

Meilenstein in der Parkinson-Forschung: Neuer Alpha-Synuclein-Test entdeckt die Nervenerkrankung vor dem Ausbruch

Erstmals lässt sich das fehlgefaltete Protein Alpha-Synuclein im Gehirnwasser von Menschen mit Parkinson nachweisen, schon vor Ausbruch der motorischen Symptome. Der neue Test könnte eine frühe und genaue Diagnose und Behandlung der Erkrankung ermöglichen, bevor das Gehirn zu stark geschädigt ist, so das Fazit einer im Mai 2023 im Fachmagazin „The Lancet Neurology“ veröffentlichten Studie.

„Dieses Ergebnis komplexer methodischer Entwicklungen der letzten Jahre ist ein Meilenstein für die Parkinson-Forschung sowie ein Durchbruch im Biomarker-Bereich und für die Entwicklung von neuen Therapien“, bestätigt PD Dr. Kathrin Brockmann, Oberärztin und Leiterin der Parkinson-Ambulanz am Universitätsklinikum Tübingen und Mitglied im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG).

Bei Parkinson verklumpt im Gehirn das Protein Alpha-Synuclein und lagert sich ab. Das führt zu einer Fehlfunktion und zum Tod der Nervenzellen. Das neue Verfahren, der sogenannte Alpha-Synuclein Seed Amplification Assay (SAA), ermöglicht den Nachweis des fehlgefalteten Proteins im Hirnwasser, was ein früher Hinweis auf eine sich anbahnende Parkinson-Erkrankung sein könnte.

Früher Nachweis, bevor das Gehirn geschädigt ist

An der multizentrischen weltweiten Studie, die von der Michael J Fox-Stiftung (Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)) gefördert wurde, waren Forschungsteams aus den USA, Israel und Deutschland (Kassel und Tübingen) beteiligt. In der Studie wurden mit dem neuen Verfahren insgesamt 1123 Menschen mit diagnostizierter Parkinson-Erkrankung, häufigen Vorstadien der Erkrankung und gesunde Personen untersucht [1]. Über alle untersuchten Gruppen hinweg fand der Test das fehlgefaltete Protein bei 88 Prozent. Bei Menschen mit einer Parkinson-Vorform hing die Trefferquote stark von der Symptomatik ab: Das Protein wurde bei 97 Prozent der Teilnehmenden mit beeinträchtigtem Geruchssinn nachgewiesen, aber nur bei 63 Prozent der Menschen mit REM-Traumschlafstörung. Bei den meisten Teilnehmenden mit einer Parkinson-Vorform, bei denen das Protein im Hirnwasser nachgewiesen wurde, gab es aber noch keine Hinweise auf Veränderungen der Nervenzellen in der Substantia nigra. Die Entdeckung fehlgefalteten Alpha-Synucleins im Nervenwasser könnte somit sehr früh auf die Entstehung einer Parkinson-Erkrankung hinweisen – eine Voraussetzung für den Einsatz neuer modifizierender Therapien in Therapiestudien.

Unterschiede bei Menschen mit genetischen Risikofaktoren

Interessanterweise zeigen sich dabei im Hirnwasser bei Parkinson-Patient:innen mit genetischen Veränderungen je nach betroffenem Gen ganz unterschiedliche Profile. So wiesen in einer Studie des an der Methodenentwicklung beteiligten Tübinger Forschungsteams 93 % der Parkinson-Patient:innen mit Mutationen im GBA-Gen ein klares Alpha-Synuclein-Profil auf, während dies in nur 78 % der Patient:innen mit Mutation im LRRK2-Gen zu finden war und Patient:innen mit zwei Mutationen in den Genen Parkin oder PINK1 gar kein fehlgefaltetes Alpha-Synuclein im

Nervenwasser aufwiesen [2]. Diese Ergebnisse aus der deutschen Studie konnten nun so auch in der weltweiten PPMI-Studie bestätigt werden. „Die unterschiedlichen Sensitivitäten sind ein Hinweis auf die unterschiedlichen Wege, auf denen sich das fehlgefaltete Alpha-Synuclein im Nervensystem ausbreitet“, erklärt PD Dr. Kathrin Brockmann. Somit eignet sich die (Nervenwasser-)Analyse mit diesem neuen SAA zur Identifizierung von Patient:innen mit fehlgefaltetem Alpha-Synuclein. „Da es derzeit tatsächlich erste Studien mit Impfungen gegen fehlgefaltete Formen des Alpha-Synucleins gibt, ist es wichtig vorherzusagen, bei welchen Patient:innen fehlgefaltetes Alpha-Synuclein vorliegt, welches das Fortschreiten der Erkrankung treibt“, so Dr. Brockmann.

Meilenstein für die Entwicklung von Biomarkern und Therapien

Bisher konnte das verklumpte Eiweiß zu Lebzeiten nicht nachgewiesen werden. Die Betroffenen kommen für die Diagnose erst dann in die Klinik, wenn sie die klassischen motorischen Symptome wie Bewegungsverlangsamung, Steifigkeit und Ruhezittern bemerken. Zu diesem Zeitpunkt läuft der Erkrankungsprozess im Gehirn aber schon viele Jahre. „Wir sind also eigentlich zu spät mit der Diagnose, weil schon viele Nervenzellen untergegangen sind“, so Dr. Brockmann. „Wir können durch diesen Test nun direkt für jeden Patienten und jede Patientin individuell sagen, ob das verklumpte Alpha-Synuclein vorliegt. Damit wird nicht nur die Diagnosestellung, sondern auch die Planung von Parkinson-Studien und schlussendlich die Behandlung der Patient:innen deutlich verbessert. Der Test wird zukünftig sicher als Screening-Untersuchung genutzt werden“, so ihre Einschätzung. Am besten gelingt der Test im Hirnwasser, doch es werden auch weniger invasive Analysen in Blut, Haut und Schleimhaut in Studien untersucht.

Referenzen

1. Siderowf A et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2023 May;22(5):407-417. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6)
2. Brockmann K, Quadalti C, Lerche S et al. Association between CSF alpha-synuclein seeding activity and genetic status in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *acta neuropathol commun* 9, 175 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01276-6>