Neu entwickelter Test zur Früherkennung von Parkinson

**Eine frühzeitige Diagnose von Parkinson anhand von Biomarkern war bislang nicht möglich. Nun hat ein internationales Forscherteam unter Führung des US-amerikanischen Biotech-Unternehmens Amprion einen neu entwickelten Früherkennungstest, der missgefaltete α-Synuclein-Protein-Aggregate in der Rückenmarksflüssigkeit detektieren kann, im Rahmen einer Querschnittsstudie mit 1123 Teilnehmern evaluiert. Der biochemische Test kann Parkinson bei Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität feststellen. Darüber hinaus ist der Test in der Lage, α-Synuclein-Protein-Aggregate in Patienten im Frühstadium der Parkinsonkrankheit noch vor einer Diagnosestellung nachzuweisen. Der Test eröffnet die Chancen für eine frühere und genauere Diagnose der Parkinsonkrankheit.**

Parkinson ist eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen. In Deutschland wird die Zahl der von Parkinson betroffenen Patienten auf 240.000 bis 280.000 geschätzt [1]. In den meisten Fällen tritt die Krankheit im Alter zwischen 50 und 60 Jahren auf. Die Ursache der Parkinsonkrankheit liegt in einer Anreicherung von fehlerhaft gefalteten α-Synuclein-Protein-Molekülen im Gehirn. Dies führt zum Absterben von Gehirnzellen, vor allem von solchen, die den Neurotransmitter Dopamin produzieren. Als Folge davon treten die typischen Krankheitssymptome wie Muskelzittern (Tremor), Muskelstarre (Rigor), Bewegungsarmut (Akinesie), Bewegungsverlangsamung (Bradykinesie) und posturale Instabilität auf, aber auch kognitive Störungen wie Schlaflosigkeit (Insomnie), Teilnahmslosigkeit (Apathie) und Depression. Die Diagnose der Parkinsonkrankheit erfolgt anhand der motorischen Symptome, denn das α-Synuclein-Protein konnte bislang im Gehirn nicht direkt nachgewiesen werden. Damit erfolgt die Diagnosestellung meist erst zu einem Zeitpunkt der Krankheit, wenn die Zerstörung der Dopamin-produzierenden Gehirnzellen bereits fortgeschritten ist. Ein auf Biomarkern basierender Test zur Früherkennung von Parkinson war bislang nicht verfügbar.

Jetzt hat ein Wissenschaftlerteam unter der Führung der Forschungs- und Entwicklungsabteilung der Biotech-Firma Amprion in San Diego (USA) einen Biomarkertest zur Früherkennung von Parkinson entwickelt, und diesen Test in internationaler Zusammenarbeit mit verschiedenen Forschungseinrichtungen evaluiert [2,3]. Der Test (αSyn-SAA, *α-Synuclein Seed Amplification Assay*) nutzt die selbstreplizierende Eigenschaft fehlgefalteter α-Synuclein-Proteine aus, um rekombinante α-Synuclein-Proteine *in vitro* in missgefaltete Aggregate umzuwandeln. Dabei dienen die in biologischen Flüssigkeiten vorkommenden fehlgefalteten α-Synuclein-Proteine als Keime (*seeds*), die in einem zyklischen Prozess aus rekombinanten α-Synuclein-Protein-Molekülen immer mehr missgefaltete α-Synuclein-Proteine produzieren (Abb.). Die Bildung der fehlgefalteten α-Synuclein-Proteine kann mit spezifischen Fluoreszenzfarbstoffen für Protein-Aggregate (z.B. Thioflavin T) verfolgt werden. Der αSyn-SAA-Test zur Früherkennung von Parkinson erlaubt den Nachweis von missgefalteten α-Synuclein-Protein-Aggregaten in der Rückenmarksflüssigkeit von Patienten.

Die Evaluierung des αSyn-SAA-Tests wurde im Rahmen der *Parkinson‘s Progression Markers Initiative* durchgeführt. Ziel der Evaluierungsstudie war die Bestimmung der Diagnostikleistung des αSyn-SAA-Tests und die Überprüfung, ob der Test auch in der Lage ist, zwischen den verschiedenen Subtypen der Parkinson-Erkrankung zu unterscheiden und die Krankheit frühzeitig festzustellen. Insgesamt wurden 1123 Teilnehmer in 33 ambulanten akademischen Neurologiepraxen in 12 Ländern für die Studie rekrutiert. Von diesen Teilnehmern litten 545 an Parkinson, 51 hatten Frühformen der Krankheit mit nicht motorischen Symptomen wie Schlafstörungen oder Geruchsausfällen, 310 waren Träger genetischer Risikofaktoren, ohne jedoch erkrankt zu sein, 54 zeigten typische Parkinson-Symptome, aber ohne Hinweis auf ein Dopamindefizit (Kontrollgruppe 1) und 163 waren gesunde Personen (Kontrollgruppe 2). Die Sensitivität des αSyn-SAA-Tests lag für den Nachweis der Krankheit bei allen 545 Parkinson-Patienten bei 87,7%. Die Empfindlichkeit des Tests variierte jedoch beträchtlich in Abhängigkeit der verschiednen Subtypen der Krankheit. So lag die Sensitivität bei Patienten mit der am häufigsten vorkommenden idiopathischem Parkinsonkrankheit (373 der 545 Parkinson-Probanden) bei 93,3%, bei Patienten mit der *LRRK2*-Genmutation (123 der 545 Parkinson-Probanden) bei 67,5%, bei Patienten mit der *GBA*-Genutation (49 der 545 Parkinson-Probanden) bei 95,9% und bei der Gruppe mit Frühformen von Parkinson (Schlafstörungen/Geruchsausfälle) bei 86,3%. Von den 310 nicht erkrankten *LRRK2*- und *GBA*-Genträgern hatten 25 einen positiven αSyn-SAA-Test (14 von 159 *LRK2*-Genträgern und 11 von 151 *GBA*-Genträgern). Die Spezifität der Tests für die gesunde Kontrollgruppe lag bei 96,3% und für Patienten mit Parkinson-Symptomen ohne Dopamindefizit bei 90,7%. Ein Test mit einer hohen Spezifität ist besonders geeignet für die Bestätigung einer Krankheit im Falle eines positiven Ergebnisses.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der neu entwickelte αSyn-SAA-Test Parkinson in Patienten mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen kann. Auch scheint der Test in der Lage zu sein, die Krankheit im Frühstadium feststellen zu können. Mithilfe des αSyn-SAA-Tests lassen sich zudem die verschiedenen Formen von Parkinson unterscheiden. So scheinen *LRRK2*-Parkinson-Patienten weniger α-Synuclein-Protein-Aggregate in der Rückenmarksflüssigkeit zu haben als *GBA-* oder idiopathische Parkinson-Patienten. Ein Nachteil des Parkinson αSyn-SAA-Verfahrens ist die Entnahme von Rückenmarksflüssigkeit für den Test, da dies eine sehr invasive Prozedur ist. Ob das Verfahren auch mit anderen, weniger invasiv gewonnenen Körpergeweben wie Blut, Haut oder Schleimhaut möglich ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Außerdem sind Longitudinalstudien notwendig, um die prognostische Aussagekraft des αSyn-SAA-Tests zu bestimmen und die Bedeutung der α-Synuclein-Protein-Aggregate für einen progressiven Verlauf der Parkinsonkrankheit zu ermitteln.

[1] Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. (2020) [https://www.parkinson-vereinigung.de/de-krankheit/haefigkeit.html] – [2] L. Concha-Marambio et al., Nat. Protoc. **18**, 1179 (2023). – [3] A. Siderowf et al., Lancet Neurol. 22, 407 (2023).

*PD Dr. Dietmar Steverding, Norwich, England*



**Abb.** Schema der αSyn-SAA-Reaktion. Im ersten Schritt werden rekombinantes α-Synuclein und Rückenmarksflüssigkeit miteinander vermischt und die in der Probe enthaltenen missgefalteten α-Synuclein-Aggregate durch Schütteln in monomere α-Synuclein-Proteine getrennt (Fraktionierung). Dadurch wird die Anzahl der aktiven Keime (*seeds*) in der Probe erhöht. Danach wird der Versuchsansatz in Ruhe bei 37 °C inkubiert. Die missgefalteten α-Synuclein-Proteine treten in Wechselwirkung mit den rekombinanten α-Synuclein-Proteinen (Interaktion) und wandeln diese in missgefaltete Moleküle um (Konversion). Anschließend vereinigen sich die missgefalteten α-Synuclein-Proteine zu Aggregaten (Aggregation). Der nächste Reaktionszyklus startet wieder mit der Zerlegung der α-Synuclein-Protein-Aggregate, wodurch eine größere Anzahl von Keimen erzeugt wird. Es folgen wieder die Schritte Interaktion, Konversion und Aggregation. Durch die mehrfache Wiederholung des Zyklus werden schließlich alle rekombinanten α-Synuclein-Proteine in missgefaltete α-Synuclein-Protein-Aggregate umgewandelt. Die Bildung der α-Synuclein-Protein-Aggregate kann mit dem Fluoreszenzfarbstoffen Thioflavin T in Echtzeit verfolgt werden. [Abb. D. Steverding]