

Parkinson-Progressionstypen: Ergebnisse einer KI-basierten Analyse multipler longitudinaler Kohorten

Tom Hänel^{1,2}, Tamara Raschka^{2,3}, Stefano Sapienza^{4,5}, Jochen Klucken^{4,5,6}, Enrico Glaab⁴, Jean-Christophe Corvol⁷, Björn Falkenburger^{1,8}, Holger Fröhlich^{2,3}

Einleitung:

Die Parkinsonkrankheit weist eine erhebliche Heterogenität im Krankheitsverlauf auf, was die Behandlung von Patienten erschwert und höhere Fallzahlen für klinische Studien zur Untersuchung neuer, potenziell neuroprotektiver Medikamente notwendig macht. Darüber hinaus könnten verschiedene Progressionstypen unterschiedliche therapeutische Ansätze erfordern.

KI-basierte Identifikation von Progressionstypen und Ausrichtung von Parkinson-Patienten auf einer gemeinsamen Krankheitskala

Um eine robuste Identifizierung von Parkinson-Progressionstypen zu ermöglichen, wurden multimodale longitudinale Daten aus drei großen Beobachtungsstudien analysiert. Nach Ausrichtung der Patienten auf einer einheitlichen Krankheitskala mittels eines *Latent Time Joint Mixed-effects Model* (LTJMM), wurden mittels *Variational Deep Embedding with Recurrence* (VaDER) unterschiedliche Progressionstypen identifiziert.

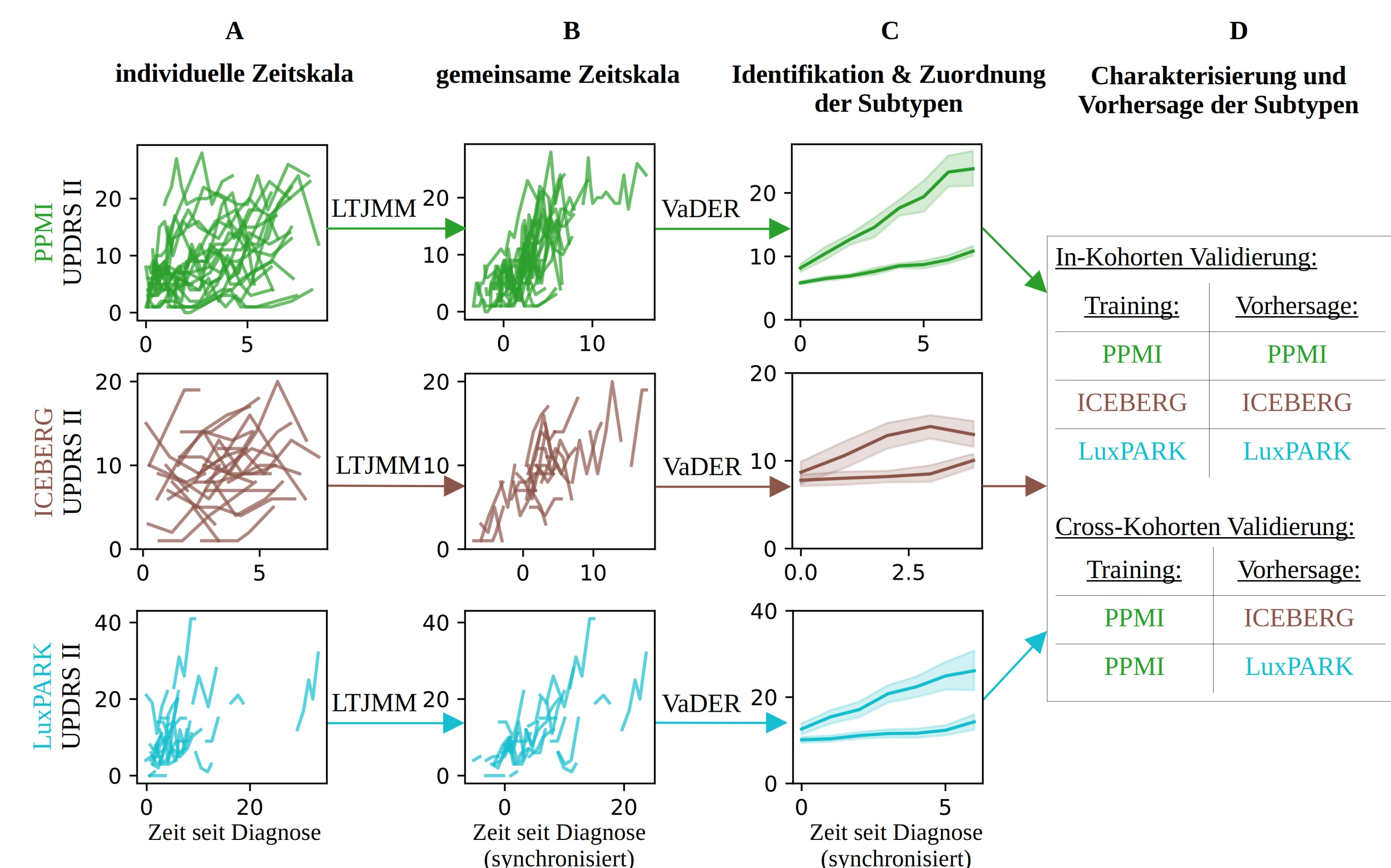


Abb. 1: Identifikation (A-C) und Vorhersage (D) der Progressionstypen.

Es wurden 1.124 Patienten aus drei Kohorten in die Analyse eingeschlossen, wobei die drei Kohorten klinische Unterschiede in Hinblick auf das Krankheitsstadium aufwiesen: LuxPARK umfasste insbesondere fortgeschrittene Stadien im Vergleich zu ICEBERG und PPMI mit überwiegend frühen Stadien.

	PPMI	ICEBERG	LuxPARK
Anzahl Patienten	409	154	561
Follow up, Jahre	7.0 [5.0-7.0]	4.1 [3.0-4.4]	4.0 [2.4-5.0]
Alter, Jahre	63 [55-69]	64 [57-69]	68 [59-73]
Hoehn & Yahr	I: 43.8% II: 56.2%	I: 2.6% II: 93.5% III: 3.9%	I: 18.7% II: 67.0% III: 9.1% IV: 3.7% V: 1.4%
Krankheitsdauer, Jahre	0.3 [0.2-0.6]	1.2 [0.6-2.3]	2.9 [0.9-6.5]
UPDRS III	20 [14-26]	29 [24-35]	32 [22-44]

Tabelle 1: Klinische Charakteristika von PPMI, ICEBERG and LuxPARK

1. Department of Neurology, University Hospital and Faculty of Medicine Carl Gustav Carus, TUD Dresden University of Technology, Dresden, Germany
 2. Department of Bioinformatics, Fraunhofer Institute for Algorithms and Scientific Computing (SCAI), Sankt Augustin, Germany
 3. Bonn-Aachen International Center for IT, University of Bonn, Bonn, Germany
 4. Biomedical Data Science, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Luxembourg
 5. Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg
 6. Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Luxembourg
 7. Sorbonne Université, Paris Brain Institute – ICM, Inserm, CNRS, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Neurology, Paris, France
 8. German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tatzberg 41, 01307 Dresden, Germany

Identifikation eines rasch-progredienten und langsam-progredienten Subtyps in allen drei Kohorten.

Die so identifizierten Progressionstypen spiegeln sich in vergleichbaren Progressionsmustern motorischer und nicht-motorischer Symptome in allen drei Kohorten wider.

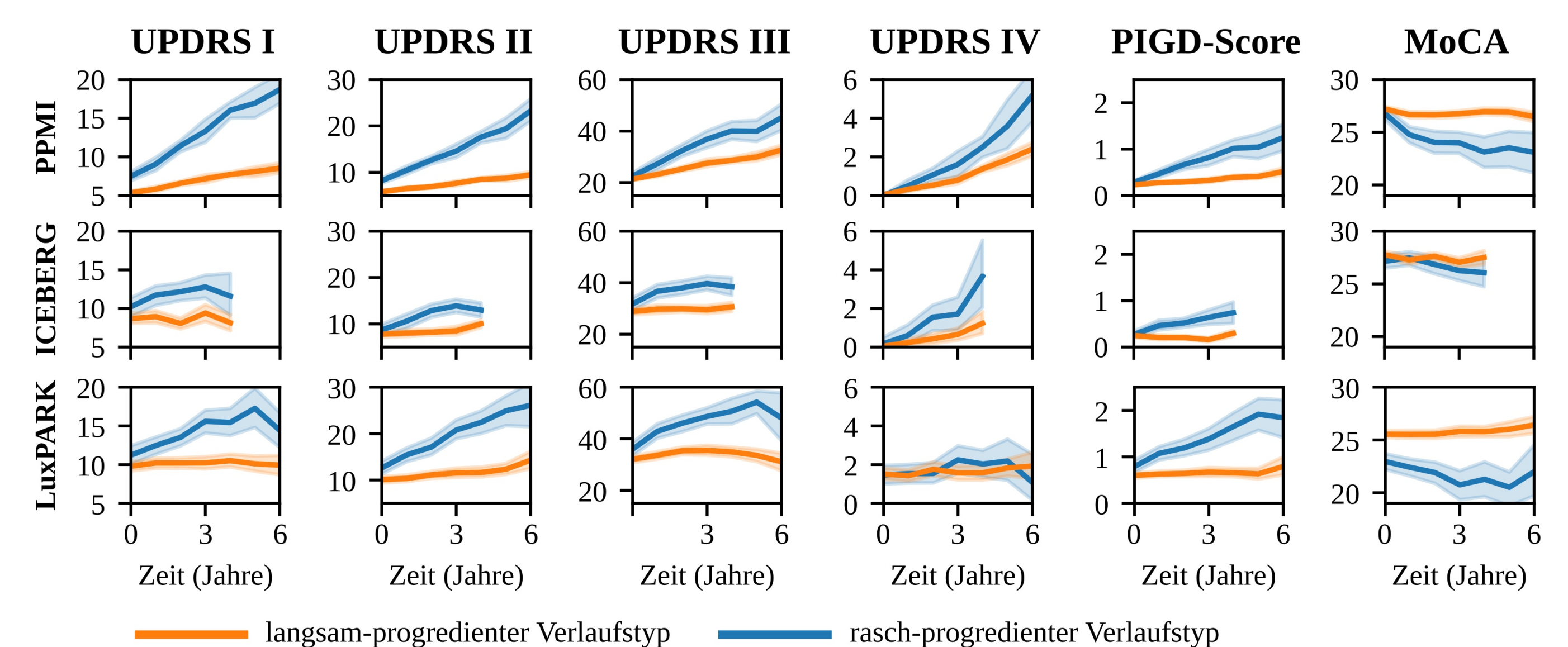


Abb. 2: Trajektorien klinischer Scores beider Progressionstypen.

KI-basierte Patientenstratifikation ermöglicht ein Enrichment von rasch-progredienten Patienten in klinischen Studien und eine Fallzahlreduktion um bis zu 43%.

Mittels prädiktiver Modelle konnte der Progressionstyp von Patienten mit einer ROC-AUC von 0.79 vorhergesagt werden, wenn ein kurzer Beobachtungszeitraum für das Modelltraining verwendet wurde. Weiterführende Simulationen zeigten, dass klinische Studien mit Patienten des rasch-progredienten Subtyps so angereichert werden können, dass die erforderliche Patientenzahl dieser klinischen Studien um 43% sinkt, während weiterhin 30 % der ursprünglichen Patienten eingeschlossen werden können.

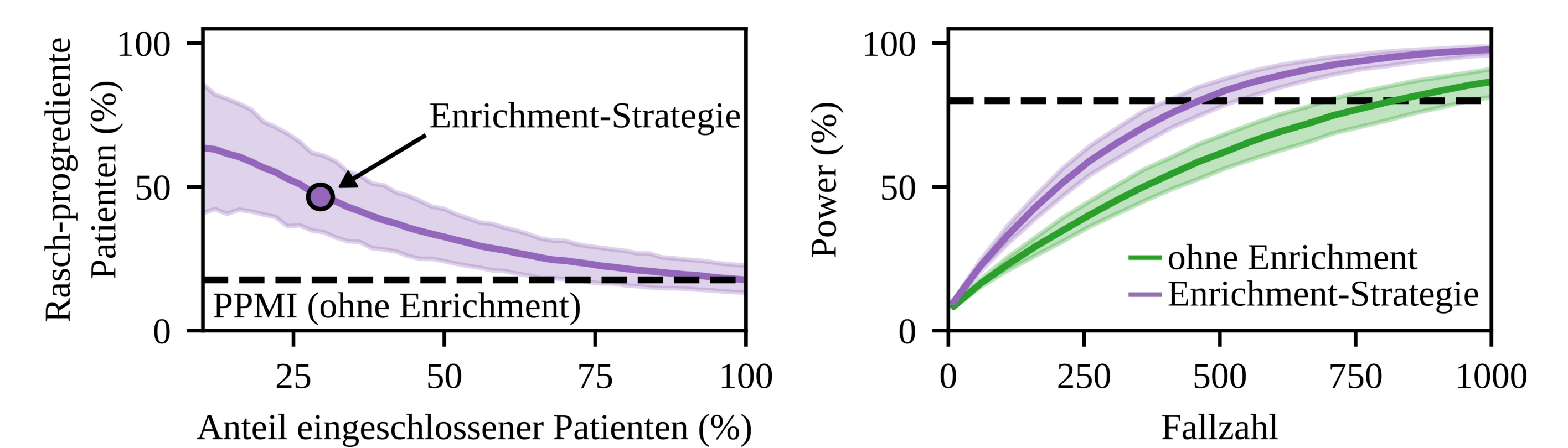


Abb. 3: Fallzahlreduktion mittels KI-basierter Patientenstratifikation

Schlussfolgerung:

Unsere Studie liefert Hinweise auf einen raschen und langsamen Progressionstyp der Parkinsonkrankheit, basierend auf Analysen longitudinaler Daten von mehr als 1.100 Parkinson-Patienten und einer Replikation in 3 verschiedenen Kohorten. Das Body-first- vs. Brain-first-Modell könnte eine mögliche biologische Erklärung der Progressionstypen darstellen. Durch KI-basierte Patientenstratifikation kann das Design zukünftiger klinischer Studien optimiert werden.

Kontakt

Tom Hänel
tom.haehnel@ukdd.de
tom.haehnel@scai-extern.fraunhofer.de

Klinik für Neurologie
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74
01307 Dresden

Fraunhofer SCAI
AI & Data Science Group
Schloss Birlinghoven 1
53757 Sankt Augustin



Preprint