

Neuer Test ermöglicht die frühzeitige Differenzialdiagnose der Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung ist eine neurodegenerative Erkrankung, die zu den sogenannten Synucleinopathien zählt. Besonders in frühen Stadien war es bislang nicht möglich, zwischen M. Parkinson und der Multisystematrophie (MSA) zu unterscheiden, da beide mit der krankhaften Ablagerung von unlöslichem, fehlgefaltetem α -Synuclein einhergehen und ganz ähnliche Symptome auftreten.

Jetzt ist es erstmals gelungen [1], unterschiedliche Formen des krankhaften α -Synucleins im Liquor nachzuweisen, wodurch die beiden Erkrankungen mit großer Sicherheit voneinander abgegrenzt werden können. Perspektivisch ermöglicht diese Erkenntnis die Möglichkeit, sehr früh im Krankheitsverlauf eine Therapie einzuleiten.

Synucleinopathien sind neurodegenerative Erkrankungen. Hierzu zählen neben der Parkinson-Erkrankung auch seltenere Erkrankungen wie die Multisystematrophie (MSA). Es handelt sich um chronisch-fortschreitende Leiden. Gemeinsam ist ihnen die zunehmende Degeneration, Fehlfunktion und schließlich der Untergang von Nervenzellen im Gehirn. Folgen sind Störungen der Bewegungskoordination und/oder mentaler Funktionen. Die Symptome der Erkrankungen ähneln sich teilweise sehr, daher wird bei der MSA auch von einem atypischen Parkinson-Syndrom gesprochen. Gerade zu Beginn ist die Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen auf der Basis klinischer Untersuchungen oft schwierig.

[Pressemitteilung zum Download](#)

Die Bezeichnung „Synucleinopathien“ leitet sich von den krankhaften Veränderungen in den Nervenzellen bestimmter Hirnregionen ab. In den Zellen finden sich Verklumpungen (Aggregationen) des Proteins α -Synuclein. Diese Ablagerungen sind zelltoxisch und sie spielen wahrscheinlich pathogenetisch eine wesentliche Rolle, auch wenn ihre genaue Bedeutung noch nicht vollständig aufgeklärt ist. Zur Aggregation kommt es aufgrund einer fehlerhaften Molekülstruktur des α -Synucleins, genauer einer Fehlfaltung, bei der zunächst kleinste Eiweiß-Fasern (Fibrillen) entstehen, die dann weiter zu mikroskopisch sichtbaren Lewy-Körperchen (bei der Parkinson-Krankheit) oder glialen zytoplasmatischen Einschlüssen (bei der MSA) verklumpen. Es sind verschiedene Genmutationen bekannt, die zu dieser molekularen Fehlfaltung führen können, bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten treten die Synucleinopathien jedoch sporadisch auf.

„Das pathologische α -Synuclein ist typischerweise auch im Nervenwasser (Liquor) der Patienten nachweisbar, was zur diagnostischen Unterscheidung von Synucleinopathien und anderen neurodegenerativen Erkrankungen genutzt werden kann“, erklärt Prof. Dr. Günter Höglinger, Erster Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen, einer Schwerpunktgesellschaft der DGN. Für den Nachweis von Protein-Fehlfaltungen im Liquor wird eine biomolekulare Labortechnik, die sogenannte PMCA („Protein misfolding cyclic amplification“) eingesetzt. Bislang konnte in der gängigen Liquordiagnostik nicht zwischen Parkinson und MSA unterschieden werden

In der aktuellen Studie wurde die Technik der PMCA weiterentwickelt bzw. ergänzt. Mit speziellen

Methoden wurden an die α -Synuclein-PMCA weitere biologisch-chemisch-physikalische Untersuchungsschritte angeschlossen. Auf diese Weise gelang es, zwischen Liquorproben von Patienten mit Parkinson und MSA zu unterscheiden. Bei beiden Erkrankungen kommt es zu einer jeweils anderen Art der α -Synuclein-Fehlfaltung, die molekulardiagnostisch erkannt werden kann. Die Sensitivität der angewandten Test-Methode war in der Studie ausgesprochen gut, sie lag bei 95,4%. Die Sensitivität eines Tests sagt aus, wie viele Patienten mit der Erkrankung korrekt identifiziert werden können.

Die Studie wurde im hochrenommierten Journal „Nature“ publiziert und hat aus Sicht des Parkinson-Experten Höglinger einen hohen wissenschaftlichen Stellenwert. „Wir wissen jetzt, dass nicht nur das Vorliegen von α -Synuclein-Fehlfaltungen per se krankheitsauslösend ist, sondern es auch entscheidend ist, wie diese Faltungen aussehen. Kurz gesagt: Nicht nur das ‚Ob‘, auch das ‚Wie‘ spielt eine Rolle.“ Aufgabe der Forschung sei nun, das Ergebnis unabhängig zu reproduzieren, die unterschiedlichen Fehlfaltungen und ihre klinischen Korrelate, d.h. resultierende Erkrankungen, besser zu verstehen und Test-Assays für die klinische Laborroutine zu entwickeln.

„Solche Test-Assays könnten künftig die Differenzialdiagnostik von Synucleinopathien revolutionieren“, erklärt Professor Peter Berlit, Generalsekretär der DGN. „Zum einen besteht dann die Möglichkeit, die Patienten frühzeitig im Krankheitsverlauf zu diagnostizieren, zum anderen können die Test-Assays weitere Forschungsarbeiten erleichtern: Bei zukünftige Studien könnte damit eine exakte Patientenstratifizierung erfolgen, die insbesondere für die Entwicklung und Erprobung zielgerichteter, kausaler Therapien von Bedeutung ist.“

Literatur

[1] Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S et al. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Nature 2020 Feb; 578 (7794): 273-77. doi: 10.1038/s41586-020-1984-7