

Frühe Immun- und Synapsenveränderungen bei Parkinson entdeckt

Studie der LMU und des DZNE zeigt: Lewy-Pathologie allein erklärt den Nervenzellverlust bei Parkinson nicht

Die Parkinson-Erkrankung gilt als die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit. Ein zentrales Merkmal der Erkrankung sind sogenannte Lewy-Körperchen – Ablagerungen des Proteins Alpha-Synuclein im Gehirn. Lange galten sie als Hauptursache für den Untergang dopaminergischer Nervenzellen. Eine jetzt in Nature Communications veröffentlichte Studie eines Forschungsteams der LMU München und des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) zeichnet jedoch ein deutlich komplexeres Bild.

Die Forschenden untersuchten menschliches Hirngewebe aus verschiedenen Stadien der Parkinson-Erkrankung und verglichen es mit Gewebe von Menschen mit Alzheimer-Erkrankung – sowohl mit als auch ohne Lewy-Pathologie. Im Mittelpunkt standen dabei dopaminerge Zellen, also Zellen, die Dopamin herstellen und freisetzen und wichtig sind bei Bewegungsabläufen, Motivation, Belohnung und Kognition.

Die Bedeutung der Lewy-Pathologie

Die Analysen zeigen, dass die Menge fehlgefalteten Alpha-Synucleins eng mit dem Verlust dopaminergischer Nervenzellen bei der klassischen Parkinson-Erkrankung zusammenhängt. Überraschenderweise gilt dieser Zusammenhang jedoch nicht für Patienten mit Alzheimer-Erkrankung und zusätzlicher Lewy-Pathologie. Trotz vergleichbarer Alpha-Synuclein-Ablagerungen findet sich dort kein Nervenzellverlust. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Lewy-Pathologie allein die Neurodegeneration nicht erklärt. Vielmehr scheint der Krankheitskontext entscheidend dafür zu sein, ob Alpha-Synuclein tatsächlich neurotoxisch wirkt.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass Alpha-Synuclein nicht isoliert betrachtet werden darf. Entscheidend ist das Zusammenspiel mit weiteren krankhaften Veränderungen im Gehirn“, sagt Studienleiter PD Dr. Thomas Köglspurger von der Neurologischen Klinik und Poliklinik am LMU Klinikum München.

Veränderungen beginnen lange vor dem Nervenzellverlust

Besonders bedeutsam sind die Befunde aus den frühesten Krankheitsstadien. Bereits bei Personen mit sogenannter inzidenteller Lewy-Körper-Erkrankung – einer als Vorstufe der Parkinson-Erkrankung angesehenen Pathologie – fanden die Forschenden deutliche Veränderungen an Synapsen des Gehirns. Noch bevor sich klassische Lewy-Körperchen in der Substantia nigra nachweisen lassen, zeigen sich eine Aktivierung des Komplementsystems und ein selektiver Verlust hemmender Synapsen. Diese Veränderungen sprechen für eine frühe immunvermittelte Umgestaltung neuronaler Netzwerke, die der Lewy-Pathologie und dem eigentlichen Nervenzelluntergang vorausgeht.

Neue Ansatzpunkte für Biomarker und Therapien

Die Studie liefert damit Hinweise auf bislang unbekannte frühe Krankheitsmechanismen. Immunologische Veränderungen und synaptische Umbauprozesse könnten künftig als Biomarker dienen, um Parkinson bereits im Vorläuferstadium zu erkennen. Gleichzeitig eröffnen sie neue therapeutische Möglichkeiten, die nicht ausschließlich auf Alpha-Synuclein abzielen, sondern auf frühe Entzündungs- und Synapsenprozesse.

„Wenn wir diese frühen Veränderungen künftig gezielt beeinflussen können, besteht die Chance, den Krankheitsprozess deutlich früher zu bremsen – möglicherweise noch bevor ein irreversibler Nervenzellverlust eintritt“, sagt Köglspurger.

Die Studie

Für die Arbeit kombinierten die Forschenden räumliche Transkriptomik, räumliche Proteomik und Alpha-Synuclein-Seeding-Assays an menschlichem postmortalen Hirngewebe. Dadurch konnten molekulare Veränderungen mit bislang unerreichter räumlicher Auflösung untersucht werden und neue Mechanismen der Parkinson-Entstehung identifiziert werden.

Originalpublikation

Rumpf, S.L., Strübing, F.L., Nalbach, K. et al. Spatial multi-omics identifies early synaptic pruning and context-specific dopaminergic vulnerability in synucleinopathies. Nature Communications (2026). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-026-74961-6>