wurden - abgesehen von einem Wiederauftreten von Traumsequenzen aufgrund von Alkoholkonsum (siehe Abschnitt C in den Ergänzenden Informationen) - während der nächsten 18 Monate kontinuierlicher ADLL-Behandlung beibehalten.

Am Ende des 18- bis 22-monatigen ADLL-Behandlungszeitraums wurden der Patient und sein Ehepartner gebeten, Fragen zu den Symptomen zu beantworten

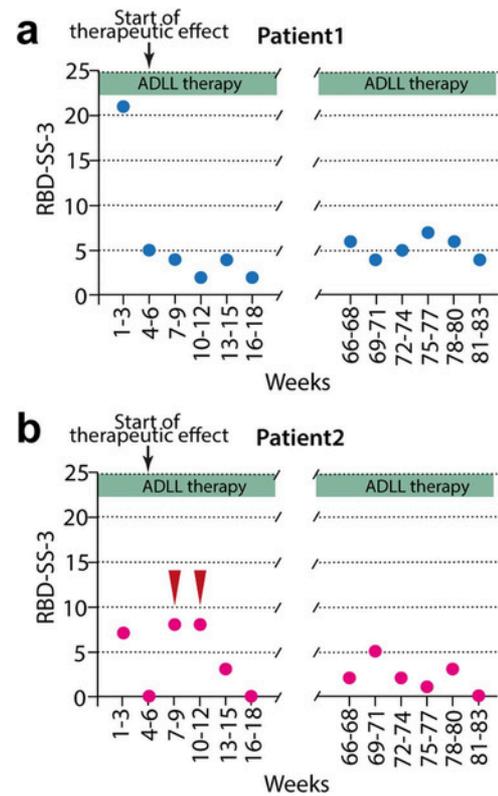


Abb. 1 | Der zeitliche Verlauf des Schweregrads des Phänotyps der REM-Schlaf-Verhaltensstörung, der mittels eines RBD-Tagebuchs erfasst und als 3-Wochen-Summenscore des RBD-Schweregrads (RBD-SS-3) bei den Patienten 1 und 2 ausgedrückt wurde. Die Kreise stellen die Summe von 21 aufeinanderfolgenden täglichen (3 Wochen) subjektiv erfassten Schweregrad-Scores des RBD-Phänotyps der Patienten 1 (a) und 2 (b) dar. Die x-Achse umfasst die ersten 18 Wochen (linkes Feld) und die letzten 18 Wochen (rechtes Feld) der 83-wöchigen Therapie mit ADLL. Die roten Pfeile in (b) zeigen an, dass Patient 2 in den Wochen 7-9 und 10-12 den Alkoholkonsum auf insgesamt 5 Tage beschränkt hat, was zu einer Verschlimmerung des Schweregrads der RBD führte. Nach Woche 12 stellte Patient 2 den Alkoholkonsum ein (siehe Abschnitt C in den ergänzenden Informationen). Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

des RBD-Phänotyps. Die Antworten sind in der ergänzenden Tabelle 2 aufgeführt.

In Abb. 2 ist die zeitliche Beziehung zwischen den Zeitpunkten der klinischen Bewertungen (motorischer Funktionstest: UPDRS Teil III oder MDS- UPDRS Teil III; kognitiver Funktionstest: MoCA; Riechfunktionstest: TDI Summenscore) und den Zeitpunkten der bildgebenden Verfahren (DAT- SPECT, FDG-PET) dargestellt.

Bei beiden Patienten blieben die regelmäßig ermittelten UPDRS III/MDS-UPDRS III (motorischer Score - ohne und mit dem Item "Aktionstremor") und SCOPA-AUT-Scores während der ADLL-Therapie normal (Abb. 2a, b und ergänzende Tabelle 1). Die Ergebnisse des kognitiven Screening-Tests MoCA blieben bei Patient 2 im Normalbereich, während Patient 1 einen Trend zur Abnahme des MoCA-Scores zeigte und im Verlauf der Studie eine leichte kognitive Beeinträchtigung entwickelte. Bei der Untersuchung der Geruchsfunktion stieg der TDI-Summenwert im Laufe der Zeit mit der ADLL-Therapie leicht an, blieb aber weiterhin im anosmischen Bereich (siehe auch Abschnitt D in den ergänzenden Informationen). Insgesamt wurde nach Einschätzung des verantwortlichen Neurologen (AJ) bei beiden Patienten während der 18- bis 22-monatigen ADLL-Behandlung keine Phänotypkonversion zur Parkinson-Krankheit oder Demenz mit Lewy-Körperchen beobachtet. Beide Patienten hatten eine reduzierte kardiale sympathische Innervation, wie durch 123I-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie (MIBG) nachgewiesen wurde.

Bei beiden Patienten wurden keine unerwünschten Wirkungen der ADLL-Behandlung festgestellt.

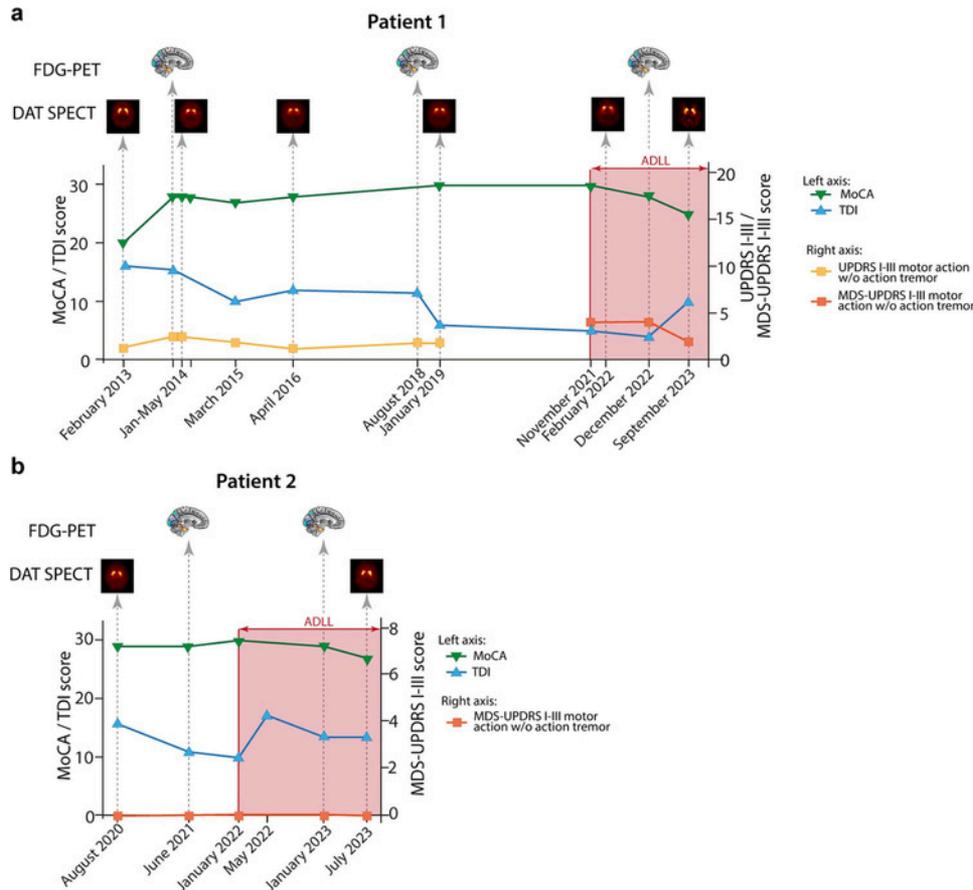


Abb. 2 | Klinische Bewertungen und bildgebende Verfahren der Patienten im Zeitverlauf. Die zeitliche Beziehung zwischen den Zeitpunkten der klinischen Bewertungen (motorischer Funktionstest: UPDRS Teil III oder MDS-UPDRS Teil III; kognitiver Funktionstest: MoCA; Riechfunktionstest: TDI-Summenscore) und die Zeitpunkte der bildgebenden Verfahren (DAT-SPECT, FDG-PET) sind dargestellt. Der rot schattierte Bereich zeigt die Therapie mit Acetyl-DL-Leucin (5 g/Tag) an. Die Ergebnisse der klinischen Bewertung sind

dargestellt für Patient 1 (a) und Patient 2 (b). Hinweis: Während der Studie wurde die Bewertung der motorischen Funktionen bei Patient 1 von UPDRS III auf MDS-UPDRS III umgestellt. Die motorischen Scores werden ohne das Item Aktionstremor dargestellt, das nicht zu den motorischen Kardinalzeichen der Parkinson-Krankheit gehört. Die Zeitpunkte der bildgebenden Verfahren sind durch Icons gekennzeichnet. Die Ergebnisse der bildgebenden Verfahren sind in Abb. 3 und Tabelle 1 dargestellt. Die Quelldaten sind in einer Quelldatendatei enthalten.

Dopamin-Transporter (DAT) ligandenbindende Bildgebung (DAT-SPECT) zur Bewertung der nigrostriatalen Funktion

Bilaterale DAT-SPECT-Bilder und die jeweiligen spezifischen Bindungsquotienten von Patientin 1 sind in Abb. 3a dargestellt. Im rechten Putamen beispielsweise lag das DAT-SPECT-Bindungsverhältnis vor der Behandlung in 02/2013 bei 1,88 (normal), sank in 03/2014 auf 1,63 (grenzwertig normal) und fiel dann weiter auf 1,22 (pathologisch) in 01/2019. Diese Daten deuten auf eine fortschreitende Neurodegeneration der nigrostriatalen dopaminergen Projektion über einen Zeitraum von 5 Jahren hin - ein Kennzeichen der späten Prodromalphase und der frühen Parkinson-Krankheit. In 02/2022, drei Monate nach Beginn der ADLL-Therapie, war das DAT-Bindungsverhältnis des Patienten im rechten Putamen leicht auf 1,43 erhöht.

Nach 22 Monaten kontinuierlicher ADLL-Therapie stieg das DAT-Bindungsverhältnis im rechten Putamen weiter an auf 1,67. Somit kehrte die orale ADLL-Therapie den Rückgang des DAT-SPECT-Bindungsverhältnisses teilweise um und normalisierte es nach etwa 2 Jahren Behandlung nahezu. Die spezifischen DAT-SPECT-Bindungsverhältnisse des rechten und linken Striatums, des rechten und linken Nucleus caudatus sowie des linken und rechten Putamens sind für jeden Zeitpunkt im unteren Feld von Abb. 3a dargestellt. Die numerischen Werte striatalen Bindungsverhältnisse von Patient 1 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Die DAT-SPECT von Patient 2 zeigte ein ähnliches Veränderungsmuster bei der ADLL-Behandlung wie bei Patient 1 (Abb. 3b und Tabelle 1). Das DAT-SPECT-Bindungsverhältnis des Patienten vor der Behandlung im rechten Putaminalbereich betrug 1,42 (pathologisch) in 08/2020. Nach 18 Monaten kontinuierlicher ADLL

Behandlung stieg das Bindungsverhältnis auf 1,72 in 07/2023 - fast wieder auf normale Werte (Abb. 3b). Die numerischen Werte des striatalen Bindungsverhältnisses von Patient 2 sind in Tabelle 1 aufgeführt.

<sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose-PET-Bildgebung (FDG-PET) zur Bewertung des regionalen Glukoseverbrauchs

Bei Patient 1 lag der mittels FDG-PET gemessene PDRP-z-Score im Jahr 2014 bei 1,72 und stieg bis 2018 auf 3,28, was auf eine fortschreitende Beeinträchtigung des Hirnstoffwechsels hinweist. In 12/2022, ein Jahr nach Beginn der ADLL-Therapie, lag der FDG-PET-PDRP-z-Score von Patient 1 bei 3,18 - ähnlich wie der z-Score im Jahr 2018 (Abb. 3c, blaues Dreieck). Zum Vergleich wurden 12 weitere iRBD-Patienten analysiert, die keine ADLL-Behandlung erhielten und bei denen die FDG-PET-Scans zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt wurden. Ihre PDRP-z-Werte stiegen über den von 8 Jahren weiter an, was auf ein Fortschreiten der Krankheit hinweist. Die durchschnittlichen PDRP-z-Scores dieser 12 unbehandelten iRBD-Patienten, bei denen es in der 8-jährigen Nachbeobachtungszeit entweder zu einer Phänokonversion (5 Probanden; 4 zu PD; 1 zu DLB) oder zu keiner Konversion (n= 7) gekommen war, sind ebenfalls in Abb. 3c dargestellt (graue Kreise; dunkelgrau und hellgrau schattierte Bereiche zeigen die Standardabweichung). Die durchschnittlichen z-Scores (Mittelwert± Standardabweichung) der Convertergruppe (n= 5; bei Baseline 2014: 2,99± 1,68; erstes Follow-up 2018: 5,75± 2,28; zweite Nachuntersuchung im Jahr 2022: 7,85± 2,12) waren höher als die durchschnittliche z-Scores der Gruppe der Nicht-Konvertiten (n= 7; zu Beginn des Jahres 2014: 1,63± 0,69; erste Nachuntersuchung im Jahr 2018: 3,02± 1,32; zweite Nachuntersuchung im Jahr 2022: 4,30± 2,04). Vergleicht man also den zeitlichen Verlauf der PDRP-



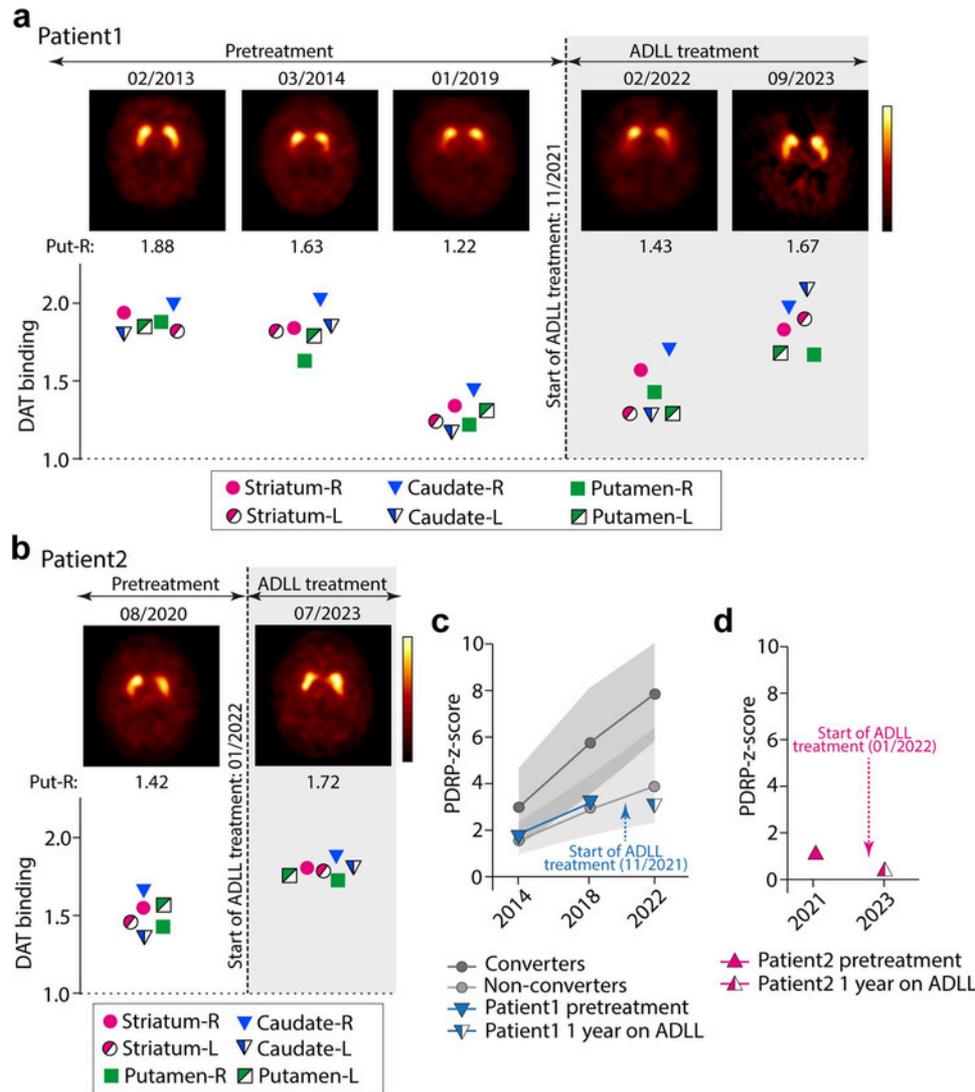


Abb. 3 | Serielle Dopamin-Transporter-Ligand-Bindung (DAT) SPECT und FDG-PET-Bildgebung bei beiden Patienten. a, b DAT-SPECT Ergebnisse bei Patient 1 (a) und 2 (b). Der obere Teil zeigt repräsentative transversale DAT-SPECT-Bilder auf der Ebene des Striatums. Für Patient 1 sind drei Vorbehandlungsbilder (02/2013, 03/2014, 01/2019) und zwei Bilder unter ADLL-Therapie (02/2022, 09/2023) dargestellt. Für Patient 2 werden ein Bild vor der Behandlung (08/2020) und ein Bild unter ADLL-Therapie (07/2023) gezeigt. Die jeweiligen Verhältnisse zwischen spezifischer und unspezifischer striataler Bindung im rechten Putamen sind direkt unter den Bildern dargestellt. Die Grafik zeigt die spezifischen striatalen DAT-Bindungsverhältnisse im Striatum, im Nucleus caudatus und im Putamen für die rechte und linke Seite. c Der zeitliche Verlauf der Werte des z-score des Parkinson Disease-related-Pattern (PDRP-z-score) im FDG-PET von Patient 1 (blaues Dreieck) ist von 2014 bis 2018 und von 2018 bis 2022 dargestellt. Die ADLL-Behandlung wurde im November 2021 begonnen. Bei Patient 1 lag der PDRP-z-score im Jahr 2014 bei 1,72 und stieg auf 3,28 im Jahr 2018. In 12/2022, 1 Jahr nach Beginn der ADLL-Therapie, wurde der FDG-PET PDRP-z-

Score war 3,18 - ähnlich wie der z-Score im Jahr 2018 (blaues Dreieck). Zum Vergleich ist der Zeitverlauf des durchschnittlichen PDRP-z-Scores (Mittelwert  $\pm$  SD, grau schattierte Fläche) von 12 unbehandelten iRBD-Patienten von 2014 bis 2018 und von 2018 bis 2022 dargestellt. Diese unbehandelte "Krankheits-Kontroll"-iRBD-Gruppe ist unterteilt in die Gruppe der Konvertierer ( $n = 5$ -dunkelgraue Kreise) und der Nicht-Konvertierer ( $n = 7$ -hellgraue Kreise). Die durchschnittlichen z-Scores der Konvertiererguppe ( $n = 5$ ; zu Beginn der Studie im Jahr 2014:  $2,99 \pm 1,68$ ; erste Nachuntersuchung im Jahr 2018:  $5,75 \pm 2,28$ ; zweite Nachuntersuchung im Jahr 2022:  $7,85 \pm 2,12$ ) waren höher als die durchschnittlichen z-Scores der Nicht-Konvertiererguppe ( $n = 7$ ; bei Baseline im Jahr 2014:  $1,63 \pm 0,69$ ; erste Nachuntersuchung im Jahr 2018:  $3,02 \pm 1,32$ ; zweite Nachuntersuchung im Jahr 2022:  $4,30 \pm 2,04$ ). d Der Zeitverlauf des PDRP-z-Scores im FDG-PET von Patient 2 (rosa Dreieck) ist für 06/2021 (1,02) dargestellt. Die ADLL-Behandlung wurde im Januar 2022 begonnen. Als die zweite FDG-PET wurde in 01/2023 durchgeführt, nach einem Jahr kontinuierlicher ADLL-Behandlung war der z-Score auf 0,30 gesunken. Die Quelldaten werden als Quelldatendatei bereitgestellt.

z-Score von Patient 1 (siehe oben) mit dem PDRP-z-Score der Gruppe der unbehandelten iRBD-Patienten zwischen 2018 und 2022 scheint die einjährige ADLL-Behandlung (Beginn November 2021) die Stoffwechselaktivität in PD-bezogenen Hirnarealen bei Patient 1 stabilisiert oder verbessert zu haben. Bei Patient 2 lag der PDRP z-score vor der Behandlung im Juni 2021 bei 1,02 (Abb. 3d). Bei der zweiten FDG-PET-Untersuchung im Jahr 2023, nach einem Jahr kontinuierlicher ADLL-Behandlung, war der z-Score auf 0,30 gesunken (Abb. 3d, rosa Dreieck; siehe "Methoden" für weitere Einzelheiten). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die FDG-PET-Messungen der Stoffwechselaktivität im "Parkinson-Disease-related Pattern (PDRP)" während der ADLL-Behandlung stabilisierten.

### Diskussion

Hier beschreiben wir die Auswirkungen einer Langzeittherapie mit ADLL bei zwei Probanden, die an iRBD, Hyposmie und kardialer sympathischer Denervierung leiden - einem Prodromalphenotyp von Morbus Parkinson und DLB3,4. Die positiven Auswirkungen einer oralen Verabreichung von ADLL spiegelten sich in drei therapie-relevanten Ergebnisgrößen wider: (1) ein deutlicher Rückgang des subjektiv bewerteten klinischen Schweregrads des RBD-Phänotyps (Auftreten aggressiver Trauminhalte, Verringerung der Traumerfüllung); (2) eine Stabilisierung oder Umkehrung des langsamen, progressiven Rückgangs spezifischer striataler DAT-SPECT-Bindungsverhältnisse; und (3) eine Stabilisierung oder Umkehrung der Expression des PDRP, eines Indikators für die progressive

Tabelle 1 | Striatate DAT-SPECT-Bindungsverhältnisse von Patient 1 und Patient 2

Patient 1	11/2021 Beginn der ADLL-Behandlung				Patient 2	01/2022 Beginn der ADLL-Behandlung	
	02/2013	03/2014	04/2016	01/2019	02/2022	09/2023	07/2023
					3 Monate unter ADLL-Behandlung 1.57	22 Monate unter ADLL-Behandlung	18 Monate unter ADLL-Behandlung
					1.29		
Striatum R	1.94	1.84	1.45	1.34	1.70	1.83	1.54
Striatum L	1.82	1.82	1.39	1.24	1.28	1.90	1.45
Caudat R	1.99	2.02	1.61	1.44	1.43	1.97	1.65
Schwanzlurch L 1.80		1.85	1.36	1.17	1.29	2.09	1.35
Putamen R		1.63	1.27	1.22		1.67	1.42
Putamen L		1.79	1.42	1.31	Bewert et ab-normal	1.68	1.56
DAT-SPECT-Scan durchgeführt in	Nennwert normal	Nennwert normal	Bewert et ab-normal	Bewert et ab-normal	Nennwert normal	Nennwert normal	Bewert et ab-normal
Marburg	Marburg	Marburg	Marburg	Marburg	Amsterdam	Marburg	Marburg

Siehe auch Abb. 3a: Das DAT-SPECT-Bild von 04/2016 und die entsprechenden DAT-Bindungsverhältnisse im Striatum sind nicht Teil von Abb. 3a. Alle DAT-SPECT-Scans wurden in Amsterdam unter verblindeten ausgewertet. Die Quelldaten werden Quelldatendatei bereitgestellt.

Stoffwechselstörungen im ZNS von iRBD und PD - gemessen durch FDG-PET. änderte eine Langzeittherapie mit ADLL den anosmischen Status beider Patienten nicht.

Der Rückgang des Schweregrads des RBD-Phänotyps bereits nach 3 Wochen ADLL-Therapie könnte auf eine funktionelle Verbesserung der Neuronen in den Schaltkreisen zurückzuführen sein, die die REM-Schlaf-Atonie und die Traumhalte kontrollieren<sup>15</sup>. Die objektiven DAT-SPECT- und FDG-PET-Daten deuten darauf hin, dass die ADLL-Behandlung das Fortschreiten der iRBD und ihre Umwandlung in den PD-Phänotyp beeinflussen kann. Das striatale DAT-SPECT misst die Häufigkeit des Dopamintransporters (DAT) an der Plasmamembran, der sich in den Axonenden der nigrostriatalen dopaminergen Neuronen befindet. Der Verlust dieser Axone wird seit langem mit dem Auftreten von Parkinson-Symptomen in Verbindung gebracht<sup>16</sup>. In Tiermodellen von Morbus Parkinson wird die axonale DAT-Expression vor der eigentlichen Neurodegeneration herunterreguliert<sup>17</sup>. Die Stabilisierung oder Verbesserung der DAT-SPECT-Bindungsverhältnisse bei den mit ADLL behandelten Patienten deutet darauf hin, dass die Behandlung nigrostriatale neuro-nale Somata und/oder Axone "gerettet" haben könnte. In Bezug auf das zweite bildgebende Verfahren FDG-PET steigt der PDRP-z-Score - ein Gesamtindikator für metabolische ZNS-Veränderungen - bei iRBD-Patienten vor der Konversion von iRBD zu manifester Parkinson-Erkrankung kontinuierlich an<sup>18,19</sup>. Die beobachtete Stabilisierung oder Verbesserung der PDRP-z-Scores auf der Grundlage von FDG-PET-Messungen deutet daher darauf hin, dass die ADLL-Behandlung die fortschreitende Netzwerkdisfunktion, die zum Teil den Verlust dopaminerg Axone widerspiegelt, gestoppt hat<sup>20</sup>. Diese Schlussfolgerung wurde durch den Längsschnittvergleich der FDG-PET-PDRP-z-Werte des mit ADLL behandelten Patienten 1 mit denen der 12 unbehandelten iRBD-Patienten bestätigt. Ob diese beobachteten Veränderungen im FDG-PET-abgeleiteten PDRP im Laufe der Zeit stabil sind, muss noch in kontrollierten Langzeit-Follow-up-Studien gezeigt werden. Andererseits stützen unsere Daten frühere Aussagen, dass beide Bildgebungsverfahren nützliche Prodromalprogressionsmarker für Morbus Parkinson sein können<sup>21</sup> und - gemäß den vorliegenden Daten - therapeutisch wirksam zu sein scheinen. ansprechbar.

Acetyl-Leucin wird von Monocarboxylat-Transportern mit einer hohen Transportkapazität aufgenommen, die ubiquitär exprimiert werden<sup>22</sup>. Es hat mehrere Wirkmechanismen. Tierstudien zeigten, dass AL die lysosomale Funktion, den Stoffwechselfluss und die Adenosintriphosphatproduktion<sup>7</sup> sowie die neuronale Aktivität<sup>23,24</sup> verbessert (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt A in den ergänzenden Informationen). Kürzlich untersuchten wir in einem experimentellen Mausmodell für prodromale Morbus Parkinson die Wirkung von vorgeformten Alpha-Synuclein-Fibrillen - die lokal aufgebracht wurden - auf Neuronen in den für Morbus Parkinson anfälligen Strukturen Substantia nigra (SN) und Pedunculo-pontine nucleus (PPN). Sowohl in den dopaminergen SN- als auch in den cholinergen PPN-Neuronen führte die Exposition gegenüber aggregiertem Alpha-Synuclein zu einem deutlichen Rückgang der intraneuronalen ATP-Produktion und einer Beeinträchtigung der lysosomalen Funktion<sup>14</sup>. Darüber hinaus hat unsere kürzlich veröffentlichte Phase-3-Studie bei Patienten

die an der Niemann-Pick-Krankheit Typ C leiden, bestätigten die positive Wirkung von Acetyl-Leucin bei dieser verheerenden neurodegenerativen lysosomalen Speicherkrankheit<sup>8</sup>. Somit könnte AL eine multimodale Verbesserung der neuronalen Funktion und somit einen Neuroschutz bewirken. Diese Wirkungen könnten sich auch auf prodromale Parkinson- Erkrankungen erstrecken.

Unser Bericht hat offensichtliche Einschränkungen. Aufgrund der Vorschriften für "Einzelfälle von Off-Label-Use" untersuchten wir nur zwei iRBD-Patienten mit Open-Label-ADL-Therapie ohne Placebo-Kontrolle. Wir verwendeten das verfügbare Racemat von ADLL anstelle des bioaktiven Enantiomers Acetyl-L-Leucin, das derzeit nicht verfügbar ist<sup>25</sup>. Die Messung des klinischen Ergebnisses ist patientenzentriert und basiert auf der subjektiven täglichen Bewertung des Schweregrads der RBD durch Patient und Ehepartner. Darüber hinaus wurde kein Protokoll mit festgelegten Zeiten für die Bildgebungsbeurteilung verwendet. Während DAT-SPECT eine gut untersuchte und weithin akzeptierte Bildgebungsmethode zur Überwachung der nigrostriatalen PD-Prodromal-neurodegeneration ist, wird die PDRP in der FDG-PET-Methode immer noch als Prodromalprogressionsmarker diskutiert und sollte daher als unterstützender Parameter zu den mit DAT-SPECT erzielten Ergebnissen betrachtet werden. Für eine weitere Diskussion der Einschränkungen siehe Abschnitt E in den ergänzenden Informationen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verringerung der Schweregrade des RBD-Phänotyps eine symptomatische Wirkung widerspiegeln könnte. Die beobachteten Veränderungen bei den beiden objektiven bildgebenden Progressionsmarkern lassen jedoch die Möglichkeit aufkommen, dass die ADLL-Behandlung das Fortschreiten des PD-Phänotyps verlangsamt hat, d. h. sie könnte eine krankheitsmodifizierende Wirkung von ADLL bei prodromaler PD widerspiegeln. Daher sprechen diese Ergebnisse für weitere Untersuchungen, ob ADLL bei prodromaler Parkinson-Erkrankung krankheitsmodifizierende Eigenschaften haben könnte. Sie liefern auch eine zwingende Begründung für eine placebokontrollierte Studie bei iRBD-Patienten mit bioaktivem Acetyl-L-Leucin.

**Methoden**

Teilnehmer an der Einzelfallstudie zum Off-Label-Use  
Zwei Patienten mit einer per Video-Polysomnographie (PSG) bestätigten Diagnose von iRBD<sup>26</sup> gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Behandlung mit ADLL gemäß den CARE-Leitlinien und in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, die für den Off-Label-Use im Einzelfall gelten.

Unsere Forschung entspricht allen relevanten ethischen Vorschriften. Die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg (Vorsitzende der Kommission: Prof. Dr. Carola Seifart) erteilte die ethische Genehmigung für den Einzelfall des Off-Label-Use. Da es sich bei diesem Artikel um einen Fallbericht handelt, wurde keine statistische Methode zur Vorausbestimmung der Stichprobengröße verwendet. Es wurden keine Daten von den Analysen ausgeschlossen. Die Experimente wurden nicht randomisiert. Abgesehen von der nicht verblindeten behandelnden Ärztin (Erstautorin) waren alle Untersucher während der Experimente und der Ergebnisbeurteilung hinsichtlich der Zuteilung verblindet.

Die Patienten wurden mit oralem ADLL (5 g pro Tag)<sup>6,7,9,10</sup> über einen Zeitraum von >18 Monaten behandelt. Beide Patienten waren ansonsten gesund. Sie waren auch Teilnehmer einer parallelen Langzeitbeobachtungsstudie über den natürlichen Krankheitsverlauf namens REMPET: Rapid-Eye-Movement (REM) Sleep Behavior Disorder and Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET). Die REMPET-Studie untersucht das Fortschreiten des metabolischen "Parkinson-Disease-related-Pattern (PDRP)" im FDG-PET von iRBD-Patienten über 10 Jahre<sup>18</sup>. Im Rahmen der REMPET-Studie erhielten beide Patienten eine serielle molekulare Bildgebung mit DAT-SPECT und FDG-PET,

eine Mejlodbenzylgumistm Szintigraphie mit 123I-MIBG<sup>4,19,27</sup> (Patient 1) und 123I-MIBG-Scan zu Beginn der Studie im Jahr 2014, 9 Jahre vor der Behandlung mit ADLL; Patient 2 erhielt den MIBG-Scan im Jahr 2022 unter der ADLL-Behandlung), die auf bei beiden Patienten eine Verringerung der kardialen sympathischen Innervation zeigt. Darüber hinaus wurde ihre Riechfunktion mit der Sniffin-Sticks-Methode (Schwellenwert (T), Unterscheidung (D), Identifizierung (I)) getestet, die einen TDI-Summen-Score für die Riechfunktion liefert (siehe unten)<sup>4,19,28,29</sup>.

#### Klinische Bewertung

Beide Patienten, die eine ADLL-Therapie erhielten, wurden mit der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS-Originalversion; motorischer Teil) bewertet: UPDRS III - Bereich von 0 bis 104, höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung) oder der Movement Disorder Society (MDS)-UPDRS (überarbeitete Version; motorischer Teil: MDS-UPDRS III - Bereich von 0 bis 137, höhere Punktzahlen bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung)<sup>30,31</sup>. Beide Scores enthalten das Item "Aktionstremor", das kein kardinales motorisches Zeichen für Morbus Parkinson ist. Wir berechneten daher den UPDRS III und den MDS-UPDRS III mit und ohne das Item "Aktionstremor". Die klinische Bewertung umfasste auch den Screening-Test Montreal Cognitive Assessment (MoCA - Bereich von 0 bis 30, höhere Punktzahlen weisen auf eine bessere kognitive Leistung hin; der Schwellenwert für eine leichte kognitive Beeinträchtigung wurde unter 26 definiert)<sup>32</sup> und den SCOPA-AUT (Non-motoric Automatic Symptoms Questionnaire - Bereich von 0 bis 69, höhere Punktzahlen weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung der autonomen Funktionen hin)<sup>33</sup> bei Studienbeginn und in Abständen von etwa 6-12 Monaten zur Nachbeobachtung - alles von verblindetem Personal durchgeführt.

Patient 1. Im Jahr 2013 berichtete eine weibliche Person über Symptome von RBD, die 2006 begannen. Die PSG<sup>26</sup> bestätigte 2011 die Diagnose von iRBD. Zur symptomatischen Behandlung von iRBD wurde ihr seit 2018 eine tägliche Dosis von 1 mg Clonazepam für die Nacht verschrieben. Vor der Behandlung unterzog sie sich vier DAT-SPECT-Scans (123I-FP-CIT SPECT, vermarktet als DaTSCAN) in den Jahren 02/2013, 03/2014, 04/2016 und 01/2019. In der REMPET-Studie wurden 2014 und 2018 zwei Vorbehandlungs-FDG-PETs durchgeführt. Im November 2021 begann sie mit der Einnahme von 5 g/d ADLL, d. h. etwa drei Jahre nach der letzten "Baseline"-DAT-SPECT im Jahr 2019 und nach der zweiten FDG-PET im Jahr. Nach 3 Monaten ADLL-Behandlung erhielt sie den nächsten DAT-SPECT-Scan im Februar 2022 und einen weiteren DAT-SPECT-Scan nach 22 Monaten kontinuierlicher ADLL-Therapie im September 2023. Ebenso unterzog sie sich nach 13 Monaten kontinuierlicher ADLL-Therapie im Dezember 2022 einem dritten FDG-PET.

Patient 2. Eine männliche Person berichtete 2018 über RBD-Symptome. Die PSG<sup>26</sup> bestätigte die Diagnose im Juni 2020. Er nahm weder eine symptomatische Therapie für iRBD noch andere begleitende Medikamente ein. Er erhielt im August 2020 einen DAT-SPECT-Scan und im Juni 2021 einen FDG-PET-Scan, 17 und 7 Monate vor Beginn der kontinuierlichen ADLL-Therapie (5 g/d) im Januar 2022. Nach 12 Monaten kontinuierlicher ADLL-Therapie unterzog er sich im Januar 2023 einem zweiten FDG-PET-Scan und nach 18 Monaten kontinuierlicher ADLL-Therapie einem zweiten DAT-SPECT-Scan im Juli 2023.

#### Behandlungsregime bei ADLL

ADLL ist in Frankreich unter dem Handelsnamen Tanganil® im Handel erhältlich. Es ist seit 1960 für die Indikation "Schwindel" zugelassen. Das Medikament enthält das Racemat von Acetyl-Leucin, d. h. das inaktive

D-Form und das bioaktive Enantiomer, die L-Form von Acetyl-Leucin, zu gleichen Teilen. Die Tagesdosis von ADLL in früheren klinischen Studien für andere Indikationen betrug 5 g/Tag (2 g am Morgen, 1,5 g am Mittag und 1,5 g am Abend)<sup>6,9,10</sup>. Diese Dosierung entspricht der entsprechenden Dosierung in Tierstudien (0,1 g pro kg und Tag)<sup>7</sup>. In diesem Fallbericht verabreichten wir die bereits untersuchte orale Gesamttagesdosis von 5 g/Tag. Allerdings wurde die Verteilung über den Tag geändert und die höchste Dosis wurde am Abend eingenommen, wobei eine Dosis von 1 g am Morgen, 1-1,5 g am Mittag und 2,5-3 g am späten empfohlen wurde. Falls erforderlich, wurde die Dosierung während der Behandlungsdauer von 18-22 Monaten leicht verändert. Die höchste eingenommene ADLL-Dosis betrug 5,5 g, davon 1 g morgens und mittags und 3,5 g am späten Abend (Patient 1, siehe Abschnitt C in den ergänzenden Informationen).

"Krankheitskontrolle" unbehandelte iRBD-Patienten -

#### <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-PET

Zum Vergleich wurden die 2014, 2018 und 2022 erstellten FDG-PET-Scans von 12 anderen iRBD-Teilnehmern der REMPET-Studie, die keine ADLL erhielten, herangezogen und parallel zu den drei FDG-PET-Scans von Patient 1 analysiert diese unbehandelten Kontroll-Patienten mit iRBD seit dem Ausbruch des Patents 2014 ein ausgeprägte Hyposmie oder Anosmie auf, und bei 9 dieser 12 iRBD-Patienten wurde 2014 ein MIBG-Scan durchgeführt, der eine reduzierte kardiale Sympathikus-Innervation zeigte, ein Indikator dafür, dass die betreffenden iRBD-Patienten ein Prodromalstadium der Parkinson-Krankheit

hatten<sup>4</sup>).

Es wurde nach einer Phänokonversion dieser unbehandelten iRBD-Patienten zu PD, DLB oder (selten) multipler Systematrophie (MSA) gesucht und entweder ausgeschlossen oder von einem Neurologen (AJ) gemäß den veröffentlichten Diagnosekriterien bestätigt<sup>34,35</sup>.

Einschlusskriterien für alle teilnehmenden iRBD-Patienten

Die Diagnose mittels videogestützter Polysomnographie (vPSG) war obligatorisch. Die Patienten wurden darüber informiert, dass sie eine symptomatische Therapie für RBD - wie Clonazepam oder Melatonin in normaler oder langsamer Freisetzung - einnehmen dürfen, wenn dies während der Studie nach dem Ermessen des Hauptprüfers gewünscht oder notwendig ist.

Ausschlusskriterien für alle teilnehmenden iRBD-Patienten

Das Vorhandensein von Symptomen und Anzeichen für eine manifeste Morbus Parkinson, DLB oder MSA oder eine andere neurologische oder psychiatrische Störung war ein Ausschlusskriterium. Eine kognitive Beeinträchtigung, definiert durch einen MoCA-Score von weniger als 26 bei Studienbeginn, war ausschließend. Die iRBD-Patienten litten nicht an folgenden Erkrankungen: Herz-/Nierenversagen, Myokardinfarkt in den letzten fünf Jahren, Diabetes, Amyloid- oder andere Neuropathie, Phäochromozytom. Sie nahmen keine Medikamente ein (Reserpin, Opioide, Labetalol, Phenylpropanolamin, Phenylephrin), die die 123I-MIBG-Ergebnisse beeinflussen könnten.

Sniffin' Sticks Geruchsfunktionstest

Die olfaktorische Funktion wurde zu Beginn und zu den meisten Zeitpunkten bildgebenden Verfahren (Abb. 2) mit der Sniffin'-Sticks-Methode untersucht, die aus einem Test zur Geruchserkennungsschwelle (T), einem Test zur Unterscheidung zwischen Gerüchen (D) und einem Test zur Identifizierung von Gerüchen (I)<sup>4,19,28</sup> besteht. Jeder Untertest ergibt jeweils einen Teilwert T, D und I, und die Summe aller drei Teilwerte wird als TDI-Summenwert dargestellt (Bereich 0-48, TDI-Summenwert von ≥32 wurde als normal definiert, TDI-Summenwert zwischen 16 und 31 wurde als Hyposmie definiert und Anosmie wurde als TDI-Summenwert ≤15 definiert (siehe Abschnitt D in den ergänzenden Informationen für Testdetails und Abb. 2a, b sowie ergänzende Tabelle 1 für Ergebnisse). Während des Geruchstests wurden den Patienten die Augen verbunden. Der Riechfunktionstest wurde von einer speziell der

Untersuchung verblindet war<sup>4,28,29</sup>. Der TDI-Summenwert ist nicht als Prodromalprogressionsmarker bei RBD anerkannt<sup>4</sup> und es wurde bisher nicht allgemein als valides Therapieansicht gewertet, der TDI-Summenwert als exploratives Maß betrachtet.

## Klinisches Ergebnis Messung

Als klinischen Ergebnisparameter zur Messung des Schweregrads des

subjektiven RBD-Phänotyps verwendeten wir einen RBD-Schweregrad-Summenscore. Nach Beginn der ADLL-Behandlung wurden der Schweregrad und die Häufigkeit der RBD-Symptome (Traumerfüllung) täglich morgens vom Patienten und seinem Ehepartner in einem standardisierten Formular gemäß RBD-Tagebuch<sup>36</sup>. Das modifizierte RBD-Tagebuch besteht aus zwei separaten Teilen: (1) Schweregrad - tägliche Rangskala von 0 bis 4 (0 - keine RBD-Symptome; 1 - Sprechen oder leichte Zuckungen; 2 - Schreien oder komplexe, nicht-aggressive Bewegungen; 3 - aggressive Bewegungen mit der Gefahr, sich selbst oder den Partner zu verletzen; 4-Bewegungen, die so heftig sind, dass die Person aus dem Bett fällt); (2) Häufigkeit - wöchentliche Rangskala von 0 bis 3 (0-keine RBD-Symptome; 1-RBD-Symptome 1 bis 2 Nächte pro Woche; 2-RBD-Symptome 3 bis 5 Nächte pro Woche; 3-RBD-Symptome 6 bis 7 Tage pro Woche). Die ausgefüllten Formulare, die 7 Tagesbewertungen der Woche umfassten, wurden jeden Sonntagabend an den Hauptuntersucher geschickt.

Für diese Studie wurden die täglichen Werte für einen Zeitraum von 561 Tagen analysiert. Die täglichen Scores der ersten 18 Wochen und der letzten 18 Wochen sind in den ergänzenden Abb. 1 dargestellt (siehe Abschnitt C in den ergänzenden Informationen). Um die Daten in Abb. 1 des Hauptmanuskripts darzustellen, haben wir die täglichen RBD-Schweregrade von aufeinanderfolgenden Tagen addiert, um einen 3-Wochen-Summen-Score für den RBD-Schweregrad zu erstellen (RBD-SS-3-Bereich von 0 bis 84; je höher der Score, desto größer der Schweregrad).

## Bildgebende Ergebnismessungen

Dopamin-Transporter (DAT) ligandenbindende Bildgebung (DAT-SPECT). Als zentralen Ergebnisparameter setzten wir serielle präsynaptische Dopamin-Transporter (DAT)-Ligandenbindungs-SPECT-Bildgebung mittels <sup>123</sup>I-2-β-Carbo-Methoxy-3-β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl)-nortropan (123I-FP-CIT) (DAT-SPECT) ein, um die dopaminerge nigrostriatale synaptische Dichte bei den beiden Patienten zu überwachen, die eine ADLL-Therapie erhielten.

Bei Patient 1 wurden vor der Behandlung DAT-SPECT-Scans in den Jahren 02/2013, 03/2014, 04/2016 und 01/2019 durchgeführt. Der DAT-SPECT-Scan von 01/2019 wurde unter als Vorbehandlungs-"Baseline-Bild" für weitere Vergleiche ausgewählt. Das absolute Zeitintervall zwischen der Aufnahme des DAT-SPECT-Scans im Januar 2019 und dem Beginn der ADLL-Therapie im November 2021 betrug 34 Monate. Patient 1 erhielt den ersten DAT-SPECT-Scan "unter ADLL-Therapie" nach 3 Monaten ADLL-Therapie im Februar 2022. Der zweite DAT-SPECT-Scan unter kontinuierlicher ADLL-Therapie wurde im September 2023 durchgeführt, d. h. 22 Monate nach Beginn der ADLL-Therapie. Bei Patient 1 wurde ADLL vor der DAT-SPECT "unter ADLL-Therapie" 10 Tage lang abgesetzt (die terminale Plasmahalbwertszeit (t<sub>1/2</sub>) des aktiven Enantiomers Acetyl-L-Leucin beträgt 0,96 (±0,18) Stunden) um eine Beeinflussung des DAT-SPECT-Verfahrens durch das Medikament an sich zu vermeiden.

Bei Patient 2 wurde im August 2020 ein DAT-SPECT-Scan durchgeführt. Das absolute Zeitintervall zwischen der Aufnahme des DAT-SPECT-Scans vor der Behandlung im Jahr 2020 und dem Beginn der ADLL-Therapie im Januar 2022 betrug 17 Monate. Er erhielt seinen DAT-SPECT-Scan "unter ADLL-Therapie" im Juli 2023, d. h. 18 Monate nach Beginn der kontinuierlichen ADLL-Therapie. Aufgrund eines Kommunikationsfehlers hat Patient 2 die ADLL für den DAT-SPECT-Scan im Juli 2023 nicht abgesetzt.

Das DAT-SPECT-Verfahren einschließlich der Akquisition Rekonstruktion der DAT-SPECT-Scans wurde veröffentlicht<sup>37-39</sup> (siehe auch Abschnitt D in den ergänzenden Informationen). Bis auf die letzte DAT-SPECT von Patient 1, die in 09/2023 durchgeführt wurde, wurden alle DAT-SPECT-Untersuchungen in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Marburg durchgeführt. So wurden die DAT-SPECT-Scans von Patient 1 in den Jahren 2013, 2014, 2016, 2019 und 2022 und die DAT-SPECT-Scans von Patient 2 in den Jahren 2020 und 2023 wurden mit derselben SPECT-Kamera durchgeführt. Nach Erhalt der Ergebnisse des zweiten DAT-SPECT-Scans von Patient 2 (der einen Anstieg spezifischen striatalen DAT-Bindungsverhältnisse in 07/2023 (1,72, rechtes Putamen) im Vergleich zum DAT-SPECT in 08/2020 (1,42, rechtes Putamen) zeigte (Abb. 3b und Tabelle 1), beschlossen wir, die nächste und letzte DAT-

SPECT-Scan bei Patient 1 in einer anderen Abteilung für Nuklearmedizin unter verblindeten Bedingungen. Patient 1 erklärte sich daher bereit, in Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität Amsterdam, Amsterdam UMC (Prof. J. Booi), zu reisen. Niemand im Team der Abteilung für Nuklearmedizin in Amsterdam war über den Zweck des DAT-SPECT-Termins informiert. Man ging davon aus, dass sich die Patientin im Rahmen ihrer diagnostischen Abklärung einer routinemäßigen DAT-SPECT-Untersuchung unterziehen würde<sup>37</sup>.

Nachdem der letzte DAT-SPECT-Scan von Patient 1 in Amsterdam durchgeführt worden war, erhielt die Gruppe von Prof. J. Booi alle rekonstruierten Datenfiles aller bisherigen DAT-SPECT-Untersuchungen, die in Marburg erstellt worden waren - ohne weitere Informationen über den Zweck der Studie.

Alle DAT-SPECT-Scans wurden anschließend von verblindeten Mitarbeitern der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin der Universität Amsterdam, Amsterdam UMC (Prof. J. Booi), Niederlande, unter Verwendung der Brain Registration & Analysis Software Suite (BRASS; HERMES Medical, Schweden) analysiert. Spezifische striatale Bindungsverhältnisse wurden bestimmt und für das Alter korrigiert, wie zuvor beschrieben<sup>38,39</sup>. Das Verhältnis von spezifischer zu unspezifischer Bindung wurde im Striatum, im Nucleus caudatus und im Putamen für jede Stelle berechnet, wobei der okzipitale Kortex als Referenz für die Bewertung der unspezifischen Bindung verwendet wurde. Die numerischen Werte der striatalen Bindungsverhältnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die transversalen Bilder für Abb. 3 wurden wie bereits berichtet rekonstruiert<sup>18</sup>.

<sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose-PET-Bildgebung (FDG-PET). Wir setzten serielle <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglukose-PET-Bildgebung (FDG-PET) ein, um das pathologisch-metabolische "Parkinson-Disease-related-Pattern (PDRP)" im Zeitverlauf zu identifizieren. Die Expressions-Z-Scores für PDRP wurden in allen Scans quantifiziert (ein höherer Z-Score-Wert zeigt eine stärkere Expression des PDRP an). Um Abweichungen im FDG-PET-Verfahren zu minimieren, wurden Patient 1 (aber nicht Patient 2 (siehe unten)) und alle anderen unbehandelten iRBD-Patienten der "Krankheitskontrolle" in der Abteilung für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung des University Medical Center Groningen (UMCG), Niederlande, einer FDG-PET-Untersuchung unterzogen.

FDG-PET-Analyse von 12 unbehandelten iRBD-Patienten als Referenz. FDG-PET-Scans wurden bei 12 unbehandelten iRBD-Patienten an der Basislinie, bei der ersten Nachuntersuchung (etwa 4 Jahre nach der Basislinie) und bei der zweiten Nachuntersuchung (etwa 8 Jahre nach der Basislinie) durchgeführt. Während des 8-jährigen Verlaufs der Studie wandelten sich 4 iRBD-Patienten in eine manifeste Parkinson-Krankheit (PD) um, 1 in eine manifeste Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) und 7 verblieben im Prodromalstadium der iRBD und wurden somit als "Nicht-Konverter" definiert.

Alle Baseline- und Follow-up-Scans wurden mit einer Siemens Biograph mCT64- oder mCT40-PET/CT-Kamera (Siemens, München, Deutschland) in der Abteilung für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung des University Medical Center of Groningen (UMCG), Niederlande, unter Verwendung eines statischen Bildgebungsprotokolls durchgeführt. Die Bilder wurden mit OSEM3D (3 Iterationen, 21 Untergruppen), Flugzeit, Punktspreizung rekonstruiert und mit einem Gauß'schen 8-mm-Raumfilter mit voller Breite am halben Maximum gemäß den EANM-Richtlinien<sup>18,40</sup> geglättet. Die Matrixgröße betrug 256 (entsprechend einer Voxelgröße von 2 mm × 3,18 mm × 3,18 mm).

Depressiva des zentralen Nervensystems und alle RBD-bezogenen Medikamente (d. h. Melatonin oder Clonazepam) wurden bei allen Probanden mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt. Ebenso bei den 5 iRBD-Patienten, die während des 8-jährigen Zeitraums der REMPET-Studie in eine manifeste Parkinson-Krankheit oder DLB übergegangen waren, Levodopa oder Dopamin-Agonisten mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung abgesetzt.

Alle Scans wurden mit Hilfe der SPM12-Software (Wellcome Centre for Human Neuroimaging, London, UK), die in MATLAB (Version R2019a; MathWorks, Natick, MA, USA) implementiert wurde, räumlich auf eine FDG-PET-Vorlage im Hirnraum des Montreal Neurological Institute<sup>18,41</sup> normalisiert<sup>40</sup>.

Das Parkinson-Muster (PDRP), das in dieser Studie verwendet wurde, wurde zuvor in FDG-PET-Scans einer Kohorte von 19 Parkinson-Patienten (13 M/6 F, Alter 63,9 ± 7,8) im Off-Levodopa-Zustand identifiziert, und zwar in

Vergleich mit einer Kohorte von 17 gesunden Kontrollpersonen (12 M/5 F, Alter 61,5±7,5 Jahre)<sup>41</sup>. Die PDRP-Scores wurden für jeden Scan berechnet<sup>18</sup>. Für diese Studie wurden die Ergebnisse der PDRP-Probanden mit einer Kohorte von 12 alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollen (10 Männer/2 Frauen, Alter 65,96±6,21 Jahre) verglichen. Diese Kontrollen unterzogen sich lediglich einer . Per Definition hatten die gesunden Kontrollen einen durchschnittlichen z-Score von 0, mit einer Standardabweichung von 1.

Die durchschnittlichen PDRP-z-Scores (Mittelwert±SD) der iRBD-Patienten für den Ausgangswert, die Nachuntersuchung 1 und die Nachuntersuchung 2 wurden für Konvertierer (n= 5) und Nicht-Konvertierer (n= 7) getrennt dargestellt (Abb. 3c).

FDG-PET bei Patient 1. Patient 1 war Teil der REMPET3-Studie. Die FDG-PET-Scans wurden wie oben in Groningen beschrieben mit identischen Protokoll durchgeführt.

FDG-PET bei Patient 2. Patient 2 nahm auch an der REMPET3-Studie teil. Die FDG-PET-Bildgebung wurde jedoch in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Marburg auf einem Siemens Biograph 6 - und nicht am UMCG in Groningen - unter Verwendung eines statischen Bildgebungsprotokolls durchgeführt. Die Bilder wurden mit OSEM3D (3 Iterationen, 21 Untergruppen) und Point-Spread-Function rekonstruiert und mit einem 4 mm breiten Gauß-Filter (Full-width-at-half-maximum) geglättet. Die Matrixgröße betrug 336 und Zoom in Position 2. Die rekonstruierten FDG-PET-Daten wurden zur weiteren Analyse an das UMCG, Groningen, Niederlande, gesandt (siehe oben)<sup>37,40</sup>.

und Es ist bekannt, dass Unterschiede bei Scannern Bildrekonstruktionsalgorithmen die PDRP-Expressionswerte beeinflussen können. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, besteht darin, eine z-Transformation auf gesunde Kontrolldaten von derselben Kamera mit einem identischen Rekonstruktionsprotokoll anzuwenden<sup>18,37</sup>.

FDG-PET-Scans von gesunden Kontrollen waren jedoch am Standort Marburg nicht verfügbar. Daher wurden die FDG-PET-Scans von Patient 2 in ähnlicher Weise vorverarbeitet wie die UMCG-Daten, und die PDRP wurde auf die gleiche Weise berechnet, wobei die gleiche UMCG-Kohorte gesunder Kontrollen (n= 12) für das z-Scoring verwendet wurde. Infolgedessen können die z-Scores für Patient 2 nicht mit den Scores der iRBD-Referenzkohorte (n= 12) oder von Patient 1 verglichen werden. Da jedoch jegliches Rauschen, das auf unterschiedliche Aufnahmeprotokolle zurückzuführen ist, systematisch in beiden Scans vorhanden ist, kann der Unterschied in den PDRP-z-Scores zwischen den beiden Scans von Patient 2 dennoch geschätzt werden. Nach Beginn der ADLL-Therapie in 01/2022 sank der PDRP-z-Score von 1,02 (06/2021) auf 0,30 (01/2023).

Bei beiden Patienten wurde ADLL für 10 Tage vor der FDG- PET "unter ADLL-Therapie" abgesetzt, um eine Beeinflussung des FDG-PET-Verfahrens durch das Medikament an sich zu vermeiden.

[123I]-Metaiodobenzylguanidin-Herzszintigraphie (MIBG) Patient 1, der eine ADLL-Therapie erhielt, und 9 von 12 iRBD-Kontrollteilnehmern unterzogen sich zu Studienbeginn einer [123I]-MIBG-Herzszintigraphie, die gemäß den Standardarbeitsanweisungen (siehe Abschnitt D in den ergänzenden Informationen) der Abteilung für Nuklearmedizin in Marburg, Deutschland, durchgeführt wurde. Patient 2 erhielt die MIBG-Untersuchung unter ADLL-Therapie im Mai 2022. Interessensgebiete (ROI) wurden manuell auf planaren anterioren Bildern platziert. Eine rechteckige ROI wurde für das Mediastinum und eine kreisförmige ROI für den linken Ventrikel des Herzens verwendet. Nach dem hauseigenen Code wurde ein Verhältnis von Herz zu Mediastinum von [(123I)MIBG-Bindung von <1,5 als pathologisch angesehen<sup>4</sup>.

#### Abschnitt "Statistische Berichterstattung"

Dieser Artikel berichtet über zwei Fälle. Daher werden die Daten des RBD-Schweregrads Scores RBD-SS und die striatalen Bindungsverhältnisse für die DAT-SPECT-Serienbilder als Einzelwerte dargestellt. Es wurde keine weitere statistische Analyse durchgeführt. z-Scores des Parkinson-Disease-related-Pattern (PDRP) der FDG-PET-Bilder wurden nach veröffentlichten Algorithmen<sup>18,37</sup> berechnet. Der Mittelwert±die Standardabweichung wurden für die z-Scores der Konvertierten bzw. der Nicht-Konvertierten in der unbehandelten "Krankheits-Kontrollgruppe" der iRBD-Patienten berechnet. Die Datenanalyse wurde

mit GraphPad Prism (Version 8.3.1 GraphPad Software, USA) durchgeführt. Alle Abbildungen wurden mit Adobe Illustrator Version 25.1 (Adobe Systems) erstellt.

#### Zusammenfassung der Berichte

Weitere Informationen zum Forschungsdesign finden Sie in der Nature Portfolio Reporting Summary, die mit diesem Artikel verlinkt ist.

#### Verfügbarkeit von Daten

Alle individuellen Forschungsrohdaten sind im Hauptmanuskript und in der Quelldatendatei verfügbar. Es wurden alle Maßnahmen ergriffen, um die Identität der Patienten zu schützen. Die Daten können öffentlich zugänglich gemacht werden, da die Teilnehmer der Weitergabe ihrer Daten gemäß der Allgemeinen Datenschutzverordnung der Europäischen Union (EU GDPR) und den entsprechenden deutschen Datenschutzgesetzen zugestimmt haben. Das ursprüngliche Studiendesign und die Daten, einschließlich de-identifizierter Teilnehmerdatensätze, werden den Forschern ohne jegliche Einschränkung zur Verfügung gestellt. Die Rohdaten werden mit diesem Artikel in einer separaten Quelldatendatei bereitgestellt. Die Quelldaten werden mit diesem Artikel zur Verfügung gestellt.

#### Referenzen

1. Pont-Sunyer, C. et al. Das Auftreten nicht-motorischer Symptome bei der Parkinson-Krankheit (die ONSET-PD-Studie). *Mov. Disord.* 30, 229-237 (2015).
2. Sixel-Döring, F. et al. The increasing prevalence of REM sleep behavior disorder with Parkinson's disease progression: a polysomnography-supported study. *Mov. Disord. Clin. Pr.* 10, 1769-1776 (2023).
3. Postuma, R. B. et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain* 142, 744-759 (2019).
4. Janzen, A. et al. Progressive olfaktorische Beeinträchtigung und kardiale sympathische Denervierung bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung. *J. Parkinsons Dis.* 12, 1921-1935 (2022).
5. Fields, T., Schoser, B., Oertel, W. & Strupp, M. Acetyl-DL-Leucin verbessert das Restless-Legs-Syndrom: ein Fallbericht. *J. Neurol.* 268, 2595-2596 (2021).
6. Kaya, E. et al. Günstige Auswirkungen von Acetyl-DL-Leucin (ADLL) in einem Mausmodell der Sandhoff-Krankheit. *J. Clin. Med.* 9, 1050 (2020).
7. Kaya, E. et al. Acetyl-Leucin verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit bei lysosomalen . *Brain Commun.* 3, fcaa148 (2021).
8. Bremova-Ertl, T. et al. Trial of N-acetyl-l-leucine in Niemann-Pick disease type C. *New Engl. J. Med.* 390, 421-431 (2024).
9. Bremova-Ertl, T. et al. Wirksamkeit und Sicherheit von N-Acetyl-L-Leucin bei Niemann-Pick-Krankheit Typ C. *J. Neurol.* 269, 1651-1662 (2022).
10. Martakis, K. et al. Wirksamkeit und Sicherheit von N-Acetyl-L-Leucin bei Kindern und Erwachsenen mit GM2-Gangliosidosen. *Neurology* 100, e1072-e1083 (2023).
11. Payne, T. et al. Multimodale Bewertung der mitochondrialen Funktion in Die Parkinsonsche Krankheit. *Gehirn* 147, 267-280 (2024).
12. Henrich, M. T., Oertel, W. H., Surmeier, D. J. & Geibl, F. F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease—a key disease hallmark with therapeutic potential. *Mol. Neurodegen.* 18, 83 (2023).
13. Toffoli, M. et al. Phänotypische Auswirkungen von GBA1-Varianten bei Personen mit und ohne Parkinson-Krankheit: die RAPSODI-Studie. *Neurobiol. Dis.* 188, 106343 (2023).
14. Geibl, F. F. et al. pathology disrupt mitochondrial function in dopaminergic and cholinergic neurons at-risk in Parkinson's disease. Preprint bei bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2023.12.11.571045> (2023).
15. Fraigne, J. J., Torontali, Z. A., Snow, M. B. & Peever, J. H. REM sleep at its core—circuits, neurotransmitters, and pathophysiology. *Front. Neurol.* 6, 123 (2015).
16. Marek, K. et al. Die Parkinson Progression Markers Initiative (PPMI) -Einrichtung einer PD-Biomarker-Kohorte. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 5, 1460-1477 (2018).

17. González-Rodríguez, P. et al. Störung des mitochondrialen Komplexes I führt zu progressivem Parkinsonismus. *Nature* 599, 650-656 (2021).
18. Kogan, R. V. et al. Four-year follow-up of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based Parkinson's disease-related pattern expression in 20 patients with isolated rapid eye movement sleep behavior disorder shows prodromal progression. *Mov. Disord.* 36, 230-235 (2021).
19. Janzen, A. et al. Rapid-Eye-Movement-Schlafverhaltensstörung: abnormales Herzbild und progressives abnormales metabolisches Gehirnmuster. *Mov. Disord.* 37, 624-629 (2022).
20. Perovnik, M., Rus, T., Schindlbeck, K. A. & Eidelberg, D. Funktionelle Gehirnetzwerke bei der Bewertung von Patienten mit neurodegenerativen Störungen. *Nat. Rev. Neurol.* 19, 73-90 (2023).
21. Miglis, M. G. et al. Biomarkers of conversion to alpha-synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol.* 20, 671-684 (2021).
2. Churchill, G. C. et al. Acetylation turns leucine into a drug by membrane transporter switching. *Sci. Rep.* 11, 15812 (2021).
2. Hegdekar, N., Lipinski, M. M. & Sarkar, C. N-Acetyl-L-Leucin verbessert die funktionelle Erholung und mildert den kortikalen Zelltod und die Neuroinflammation nach traumatischen Hirnverletzungen bei Mäusen. *Sci. Rep.* 11, 9249 (2021).
2. Vibert, N. & Vidal, P. P. In vitro-Effekte von Acetyl-DL-Leucin (Tanganil) auf zentrale vestibuläre Neuronen und vestibulo-okulare Netzwerke des Meerschweinchens. *Eur. J. Neurosci.* 13, 735-748 (2001).
24. Churchill, G. C., Strupp, M., Galone, A. & Platt, F. M. Unexpected differences in the pharmacokinetics of N-acetyl-DL-leucine enantiomers after oral dosing and their clinical relevance. *PLoS ONE* 15, e0229585 (2020).
25. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146, 1387-1394 (2014).
2. Miyamoto, T. et al. 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep* 31, 717-723 (2008).
6. Hummel, T., Sekinger, B., Wolf, S. R., Pauli, E. & Kobal, G. 'Sniffin' sticks': Bewertung der olfaktorischen Leistung durch kombinierte Prüfung von Geruchsidentifikation, Geruchsdiskriminierung und Riechschwelle. *Chem. Senses* 22, 39-52 (1997).
28. Kobal, G. et al. Multizentrische Untersuchung an 1.036 Probanden unter Verwendung einer standardisierten Methode zur Bewertung der Geruchsfunktion, die Tests zur Geruchserkennung, Geruchsdiskriminierung und Geruchsschwellen kombiniert. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257, 205-211 (2000).
29. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov. Disord.* 18, 738-750 (2003).
30. Goetz, C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov. Disord.* 23, 2129-2170 (2008).
31. Gagnon, J.-F., Postuma, R. B., Joncas, S., Desjardins, C. & Latreille, V. The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Mov. Disord.* 25, 936-940 (2010).
32. Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & van Hilten, J. J. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov. Disord.* 19, 1306-1312 (2004).
33. Gilman, S. et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 670-676 (2008).
3. McKeith, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89, 88-100 (2017).
4. Kunz, D., Stotz, S. & Bes, F. Treatment of isolated REM sleep behavior disorder using melatonin as a chronobiotic. *J. Pineal Res.* 71, e12759 (2021).
36. 5.
37. Meles, S. K. et al. FDG-PET, Dopamin-Transporter-SPECT und Geruchssinn: Kombination von Biomarkern bei REM-Schlaf-Verhaltensstörung. *Mov. Disord.* 32, 1482-1486 (2017).
38. Doppler, K. et al. Dermale Phospho-alpha-Synuclein-Ablagerungen bestätigen eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Vorstufe Parkinson-Krankheit. *Acta Neuropathol.* 133, 535-545 (2017).
39. Adriaanse, S. M. et al. Clinical evaluation of (123)IFP-CIT SPECT scans on the novel brain-dedicated InSPIra HD SPECT system: a head-to-head comparison. *EJNMMI Res.* 8, 85 (2018).
40. Della Rosa, P. A. et al. A standardized 18F-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatik* 12, 575-593 (2014).
41. Teune, L. K. et al. Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging. *NeuroImage Clin.* 5, 240-244 (2014).

## Danksagung

Diese Studie wurde zum Teil von der Andre-Leysen-Ulran-Stiftung, Belgien (W.H.O.), dem ParkinsonFonds, Deutschland (W.H.O. und A.J.) und der Stichting ParkinsonFonds, Niederlande (K.L. und S.K.M.) sowie der JPB-Stiftung (D.J.S.) finanziert. W.H.O. ist Hertie-Senior-Forschungsprofessor und wird von der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung, Frankfurt am Main, Deutschland, unterstützt. Die Autoren sind den beiden an iRBD leidenden Personen sehr dankbar, dass sie sich bereit erklärt haben, an dieser Studie im Rahmen der "individual case of off-label use rules" teilzunehmen. Wir danken Christine Höft, Marburg, für die fachliche Unterstützung bei der Geruchsfunktionsprüfung und Anna Dortmund, Groningen, für die fachliche Unterstützung bei der Analyse der FDG-PET-Daten. Die Autoren danken Frau Taylor Fields, IntraBio Ltd., London, Vereinigtes Königreich, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Beiträge der Autoren

W.H.O. konzipierte, plante und überwachte alle Aspekte der Studie, einschließlich der Einholung der Zustimmung der Probanden zur Teilnahme an dem Einzelfall des Off-Label-Use. A.J. analysierte die Schlaflabordaten, diagnostizierte die iRBD-Probanden, erstellte die klinischen Daten, sammelte die Bilder und interpretierte die Daten. M.T.H. und F.F.G. konzipierten die Studie, führten die statistische Analyse durch und entwarfen die Abbildungen. E.S. plante und koordinierte die Studie, erfasste die klinischen und technischen Daten (Riechfunktionstest) und sammelte die Bilder. S.K.M., G.C., K.L. und J.B. analysierten die DAT-SPECT- und FDG-PET-Bilddaten und interpretierten die Bilddaten. D.J.S. konzipierte die Studie und interpretierte die Daten. L.T. bewertete die iRBD-Diagnose neu und leistete einen wesentlichen Beitrag zur Analyse der klinischen Daten. M.S. konzeptualisierte die Studie und interpretierte die Daten. W.H.O., A.J., F.F., M.H. und M.S. verfassten die ergänzenden Informationen. W.H.O. und M.S. verfassten das Hauptmanuskript mit Beiträgen und wesentlichen Überarbeitungen von allen Autoren.

## Finanzierung

Open-Access-Förderung ermöglicht und organisiert von Projekt DEAL.

## Konkurrierende Interessen

Wolfgang H. Oertel wurde als Redner auf von Abbvie, der International Movement Disorders Society und Stada Pharma gesponserten Fortbildungssymposien ausgezeichnet. Er fungiert als Berater für Lario Therapeutics und ist Mitglied in Beiräten von IntraBio und MODAG. Er besitzt Aktienoptionen von IntraBio im Zusammenhang mit diesem Manuskript und Aktienoptionen von MODAG, die nichts mit dieser Arbeit zu tun haben. Die Institution von W.H.O., nicht W.H.O. persönlich, erhielt wissenschaftliche Zuwendungen von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Michael J. Fox Foundation und der Rittal Foundation, die nicht im Zusammenhang mit dem Manuskript stehen. Jan Booij ist ein Berater von GE Healthcare. Die Einrichtung von J.B., nicht J.B. persönlich, erhielt Forschungsmittel von GE Healthcare. Lars Timmermann wurde als Redner auf von Abbvie, Boston Scientific, DIAPLAN, Neuraxpharm, Novartis und der International Movement Disorders Society gesponserten Bildungssymposien ausgezeichnet.

und Teva. Er war als Berater für Boston Scientific tätig. Die Einrichtung von L.T., nicht L.T. persönlich, wurde von Boston Scientific, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der Otto-Loewi-Stiftung und der Deutschen Parkinson-Vereinigung gefördert. Weder L.T. noch ein Mitglied seiner Familie hält Aktien, Aktienoptionen, Patente oder finanzielle Beteiligungen an einem der oben genannten Unternehmen oder deren Wettbewerbern. Michael Strupp ist Co-Chefredakteur des Journal of Neurology, Chefredakteur von Frontiers of Neuro-otology und Sektionsredakteur von F1000. Er erhielt Honorare für Vorträge auf von Abbott, Auris Medical, Biogen, Eisai, Grünenthal, GSK, Henning Pharma, Interacoustics, J&J, MSD, NeuroUpdate, Otometrics, Pierre-Fabre, TEVA, UCB und Viatrix gesponserten Bildungssymposien. Er ist als Berater für Abbott, AurisMedical, Bulbitech, Heel, IntraBio, Sensorion und Vertify tätig. Er ist Investor und Anteilseigner von IntraBio. Die Einrichtung von M.S., nicht M.S. persönlich, erhielt/erhält Unterstützung für klinische Studien von Decibel, USA, Cure within Reach, USA und Heel, Deutschland. Er vertreibt "M-glasses" und "Positional vertigo App". Die übrigen Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

## Zusätzliche Informationen

Ergänzende Informationen Die Online-Version enthält zusätzliches Material, das unter <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51502-7> verfügbar ist.

Korrespondenz und Materialanfragen sollten an Wolfgang H. Oertel oder Michael Strupp gerichtet werden.

Informationen zur Peer-Review *Nature Communications* dankt Thomas Foltynie und Marco Onofrij für ihren Beitrag zur Peer-Review dieser Arbeit. Eine Peer-Review-Datei ist verfügbar.

Informationen zu Nachdrucken und Genehmigungen sind unter <http://www.nature.com/reprints> erhältlich.

Hinweis des Herausgebers Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf juristische Ansprüche in veröffentlichten Karten und institutionelle Zugehörigkeiten.

Open Access Dieser Artikel steht unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License, die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative Commons-Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material Dritter in diesem Artikel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten, es sei denn, es wird in einer Kreditlinie zu dem Material anders angegeben. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und die von Ihnen beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt ist oder über die erlaubte Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Erlaubnis direkt beim Urheberrechtshaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Der/die Autor(en) 2024

<sup>1</sup>Abteilung für Neurologie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland. <sup>2</sup>Institut für Neurogenomik, Helmholtz-Zentrum für Medizin und Umwelt, München, Deutschland.

<sup>3</sup>Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland. <sup>4</sup>Abteilung für Neurowissenschaften, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA. <sup>5</sup>Abteilung für Neurologie, Medizinisches Universitätszentrum Groningen, Groningen, Niederlande. <sup>6</sup>Abteilung für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung, Universitätsklinikum Groningen, Groningen, Niederlande. <sup>7</sup>Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Amsterdam University Medical Centers, Universität

Amsterdam, Amsterdam, Niederlande. <sup>8</sup>Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum der LMU, LMU, München, Deutschland.

✉ e-mail: [oertelw@med.uni-marburg.de](mailto:oertelw@med.uni-marburg.de) ;

[Michael.Strupp@med.uni-muenchen.de](mailto:Michael.Strupp@med.uni-muenchen.de)

**Ergänzende Informationen**

Oertel et al. Nature Communications

Die ergänzenden Informationen enthalten zusätzliche Informationen über

- A) Acetyl-DL-Leucin (ADLL)
- B) Informationen über klinische Daten
  - B1) Ergänzende Tabelle 1 - Zeitplan der DAT-SPECT- und FDG-PET-Bildgebung und zugehörige Ergebnisse der klinischen Bewertung für Patient 1 und Patient 2.
  - B2) Ergänzende Tabelle 2 - Subjektive Bewertung der Auswirkungen von ADLL auf den RBD-Phänotyp
- C) Das therapierelevante klinische Ergebnismaß "3-Wochen-RBD-Schweregrad-Summen-Score (RBD-SS-3)"
- D) Einzelheiten des DAT-SPECT-Verfahrens, des Riechfunktionstests und der MIBG-Szintigraphie
- E) Beschränkungen
- F) Referenzen der ergänzenden Informationen

**A) Acetyl-DL-Leucin - zusätzliche Informationen**

**Verfügbarkeit - Sicherheit und Verträglichkeit**

Das im Handel erhältliche Arzneimittel Tanganil™ enthält das Racemat Acetyl-DL-Leucin. Nur das L-Enantiomer von Acetyl-Leucin ist bioaktiv. Jede Tablette enthält 500 mg Acetyl-Leucin (250 mg des aktiven Enantiomers Acetyl-L-Leucin und 250 mg des inaktiven Enantiomers Acetyl-D-Leucin). Isoliertes Acetyl-L-Leucin ist nicht als Therapie verfügbar. Das Patent für Acetyl-DL-Leucin, Acetyl-D-Leucin und Acetyl-L-Leucin in der Indikation "Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen" liegt bei der Firma IntraBio in London, UK.

Acetyl-DL-Leucin wird seit über 60 Jahren an Tausende von Patienten für die Indikation "Schwindel" verkauft. In den Jahresberichten über unerwünschte Wirkungen wurde keine leichte oder schwere Nebenwirkung gemeldet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Medikament ein sehr gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil aufweist.



**Ergänzende Informationen**

Oertel et al. Nature Communications

Die ergänzenden Informationen enthalten zusätzliche Informationen über

- A) Acetyl-DL-Leucin (ADLL)
- B) Informationen über klinische Daten
  - B1) Ergänzende Tabelle 1 - Zeitplan der DAT-SPECT- und FDG-PET-Bildgebung und zugehörige Ergebnisse der klinischen Bewertung für Patient 1 und Patient 2.
  - B2) Ergänzende Tabelle 2 - Subjektive Bewertung der Auswirkungen von ADLL auf den RBD-Phänotyp
- C) Das therapierelevante klinische Ergebnismaß "3-Wochen-RBD-Schweregrad-Summen-Score (RBD-SS-3)"
- D) Einzelheiten des DAT-SPECT-Verfahrens, des Riechfunktionstests und der MIBG-Szintigraphie
- E) Beschränkungen
- F) Referenzen der ergänzenden Informationen

**A) Acetyl-DL-Leucin - zusätzliche Informationen**

**Verfügbarkeit - Sicherheit und Verträglichkeit**

Das im Handel erhältliche Arzneimittel Tanganil™ enthält das Racemat Acetyl-DL-Leucin. Nur das L-Enantiomer von Acetyl-Leucin ist bioaktiv. Jede Tablette enthält 500 mg Acetyl-Leucin (250 mg des aktiven Enantiomers Acetyl-L-Leucin und 250 mg des inaktiven Enantiomers Acetyl-D-Leucin). Isoliertes Acetyl-L-Leucin ist nicht als Therapie verfügbar. Das Patent für Acetyl-DL-Leucin, Acetyl-D-Leucin und Acetyl-L-Leucin in der Indikation "Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen" liegt bei der Firma IntraBio in London, UK.

Acetyl-DL-Leucin wird seit über 60 Jahren an Tausende von Patienten für die Indikation "Schwindel" verkauft. In den Jahresberichten über unerwünschte Wirkungen wurde keine leichte oder schwere Nebenwirkung gemeldet. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Medikament ein sehr gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil aufweist.

Achtung: Das im Handel erhältliche Medikament ADLL (Tanganil®) enthält als Füllstoff den Stoff Gluten. Personen mit einer Glutenunverträglichkeit sollten das Präparat nicht einnehmen.

### **Verabreichung, Wirkungsweise - weitere unterstützende veröffentlichte Erkenntnisse**

ADLL wird oral verabreicht und von den ubiquitär exprimierten Monocarboxylat-Transportern aufgenommen, wodurch ADLL in alle Gewebe, einschließlich des zentralen Nervensystems, gelangt<sup>1,2</sup>. AL kann die ATP-Produktion erhöhen, indem es die Funktion der Pyruvatdehydrogenase moduliert. Es hat auch eine positive Wirkung auf gestörte lysosomale Mechanismen<sup>3-5</sup>. Andere Arbeiten berichten von einer Verbesserung der Membranfunktion bei ADLL-Exposition<sup>6,7</sup>. Zwei neuere, methodisch unterschiedliche Studien stützen eine mögliche Rolle von N-Acetyl-L-Leucin (ALL) und Leucin bei Morbus Parkinson: Zunächst wurde in einem Toxin (MPTP)-Maus-Modell für Morbus Parkinson gezeigt, dass ALL MPTP-behandelte Mäuse schützt, indem es Desulfoacetota über die Darm-Hirn-Achse unterdrückt. Außerdem wurde festgestellt, dass die orale Verabreichung von ALL die MPTP-induzierten dopaminergen neuronalen Defizite und motorischen Beeinträchtigungen mildert<sup>8</sup>. Zweitens wurde in einer Mendelschen Randomisierungsstudie mit zwei Stichproben (37 688 Patienten mit Morbus Parkinson, 18 618 Proxy-Fälle und 1 417 791 Kontrollen) festgestellt, dass ein Anstieg der zirkulierenden Leucinwerte das Morbus Parkinson-Risiko um 63 % pro Standardabweichung senkt ([95% CI] = 0,628 [0,467, 0,843]); FDR = 0,021) .<sup>9</sup>

### **Einzelfall des Off-Label-Use - Compassionate Use**

Es wurden zwei Patienten mit iRBD ausgewählt, die seit 9 (Patient 1) bzw. 2 Jahren (Patient 2) in unserer Betreuung waren. Für Notfälle hatten die beiden Patienten die private Telefon- und Handynummer des Hauptprüfers (WHO).

Die beiden Patienten erhielten eine ausführliche Erläuterung und Information über die Art des "compassionate use" (Einzelfall eines Off-Label-Use) eines Wirkstoffs, der in Deutschland überhaupt nicht zugelassen ist und in Frankreich, dem einzigen Land, in dem ADLL kommerziell erhältlich ist, nicht für die Indikation "RBD" zugelassen ist (siehe oben). Diese Informationen wurden vom Erstautor mündlich und schriftlich vorgelegt. Die Informationen enthielten alle verfügbaren Informationen über ADLL in Bezug auf mögliche Nebenwirkungen, Dosierung und

Erfahrungen mit ADLL in der zugelassenen Indikation "Schwindel". Die Informationen enthielten jedoch keine Einzelheiten darüber:

- die vorhergesagte Latenzzeit bis zum Auftreten einer möglichen Wirkung von ADLL oder
- die Dauer einer möglichen Wirkung von ADLL auf den klinischen Phänotyp RBD, falls der Patient die Behandlung von sich aus abgesetzt hat oder falls ein Absetzen empfohlen wurde.

Diese Schritte wurden unternommen, um den Patienten zumindest für diese beiden Aspekte der ADLL-Behandlung zu blenden.

Die Einverständniserklärung wurde von der Patientin und dem informierenden Arzt (WHO) unterschrieben und in einem Tresor aufbewahrt, zu dem nur zwei Personen (AJ, WHO) Zugang hatten.

Beide iRBD-Patienten nahmen auch an einer langfristigen 10-Jahres-Studie zum natürlichen Krankheitsverlauf namens REMPET10,11 teil. Diese Studie umfasst serielle FDG-PET-Bildgebung alle 3 bis 4 Jahre, eine Baseline<sup>123</sup>I-MIBG-Szintigraphie, eine Baseline DAT-SPECT und nachfolgende DAT-SPECT-Scans sowie einen Baseline Sniffin-Sticks-Test zur Überprüfung der Riechfunktion.

Darüber hinaus unterziehen sich die Teilnehmer mindestens jährlich und in einigen Fällen alle 6 Monate verschiedenen anderen klinischen Untersuchungen, darunter UPDRS-III<sup>12</sup>, MoCA<sup>13</sup> und SCOPA-AUT<sup>14</sup>. Die Genehmigung der lokalen Ethikkommission für die REMPET-Studie (Fachbereich Medizin, Universität Marburg; Dokument 49/16, 20. April 2016) ist auf Anfrage erhältlich.

## B)Klinische Informationen

**B1) Ergänzende Tabelle 1 | Zeitplan der DAT-SPECT- und FDG-PET-Bildgebung und zugehörige Ergebnisse der klinischen Bewertung für Patient 1 und Patient 2.**

Diese Informationen sind auch in Abbildung 2 im Hauptmanuskript dargestellt.

<b>Patient 1</b>						
<b>Datum</b>	<b>Durchgeführte Bildgebung</b>	<b>UPDRS I-III / MDS-UPDRS I-III</b>	<b>UPDRS III / MDS-UPDRS III Motorik ohne Aktion Zittern</b>	<b>MoCA kognitive Funktion</b>	<b>TDI Geruchsfunktion</b>	<b>MIBG &lt;1.5 pathologisch</b>
Februar 2013	DAT-SPECT	UPDRS 4	2	20	16.00	-
Januar 2014	FDG-PET	UPDRS 6	4	28	15.50	-
März 2014	DAT-SPECT	UPDRS 6	4	28	-	-
Mai 2014	MIBG	-	-	28	-	1.32
März 2015	-	UPDRS 8	3	27	10.00	-
April 2016	DAT-SPECT	UPDRS 5	2	28	12.00	-
August 2018	FDG-PET	UPDRS 6	3	-	11.50	-
Januar 2019	DAT-SPECT	UPDRS 4	3	30	6.00	-
<i>November 2021</i>	<i>Beginn von ADLL Therapie</i>	MDS-UPDRS 11	4	30	5.00	-
Februar 2022	DAT-SPECT	-	-	-	10.00	-
Dezember 2022	FDG-PET	MDS-UPDRS 10	4	28	4.00	-
September 2023	DAT-SPECT	MDS-UPDRS 11	2	25	10.00	-
<b>Patient 2</b>						
<b>Datum</b>	<b>Durchgeführte Bildgebung</b>	<b>MDS-UPDRS I-III</b>	<b>MDS-UPDRS III Motorik ohne Aktion Zittern</b>	<b>MoCA kognitive Funktion</b>	<b>TDI Geruchsfunktion</b>	<b>MIBG &lt;1.5 pathologisch</b>
August 2020	DAT-SPECT	1	0	29	15.50	-
Juni 2021	FDG-PET	0	0	29	11.00	-
<i>Januar 2022</i>	<i>Beginn von ADLL Therapie</i>	3	0	30	10.00	-
Mai 2022	MIBG	-	-	-	17.25	0.98
Januar 2023	FDG-PET	2	0	29	13.50	-
Juli 2023	DAT-SPECT	0	0	27	13.25	-

## B2) Ergänzende Tabelle 2 | Subjektive Bewertung der Auswirkungen von ADLL auf den RBD-Phänotyp

	Patient	Patient 2
Hatten Sie einen schweren RBD-Phänotyp mit heftigen Bewegungen und aggressiven Träumen, bevor Sie die Therapie mit ADLL?	Ja	Ja
Gibt es diese schweren Stadien von RBD unter der ADLL-Therapie?	Nach der Therapie mit ADLL wurden die aggressiven Traum inhalte und die schweren Bewegungen weniger jeden Monat und sind jetzt fast abwesend.	Unter der ADLL-Therapie sind die schweren Stadien der RBD nicht vorhanden.
Sehr stark zurückgegangen		
Ist die Häufigkeit gleich geblieben, hat sie zu- oder abgenommen?		Sehr stark zurückgegangen
Welche Schweregrade stellen Sie oder Ihr Partner bei der ADLL-Behandlung fest?	Meistens habe ich unter der Woche keine Veranstaltungen. Wenn die RBD-Symptome auftreten, sind sie milder als vor der Therapie mit ADLL. Es passiert im Allgemeinen in einer oder zwei von 7 Nächten, und ich rede nur. Gelegentlich bewege ich meine Arme und/oder Beine, sehr selten ein bisschen heftig.	Meistens habe ich in der Woche abends keine Veranstaltungen. <del>RBD-Symptome</del> auftreten, geschieht dies in der Regel in einer von 7 Nächten, und ich rede einfach. Sehr selten bewege ich meine Arme und/oder Beine, aber nicht heftig.
Aggressive Träume sind völlig		
Ist der Inhalt Ihrer Träume aggressiv? Bitte beschreiben Sie die Qualität Ihres Traum inhalts.	abwesend. Wenn ich Träume habe, sind sie von angenehmem Inhalt. Sehr selten verteidige ich mich gegen jemanden, der mich erschreckt. In den allermeisten Fällen kann ich mich an nichts erinnern. Träume nicht mehr.	Aggressive Träume sind völlig abwesend. Wenn ich träume, fliehe ich vor einer unangenehmen Situation oder verteidige mich gegen jemanden, der mir etwas Angst macht.
Sehr starke emotionale Situationen		
Haben Sie einen bestimmten Auslöser für die Entstehung des RBD-Phänotyps festgestellt?	(Patient trinkt keinen Alkohol)	Alkoholkonsum (während der Ferien), deutliche Veränderung des Tagesrhythmus
Hat sich der Schweregrad und die Häufigkeit der RBD-Symptome in den letzten 6 Monaten verändert?	Nein	In den letzten 4 Monaten fast abwesend - eine einzige Nacht mit leicht heftigen Bewegungen der Extremitäten. Ich weiß nicht, warum. Ich konnte keinen Auslöser identifizieren.
Haben Sie Ihre bisherige Medikation gegen RBD geändert?	Ja, ich habe Clonazepam seit mehr als 14 Monaten abgesetzt. Ich brauche es nicht mehr.	Nein, ich hatte keine vorherige Mediation
Sonst noch ein Kommentar?	Verstopfung deutlich verbessert	Fragwürdige Verbesserung der Geruchsfunktion
Unerwünschte Wirkungen	Keine	Anfänglich leichter Gewichtsverlust, war reversibel

## C) Das therapierelevante klinische Ergebnismaß "3-

### Wochen-RBD-Schweregrad-Summen-Score" (RBD-SS-3)

Die täglichen RBD-Schweregrade (tägliche RBD\_SS) von drei aufeinanderfolgenden Wochen wurden addiert, um einen 3-Wochen-Summen-Score für den RBD-Schweregrad (RBD-SS-3 - Wertebereich von 0 bis 84, wobei 84 den höchsten Schweregrad anzeigt) zu bilden. Die Werte des RBD-SS-3 sind im Hauptmanuskript in Abbildung 1a (Patient 1) und Abbildung 1b (Patient 2) für die ersten 18 Wochen und die letzten 18 Wochen des Beobachtungszeitraums von 83 Wochen dargestellt.

Diese Darstellungsform liefert 6 aufeinanderfolgende Werte für die ersten 18 Wochen unter ADLL-Therapie und zeigt das verzögerte Einsetzen der Wirkung von ADLL in Woche 4. Sie liefert auch 6 Werte für die letzten 18 Wochen unter ADLL-Therapie und zeigt die Persistenz der Verringerung des Schweregrads des RBD-Phänotyps für die Wochen 65 bis 83.

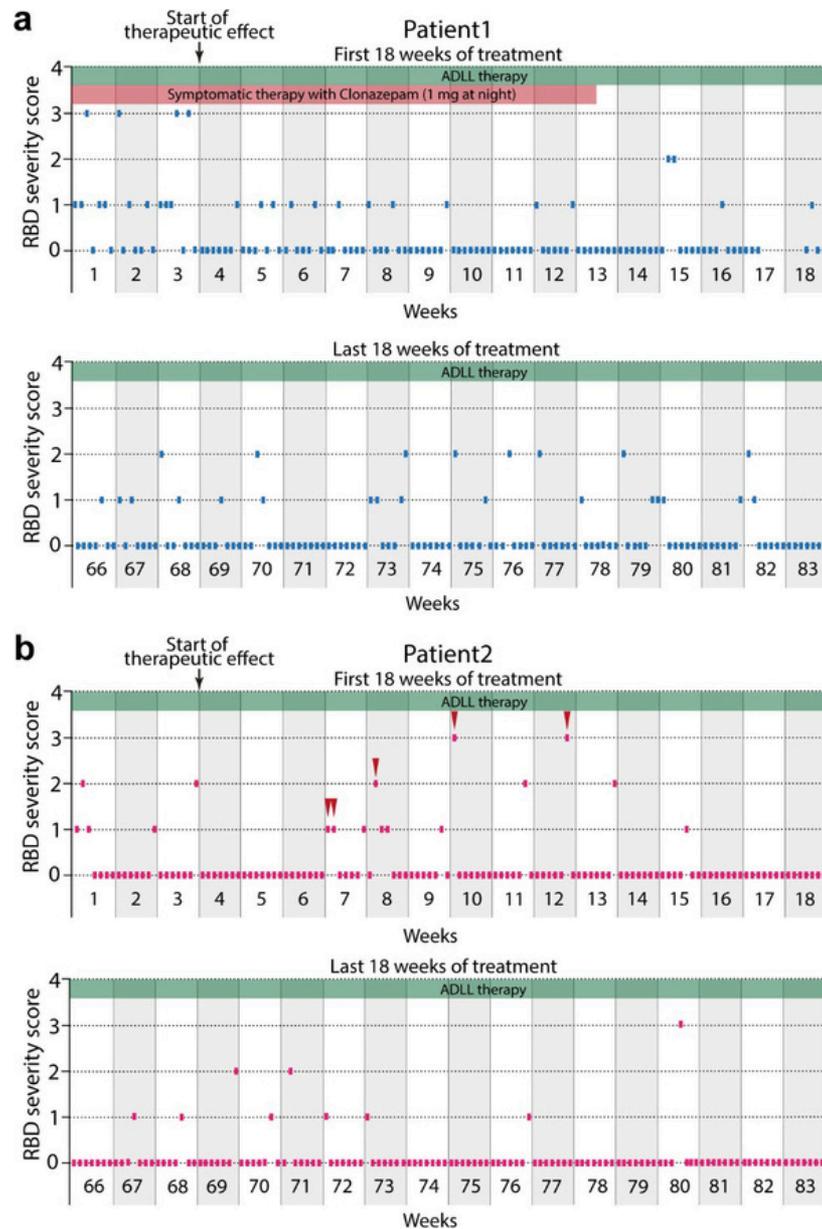
### **Patient 1 - berichtetes Ergebnis**

Die ergänzende Abbildung 1a zeigt die tägliche RBD-SS von Patient 1 in den ersten 18 Wochen (124 Tage) und den letzten 18 Wochen des Behandlungszeitraums von 581 Tagen. Die Abbildung ermöglicht eine Bewertung der Häufigkeit und Schwere der RBD-Ereignisse auf täglicher Basis. Zu Beginn von Woche 4 wurde eine deutliche Verbesserung der täglichen RBD-SS beobachtet.

### **Absetzen der symptomatischen Therapie mit Clonazepam möglich**

In Woche 13 der ADLL-Behandlungsphase wurde beschlossen, einen Versuch zum Absetzen der symptomatischen Therapie mit Clonazepam (1 mg nachts) zu unternehmen. Clonazepam wurde über 4 Tage langsam abgesetzt. In den folgenden 9 Tagen wurde keine Veränderung des Schweregrads der RBD beobachtet. In Woche 15, d. h. am Tag 14 des Clonazepam-Entzugs, nahm Patient 1 an einem Ereignis mit einer extrem hohen emotionalen Belastung teil. In den beiden folgenden Nächten erlebte Patient 1 RBD-Symptome des Schweregrades 2. Am folgenden Tag wurde beschlossen, die ADLL-Dosis von 2-2-5 (4,5 g ADLL) auf 2-2-7 (5,5 g ADLL) Tabletten zu erhöhen. In den folgenden Nächten wurde von Patientin 1 und ihrem Ehemann kein RBD-Ereignis festgestellt. Die leicht erhöhte Dosis von ADLL wurde für den Rest des Behandlungszeitraums beibehalten, aber die letzte Dosis von 7 Tabletten wurde in 3 Tabletten und eine Stunde später in 4 Tabletten aufgeteilt, um die Einhaltung der Einnahme von ADLL zu verbessern. Während des gesamten folgenden Behandlungszeitraums mit ADLL forderte Patient 1 keine zusätzliche symptomatische Therapie an: weder die Wiederaufnahme der Clonazepam-Therapie noch die Therapie mit Melatonin. Während der folgenden Monate der ADLL-Therapie trat bei Patient 1 gelegentlich ein einzelnes Ereignis (eine Nacht) mit einem täglichen RBD-Schweregrad von maximal 2 auf.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Verringerung des Schweregrads des RBD-Phänotyps unter der ADLL-Therapie beibehalten wurde und darüber hinaus die symptomatische Therapie (d. h. Clonazepam) abgesetzt werden konnte, ohne dass es zu einer anhaltenden Zunahme des Schweregrads des RBD-Phänotyps kam.



#### Ergänzende Abbildung 1 | Tägliche Bewertung der Schwere und Häufigkeit von RBD-Symptomen.

a. Tägliche RBD-Schweregrade von Patient 1 nach Angaben des Patienten und seines Ehepartners. Die obere Grafik zeigt die ersten 18 Wochen der ADLL-Behandlung (von 6th November 2021 bis 9th März 2022), die untere Grafik die letzten 18 Wochen der ADLL-Behandlung (von 2nd Februar 2023 bis 9th Juni 2023). Patient 1 erhielt eine symptomatische Behandlung

von RBD

mit Clonazepam (1 mg/Tag) bis zur 13. Woche der ADLL-Behandlung. Danach wurde Clonazepam über einen Zeitraum von 4 Tagen ohne unerwünschte Ereignisse abgesetzt.

b. Tägliche RBD-Schweregrade von Patient 2 nach Angaben des Patienten und seines Ehepartners. Die obere Grafik stellt die ersten 18 Wochen der ADLL-Behandlung dar (von 24th Januar 2022 bis 27th Mai 2022), die untere Grafik die letzten 18 Wochen der ADLL-Behandlung (von 15th Mai 2023 bis 18th September 2023). Rote Pfeilspitzen zeigen den Alkoholkonsum an.

### **Patient 2 - berichtetes Ergebnis**

Die ergänzende Abbildung 1b zeigt die tägliche RBD-SS von Patient 2 in den ersten 18 Wochen (124 Tage) und den letzten 18 Wochen des Behandlungszeitraums von 581 Tagen. Die Abbildung ermöglicht eine Bewertung der Häufigkeit und Schwere der RBD-Ereignisse auf täglicher Basis. Zu Beginn von Woche 4 wurde in den folgenden drei Wochen eine deutliche Verbesserung des täglichen RBD-Schweregrads beobachtet. In den Wochen 7 bis 12 bemerkte der Patient ein Wiederauftreten schwerer RBD-Symptome in einigen Nächten (siehe Klinische Informationen - Abbildung 2b (Hauptmanuskript) - Absatz über Alkohol und Schweregrad des RBD-Phänotyps (siehe unten)).

Während der letzten 18 Wochen der ADLL-Therapie erlebte Patient 2 zwei einzelne Nächte mit einem täglichen RBD-Schweregrad-Score von 2 und eine einzelne Nacht mit einem Score von 3 (Woche 80). Dieser Score-Wert von 3 wurde von Patient und Ehepartner als zwischen 2 und 3 liegend angesehen. Für die ergänzende Abbildung 1b wurde der Wert als Score 3 notiert, da alle Werte entgegen der Arbeitshypothese, d.h. nicht als 2 - 3, sondern als 3 markiert wurden.

### **Auswirkung einer erheblichen Alkoholmenge auf die Schwere des RBD-Phänotyps unter ADLL-Therapie**

In den Wochen 7, 8, 10 und 12 machte der Patient Kurzurlaube oder nahm an gesellschaftlichen Veranstaltungen teil. Während dieser Urlaube/Veranstaltungen änderte er seinen Tagesrhythmus, ging später als gewöhnlich zu Bett und konsumierte am späten Abend eine erhebliche Menge Alkohol. Jedes Mal, wenn er viel Alkohol konsumiert hatte, bemerkte er in der darauffolgenden Nacht einen ausgeprägten RBD-Schweregrad (Stufe 1, 2 und 3 - siehe rote Pfeile in Abbildung 1b im Hauptmanuskript und in der ergänzenden Abbildung 1b). In Woche 12 war es offensichtlich, dass das erneute Auftreten von RBD-Ereignissen mit dem Alkoholkonsum zusammenhing. Daher wurde beschlossen, dass er während der Einnahme von ADLL keinen Alkohol mehr konsumieren sollte. Zu unserer Überraschung hatten weder der Patient selbst noch sein

Ehepartner jemals zuvor einen Zusammenhang zwischen RBD

Ereignisse und Alkoholkonsum. Bei der sorgfältigen Erhebung der Anamnese des Alkoholkonsums stellten wir fest, dass er in den ersten sechs Wochen der ADLL-Therapie keinen Alkohol konsumiert hatte. Somit sind die Werte der täglichen RBD-SS der ersten sechs Wochen nicht durch den Alkoholkonsum beeinflusst. Die Tatsache, dass Alkoholkonsum RBD auslösen oder den Schweregrad des RBD-Phänotyps - insbesondere bei Männern - verschlimmern kann, wurde wiederholt berichtet .15

#### **D) Einzelheiten zum DAT-SPECT-Verfahren, zum Riechfunktionstest und zur [123 I]-MIBG-Szintigraphie DAT-SPECT-Verfahren**

Nach Blockierung der Schilddrüse mit Natriumperchlorat wurden dem Patienten 185 MBq<sup>123</sup>I-FP-CIT (GE Healthcare) intravenös verabreicht. Die Aufnahmen wurden genau 180 Minuten nach der Injektion mit einer zweiköpfigen Gammakamera (Symbia S; Siemens, Erlangen, Deutschland) gemacht. Die Bilder wurden in 120 Projektionen über einen 360°-Bogen mit dem Step-and-Shoot-Modus (40 Sekunden pro Projektion) aufgenommen. Die Qualität des DAT-SPECT-Verfahrens wurde unabhängig und wiederholt von der Bildgebungsgruppe der Parkinson Progression Marker's Initiative Studie der Michael J Fox Foundation, New York USA, kontrolliert.

#### **Test der Geruchsfunktion**

Schwellenwert-Untertest: Die Versuchsperson lernte zunächst, den Geruch n-Butanol in der höchsten getesteten Konzentration zu identifizieren, indem sie dem Stift mit der höchsten Konzentration ausgesetzt wurde. Anschließend wurde die Versuchsperson wiederholt drei Stiften ausgesetzt: zwei Blindstiften und einem mit dem Geruch n-Butanol in 16 verschiedenen Konzentrationen (1 = höchste Konzentration, 16 = niedrigste Konzentration). Während des Tests wurde siebenmal der so genannte Wendepunkt ermittelt, der der höchsten Geruchsverdünnung entspricht, die vom Patienten zweimal in einem Durchgang richtig erkannt wurde. Der Schwellenwert (T) war der Durchschnittswert der Verdünnungsstufen der letzten vier Wendepunkte (Bereich 1-16).

Untertest zur Unterscheidung: Drei Stifte - zwei mit demselben und einer mit einem anderen Geruch - wurden vorgelegt. Die Versuchsperson musste immer den einen Stift identifizieren, der anders roch. Diese Aufgabe war

16 Mal in Zeitintervallen von 30 Sekunden wiederholt. Der Diskriminationswert (D) war die Summe der richtigen Antworten im Bereich von 0-16.

Identifikations-Subtest: Den Versuchspersonen wurden 16 verschiedene Gerüche vorgelegt und sie wurden gebeten, diese aus einer vorgegebenen Auswahl von vier Möglichkeiten zu identifizieren. Die Anzahl der richtigen Antworten ergab den Identifikationswert (I) (Bereich 0-16).

Der Sniffin-Sticks-Test ist sehr anspruchsvoll und dauert mindestens eine Stunde. Das Ergebnis hängt vom Konzentrationsgrad und der Ehrlichkeit des Teilnehmers ab. Unserer Erfahrung nach neigen stark anosmische Patienten trotz sorgfältiger Anweisungen dazu, den Geruch zu erraten, anstatt zu sagen: "Ich bin nicht in der Lage, den Geruch zu identifizieren". Patient 1 war kurz vor Beginn der ADLL-Therapie deutlich anosmisch. Der TDI-Summenwert ist leicht angestiegen (siehe Abbildung 2a im Hauptmanuskript). Auf die Frage, ob die Patientin im Laufe der ADLL-Therapie eine Verbesserung der Geruchsfunktion bemerkte, antwortete sie mit NEIN. Im Gegensatz dazu war Patientin 2 weniger beeinträchtigt - obwohl sie formal die Kriterien einer Anosmie erfüllte. Nach einigen Monaten ADLL-Therapie gab er unaufgefordert an, er habe den Eindruck, dass sich seine Geruchsfunktion leicht verbessert habe. Die TDI-Werte verbesserten sich von 10 (vor Beginn der ADLL-Therapie) auf 17 unter der ADLL-Therapie und fielen dann wieder auf 13 (anosmisch) (immer noch unter ADLL-Therapie - siehe Abbildung 2b im Hauptmanuskript). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Langzeittherapie mit ADLL den anosmischen Status der beiden IRBD-Patienten nicht verändert hat. Daher halten wir es nicht für gerechtfertigt, die Veränderungen des TDI-Summenwerts bei Patient 2 als potenzielles Zeichen für eine Verbesserung der Riechfunktion zu betrachten. Diese Frage muss noch bei RBD-Patienten mit einem TDI-Summenwert von 16 und höher (Hyposmie) zu Beginn der Studie untersucht werden, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass ADLL eine positive Wirkung auf das nicht-motorische Symptom "Geruchsbeeinträchtigung" hat.

### **[123 I]-Metaiodobenzylguanidin-Szintigraphie**

Nach Blockierung der Natriumjodid-Symporter im Magen und in der Schilddrüse wurden 4 Stunden nach Injektion von 185 MBq ( $\pm 10\%$ ) [123 I]MIBG (AdreView Iobenguane, GE Healthcare, Braunschweig) Bilder aufgenommen,

Deutschland) unter Verwendung einer Doppelkopf-Gammakamera mit einem hochauflösenden Niederenergie-Kollimator (Siemens, Symbia, Erlangen, Deutschland) bei einer Fenstereinstellung von 159 keV ( $\pm 10\%$ ).

## **E) Beschränkungen**

### **Geringe Anzahl von untersuchten iRBD-Patienten**

Dieser Fallbericht wurde nach den Regeln des "compassionate use" in Deutschland durchgeführt. Bei Probanden ohne offensichtliche Behinderung und einer nicht tödlichen Erkrankung - wie es bei iRBD der Fall ist - wird empfohlen, die Zahl der Teilnehmer an einer Compassionate-Use-Studie (siehe oben - Compassionate Use) auf drei oder weniger zu beschränken. Darüber hinaus sind Untersuchungen, die nicht mit der Sicherheit der Teilnehmer zusammenhängen, auf ein Minimum zu beschränken. Diese Rahmenbedingungen schränken die Auswahl der Probanden ein. Wir haben daher zwei Patienten mit iRBD in die Studie aufgenommen, die an einer Langzeitstudie zum natürlichen Verlauf von iRBD namens REMPET10,11,16 teilgenommen haben. In dieser Studie unterziehen sich die Teilnehmer zu Beginn der Studie einer MIBG-Szintigraphie und seriellen Untersuchungen mit DAT-SPECT und FDG-PET. So konnten zusätzliche bildgebende Untersuchungen mit Exposition gegenüber einem radioaktiven Liganden während der Therapie mit ADLL auf ein Minimum beschränkt werden.

### **Unverblindete Studie**

Dieser Fallbericht wurde nicht verblindet. Da der Wirkstoff ADLL jedoch zum ersten Mal an Personen mit iRBD verabreicht wurde, hatten weder der Prüfarzt noch die Patienten eine Vorstellung davon, welches Ausmaß an Wirkung zu erwarten war und zu welchem Zeitpunkt eine erste Wirkung von ADDL beobachtet werden könnte.

Obwohl zwei der Autoren (WHO, MS) von der Index-PD-Patientin wussten (siehe Einleitung des Hauptmanuskripts), dass eine Wirkung auf den RBD-Phänotyp nach etwa 5 Wochen zu erwarten war, war es nicht möglich vorherzusagen, ob die Probanden mit iRBD die gleiche Latenzzeit erfahren würden, wenn überhaupt. Tatsächlich - und unerwartet - zeigte sich der Effekt auf den RBD-Schweregrad-Summscore bei beiden iRBD-Patienten bereits nach drei Wochen ADLL-Therapie.

Darüber hinaus wurden die beiden Teilnehmer - wie weiter unten ausgeführt - darüber informiert, dass das Präparat ADLL ihren RBD-Phänotyp verbessern könnte, aber sie erhielten keine Informationen darüber, ob diese Verbesserung symptomatisch wäre oder auf einer krankheitsmodifizierenden Wirkung beruhen würde oder ob eine Wirkung mit dem Trauminhalt oder der Trauminszenierung zusammenhängen würde. Außerdem wurden sie nicht darüber informiert, dass die Wirkung von ADLL bei dem Index-Parkinson-Patienten erst mit einer Verzögerung von 5 Wochen offensichtlich war. Aus pragmatischer - aber nicht aus formaler - Sicht waren beide Patienten also irgendwie blind.

### **Klinische Ergebnismessung - patientenzentrierte subjektive Bewertung des RBD-Phänotyps mit einem RBD-Tagebuch**

Erstens ist die Aufzeichnung des RBD-Schweregrads subjektiv und spiegelt den Eindruck des Patienten und des Ehepartners wider. Daher liefert das RBD-Tagebuch patientenzentrierte Daten. Das RBD-Tagebuch selbst wurde noch nicht in einer multizentrischen Studie validiert<sup>17</sup>. Wenn das RBD-Ereignis nicht stark genug war, um den Ehepartner zu wecken, wurden außerdem leichte RBD-Ereignisse (Schweregrad 1, möglicherweise sogar Schweregrad 2) übersehen. Und wir sind uns bewusst, dass die Schlafqualität des Ehepartners wesentlich dazu beiträgt, ob der Ehepartner RBD-Symptome des Patienten bemerkt. Die Dokumentation des Schweregrads und der Häufigkeit von RBD gibt also höchstwahrscheinlich die Häufigkeit und den Schweregrad des RBD-Phänotyps, der vor und unter einer wirksamen ADLL-Therapie festgestellt wurde, nicht ausreichend wieder. Aus der Sicht des Patienten und des Ehepartners ist dies jedoch nicht wichtig, da das störende Merkmal von RBD im Allgemeinen die Störung des Schlafs durch schwere RBD-Symptome (Schreien, Schlagen) und die Angst des Ehepartners ist, durch den Patienten aufgrund gewalttätiger Trauminszenierungen des Partners verletzt zu werden.

Um diese Einschränkung teilweise zu überwinden, haben wir die Gesamtbeurteilung der Wirkung der ADLL-Therapie durch den Patienten erfasst. Wir baten beide Patienten, eine Liste von Fragen zur Häufigkeit und Schwere ihres RBD-Phänotyps zu beantworten. Die Fragen und die jeweiligen Antworten sind in der ergänzenden Tabelle 2 aufgeführt.

Der Goldstandard für eine objektive Bewertung des RBD-Phänotyps ist die videogestützte Polysomnographie (vPSG). Diese Methode ist zeitaufwändig, von Experten abhängig und nicht täglich verfügbar.

Basis und kostspielig, da vPSG eine interne Aufzeichnung über Nacht in einem zertifizierten Schlaflabor erfordert. Diese Merkmale beschränken die Aufzeichnung des RBD-Phänotyps auf eine geringe Anzahl von Besuchen pro Jahr. Darüber hinaus liefert vPSG keine direkten Informationen über den Trauminhalt.

Andererseits ist die Verfügbarkeit von Instrumenten zur Messung der therapeutischen Wirkung einer Substanz auf den Schweregrad des RBD-Phänotyps begrenzt. Wir haben daher beschlossen, ein kürzlich veröffentlichtes RBD-Tagebuch<sup>17</sup> zu verwenden und es leicht zu modifizieren. Dieses Tagebuch ist patientenzentriert, da es nicht nur die Bewegungen (die während der REM-Phase im vPSG aufgezeichnet werden können) bewertet, sondern auch die Art des Trauminhalts erfasst. Nach derzeitigem Kenntnisstand führen aggressive Trauminhalte zur Auslösung aggressiven Verhaltens. Die Verringerung oder das Verschwinden aggressiver Trauminhalte kann nur vom Patienten selbst und indirekt vom Ehepartner beurteilt werden.

Darüber hinaus wird die Atonie oder der Verlust der Atonie während der REM-Traumphase des Schlafs durch eine komplexe Schaltung von Kernen gesteuert<sup>18</sup>. Daher mussten wir in Betracht ziehen, dass der verwendete Wirkstoff ADLL nur einen Aspekt des RBD-Phänotyps verändern könnte, z. B. den Trauminhalt, und nicht alle Bewegungen während des REM-Schlafs vollständig aufheben würde. Wir beschlossen daher, uns nicht auf die wiederholte vPSG zu verlassen, sondern auf die "kontinuierliche" tägliche Bewertung des Schweregrads des RBD-Phänotyps durch den Patienten und seinen Ehepartner. Diese tägliche Bewertung der nächtlichen Ereignisse spiegelt wider, ob ein Präparat einen Nutzen für den Patienten und den Ehepartner bringt, und ist somit ein klinisch relevantes Ergebnismaß.

### **Fehlen einer behandlungsfreien Ausgangsbasis**

Basierend auf der Aussage des Index-Parkinson-Patienten (siehe Einleitung des Hauptmanuskripts), der zusätzlich zu Morbus Parkinson an RLS und RBD litt, nahmen wir an, dass - in Analogie - der Beginn des ADLL-Effekts auf den Schweregrad der RBD bei Patienten mit isolierter RBD in Woche 5 oder 6 liegen würde. Wir gingen daher davon aus, dass wir einen Zeitraum von 5 Wochen haben würden, um einen Ausgangswert für den Schweregrad der RBD zu ermitteln, und führten keine Einlaufphase ohne Behandlung durch.

Die Ergebnisse der 2 iRBD-Fälle zeigten, dass die Abnahme des RBD-Schweregrads zu Beginn der 4. Woche begann. Daher war unser Ausgangswert des 3-Wochen-RBD-Schweregrad-Scores (RBD-SS-3)

berechnet aus den ersten 21 täglichen RBD-Schweregrad-Werten bereits unter ADLL-Therapie. Dies ist eine Einschränkung der Studie, da wir keinen echten Ausgangswert ohne ADLL-Behandlung haben. Dennoch zeigen die Daten, dass es einen deutlichen Unterschied zwischen dem Schweregrad und der Häufigkeit von RBD-Ereignissen in den ersten drei Wochen und in allen anderen Wochen des Beobachtungszeitraums von über 18 Monaten gibt (siehe Abbildung 1 im Hauptmanuskript).

### **Fehlen von im Protokoll festgelegten Terminen für die Bildgebung**

Um die Anzahl der zusätzlichen Untersuchungen so gering wie möglich zu halten, haben wir die Untersuchungstermine für DAT-SPECT und FDG-PET an die Protokollanforderungen der REMPET-Studie angepasst. So wurde beispielsweise bei Patientin 1 im Dezember 2022 - 12 Monate nach Beginn der ADLL-Therapie und unter kontinuierlicher ADLL-Therapie - ein FDG-PET nach dem Zeitplan der REMPET-Studie durchgeführt. Die entsprechende DAT-SPECT-Untersuchung, die im Januar 2023 - 13 Monate nach Beginn der ADLL-Therapie und unter kontinuierlicher ADLL-Therapie - geplant war, konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da sich der Patient einer medizinischen Therapie unterziehen musste, die nichts mit RBD zu tun hatte. Daher haben wir die nächste DAT-SPECT-Untersuchung bei Patient 1 auf den Zweijahreszeitpunkt (22 Monate) nach Beginn der ADLL-Therapie verschoben.

### F)Referenzliste - Ergänzende Informationen

1. Churchill, G. C., Strupp, M., Galione, A. & Platt, F. M. *PloS one* 15, e0229585; 10.1371/journal.pone.0229585 (2020).
2. Churchill, G. C. *et al. Wissenschaftliche Berichte* 11, 15812; 10.1038/s41598-021-95255-5 (2021).
3. Bremova-Ertl, T. *et al. Zeitschrift für Neurologie* 269, 1651-1662; 10.1007/s00415-021-10717-0 (2022).
- 4.
5. Kaya, E. *et al. Brain communications* 3, fcaa148; 10.1093/braincomms/fcaa148 (2021).
6. Kaya, E. *et al. Zeitschrift für klinische Medizin* 9; 10.3390/jcm9041050 (2020).
7. Vibert, N. & Vidal, P. P. *The European journal of neuroscience* 13, 735-748; 10.1046/j.0953-816x.2000.01447.x (2001).
8. Hegdekar, N., Lipinski, M. M. & Sarkar, C. *Wissenschaftliche Berichte* 11, 9249; 10.1038/s41598-021-88693-8 (2021).
9. Xu, Z. *et al. Brain Research Bulletin* 202, 110729; 10.1016/j.brainresbull.2023.110729 (2023).

Cheng, J.-Y., Deng, Y.-T. & Yu, J.-T. *Zeitschrift für Neurochemie* 166, 972-981; 10.1111/jnc.15937 (2023).

10. Meles, S. K. *et al.* *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 32, 1482-1486; 10.1002/mds.27094 (2017).
11. Kogan, R. V. *et al.* *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 36, 230-235; 10.1002/mds.28260 (2021).
12. Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status und Empfehlungen. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 18, 738-750; 10.1002/mds.10473 (2003).
13. Gagnon, J.-F., Postuma, R. B., Joncas, S., Desjardins, C. & Latreille, V. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25, 936-940; 10.1002/mds.23079 (2010).
14. Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A. M. & van Hilten, J. J. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 19, 1306-1312; 10.1002/mds.20153 (2004).
15. Jun, J.-S. *et al.* *Nature and science of sleep* 14, 1713-1720; 10.2147/NSS.S372823 (2022).
16. Janzen, A. *et al.* *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 37, 624- 629; 10.1002/mds.28859 (2022).
17. Kunz, D., Stotz, S. & Bes, F. *Journal of Pineal Research* 71, e12759; 10.1111/jpi.12759 (2021).
18. Peever, J., Luppi, P.-H. & Montplaisir, J. *Trends in neurosciences* 37, 279-288; 10.1016/j.tins.2014.02.009 (2014).