

Neue diagnostische Marker für Multiple Sklerose in Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeiten entdeckt

Forschende des MPIs für Biochemie und der Technischen Universität München haben neue diagnostische Marker für Multiple Sklerose (MS) entdeckt. Dazu wurden von 5000 Patienten die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit mithilfe der Massenspektrometrie untersucht. Pro Probe wurden ca. 1500 Proteine gleichzeitig analysiert. Die Studie deckte Markerproteinen auf, die die Unterscheidung von MS von anderen entzündlichen Hirnerkrankungen verbessern. Die Studie identifizierte Veränderungen im Proteom des Liquors, die möglicherweise den Krankheitsverlauf vorhersagen können. Dieses Vorgehen bietet Perspektiven für die Diagnose weiterer Krankheiten. Die Studie wurde in der Fachzeitschrift Cell veröffentlicht.

Auf den Punkt gebracht:

- Unspezifische neurologische Symptome können zu verzögerten oder ungenauen Diagnosen von Krankheiten führen, weshalb für schnelle und eindeutige Befunde verbesserte Proteinmarker erforderlich sind
- Mithilfe einer neuen Massenspektrometrie-Methode wurden von insgesamt 5000 Patienten Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeitsprobe, dem Liquor, untersucht. Etwa 1500 Proteine wurden pro Probe gleichzeitig analysiert; mit einer weiter verbesserten Methode sogar bis zu 2000 Proteine
- Eine neue Reihe von Krankheitsmarkern ermöglicht eine verbesserte Unterscheidung zwischen Multipler Sklerose und anderen entzündlichen Hirnerkrankungen, insbesondere bei Patienten ohne klassische Marker
- Das Proteom im Liquor zum Zeitpunkt der Diagnose liefert Informationen zu verschiedenen Aspekten des Krankheitsverlaufs eines Patienten, wie langfristige Beeinträchtigungen, das Risiko einer Änderung von einem schubförmigen in einen progressiven Krankheitsverlauf und die Zeit bis zum Progressionswechsel.
- Die Methode hat darüber hinaus das Potenzial, weitere Proteine zu entdecken, die als Marker für die Diagnose anderer neurologischer Erkrankungen herangezogen werden könnten.

Biomarker zur Diagnose von Multipler Sklerose

Stellen Sie sich vor, Sie leben mit unerklärlichen neurologischen Symptomen: Taubheitsgefühl, Sehstörungen, Müdigkeit, aber erhalten monate- oder jahrelang keine klare Diagnose. Unspezifische neurologische Symptome können die Diagnosestellung erschweren, denn trotz moderner Bildgebung fehlen für viele neurologische Erkrankungen verlässliche molekulare Biomarker.

Professor Bernhard Hemmer, Leiter der Abteilung für Neurologie am Universitätsklinikum der TUM, erklärt: „Die Diagnose neurologischer Erkrankungen wie Multiple Sklerose basiert auf einer Kombination aus bildgebenden Verfahren mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und der Analyse des Liquor. Während das MRT entzündliche Veränderungen im Gehirn und Rückenmark aufzeigt, deutet der Liquor auf chronische Immunaktivität im Nervensystem hin. In den meisten

Fällen ermöglicht diese Kombination eine zuverlässige Diagnose. In Einzelfällen kann die Differenzierung jedoch schwierig sein. Dies kann zu langwierigen und weniger zuverlässigen Diagnosen führen und ist mit unsicheren und verzögerten Behandlungsentscheidungen verbunden. Aus diesem Grund benötigen wir neue Biomarker, um die verschiedenen Erkrankungen besser diagnostizieren zu können. Neben diagnostischen Herausforderungen bleibt die Vorhersage des Krankheitsverlaufs, insbesondere der Zunahme von Beeinträchtigungen, zur Steuerung einer optimalen Behandlung ein wichtiges ungelöstes Problem bei MS.“

Proteomische Untersuchung von Liquor bei neurologischen Erkrankungen

Um neue Biomarker zu finden, haben sich die Neurologen Bernhard Hemmer und Christiane Gasperi, beide Experten für MS-Forschung an der TUM, mit Professor Matthias Mann zusammengetan, einem weltweit führenden Experten für Proteomikforschung. Matthias Mann, Direktor am MPI für Biochemie, erklärt: „Wir entwickeln in unserem Labor gemeinsam mit Kollegen seit Jahrzehnten die Technologie zur Messung von Proteinen mithilfe der Massenspektrometrie. Jetzt können wir Proteine in Körperflüssigkeiten zuverlässig und genau messen. Lange Zeit konnten Forschende jedoch nur wenige Proben untersuchen und nur die Proteine messen, die in hohen Konzentrationen in einer Körperflüssigkeit vorhanden sind. Diese Proteine erwiesen sich oft nicht als die besten Marker für Krankheiten. Deshalb haben wir die neuesten Fortschritte in der Massenspektrometrie-Hardware, -Software und -Probenvorbereitung kombiniert und den Arbeitsablauf an die Untersuchung von Liquor angepasst.“

In dieser Studie wurden Liquor-Proben von mehr als 5000 Patienten mit einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen analysiert. Jakob Bader, Erstautor der Studie und Postdoktorand im Bereich der Proteomikforschung, erklärt: „Die Proteomik ist eine wissenschaftliche Disziplin, die darauf abzielt, biologische Systeme durch die Messung aller Proteine zu charakterisieren. Für unsere Studie war es entscheidend, möglichst viele Proteine zu messen, um relevante Krankheitsmarker zu identifizieren und in den Analysen nachzuweisen. Ein großer Vorteil dieses proteomischen Ansatzes ist, dass die Identität der Marker nicht im Voraus bekannt sein muss - dadurch können langwierige, einzelne Kandidaten-Tests entfallen und die Forschung deutlich beschleunigt werden.“

Eine große Anzahl von Patientenproben war erforderlich, um zufällige Abweichungen zwischen Menschen nicht mit Krankheitsmarkern zu verwechseln. Gleichermaßen kann nur durch die parallele Betrachtung vieler anderer relevanter Krankheiten festgestellt werden, ob ein Marker für eine bestimmte Krankheit spezifisch ist. „Ein entscheidender Meilenstein war die gleichzeitige Analyse tausender Proteine und die Untersuchung tausender Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen.“ fügt Jakob Bader hinzu.

Systematische Analyse

Die 5000 Liquorproben stammten von Patienten mit einem breiten Spektrum neurologischer Erkrankungen. Dazu zählten unter anderem Schlaganfall, Hirntumore, Infektionen, sowie Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS). Außerdem wurden Patientenproben untersucht, die aufgrund einer schweren Kopfschmerzerkrankung Liquorproben abgegeben hatten, bei denen jedoch keine neurologische Erkrankung festgestellt wurde. Diese wurden als Kontrollproben genutzt. Der systematische Vergleich dieser neurologischen Erkrankungen ergab gemeinsame und spezifische Abweichungen der Proteinwerte gegenüber den Kontrollen.

Aus diagnostischer Sicht weist eine erhöhte Proteinkonzentration selten eindeutig auf eine bestimmte Erkrankung hin. Die Studie zeigte zudem, dass nicht-krankheitsspezifische Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und insbesondere die Zerstörung der Barriere, die das Gehirn vom Liquor

trennt, einen starken Einfluss auf die Zusammensetzung dieser Flüssigkeit habt. Dies erschwert die Suche nach Krankheitsmarkern.

Biomarker für eine schwer zu identifizierende Form der Multiplen Sklerose

Um das Potenzial der Proteomanalyse für die Entdeckung von Biomarkern aufzuzeigen, konzentrierten sich die Forschenden auf die Suche nach diagnostischen Markern für MS – eine anspruchsvolle Aufgabe, die jedoch einen direkten medizinischen Nutzen hat. Die Ärztin Christiane Gasperi erklärt: „Bei etwa 10 Prozent der MS-Patienten ist die Diagnose der Krankheit besonders schwierig, da ihnen der typische MS-Marker, die sogenannten oligoklonalen Antikörperbanden, fehlen, die spezifisch für die Liquorproben sind und nicht im Blut vorkommen.“

Christiane Gasperi fährt fort: „Für unsere Patienten ist jedoch eine schnelle und eindeutige Diagnose der Krankheit enorm wichtig. Die derzeitigen Therapien können MS zwar nicht heilen, aber sie können das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und die langfristige Beeinträchtigung verringern. Daher ist es entscheidend, frühzeitig mit der Behandlung zu beginnen. Gleichzeitig können diese Therapien erhebliche Nebenwirkungen haben, sodass Behandlungsentscheidungen ein hohes Maß an diagnostischer Zuverlässigkeit erfordern. Wenn diese Diagnosesicherheit noch nicht erreicht ist, wird die Therapie oft verzögert. Daher profitieren MS-Patienten wirklich von einer frühzeitigen Therapie, die von einer klaren und frühzeitigen Diagnose abhängt.“

Um bessere Marker zu finden, setzten die Forschenden eine verbesserte Version der Proteomik-Methode ein. Sie analysierten etwa 2000 Proteine in Proben von MS-Patient*innen und von Menschen mit anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), die der MS sehr ähneln und daher besonders schwierig zu diagnostizieren sind. So konnten die Forschenden eine Gruppe von 22 Proteinen identifizieren. Diese unterscheiden MS von ähnlichen entzündlichen Erkrankungen des ZNS deutlich genauer als bisher in der Praxis verwendete Parameter im Liquor. Christiane Gasperi kommentiert: „Es ist besonders ermutigend, dass wir eine Kombination von Markerproteinen gefunden haben, die bei der Diagnose dieser besonders schwer zu identifizierenden Form von MS helfen.“

Vorhersage des Krankheitsverlaufs bei der Diagnose

Neben der Verbesserung der Diagnose befasste sich die Studie auch mit einer zweiten großen Herausforderung: Einige Patienten bleiben über viele Jahre hinweg relativ stabil, während andere schneller Beeinträchtigungen entwickeln oder von einem für die Anfangsphase typischen schubförmigen Krankheitsverlauf zu einem progressiven Verlauf übergehen. Hier verschlimmern sich die Beeinträchtigungen kontinuierlich. Zum Zeitpunkt der Diagnose ist es sehr schwierig vorherzusagen, welchen Verlauf ein Patient nehmen wird. Diese Unsicherheit erschwert Behandlungsentscheidungen und kann für neu diagnostizierte Patienten sehr beunruhigend sein.

Durch die Analyse von Hunderten von Proben von MS-Patienten konnten die Forschenden zeigen, dass das Proteom im Liquor zum Zeitpunkt der Diagnose mit dem Grad der Beeinträchtigung Jahre später zusammenhängt. Darüber hinaus spiegelten diese Muster ein höheres Risiko für Patienten wider, vom schubförmigen zum progressiven Krankheitsverlauf überzugehen, sowie eine kürzere Zeitspanne bis zum Eintreten eines solchen Übergangs.

Bernhard Hemmer erklärt: „Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass wichtige Aspekte der zukünftigen Beeinträchtigung und des Krankheitsverlaufs von Anfang an im Proteom widerspiegelt werden. Dies zeigt, dass die für einen prognostischen Test erforderlichen biologischen Informationen bereits bei der Diagnose vorliegen.“

Er fasst die Ergebnisse der Studie zusammen: „Für die Diagnose konnten wir ein spezifisches Proteinpanel definieren und validieren, das die Abgrenzung von MS zu anderen Erkrankungen in schwierigen Fällen verbessert. Zudem haben wir festgestellt, dass das gesamte Proteinmuster im Liquor zum Zeitpunkt der Diagnose mit dem Krankheitsverlauf in den folgenden Jahren zusammenhängt. Diese Erkenntnisse bringen uns insgesamt einer präziseren Diagnose und einer individuelleren Behandlungsstrategie schon zu Krankheitsbeginn näher.“

Ein Weg zur effizienten Entdeckung von Biomarkern in der Neurologie

Matthias Mann sieht ein noch größeres Potenzial: „Proteine steuern fast alle biologischen Prozesse im Körper und sind seit langem die wichtigste Gruppe diagnostischer Marker. Dennoch stehen wir hier wahrscheinlich erst am Anfang. Mit der hier etablierten Methodik können wir nun das Proteom im Liquor vieler Patienten mit einer bisher unerreichten Anzahl von Proteinen analysieren. Dieser technologische Fortschritt verändert die Art und Weise, wie wir nach Biomarkern suchen sollten. Umfassende Proteomanalysen großer Patientengruppen versprechen den effizientesten Weg zu neuen und besseren Biomarkern. Über die Multiple Sklerose hinaus eröffnet dieser Ansatz Perspektiven für viele andere Erkrankungen des ZNS – von Alzheimer und Parkinson bis hin zu Hirntumoren und anderen neurologischen Erkrankungen.“

Glossar

Biomarker: ist ein messbarer Wert im Körper, wie zum Beispiel ein Protein im Blut oder Liquor, der Aufschluss über den Gesundheitszustand gibt. In der Krankheitsdiagnose hilft er Medizinern, Krankheiten früher zu erkennen, ihre Entwicklung zu verfolgen oder zu überprüfen, ob eine Behandlung wirkt.

Massenspektrometrie: ist eine analytische Technik, die Ionen nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis trennt und misst, um chemische Substanzen oder Moleküle zu identifizieren und zu quantifizieren. Es handelt sich um eine grundlegende Technologie in der Proteomik, die die Identifizierung und Quantifizierung tausender Proteine in komplexen biologischen Proben ermöglicht.

Liquor: ist die klare Flüssigkeit, die das Gehirn und das Rückenmark umgibt und schützt. Er transportiert Nährstoffe und entfernt Abfallstoffe. Bei neurologischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose oder Entzündungen des Zentralnervensystems kann sich der Liquor verändern – zum Beispiel durch erhöhte Entzündungswerte oder spezifische Antikörper (Oligobanden). Deshalb wird er durch eine Rückenmarkspunktion entnommen, um wichtige Hinweise für die Diagnose zu liefern.

Oligobanden: sind bestimmte Proteinmuster die bei der Laboruntersuchung, einer sogenannten Elektrophorese, sichtbar werden. Dabei handelt es sich um Antikörper, die bei Menschen mit MS nachgewiesen werden können. Die Banden deuten darauf hin, dass das Immunsystem im Zentralnervensystem lokal aktiv ist – ein wichtiger Hinweis für die Diagnose von MS, da sie auf eine entzündliche Reaktion im Gehirn oder Rückenmark hindeuten.

Proteinpanel: ist eine Sammlung mehrerer Proteine, die gemeinsam als Biomarker-Muster analysiert werden, um bestimmte Krankheiten zu erkennen, zu überwachen oder den Krankheitsverlauf einzuschätzen. Solche Panels werden häufig in der Diagnostik eingesetzt, um durch simultane Messung verschiedener Proteine aus einer Probe (z.B. Blut oder Plasma) aussagekräftige Befunde zu erhalten.

Proteom: umfasst die Gesamtheit aller Proteine in einem Lebewesen, einem Gewebe oder einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt. Das Proteom ist hoch dynamisch und reagiert auf die

Anforderungen der Zelle, sowie auf Krankheiten oder Umwelteinflüsse.

Proteomik: ist die Erforschung des Proteoms

Originalpublikation:

Jakob M. Bader, Christine Makarov, Sabrina Richter, Maximilian T. Strauss, Friederike Held, Maria Wahle, Michael Baggio Lorenz, Lara Pöschl, Patricia Skowronek, Marvin Thielert, Achim Berthele, Wen-Feng Zeng, Constantin Ammar, Isabell Bludau, Benjamin Schubert, Fabian J. Theis, Christiane Gasperi, Bernhard Hemmer, Matthias Mann: Large-scale proteomics across neurological disorders uncovers biomarker panel and targets in multiple sclerosis, Cell, Februar 2026