

Parkinson-Diagnose mittels Hautbiopsie könnte schon Jahre vor der eigentlichen Erkrankung Aufschluss geben

20 Jahre vor einer Parkinson-Diagnose können bereits erste Frühsymptome (Prodromi) auftreten. In einer großen Kohortenstudie [1] waren dies ein gastroösophagealer Reflux, sexuelle Funktionsstörungen und Geschmacks- und Geruchsstörungen.

Pathogenetisch kommt es bei M. Parkinson zu α -Synuclein-Ablagerungen im Gehirn, aber auch in der Haut und in der Schleimhaut des Darms. Mittels modernster Labortechnik wurde α -Synuclein in Hautbiopsien als neuer diagnostischer Biomarker validiert [2]. Die Methode ist für die Untersuchten nur wenig belastend, kann aber ein wertvolles Tool für zukünftige Therapiestudien in der Frühphase der Erkrankung darstellen.

Die Parkinson-Erkrankung ist eine chronische, neurodegenerative Erkrankung. Durch eine zunehmende Fehlfunktion und Untergang von Nervenzellen im zentralen Nervensystem (ZNS) kommt es zu Störungen der Bewegungskoordination, Zittern und fortschreitender Behinderung. Der M. Parkinson gehört zu den sogenannten Synucleinopathien, da es in bestimmten Hirnregionen zu pathologischen Ablagerungen eines Proteins, dem α -Synuclein, kommt. Die α -Synuclein-Zusammenballungen (Aggregationen) in den Nervenzellen entstehen aufgrund einer fehlerhaften molekularen Struktur (räumliche Fehlfaltung) des α -Synuclein - es bilden sich zunächst kleinste Eiweiß-Fasern (Fibrillen, Filamente), die dann verklumpen und zelltoxische Wirkung haben. Es sind verschiedene Genmutationen bekannt, die eine Synucleinopathie verursachen können.

Bei der Parkinson-Erkrankung gibt es Frühsymptome (Prodromi), die bereits 20 Jahre vor der eigentlichen Erkrankung auftreten können. Parkinson-Prodromi finden sich häufig an der Haut, im Magen-Darm-Bereich oder urogenital. Bisherige Studien waren limitiert durch unvollständige zeitliche Angaben, zu kleine Patientengruppen und nicht ausreichende Adjustierung bekannter Störfaktoren. Die Verifizierung des zeitlichen Auftretens bekannter und die Identifizierung neuer Prodromalsymptome ist jedoch wichtig im Hinblick auf deren breiten Einsatz in der klinischen Routine.

Eine Studie [1] ermittelte daher den genauen zeitlichen Beginn gastrointestinaler, urogenitaler und dermatologischer Prodromalsymptome bei 303.693 Parkinson-Erkrankten. Die Betroffenen wurden aus einer großen, landesweiten Kohorte von 1,5 Millionen Personen aus der Datenbank der US-Kriegsveteranen („United States Veterans Affairs healthcare system“) anhand von Diagnoseziffern identifiziert und mit gematchten Kontrollen verglichen. Das zeitliche Auftreten der Prodromi wurde bis zu 20 Jahre vor der Diagnosestellung zurückverfolgt.

Die häufigsten Frühsymptome waren ein gastroösophagealer Reflux, Motilitätsstörungen der Speiseröhre und sexuelle Dysfunktion (17, 16 und 15 Jahre vor der eigentlichen Diagnose). Der geschätzte Beginn der jeweiligen Symptomatik lag $5,5 (\pm 3,4)$ Jahre vor dem Zeitpunkt, zu dem eine Häufung in der Kohorte auffällig wurde. Die frühesten Prodromalsymptome betrafen den Geruchs- und Geschmackssinn (20,9 Jahre vor der Diagnose), den oberen Magen-Darm-Trakt (20,6 Jahre) und die Sexualfunktion (20,1 Jahre). Als weitere Parkinson-Prodromi wurden auch eine Prostatahypertrophie und die Dermatophytose, eine spezielle Hautpilzerkrankung, neu identifiziert.

Eine neuropathologische Studie [2] evaluierte retrospektiv-prospektiv zwei Nachweismethoden von α -Synuklein (der sogenannten Seeding-Aktivität) in Hautbiopsien als diagnostische Biomarker für den M. Parkinson und andere Synukleopathien. Dazu wurden in drei Zentren Gewebeproben aus der Haut und dem Gehirn Verstorbener und Hautbiopsien von lebenden Probanden (jeweils mit Synukleopathien, Nicht-Synucleinopathien und gesunden Kontrollen) gewonnen. Insgesamt 160 autoptische Hautproben von 140 Verstorbenen (85 Männer, mittleres Alter 76,8 Jahre) und 41 Hautbiopsien von lebenden Patientinnen und Patienten (n=14 und 27; mittleres Alter 65,3 Jahre) konnten mittels RT-QuIC („real-time quaking-induced conversion“) und PMCA („protein misfolding cyclic amplification“)-Technologie analysiert werden. Der RT-QuIC-Assay wies dabei eine Sensitivität und eine Spezifität von mindestens 93% auf; der PMCA zeigte mindestens eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 96%. In Abhängigkeit vom Ort der Probeentnahme (Bauchhaut, Nackenhaut, Beine) betrug Sensitivität und Spezifität des RT-QuIC sogar bis zu 95 % und 100%.

„Die ‚Proof-of-Concept‘-Studie liefert den Nachweis und validiert, dass die sogenannte Seeding-Aktivität des α -Synukleins in Hautbiopsien als Biomarker für die klinische Diagnostik geeignet ist“, kommentiert Prof. Daniela Berg, Kiel.

Gefragt nach dem Nutzen einer Frühdiagnose, wenn keine kurative Therapie zur Verfügung steht, antwortet die Expertin: „Es stimmt, dass wir die manifeste Parkinson-Krankheit derzeit nicht heilen können. Für eine Heilung bzw. das Aufhalten des Krankheitsprozesses, müssten wir möglichst vor den ersten motorischen Symptomen versuchen, Synucleinopathien eingreifen. Und dafür müssen wir so früh wie möglich Betroffene zuverlässig identifizieren. Es gibt z.B. Lebensstil-Faktoren, die den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können, wie Sport und Ernährung. Wenn ein Mensch frühzeitig um die Diagnose weiß, kann er durch eine bewusste Lebensweise Einfluss auf den Verlauf nehmen. Hautbiopsien können so dazu beitragen, um neue krankheitsmodifizierende Therapien zu entwickeln.“

Literatur

[1] Scott GD, Lim MM, Drake MG et al. Onset of Skin, Gut, and Genitourinary Prodromal Parkinson's Disease: A Study of 1.5 Million Veterans. *Mov Disord* 2021 Sep; 36 (9): 2094-2103 doi: 10.1002/mds.28636. Epub 2021 May 3.

[2] Wang Z, Becker K, Donadio V et al. Skin α -Synuclein Aggregation Seeding Activity as a Novel Biomarker for Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2020 Sep 28; 78 (1): 1-11 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3311. Online ahead of print.